

Member State questionnaire on new genomic techniques to contribute to a Commission study requested by the Council

Fields marked with * are mandatory.

Questionnaire on new genomic techniques to contribute to the study requested by the Council

endorsed in the Joint Working Group of GMO competent authorities on new genomic techniques on 15 January 2020

I n t r o d u c t i o n

With this questionnaire the Commission is collecting contributions from Member States competent authorities to respond to the Council's request[1] for "a study in light of the Court of Justice's judgment in Case C-528/16 regarding the status of novel genomic techniques under Union law" (i.e. Directive 2001/18/EC, Regulation (EC) 1829/2003, Regulation (EC) 1830/2003 and Directive 2009/41/EC). The scope of the study goes beyond new mutagenesis techniques, as there are other new techniques, for which the Council seeks clarification. Therefore, the study covers all new genomic techniques, which have been developed after 2001.

For the purpose of the study, the following definition for new genomic techniques (NGTs) is used: techniques, which are capable to alter the genetic material of an organism and which have emerged or have been developed since 2001[2].

Unless specified otherwise, the term "NGT-products" used in the questionnaire covers plants, animals, micro-organisms and derived food and feed products obtained by NGTs for agri-food, medicinal and industrial applications and for research. GMO competent authorities are invited to seek input from other competent authorities when appropriate.

The questionnaire is meant to provide information primarily, but not exclusively, at national level. Please substantiate your replies with explanations, data and source of information as well as with practical examples, whenever possible. If a reply to a specific question only applies to a specific NGT, please indicate this in the reply. With regard to agri-food applications, replies may include considerations on specific sectors, such as the organic sector.

Please indicate which information should be treated as confidential in order to protect the commercial

interests of a natural or legal person. Personal data, if any, will be protected pursuant to Regulation (EU) 2018 / 1725 [3] .

[1] Council Decision (EU) 2019/1904, OJ L 293 14.11.2019, p. 103-104, <https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2019/1904/oj>

[2] Examples of techniques include: 1) Genome editing techniques such as CRISPR, TALEN, Zinc-finger nucleases, mega nucleases techniques, prime editing etc. These techniques can lead to mutagenesis and some of them also to cisgenesis, intragenesis or transgenesis. 2) Mutagenesis techniques such as oligonucleotide directed mutagenesis (ODM). 3) Epigenetic techniques such RdDM. Conversely, techniques already in use prior to 2001, such as Agrobacterium mediated techniques or gene gun, are not considered NGTs.

[3] Regulation (EU) 2018/1725 of the European Parliament and of the Council of 23 October 2018 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data by the Union institutions, bodies, offices and agencies and on the free movement of such data, and repealing Regulation (EC) No 45/2001 and Decision No 1247/2002/EC, OJ L 295, 21.11.2018, p. 39–98

I n s t r u c t i o n s

Please note that the survey accepts a maximum of 5000 characters (with spaces) per reply field. You might be able to type more than 5000 characters, but then the text will not be accepted when you submit the questionnaire. You will also receive a warning message in red colour below the affected field .

You have the option to upload supporting documentation in the end of each section. You can upload multiple files, up to the size of 1 MB. However, note that any uploaded document cannot substitute your replies, which must still be given in a complete manner within the reply fields allocated for each question .

You can share the link from the invitation email with another colleague if you want to split the filling-out process or contribute from different locations; however, remember that all contributions feed into the same single questionnaire .

You can save the draft questionnaire and edit it before the final submission .

You can find additional information and help here: <https://ec.europa.eu/eusurvey/home/helpparticipants>

Participants have until 30 April 2020 (closure of business) to submit the questionnaire via EUsurvey.

QUESTIONNAIRE

* Which Member State are you representing?

France

A - Implementation and enforcement of the GMO legislation with regard to new genomic techniques

*** 1. Have you been consulted by companies/organisations/research institutes for regulatory advice or another issue on products developed or to be developed by NGTs ?**

- Yes
 No

* Please provide details on the request

Des questions générales ont été reçues sur l'interprétation de l'arrêt de la Cour de Justice de l'Union européenne (CJUE) du 25 juillet 2018 et ses conséquences, notamment par les acteurs du secteur végétal et des associations environnementales.

Des questions de parlementaires ont également été reçues :

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-11461QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-22649QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-26834QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-27072QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-27241QE.htm>

<https://www.senat.fr/basile/visio.do?id=qSEQ181007453&idtable=q351127>

<https://www.senat.fr/basile/visio.do?id=qSEQ190912335&idtable=q351127>

<https://www.senat.fr/basile/visio.do?id=qSEQ190309389&idtable=q351127>

L'AFBV (Association française des biotechnologies végétales), une association qui promeut les biotechnologies, diffuse et fait la promotion de ses analyses sur les nouvelles technologies génomiques.

Points confidentiels:

- Le ministère de la transition écologique et solidaire a été sollicité par mail, en 2016, par le consortium de recherche à but non lucratif « Target Malaria » impliqué dans le développement de méthodes de lutte antivectorielle contre le paludisme.
- Ce consortium se montrait préoccupé par une demande d'interdiction de la recherche sur la technologie du forçage génétique (« gene drive ») émanant d'organisations non gouvernementales, notamment allemandes et canadiennes.

*** 2. Have you taken specific measures (other than inspection) related to the application of the GMO legislation to NGT-products?**

- Yes
 No

* Please describe the measures and, if possible, their effectiveness

a) Rapports du Haut Conseil des Biotechnologies sur les nouvelles techniques d'obtention des plantes (New Plant Breeding Techniques)

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été créé en 2008 pour éclairer la décision publique sur les sujets relatifs aux biotechnologies, notamment sur les organismes génétiquement modifiés. Cette instance indépendante a pour principales missions d'évaluer les risques sur l'environnement et la santé publique que peuvent présenter l'utilisation des biotechnologies et d'analyser les aspects sociétaux des biotechnologies en se prononçant notamment sur les impacts économiques et sociaux relatifs aux OGM. Il est composé d'un comité scientifique (CS), qui évalue les risques de l'utilisation des biotechnologies sur l'environnement et la

santé, et d'un comité économique, éthique et social (CEES), en charge des aspects sociétaux.
Le HCB s'est saisi, en 2015, de la question des nouvelles techniques d'obtention de plantes (NPBT) (cf. éléments complémentaires dans la pièce jointe)

b) Modification des formulaires de déclaration d'utilisation confinée d'OGM

En France, l'autorité compétente pour délivrer les autorisations d'utilisation confinée d'OGM est le ministère en charge de la recherche, après avis du HCB, notamment sur le niveau de confinement à respecter. Dans ce cadre, le HCB a modifié ses formulaires de déclaration d'utilisation confinée d'OGM pour permettre d'identifier de manière plus précise s'il est recouru à des techniques utilisant des nucléases ciblées (« site directed nuclease »).

c) Modification des formulaires de déclaration d'utilisation confinée d'OGM

Le public a été informé de l'arrêt de la CJUE et de la réglementation applicable aux nouvelles techniques génomiques via :

- un communiqué de presse du 26/07/2018 <https://agriculture.gouv.fr/le-gouvernement-salue-la-clarification-de-la-cour-de-justice-de-l-union-europeenne-sur-le-statut-des>
- des pages d'information sur internet <https://agriculture.gouv.fr/ogm-les-nouvelles-technologies-de-selection> (ministère en charge de l'agriculture) et <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/organismes-genetiquement-modifies-ogm-0> (ministère en charge de l'environnement)

Les professionnels ont également été informés de l'arrêt de la CJUE et ses conséquences à travers des échanges au sein d'instances du secteur végétal et avec des organisations professionnelles du secteur végétal.

d) Modification réglementaire prévue

Une modification de la réglementation nationale est prévue concernant le champ d'application de la réglementation OGM, à la suite de la décision rendue par le Conseil d'État le 7 février 2020 sur la mutagenèse et les variétés tolérantes aux herbicides (voir question 24).

* What best practices can you share?

Il est nécessaire de mettre à disposition des chercheurs des formulaires de déclaration des utilisations confinées simples et pratiques pour collecter l'information sur les techniques utilisées dès l'élaboration d'un projet ou son initiation.

Il est nécessaire d'améliorer l'information et la responsabilisation des chercheurs sur la déclaration des techniques utilisées.

* 2 bis. Have you encountered any challenges or limitations, including administrative burden or costs?

- Yes
 No

* Please describe

L'arrêt de la CJUE a permis de clarifier le statut juridique de la plupart des NGT. Toutefois, des incertitudes demeurent concernant le statut juridique de certaines NGT, comme les techniques épigénétiques RdDM, qui n'ont pas fait l'objet d'interprétation au niveau européen, la CJUE n'ayant pas été interrogée sur ces techniques.

Par ailleurs, des difficultés ont été rencontrées concernant l'interprétation de l'arrêt de la CJUE pour des techniques plus anciennes (voir question 24)

* How could these challenges or limitations be overcome?

Une clarification au niveau européen du statut des NGT et produits issus de NGT n'ayant pas fait l'objet d'une interprétation de la CJUE est nécessaire.

* **3. Have you adapted your inspection practices to cover all NGT-products and to ensure the enforcement of traceability requirements?**

- Yes
 No

* Please explain why not

En préalable, les autorités françaises précisent que, en l'absence d'information sur la mutation réalisée, sa détection n'est pas possible dans la plupart des cas. De plus si des individus sauvages ou mutés de la même espèce partagent la même mutation, il sera quasiment impossible de distinguer l'origine de la mutation.

Dans un contexte où aucune autorisation de mise sur le marché dans l'UE n'a été délivrée pour des produits issus de NGT, si les autorités françaises avaient adapté leurs contrôles, ceux-ci auraient eu pour objectif de vérifier l'absence de produits non-autorisés issus de NGTs sur le marché national.

Les pratiques d'inspection n'ont pas été modifiées pour les raisons suivantes :

- S'agissant des produits issus de NGTs qui comporteraient des insertions de gènes incluant des séquences couramment utilisées pour la transgénèse, les méthodes de criblage validées par le LRUE permettront de les détecter. Ces produits peuvent donc être détectés comme les OGM issus de transgénèse dans le cadre des plans de contrôles actuellement en place, sans qu'il soit nécessaire de les adapter. De plus, les autorités françaises ne disposent pas à ce jour d'informations relatives au développement de tels produits dans les pays tiers qui auraient justifié une modification des plans de contrôle.
- S'agissant des autres produits issus de NGT soumis aux obligations de la réglementation OGM, les autorités françaises ne sont pas en mesure de mettre en œuvre des contrôles pour vérifier l'absence de produits non-autorisés issus de ces techniques sur le marché, étant donné qu'aucune méthode de détection n'est disponible pour ces produits. Des explications détaillées sont fournies à la question suivante, en distinguant différents types de produits :
 - o Produits issus de NGTs comportant des insertions de gènes qui ne contiendraient pas les séquences de criblage habituelles et pour lesquelles aucune information préalable ne serait disponible sur les séquences introduites
 - o Produits issus de NGTs qui présentent des mutations sans insertion d'ADN.
- S'agissant des produits issus de NGT correspondant à des techniques épigénétiques, qui n'ont pas fait l'objet d'interprétation au niveau européen sur leur statut juridique, les obligations des États membres en matière d'inspection vis-à-vis des techniques restent à clarifier. De plus, les autorités françaises ne seraient pas en mesure de mettre en œuvre des contrôles pour vérifier l'absence de produits non-autorisés issus de ces techniques sur le marché, aucune méthode de détection n'étant disponible pour ces produits. Des explications détaillées sont fournies à la question suivante.

* 3 bis. Have you encountered challenges or limitations, including administrative burden or costs?

- Yes
 No

* Please describe

Les autorités françaises ont demandé un appui scientifique et technique au laboratoire national de référence pour les OGM de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et de travail (ANSES) sur les méthodes de détection des produits issus des nouvelles techniques de sélection des plantes. Le rapport a été transmis à la Commission en septembre 2018.

Un rapport a été rédigé conjointement par les trois laboratoires nationaux de référence français (LNR) mandatés pour la réalisation des analyses officielles concernant la détection des OGM (ANSES : laboratoire de la santé des végétaux ; GEVES : Laboratoire de biologie moléculaire et de biochimie BioGEVES ; SCL : Laboratoire de Strasbourg), sur saisine du ministère de l'agriculture et de l'alimentation.

Ce rapport a pour objectif :

- d'identifier les techniques actuellement disponibles qui leur permettraient de procéder à la détection, l'identification et la quantification des produits issus de NPBT,
- de tenir compte des exigences en termes d'accréditation et de performance des méthodes d'analyse ainsi que des contraintes telles que le coût et la durée de l'analyse,
- d'indiquer les possibilités et les perspectives de développement de méthodes adaptées et le cas échéant les besoins de mise au point ou de recherche.

Les techniques évaluées sont les suivantes : PCR temps réel, PCR temps réel microfluidique, Génotypage SNP, Séquençage de fragments d'intérêts, Séquençage de génome complet, étude de la méthylation de l'ADN, conformation de la chromatine.

Les conclusions sont les suivantes : s'agissant des cas où les séquences à rechercher sont connues, les techniques actuelles (PCR) et le matériel déjà disponible au sein des laboratoires nationaux de référence (LNR) pourront toujours être utilisés. La performance des méthodes reste toutefois à préciser, en particulier pour les mutations de petite taille, ce qui nécessite des travaux de mise au point par les laboratoires. Comme pour les OGM issus de transgénèse, le coût des analyses sera lié au nombre de cibles à rechercher. Il faut toutefois également bien prendre en compte que la détection d'une mutation ne permet pas d'inférer de manière fiable la nature technologique ou naturelle de celle-ci.

S'agissant des cas où aucune information n'est disponible sur la séquence à rechercher, il n'est pas identifié de technique permettant à ce jour la détection de mutations.

Sur la base de ce rapport, ainsi que de l'avis du Haut conseil des biotechnologies du 2 novembre 2017 sur les nouvelles techniques d'obtention des plantes¹ et du rapport du Centre commun de recherche (JRC) de 2019 sur la détection des denrées alimentaires et aliments pour animaux issus des nouvelles techniques de mutagenèse des plantes², des difficultés ont été identifiées pour la mise en œuvre de contrôles visant à vérifier l'absence de produits non-autorisés issus de NGTs sur le marché national.

Il convient de distinguer différentes situations :

- Produits issus de NGTs comportant des insertions de gènes qui ne contiendraient pas les séquences de criblage habituelles et pour lesquelles aucune information préalable ne serait disponible sur les séquences introduites
- Produits issus de NGT qui présentent des mutations sans insertions d'ADN
- Produits issus de NGT correspondant à des techniques épigénétiques (éléments complémentaires dans le document en pièce jointe)

* How could these challenges or limitations be overcome?

Des pistes sont identifiées pour tenter de surmonter certaines difficultés :

- Pour les produits issus de NGTs qui comporteraient des insertions de gènes qui ne contiendraient pas les séquences de criblage habituelles et pour lesquelles aucune information préalable ne serait disponible sur les séquences introduites

Les travaux engagés par l'Anses sur l'utilisation de techniques de séquençage haut débit pour la détection de séquences exogènes pourraient être poursuivis, afin notamment de tester la méthode sur du matériel végétal. Il est à noter toutefois que d'importants développements sont nécessaires pour espérer pouvoir utiliser cette méthode en routine pour des analyses officielles et qu'il n'y a pas de certitude à ce stade sur cette possibilité.

- Pour les produits issus de NGT qui présentent des mutations sans insertions d'ADN

Une approche multidisciplinaire associant des laboratoires de recherche fondamentale sur la plasticité des génomes, des laboratoires de détection d'OGM ainsi que des spécialistes des technologies de l'information pourrait être entreprise. Celle-ci permettrait la collecte et le traitement d'informations disponibles concernant les potentielles modifications apportées aux génomes de manière à les traduire en outils moléculaires permettant de détecter ces modifications. Cette approche ne permettrait pas de déterminer si les modifications sont apparues naturellement ou si celles-ci ont été obtenues par NGT. Cependant en dressant un profil sur un ensemble de positions du génome, il serait possible d'évaluer une probabilité d'apparition naturelle d'un profil donné.

L'Anses souhaite rassembler des équipes de recherche autour de cette approche, cependant de telles recherches nécessitent un financement important par exemple via un appel à manifestation d'intérêt. Par ailleurs, afin de compléter les informations disponibles sur les produits issus de NGT mis sur le marché ou développés dans le monde, la Commission pourrait engager des discussions avec des pays tiers afin de préciser les conditions dans lesquelles les données nécessaires à la détection de ces produits pourraient être transmises aux autorités européennes. En effet, certains pays tiers ont mis en place une procédure visant à soumettre les produits issus des nouvelles techniques à un examen préalable sur la base d'un dossier, avant de se prononcer sur leur statut juridique. Ainsi, même pour les produits qui ne sont pas réglementés, des données sont disponibles auprès des autorités de ces pays.

Pour les produits non déclarés ou pour lesquels aucune information n'est fournie sur la modification génétique, aucune solution n'est identifiée pour permettre leur détection et donc la mise en place de contrôles.

- Pour les produits issus de NGT correspondant à des techniques épigénétiques
Une clarification du statut juridique au niveau européen est nécessaire.

*** 4. Do you have experience or information on traceability strategies, which could be used for tracing NGT-products?**

- Yes
 No

*** 4 bis. Have you encountered any challenges or limitations, including administrative burden or costs?**

- Yes
 No

*** Please describe**

La réglementation actuelle relative aux OGM (directive 2001/18/CE ou règlement (CE) n° 1829/2003) conditionne la délivrance des autorisations à la fourniture des méthodes analytiques. Les produits issus de NGT qui seraient autorisés à l'avenir au niveau européen devraient logiquement répondre à cette obligation qui permet aux autorités compétentes de disposer des outils analytiques nécessaires aux contrôles.

Dès lors que de telles méthodes de détection seront disponibles (voire validées au niveau européen), aucune difficulté particulière n'a été identifiée pour la mise en œuvre de la traçabilité des produits issus de NGT, les contrôles analytiques permettant de vérifier les informations données au titre de la traçabilité documentaire.

Toutefois, comme mentionné à la question 3, il reste à préciser dans quelle mesure il sera possible ou non de disposer d'une méthode de détection, utilisable pour des contrôles en routine, pour des mutations selon les critères actuels, s'agissant notamment du critère de spécificité qui doit permettre de faire la distinction entre le produit faisant l'objet de la demande d'autorisation et tout autre produit mis sur le marché.

Dans le cas où une méthode de détection ne serait pas disponible, le produit ne pourrait alors pas être autorisé à la mise sur le marché en l'état actuel de la réglementation, la fourniture d'une méthode de détection étant une des conditions de délivrance de l'autorisation.

En revanche, le contrôle et la traçabilité des produits non-autorisés issus de NGT poseraient problème. Les difficultés et pistes possibles sont précisées à la question 3. Pour certaines situations, aucune solution n'est identifiée.

Pour ces produits issus de NGT pour lesquels aucune stratégie analytique ne serait disponible à court terme ou moyen terme, la mise en place de la traçabilité documentaire ne permettrait pas de pallier entièrement à l'absence d'outils analytiques.

En effet, au niveau mondial, les approches concernant le statut des produits issus des NGT diffèrent selon les pays, pouvant conduire à s'interroger sur la véracité de l'information concernant la nature exacte du produit, notamment en cas d'importations, sans qu'il soit possible de vérifier cela au travers d'une analyse.

Cette situation serait inédite : dans le cas de l'étiquetage dit « de production » prévu par le Règlement CE /1829/2003, l'information quant à la nature des produits très transformés, pour lesquels une analyse n'est pas possible, ne repose en aval que sur la traçabilité documentaire mais il demeure possible de réaliser des analyses en amont de la filière ou, lorsque les produits sont importés, de se faire communiquer les résultats d'analyses réalisées sur les graines, avant transformation.

La mise en place de stratégies de contrôle qui reposeraient uniquement sur de la traçabilité documentaire pourrait conduire à des distorsions de concurrence entre, d'une part, les producteurs européens utilisant les NGT pour lesquels il serait possible de vérifier la bonne mise en place de la traçabilité documentaire et, d'autre part, les producteurs de pays tiers utilisant les NGT pour lesquels les autorités de contrôles se verraient contraintes d'accepter des attestations fournies à l'importation sans aucun moyen de s'assurer de leur validité.

* How could these challenges or limitations be overcome?

La mise en œuvre d'un important programme de recherche au niveau européen pourrait permettre de progresser sur la question de la traçabilité des NGTs.

Ces recherches pourraient inclure les pistes suivantes afin d'explorer leur apport possible à la traçabilité :

- Les travaux de recherches sur les caractéristiques des techniques pouvant apporter des informations sur les modifications génétiques des produits.
- Les modifications obtenues par les techniques d'édition du génome peuvent présenter des caractéristiques différentes de celles générées par le biais d'agents mutagènes ou qui se produisent naturellement dans la nature. En effet, elles peuvent toucher des régions du génome qui ne subissent normalement pas de mutations, ou se produisent sur tout ou partie des copies du gène. (...)
- Les outils utilisés dans la lutte contre la contrefaçon

Lors du Comité européen de Dialogue Civil « Crops seeds » du 6 mars 2020, les représentants d'Europol ont fait une présentation de l'opération « OPSON semences, plantes et droits de propriété intellectuelle », orienté sur la lutte contre les contrefaçons. Ce programme organise la collecte et les échanges d'informations entre les services nationaux chargés de la lutte contre les fraudes. 1500 institutions en

réseaux peuvent rebondir à la moindre alerte, dont les services de la DG Santé chargés des semences. En réponse à une question sur l'identification des contrefaçons de produits issus de NGTs qui sont souvent présentées comme ne pouvant pas être distingués de produits non contrefaits et issus de procédés traditionnels de sélection, les représentants d'Europol ont déclaré n'avoir encore jamais eu besoin de faire d'analyse ADN. La documentation, la surveillance d'internet et du darknet ont à ce stade toujours suffi. Il n'est donc pas impossible selon Europol d'identifier et de distinguer des nouveaux OGM qui n'auraient pas été déclarés ni tracés en tant que tels. Europol n'exclut cependant pas l'éventualité de faire appel, à l'avenir, à des analyses ADN.

- Les protocoles d'identification de l'Union pour la protection des obtentions végétales

L'Union pour la protection des obtentions végétale (UPOV) a mis en place des protocoles d'identification et de distinction des variétés végétales par des marqueurs moléculaires. L'office communautaire des variétés végétales est très impliqué dans ces travaux .

- L'approche dite « matricielle »

Cette approche, mise en avant par différentes publications scientifiques pour la détection d'OGM transgéniques inconnus ou de produits issus de NGT, consisterait à associer des approches documentaires apportant des faisceaux convergents de preuves, présomptions et connaissances indirectes et des approches analytiques. Les bases de données et outils d'aide à la décision pourraient assister l'analyste dans un travail de routine préalablement formalisé par la recherche.

D'une manière générale, s'il est vrai que des méthodes de détection ne sont aujourd'hui pas disponibles pour l'ensemble des NGTs, les autorités françaises estiment que cela ne doit pas empêcher de mettre en œuvre une réglementation de ces nouvelles techniques.

(voir éléments complémentaires en pièce jointe)

*** 5. What other experience can you share on the application of the GMO legislation, including experimental releases (such as field trials and clinical trials), concerning NGT-products in the:**

- Agri-food sector?**
- Industrial sector?**
- Medicinal sector?**

Agri-food sector

Les autorités françaises ne disposent pas d'informations laissant supposer que des plantes issues de nouvelles techniques de mutagenèse auraient fait l'objet d'essais au champ en France. Aucune demande concernant la mise en place de tels essais n'a été transmise aux autorités françaises.

Enfin, l'Institut britannique Rothamsted conduit un essai de camelines génétiquement modifiées sur le territoire anglais (Référence B/GB/18/01). Parmi les lignées testées, deux ont été génétiquement modifiées via CRISPR/Cas, et les autres lignées ont été obtenues par transgénèse. Les plants modifiés via CRISPR /Cas ont été mis au point en France par l'Institut National de la Recherche Agronomique (Inra, désormais Inrae).

Pour mémoire, les autorités françaises avaient indiqué, dans une note du 18 janvier 2019 à la Commission européenne (DG Santé Unité E3), les informations dont elles disposaient sur les produits susceptibles d'être commercialisés dans les pays tiers et les brevets sur ces produits.

Medicinal sector

Les autorités françaises avaient transmis, dans une note du 13 janvier 2020 à la Commission européenne (DG Santé Unité E3), un récapitulatif des dossiers examinés depuis 2013 par le Comité scientifique du Haut Conseil des biotechnologies (HCB) concernant des produits de nouvelles techniques génomiques. 74 projets de recherche ont été identifiés par leur dépôt en France en 7 ans.

Concernant la thérapie génique, un dossier impliquant CRISPR/Cas a été traité en 2019. Il fut clair que le

pétitionnaire voulait partager au maximum les données cliniques et pré-cliniques qu'il avait collectées. Dans le domaine clinique, la modification est un mélange alors que pour les approches ex-vivo, il n'y a pas de sélection clonale des cellules modifiées. Cela peut influencer sur la détectabilité de la modification.

*** 6. Have plant varieties obtained by NGTs been registered in national catalogues?**

- Yes
 No

*** 7. Do you require specific information in national catalogue when registering plant varieties obtained by NGTs?**

- Yes
 No

*** Please specify**

Les déposants de variétés pour l'inscription au catalogue français doivent déclarer si la variété relève de la réglementation relative aux OGM sur le formulaire administratif qui doit être complété pour chaque variété candidate à l'inscription. Les variétés issues des nouvelles techniques de mutagenèse doivent ainsi être déclarées comme relevant de la réglementation relative aux OGM.

Dans ce cas, il est demandé au déposant de fournir l'autorisation de mise sur le marché obtenue au titre de la réglementation OGM.

Par ailleurs, le plan « Semences et plants pour une agriculture durable » du ministère chargé de l'agriculture (<http://agriculture.gouv.fr/plan-semences-et-plants-pour-une-agriculture-durable>) comprend une action relative à l'information sur les modes d'obtention des variétés, en lien avec la question des NBT (New breeding techniques). Dans ce cadre, une typologie des modes de production et de reproduction des variétés a été établie par le Comité technique permanent de la sélection (CTPS). Les formulaires de demande d'inscription au catalogue français sont modifiés progressivement pour intégrer des questions sur les sources de variabilité utilisées dans le processus de création variétale. La typologie des sources de variabilité n'est pas spécifique aux NGT mais inclut la mutagenèse dirigée. La déclaration des techniques utilisées par les déposants est volontaire. Elle est mise en place pour une période probatoire de deux ans. À titre d'exemple, le formulaire technique relatif à la tomate intègre désormais des questions sur les sources de variabilité utilisées dans le processus de création variétale (point 4.3 du formulaire accessible au lien suivant : <https://cat.geves.info/document/FORMTECHDHSTOMATE/98>).

Il pourrait être utile d'étendre au niveau européen le dispositif de déclaration volontaire des méthodes d'obtention des variétés mis en place en France.

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

db23f55a-7662-4e13-89ec-e181c4bbef54/0326_NAF_Questionnaire_NGT_V06.docx

B - Information on research and innovation

*** 8. Have you supported with national funding programmes NGT-related research projects/programs (ongoing or finalised in the last 5 years), including on identification or traceability?**

- Yes
 No

* Please provide an overview of the project/program including title of project, a brief summary with scope and objectives, the amount of national funding received and possibly specify if the receiving entity is public or private

Les projets de recherche en biologie et en santé utilisant les NGT sont éligibles pour les appels à projets nationaux. Il n'y a pas d'appels à projets spécifique ni de ligne dédiée à ces technologies. Bien sûr, cette éligibilité est conditionnée par le respect des réglementations en vigueur, notamment telles que définies dans la nouvelle loi de BioEthique.

- a) Projet GENIUS (Genome ENgineering Improvement for Useful plants of a Sustainable agriculture)
- b) Travaux en cours et à venir de l'ANSES
- c) Projets financés par l'Agence nationale de la recherche
- d) Etat des lieux des développements en cours de l'édition génomique dans le domaine de la santé
- e) Stratégie de l'INRAE en matière d'utilisation du génome végétal (voir éléments complémentaires en pièce jointe)

* 8 bis. Please highlight the potential challenges encountered when supporting/funding NGT-related research and any consequences from these challenges.

La réalisation d'essais au champ sur des plantes issues de NGT dans un contexte où elles sont soumises à la réglementation relative aux OGM est difficile en France. En effet, les essais au champ d'OGM, y compris ceux mis en place à des fins de recherche par des instituts publics, ont fait l'objet de destructions quasi-systématiques.

*** 9. How do you see NGT-related research evolving?**

Un système de traçabilité papier pourrait être mis en place dès le début des recherches, ce qui permettrait de documenter les événements NGT au fur et à mesure des recherches. Une telle approche pourrait reposer sur le développement de formulaires simplifiés et plus ciblés. Ces nouveaux formulaires de déclaration permettraient de savoir combien de laboratoires développent de nouvelles applications des NGT alors qu'il n'existe actuellement que des déclarations de pratiques de laboratoire. Le nombre croissant de nouvelles techniques (édition, édition de bases, « prime » édition, ...) conduit à rendre réellement difficile leur détection.

S'agissant plus particulièrement de la recherche sur les plantes :

- Recherche publique.

L'INRAE a publié en novembre 2018 une stratégie en matière d'utilisation de l'édition du génome végétal dans le cadre de ses recherches, qui s'articule autour des 6 principes détaillés à la question 8.

Lien internet : <https://www.inrae.fr/actualites/strategie-dutilisation-technologies-edition-du-genome-vegetal>

- Recherche privée

Dans la situation actuelle, le statut réglementaire des plantes issues de NGTs rend difficilement possibles les recherches nécessitant la mise en place d'essais au champ en France. Du fait de ce statut réglementaire et de ses conséquences, les entreprises intéressées par l'utilisation des NGTs pour le développement de nouvelles variétés pourraient privilégier la concentration de leurs efforts de recherche en dehors de France.

* **10. Have you identified any NGT-related research needs from private or public entities?**

- Yes
 No

* Please specify which needs and how they could be addressed

Les technologies d'édition du génome sont aujourd'hui des outils de connaissance incontournables pour tous les secteurs de recherche sur le vivant, pour les recherches très fondamentales, les recherches sur des thématiques de santé, ou pour caractériser la variabilité génétique végétale et déchiffrer les fonctions des gènes et leurs régulations. Ces nouvelles technologies permettent d'explorer la variabilité génétique et d'étudier la fonction, la régulation et l'évolution des gènes, essentielles à l'amélioration des connaissances et à la compréhension du vivant. Elles contribuent à l'émergence de nouveaux fronts de science, que la recherche publique doit soutenir.

Explorer les bénéfices potentiels des technologies d'édition des génomes en amélioration des plantes mais également analyser leurs limites et caractériser les risques éventuels sanitaires, environnementaux ou socio-économiques des produits dérivés et des modes d'utilisation de ces produits, relève des missions de la recherche publique et de sa responsabilité sociétale. Il serait inconséquent de démunir la France d'une capacité d'expertise, indispensable à toute action publique sur les plans politique, réglementaire, économique et environnemental.

En ce qui concerne la Santé, les essais sont en cours pour tenter d'en évaluer le bénéfice, dans des applications sans transfert à la descendance, par des transferts de cellules essentiellement. Il est important de pouvoir maintenir une évaluation efficace, à tous niveaux dont l'aspect éthique, de ces nouvelles technologies et des potentiels bénéfiques qu'elles pourraient apporter au citoyen. La thérapie anticancéreuse est une des cibles majeures actuellement par l'usage des CAR- T Cells, la thérapie cellulaire ou génique est une option intéressante en particulier pour les maladies rares.

Besoins en assistance des politiques publiques.

Les nouvelles techniques de mutagenèse sont désormais soumises aux obligations de la réglementation OGM : évaluation des risques pour la santé et l'environnement, autorisation des produits, traçabilité, étiquetage, surveillance. Par ailleurs, associées aux connaissances précises des génomes, le potentiel de ces technologies en termes d'innovation est important.

Il importe que l'UE, tout en assurant un haut niveau de sécurité par la mise en œuvre des obligations réglementaires, ait une approche duale permettant de se construire une expertise publique impartiale sur les bénéfices et les risques inhérents à ces technologies.

(voir éléments complémentaires en pièce jointe)

Besoins pour l'innovation

La recherche est également nécessaire pour maintenir une compétitivité dans le domaine de la recherche génomique et permettre des innovations en agriculture, maintenir les chercheurs en France, éviter une fuite des cerveaux et conserver une souveraineté et une autonomie suffisante dans ce secteur, notamment en matière de brevets. En effet, à ce jour les brevets sur ces technologies sont détenus majoritairement par des

sociétés et institutions américaines. Les brevets sur les applications potentielles sont principalement déposés par des organismes chinois.

Cas des végétaux utilisés en agriculture.
(voir éléments complémentaires en pièce jointe)

*** 11. Could NGT-related research bring opportunities/benefits to science, to society and to the agri-food, medicinal or industrial sector?**

- Yes
 No

* Please provide concrete examples/data

De manière générale, la recherche publique permet la construction d'une capacité d'expertise publique au service des pouvoirs publics. Elle permet d'explorer les bénéfices potentiels des technologies d'édition du génome mais également d'analyser leurs limites et de caractériser les risques sanitaires, environnementaux ou socio-économiques éventuels des produits dérivés et résultant des modes d'utilisation de ces produits. Une telle capacité d'expertise est indispensable à toute action publique sur les plans politique, réglementaire, économique et environnemental.

Secteur végétal.

Dans le secteur végétal, les bénéfices et opportunités que la recherche sur les NGT peut apporter sont les suivants :

- Acquisition de connaissances sur les génomes, nécessaires à la sélection variétale

(voir éléments complémentaires en pièce jointe)

- Innovation et compétitivité du secteur semencier

La recherche est un levier important pour la capacité d'innovation du secteur semencier et sa compétitivité. Les entreprises françaises de sélection variétale investissent ainsi en moyenne 13 % de leur chiffre d'affaires en recherche et développement.

(voir éléments complémentaires en pièce jointe)

- Développement de produits répondant aux besoins de certaines filières, aux attentes de la société ou aux objectifs de politiques publiques

Les recherches sur les NGT peuvent permettre de développer des produits dans un objectif de bien commun, pour des usages et des systèmes de production s'inscrivant dans une logique de durabilité environnementale, économique et sociale, par exemple en vue de la réduction de l'usage des pesticides de synthèse ou de l'adaptation au changement climatique (cf questions 16 et 17).

- Développement de technologies non brevetées en Europe

Dans un contexte où les NGT font l'objet de brevets dans des pays tiers, le développement par la recherche publique européenne de techniques d'édition du génome non couvertes par des brevets, ou brevetées dans des conditions garantissant un accès facilité, permettrait aux opérateurs européens d'acquérir une liberté d'opérer.

Secteur animal.

Dans le secteur animal, l'académie vétérinaire de France, dans son avis relatif à la production de modifications ciblées dans le génome des animaux domestiques adopté le 20 juin 2019, se prononce en faveur des recherches faisant usage des technologies modernes d'ingénierie du génome, d'un cadre réglementaire adapté et d'un examen au cas par cas des projets relatifs à la production ou l'importation d'animaux domestiques dont le génome aura été modifié par réécriture de certains segments d'ADN, prenant en compte l'acceptabilité par la société. L'avis est accessible au lien suivant : <https://www.academie-agriculture.fr/actualites/agriculture-alimentation-environnement/lacademie-veterinaire-de-france-rendu-un-avis>.

Le comité consultatif commun d'éthique de l'INRAE, l'Ifremer et le CIRAD, portant sur la modification génétique des animaux à l'épreuve de l'édition du génome du 8 juillet 2019 et l'académie d'agriculture de France, dans son avis sur la réécriture du génome, éthique et confiance, adopté le 8 janvier 2020, se sont également publiquement prononcés sur l'utilisation des techniques de modification du génome. Ces avis sont présentés de manière plus approfondie à la question 15.
(voir éléments complémentaires en pièce jointe)

Secteur médical.

Le développement de techniques de modification du génome, notamment la technique CrisprCas9, présente un potentiel certain, notamment pour la recherche fondamentale, et constitue un espoir pour mieux comprendre le rôle des gènes, le développement de certaines pathologies et pour améliorer la santé humaine (ex : utilisation en thérapie génique chez l'homme).
(voir éléments complémentaires en pièce jointe)

*** 12. Could NGT-related research bring challenges/concerns to science, to society and to the agri-food, medicinal or industrial sector?**

- Yes
 No

* Please provide concrete examples/data

Dans le secteur végétal, les défis et préoccupations liés à la recherche sur les NGT sont les suivants :

- L'acceptabilité sociétale

Dans la recherche publique, la question de l'acceptabilité des recherches sur les NGT est prise en compte dans la stratégie de l'INRAE. Cette stratégie prévoit ainsi que les caractères et les espèces cibles faisant l'objet des recherches seront choisis dans un objectif de bien commun, pour des usages et des systèmes de production s'inscrivant dans une logique de durabilité environnementale, économique et sociale, par exemple en vue de la réduction des pesticides de synthèse ou de l'adaptation au changement climatique. Pour la mise en place d'expérimentations en plein champ, la stratégie de l'INRAE prévoit que la nécessité de ces essais doit être justifiée et que l'opportunité d'utiliser les technologies d'édition des génomes par rapport aux méthodes alternatives soit évaluée ainsi que la contribution potentielle des innovations variétales envisagées à la transition agro-écologique.

Pour les professionnels du secteur semencier souhaitant utiliser les NGT, l'acceptation sociétale est considérée comme le principal défi.

- La destruction des essais au champ

En France, les essais en plein champ sur les OGM, que ce soit dans le cadre de recherche publique ou de recherche privée, ont fait l'objet de destructions quasi-systématiques. Ces actions s'inscrivant dans le cadre de mouvements de désobéissance civile, aucune solution permettant de protéger efficacement les essais n'a été trouvée.

Dès lors qu'elle nécessite la mise en place d'essais en plein champ, la recherche sur des plantes soumises à la réglementation sur les OGM peut difficilement être menée à bien en France. Cette situation sera probablement identique pour les produits issus des NGTs qui relèvent de la réglementation sur les OGM.

- La délocalisation de la recherche

Les contraintes liées à la réglementation OGM et la destruction des essais au champ risque de conduire à un transfert à l'étranger de la recherche privée sur les NGT (voir aussi questions 20 et 22).

- Les effets sur les systèmes de culture

L'utilisation des produits issus de ces techniques peut aller à l'encontre de la diversification des cultures, de rotations plus longues, de résilience des systèmes, etc. Parmi les formes d'agriculture alternatives aujourd'hui mises en avant par les politiques publiques, certaines n'autorisent pas ou ne souhaitent pas des variétés issues de ces nouvelles techniques (cf questions 20 et 21).

Dans le domaine de la sélection animale, l'Académie d'agriculture de France, dans son avis sur la réécriture du génome, éthique et confiance, adopté le 8 janvier 2020, précise que l'utilisation de ces techniques peut avoir des conséquences sur la régulation des gènes. Quand les animaux sont identifiés et tracés, un suivi des descendants est alors possible. Pour d'autres espèces, comme chez les poissons, une dissémination dans le milieu naturel ne peut pas être totalement exclue.

En outre, le comité consultatif commun d'éthique de l'INRAE, de l'Ifremer et du CIRAD, dans son avis portant sur la modification génétique des animaux à l'épreuve de l'édition du génome du 8 juillet 2019, ajoute qu'il convient de s'interroger sur l'application de ces connaissances et de ces méthodes pour améliorer le bien-être animal et la productivité des animaux.

Enfin, les trois avis, de l'Académie d'agriculture de France, de l'académie vétérinaire et du comité consultatif commun d'éthique de l'INRAE, de l'Ifremer et du CIRAD cités à la question 15 se rejoignent sur l'importance d'une adhésion par la société de l'application de ces techniques. Pour ce faire, la communauté scientifique a un rôle à jouer en matière de pédagogie sur les enjeux scientifiques et les solutions que les techniques d'édition du génome peuvent apporter à l'agriculture et aux consommateurs.

Dans le domaine de la lutte anti-vectorielle, l'application de la technique du « forçage génétique », pourrait également présenter des conséquences non maîtrisées et favoriser, à l'inverse de l'objectif visé, l'émergence de nouveaux vecteurs plus dangereux.

Secteur médical

Au-delà des enjeux éthiques (cf. question n° 15), des préoccupations concernant la sécurité des techniques d'édition du génome humain sont soulevées du fait de risques sur l'expression d'autres gènes et de risques de mutations génétiques hors cible selon les techniques employées.

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

4d46f442-6a41-40e8-9841-23b353e71a94/0326_NAF_Questionnaire_NGT_V06.docx

C - Information on public dialogues and national surveys

* 13. Have you or other institutions/bodies/entities organised national dialogues concerning NGTs?

- Yes
 No

* Please describe briefly the content, methodology and conclusions

- a) Travaux du Comité consultatif national d'éthique (CCNE), en lien avec les Espaces de réflexion éthique régionaux
- b) Travaux du Haut Conseil des Biotechnologies sur les NPBT (2016-2017).
- c) Travaux nationaux sur l'utilisation de moustiques modifiés par les biotechnologies pour la lutte antivectorielle (2017-2018)
- d) Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) sur les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies (2017)
- e) Séminaire organisé dans le cadre du programme Risk'OGM du Ministère en charge de l'écologie (2016)
- f) Travaux du Groupement national interprofessionnel des semences et plants (GNIS) (voir éléments complémentaires en pièce jointe)

* **14. Have you or other institutions/bodies/entities organised national surveys, which assessed public opinion on NGTs?**

- Yes
- No

* Please describe briefly the content, methodology and conclusions

Les autorités françaises n'ont connaissance que d'un seul sondage mené à l'échelle nationale. Il s'agit d'un sondage mené par l'Institut français d'opinion publique (IFOP), pour le compte de l'association Alliance VITA (association « pro-life », favorable notamment à un moratoire sur les recherches fondamentales sur les cellules germinales), intitulé « Les Français et la technique du CRISPR – Cas9 ». Il ne traite que des applications de CRISPR-cas9 en termes de génie génétique. Réalisé début 2016, il a porté sur un échantillon de 1000 personnes. Le rapport est disponible à l'adresse suivante : https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2018/03/3394-1-study_file.pdf

Ses principales conclusions sont que :

- La technique de génie génétique CRISPR-Cas9 est très faiblement connue dans l'opinion : seuls 9% des Français déclarent ainsi en avoir déjà entendu parler (dont 3% affirmant voir de quoi il s'agit) ;
- Une fois expliquée et présentée aux interviewés, cette technique génétique suscite des jugements très polarisés et contrastés : 76% des Français seraient ainsi favorables à l'utilisation de CRISPR-Cas9 sur des adultes ou des enfants souffrant d'une maladie d'origine génétique dans le cadre d'une thérapie génique, mais à l'inverse, exactement la même proportion (76%) seraient opposés (dont 40% très opposés) au recours à cette technique pour modifier génétiquement in vitro des embryons humains.
- 67% des interviewés se déclarent inquiets face à l'accélération de l'intervention des scientifiques sur le génome humain et environ la même proportion (68%) serait favorable à ce que la France demande un encadrement international de cette pratique de modification du génome humain.

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

51052e85-7cbd-4c6f-89ed-c435acc55d4/0326_Questionnaire_NGT_Compilation_partie2_V06.docx

D Information on ethical aspects

*** 15. Have any national bodies or expert groups discussed or issued opinion on the ethical aspects of NGTs?**

- Yes
 No

* Please describe briefly the content, methodology and conclusions

Les résumés des sources mentionnées dans cette partie sont fournis en annexe 2 lorsqu'ils existent.

a) Comité national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, INSERM, INRAE
Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) a rendu publique le 2 mars 2020 un avis adopté le 19 septembre 2019 sur l'enjeu éthique des modifications ciblées du génome. Il est disponible à l'adresse suivante : https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis_133_-_ad_final.pdf

b) Déclaration commune des comités d'éthique français, allemand et anglais
A la suite de leurs réflexions respectives, les comités d'éthique français, anglais, et allemands ont pris l'initiative d'une déclaration commune publiée le 3 mars 2020 dans le journal Nature (https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/declaration_commune.pdf) Elle est reprise en intégralité en annexe.

c) Avis du comité consultatif commun d'éthique INRAE-Cirad-Ifremer-IRD
Le Comité consultatif commun d'éthique de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (Inrae), du Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad), de l'Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (Ifremer) et de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) examine les questions éthiques que peuvent soulever les recherches, en France et à l'étranger, dans les domaines de l'alimentation, l'agriculture, la mer, l'environnement et le développement durable, en particulier, celles qui intéressent les relations entre sciences et société.

Ses deux derniers avis rendus portent les questions éthiques et politiques posées par l'édition du génome des végétaux d'une part, et des animaux d'autre part.

(voir compléments en pièce jointe)

d) Note du Comité d'éthique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) sur CRISPR-Cas9 (2016)
Le comité d'éthique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) a publié en février 2016 une note concernant les questions éthiques liées au développement de la technologie CRISPR-Cas9. Cette note porte spécifiquement sur les applications médicales de cette technologie.

(voir compléments en pièce jointe)

e) Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) sur les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies (2017)

(voir compléments en pièce jointe)

f) Association ARRIGE

(voir compléments en pièce jointe)

g) Rapport du Haut Conseil des Biotechnologies sur l'éthique

Le Haut conseil des Biotechnologies (HCB), et en particulier son comité économique, éthique et social (CEES) est l'un des principaux organes dédiés à la discussion des sujets éthiques ayant trait aux biotechnologies.

(voir compléments en pièce jointe)

h) Avis de l'Académie d'Agriculture de France du 8 janvier 2020 « Réécriture du génome, éthique et confiance »

(voir compléments en pièce jointe)

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

f5710674-d4df-4f34-98af-b005a2c3c3d4/0326_Questionnaire_NGT_Compilation_partie2_V06.docx

E - Information on opportunities and benefits from the use of NGTs and NGT-products

*** 16. Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to the agri-food, medicinal or industrial sector?**

- Yes
 No

* Please provide concrete examples/data

Aspects agricoles

- Développement de nouveaux traits, variétés et produits

Les NGTs pourraient, par le développement de nouveaux traits, variétés et produits, contribuer à optimiser ou améliorer les pratiques agronomiques actuelles, et contribuer à l'adaptation au changement climatique ou à la sécurité alimentaire. Ces potentiels avantages étaient déjà avancés pour les OGM issus de transgénèse.

- Réduire les délais et les coûts de sélection variétale

(voir compléments en pièce jointe)

- Élargir la sélection variétale à de nouveaux traits et à de nouveaux gènes d'intérêt

(voir compléments en pièce jointe)

- Proposer des variétés permettant de répondre aux besoins de l'agriculture

(voir compléments en pièce jointe)

- Faciliter la création de variétés adaptées aux besoins de l'industrie agroalimentaire

(voir compléments en pièce jointe)

- Proposer des variétés permettant de répondre aux attentes des consommateurs

(voir compléments en pièce jointe)

Secteur médical

(voir compléments en pièce jointe)

*** 17. Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, consumers, animal welfare, as well as social and economic benefits, in the short, medium and long term?**

- Yes

No

* Please provide concrete examples/data

En matière agricole.

Les bénéfices potentiels pour la société en général sont notamment :

- Contribuer à une agriculture plus durable

En complément d'autres approches utilisées en amélioration des plantes et en agronomie, les NGT peuvent contribuer au développement de variétés permettant une agriculture plus durable. En effet, la sélection variétale est un levier important pour répondre à cet enjeu et les NGTs constituent un outil parmi d'autres pouvant faciliter et accélérer l'innovation variétale. Les attentes concernent notamment les domaines suivants :

- la santé des végétaux : développement de variétés présentant des résistances plus durables aux bioagresseurs ;
- la réduction d'utilisation de produits phytosanitaires, en lien avec le développement de variétés résistantes aux bioagresseurs ;
- la réduction d'utilisation d'intrants : développement de variétés plus efficaces pour l'utilisation de l'eau et des nutriments ;
- l'adaptation au changement climatique : développement de variétés résistantes aux stress abiotiques, notamment le stress hydrique ;
- l'optimisation et régularité des rendements pour assurer la sécurité alimentaire, réduire les importations et augmenter les exportations de produits agricoles ;
- l'amélioration de la qualité nutritionnelle des aliments.

Des explications plus détaillées et des exemples sont fournis à la question 16.

- Maintenir une diversité des entreprises de sélection variétale

La facilité d'utilisation et le faible coût de développement des NGT les rend accessibles à la recherche publique comme aux entreprises de taille moyenne, ce qui pourrait contribuer à limiter la concentration des entreprises de sélection variétale, à maintenir une diversité des établissements de sélection et donc une diversité plus grande d'espèces où elles sont utilisées et donc de variétés commercialisées (sous réserve des conditions indiquées question 22).

* Under which conditions do you consider this would be the case?

Des inconvénients potentiels de l'utilisation des NGT et produits issus de NGT pour la société ont été identifiés et sont présentés à la question 21.

* **18. Do you see particular opportunities for SMEs on the market access to NGTs?**

- Yes
 No

* Please explain under which conditions

Selon les secteurs, les brevets y ont un poids différent ainsi que l'accès aux ressources génétiques. Ainsi, le microbien ne bénéficie pas d'un système sui generis de protection. Les variétés végétales et les races animales ne sont pas brevetables.

Secteur médical.

Dans ce secteur, des structures peuvent émerger, selon l'intérêt clinique et le coût de développement des produits attendus.

Agriculture : Secteur végétal

Le secteur végétal compte en France 73 entreprises de création variétale, dont la très grande majorité sont des PME et des TPE, mais aussi des coopératives et une multinationale. Des firmes internationales ont installé des laboratoires de recherches en France.

Les opportunités pour le secteur végétal mentionnées à la question 16 sont également valables pour les PME de la création variétale.

En particulier, les NGTs pourraient permettre aux PME d'accéder à la sélection d'espèces orphelines ou à des marchés de niche hautement spécifiques.

Les conditions pour que les PME puissent bénéficier de ces opportunités sont :

- des coûts accessibles et des délais acceptables pour l'autorisation réglementaire des produits ;
- le coût et les conditions d'accès aux licences des procédés biotechnologiques afférents ;
- la sécurité juridique.

(Voir les questions 20 et 23 pour des explications plus détaillées sur ces aspects).

S'agissant des semenciers qui ne pourraient pas ou ne désireraient pas s'investir dans ces techniques, ils pourraient néanmoins en tirer un avantage certain en misant sur des marchés en développement dits « naturels » et « biologiques » ainsi qu'en communiquant sur le fait que leurs variétés n'ont été soumises à aucune intervention humaine directe sur leur génome. Dans ce contexte, la non utilisation, que ce soit pour des raisons financières ou éthiques des techniques d'édition du génome, pourrait favoriser les semenciers modestes n'ayant pas accès à ces techniques.

* 19. Do you see benefits/opportunities in patenting or accessing patented NGTs or NGT-products?

- Yes
 No

* Please describe and provide concrete examples/data

En l'état des droits européen et français, les nouvelles techniques génomiques sont brevetables. En effet, les procédés peuvent être protégés par un brevet s'ils sont « nouveaux », « inventifs », « applicables en industrie » et s'ils ne sont pas « essentiellement biologiques ».

De fait, certaines techniques génomiques sont déjà brevetées. L'utilisation des nouvelles techniques génomiques par les différents acteurs de la sélection devra alors se faire sous licences à obtenir auprès des détenteurs des brevets.

Les produits issus de NGT (plantes et autres matériels de reproduction végétale) sont également pour la plupart brevetables puisqu'ils ne sont pas issus de procédés essentiellement biologiques.

Les bénéfices potentiels de la protection par brevet sont les suivants :

- le retour sur investissements pour les entreprises qui ont investi dans la recherche. Ce système permet à l'entreprise qui innove d'en tirer un juste revenu pour continuer ses innovations.
- la publication d'informations sur les innovations. Le brevet porte l'innovation à la connaissance publique, ce qui permet à la société d'en tirer un bénéfice.
- la publication d'informations sur les produits issus de NGT. Ces informations peuvent contribuer au suivi du développement des NGT et de leurs applications par les autorités compétentes. Les brevets peuvent également être source d'informations sur les modifications génétiques effectuées sur les produits développés et peuvent être utiles aux autorités compétentes dans la perspective de développer des méthodes de détection pour mettre en place des contrôles, à condition de pouvoir faire le lien entre les brevets et les produits effectivement commercialisés.
- Le brevet a une durée limitée, ce qui met à la fin de la protection, la technique dans le domaine public.

Ces bénéfices potentiels sont à mettre en balance avec les préoccupations présentées à la question 23.

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

b2cfdad6-87fe-4253-9d0b-11ee68169e0a/0326_Questionnaire_NGT_Compilation_partie2_V06.docx

F - Information on potential challenges and concerns of NGT products

*** 20. Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns for the agri-food, medicinal or industrial sector?**

- Yes
 No

* Please provide concrete examples/data

Secteur médical.

L'information et la compréhension du public sur les produits et techniques mises en œuvre seront déterminantes ainsi que la mise à disposition des informations sur les recherches menées.

Secteur végétal

Dans le secteur végétal, les défis et préoccupations potentiels suivants sont identifiés :

- Développement de nouveaux traits

Les plantes transgéniques obtenues jusqu'à aujourd'hui n'ont pas permis de concrétiser les promesses d'amélioration des pratiques agronomiques et de contribution à l'adaptation au changement climatique ou à la sécurité alimentaire. La base de données de l'ISAAA (<http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/54/executivesummary/default.asp>) indique qu'en 2018, la surface cultivée de variétés possédant des traits de résistance à des herbicides représentaient 46 % de la surface cultivée en OGM (pour le soja, le coton, le maïs, le colza et la luzerne), pouvant in fine impliquer une utilisation accrue d'herbicides, et 42 % pour les variétés les variétés combinant les traits de tolérances à un herbicide et de résistances aux insectes, ,

Au total, les traits concernant la résistance à des herbicides ou conférant une résistances aux insectes par la production d'insecticides représentent, selon cette base de données, la très grande majorité des traits développés, étant commercialement les plus intéressants car valorisables sur un large marché.

Il est possible que les variétés issues de NGTS concentrent, au moins dans un premier temps, ces mêmes traits, l'un des avantages de ces nouvelles techniques étant de pouvoir les obtenir plus rapidement.

Les variétés tolérantes aux herbicides (VTH) peuvent, dans certaines conditions, générer des risques environnementaux et agronomiques. L'Anses a identifié dans son avis du 26 novembre 2019 des facteurs de risques d'apparition et de développement de résistances des adventices aux herbicides, qui sont liés aux successions culturales incluant des VTH et aux pratiques agronomiques appliquées sur les parcelles de VTH, et recommandé un suivi particulier de ces VTH . Ces facteurs de risques sont liés à la tolérance aux herbicides et sont indépendants de la méthode d'obtention des variétés.

- Difficultés liées à la détection et à la traçabilité

La mise en œuvre de la traçabilité et l'étiquetage prévue par la réglementation OGM peut aboutir à des impasses dans le cas des NGT compte tenu des difficultés identifiées pour la détection des produits et des incertitudes sur la possibilité de développer une méthode de détection répondant aux exigences de la réglementation OGM (cf question 3). Les conditions d'application de la réglementation sur ce point sont donc incertaines.

- Difficultés liées au coût de développement des produits issus de ces techniques.

Par ailleurs, les coûts liés au développement des produits issus de ces techniques, aux brevets et à la constitution des dossiers de demande d'autorisation risquent de limiter drastiquement l'accès aux NGT, en particulier pour les PME qui représentent la majorité des obtenteurs en France. Un coût trop élevé pourrait avoir les conséquences suivantes :

- Les produits issus de NGT présentant des améliorations pour l'adaptation au changement climatique ou pour la résistance aux maladies et ravageurs ainsi que ceux présentant des bénéfices pour les consommateurs (pain sans gluten, aliments hypoallergéniques, etc.) pourraient ne plus être accessibles aux producteurs et aux consommateurs de l'UE ;
- Les activités de recherche en sélection variétale pourraient être transférées vers des pays tiers;
- Une perte de compétitivité de la filière semencière française est possible si elle ne peut pas produire les semences demandées à l'international;
- Il sera impossible pour les obtenteurs de proposer des produits issus de NGT à destination de « petits » marchés (espèces d'importance économique moindre que le maïs, le soja ou le coton ou encore trait à vocation plus restreinte telle que la résistance à une maladie circonscrite à une zone géographique donnée). (cf. éléments complémentaires en pièce jointe)

*** 21. Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, consumers, animal welfare, as well as social and economic challenges, in the short, medium and long term?**

- Yes
 No

* Please provide concrete examples/data

Secteur médical.

La difficulté et la complexité d'accéder à des connaissances de qualité sur ce qui est fait, quels que soient les effets attendus, y compris les effets collatéraux et sur ce qui est impossible, met le public en grande difficulté de contribuer au débat et rend les personnes vulnérables à l'information de faible qualité ou falsifiée.

Secteur végétal

Risques liés aux NGT et produits issus de NGT

Ces risques sont notamment résumés dans l'avis du Comité scientifique du HCB du 2 novembre 2017 sur les nouvelles techniques d'obtention des plantes (NPBT) :

« Le CS a identifié trois catégories de risques :

- les risques liés aux effets « non intentionnels » de la technique sur le produit final (ex : persistance de l'effecteur ou modifications hors-cible) ;
- les risques liés à la facilité de mise en œuvre des NPBT, qui pourraient entraîner une accélération du processus de production et de culture de variétés issues de ces techniques ;
- les risques liés aux caractères recherchés (caractères nouveaux, ou modifications de plantes nouvelles en agronomie).

Parmi les risques directs nouveaux, le CS conclut que le risque principal serait lié à la présence, techniquement évitable, des effecteurs¹. Le CS recommande de vérifier l'absence des effecteurs, ce qui est techniquement possible. Le CS rappelle que la persistance des effecteurs dans le génome des plantes en ferait des plantes transgéniques.

D'autres risques sont liés à l'efficacité, à la rapidité, à la possibilité d'obtenir plusieurs modifications génétiques en même temps (multiplexage), et à la possibilité d'obtenir des Caractères Nouveaux qu'offrent ces techniques :

- L'accélération des dynamiques d'obtention de variétés innovantes constitue un élément qui peut être facteur d'amélioration agronomique, mais aussi de risques. En effet, elle aura une incidence sur des systèmes de production et de transformation de la production agricole, que ce soit en termes économiques, sociologiques ou écologiques. Il n'est donc pas exclu qu'elle impacte le fonctionnement et la dynamique des

écosystèmes, notamment les services écosystémiques de régulation environnementale, de manière positive ou négative, de nouveaux équilibres étant amenés à s'opérer.

- Par ailleurs, si les NPBT accélèrent l'adoption de nouvelles variétés obtenues par ces techniques et impactant les agrosystèmes, cela pourrait entraîner une difficulté supplémentaire d'adaptation de la biodiversité et des services écosystémiques associés. Ces difficultés d'adaptation seraient en outre augmentées si ces modifications génétiques se disséminaient chez les espèces sauvages sexuellement compatibles avec les variétés cultivées.

- S'agissant des risques liés aux caractères nouveaux recherchés : le CS définit comme Caractère Nouveau, l'introduction, dans une variété, d'un caractère totalement inédit dans l'espèce même et/ou dans les espèces apparentées. Dans ce cas, le CS ne peut identifier de risque précis du fait que ces caractères ne sont, par définition, pas encore décrits. Le CS préconise alors qu'une évaluation soit organisée au cas par cas, prenant en compte le caractère introduit ainsi que l'espèce dans laquelle il l'est (voir infra). Dans ce cadre, le CS a discuté d'une probabilité d'effets écologiques non anticipés qui pourrait être plus élevée dans le cas de Caractères Nouveaux qui modifieraient profondément le métabolisme des plantes.

- Enfin, le CS aborde la question des modifications du génome par action hors-cible, pour les approches ciblées (SDN et ODM). Une mutation hors de la zone ciblée pourrait, dans certains cas, avoir un effet non recherché sur le phénotype de la plante. Le CS rappelle que les évolutions techniques tendent à réduire considérablement ces modifications hors-cibles. De plus, il rappelle que des modifications non ciblées sont également observées pour d'autres techniques non réglementées et largement utilisées. Ces dernières induisent aussi des mutations en dehors des sites faisant l'objet de la sélection. Le CS ajoute que les mutations hors-cible qui ont un effet phénotypique non souhaitable pourraient être éliminées par des étapes de croisements pour les plantes annuelles. Néanmoins, le CS note que ceci pourrait être difficile voire impossible à mettre en œuvre dans le cas de certaines plantes pérennes ou à propagation essentiellement végétative. Dans ce cas, des données moléculaires complémentaires pourraient être demandées au cas par cas. »

- Conséquences socio-économiques et éthiques (extrait de la recommandation du Comité économique, éthique et social du HCB du 2 novembre 2017 sur les nouvelles techniques de sélection des plantes) (voir éléments complémentaires en pièce jointe)

* Under which conditions do you consider this would be the case?

(voir éléments complémentaires en pièce jointe)

* **22. Do you see particular challenges for SMEs on market access to NGTs?**

- Yes
 No

* Please explain under which conditions

Les difficultés mentionnées à la question 20 sont également valables pour les PME. Les freins à l'accès des PME aux NGTs sont notamment les suivants :

- Les coûts liés à l'élaboration des dossiers réglementaires

La constitution d'un dossier de demande d'autorisation pour la mise sur le marché d'un OGM au titre de la directive 2001/18/CE ou du règlement 1829/2003 nécessite la réalisation de nombreuses études à la charge du demandeur. Les entreprises semencières ont évalué à 35 à 40 millions d'euros la constitution d'un dossier pour obtenir une autorisation de mise sur le marché dans l'UE. De tels coûts ne sont pas accessibles à une PME. Les petites entreprises qui travaillent sur des espèces mineures ne pourront pas utiliser ces techniques si les coûts de mise sur le marché sont prohibitifs.

Une évaluation des risques adaptée et proportionnée est essentielle. Pour les produits nécessitant une

évaluation très coûteuse, il pourrait être pertinent de réfléchir à des mécanismes d'aides financières aux plus petites entreprises, leur permettant d'accéder plus facilement à ces marchés.

- Les coûts liés à la propriété intellectuelle, du fait des brevets sur les techniques et les gènes d'intérêt Les techniques d'édition du génome sont brevetées, ainsi que certains gènes d'intérêt. Les entreprises doivent donc demander des licences pour pouvoir utiliser les techniques, et dans certains cas pour effectuer la modification génétique souhaitée, si la séquence d'ADN concernée est également brevetée. Les coûts de transaction liés à ces brevets peuvent constituer un frein pour les PME.

- L'accès à la connaissance sur les génomes, aux techniques d'édition du génome et aux techniques in vitro associées

Le recours aux techniques d'édition du génome nécessite l'acquisition préalable de connaissances fondamentales sur les différents gènes et leurs interactions impliqués dans le contrôle des caractères et des gènes d'intérêt.

Bien que la technologie CRISPR/Cas9 soit moins chère et plus facile à mettre en place que les autres technologies de modification ciblée du génome, un investissement conséquent en termes de laboratoire et de ressources humaines avec l'expertise adéquate est indispensable au développement de ces techniques auprès des obtenteurs. Elles nécessitent également la maîtrise des techniques de culture in vitro associées. Les obtenteurs plus modestes, s'ils souhaitent utiliser les NGTs, devront dans un premier temps soit faire appel à des entreprises de prestations de service ou spécialisées en génomique des plantes, soit s'associer afin de mutualiser leurs moyens. Des partenariats entre instituts publics et entreprises de sélection seront indispensables à la création et/ou l'optimisation de protocoles de transformation/régénération pour les différentes espèces cultivées ainsi que pour les principaux cultivars.

Ainsi, indépendamment de la réglementation applicable, l'utilisation des NGTs nécessiterait des investissements importants qui pourraient empêcher ou freiner les semenciers plus modestes à investir dans ce domaine.

*** 23. Do you see challenges/concerns in patenting or accessing patented NGTs or NGT-products?**

- Yes
 No

* Please describe and provide concrete examples/data

Le Certificat d'obtention végétale (COV) est le moyen de protection légal au niveau de l'UE adapté pour la protection des variétés. Il correspond aux spécificités et aux besoins de l'innovation dans le domaine de l'agriculture. Contrairement au brevet, il garantit en effet un libre accès aux ressources génétiques pour la création de nouvelles variétés, indispensable pour la sélection variétale.

Il est important de soutenir la liberté d'accès à l'ensemble des ressources génétiques végétales telle que prévue par les accords internationaux ; et de défendre le Certificat d'Obtention Végétale (COV), qui garantit le progrès génétique et sa diffusion aux agriculteurs, reconnaît le droit des agriculteurs à produire et utiliser des semences de ferme, et encourage le progrès génétique par l'accès libre et gratuit au fond génétique tout en assurant une rémunération des investissements en recherche et développement des sélectionneurs.

Plus précisément, la brevetabilité des NGT et des produits issus de NGT génère les préoccupations suivantes :

- Risque de blocage de l'accès aux ressources génétiques à long terme (voir compléments en pièce jointe)
- Remise en cause de l'exception du sélectionneur spécifique au COV (voir compléments en pièce jointe)
- Freins à l'accès aux techniques et aux produits (voir compléments en pièce jointe)
- Difficulté d'accès à l'information sur les brevets dans les variétés (voir compléments en pièce jointe)

- Charge de la preuve de la contrefaçon
(voir compléments en pièce jointe)
- Augmentation du prix des semences
(voir compléments en pièce jointe)

Conclusion

Les autorités françaises sont ainsi particulièrement vigilantes aux conséquences que pourraient avoir de tels brevets sur la protection accordée par le COV et les règles liées, la biodiversité cultivée, l'accès au marché des semences par des petites et moyennes entreprises et la compatibilité avec la dynamique de développement d'une agriculture agro-écologique.

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

ee692a93-a621-447c-b28a-03427ae64df2/0326_Questionnaire_NGT_Compilation_partie2_V06.docx

G - Final question

* 24. Do you have other comments you would like to make?

- Yes
 No

Please provide your comments here

- Décision du Conseil d'État du 7 février 2020 et conséquences
Fin 2014, neuf associations ont adressé un courrier au Premier ministre demandant, d'une part, l'abrogation de l'article D.531-2 du code de l'environnement en ce qu'il exempte les variétés tolérantes aux herbicides (VTH) de la réglementation sur les organismes génétiquement modifiés (OGM), d'autre part, un moratoire sur ces VTH.
Le silence gardé par l'administration quant à cette demande a fait naître une décision implicite de rejet, contre laquelle les associations ont formé un recours devant le Conseil d'État (CE). Par une décision du 3 octobre 2016, celui-ci a posé à la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) quatre questions préjudicielles et sursis à statuer sur les conclusions de la requête jusqu'à ce que la Cour se soit prononcée sur ces questions. Par un arrêt rendu le 25 juillet 2018 (affaire C 528/16), la CJUE a ainsi :
 - clarifié le champ d'application de la directive 2001/18/CE : la Cour précise que tout produit d'une technique de mutagenèse est un OGM, et que seuls sont exemptés de la procédure d'évaluation les produits de techniques de mutagenèse traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps.
 - précisé la notion de « techniques traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps » : l'arrêt indique notamment, en son point 51, que la directive ne saurait être interprétée comme excluant de son champ d'application « des organismes obtenus au moyen de techniques/méthodes nouvelles de mutagenèse qui sont apparues ou se sont principalement développées depuis l'adoption de ladite directive ».Le Conseil d'État conclut que les techniques de mutagenèse aléatoire in vitro soumettant des cellules de plantes à des agents mutagènes chimiques ou physiques, ainsi que les techniques de mutagenèse dite dirigée ou d'édition du génome, ne sont pas des techniques traditionnellement utilisées et dont la sécurité est avérée depuis longtemps, étant apparues ou s'étant principalement développées depuis l'adoption de la directive 2001/18/CE. Il en résulte que les organismes obtenus à partir de ces techniques doivent être

soumis à la réglementation relative aux OGM.

En conséquence, le Conseil d'État a enjoint au Premier ministre de modifier la réglementation qui précise les techniques de mutagenèse exemptées de la réglementation relative aux OGM afin de les distinguer de celles qui, conformément à son analyse, entrent dans le champ de cette réglementation.

Il enjoint également aux autorités compétentes de prendre toutes les dispositions nécessaires qui en découlent :

- identifier, au sein du catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles, celles des variétés qui y auraient été inscrites sans que soit conduite l'évaluation à laquelle elles auraient dû être soumises compte tenu de la technique ayant permis de les obtenir ;
- apprécier, s'il y a lieu, d'engager la procédure de retrait des variétés concernées, la suspension voire la destruction des cultures en place.

Enfin, pour les variétés tolérantes aux herbicides restant autorisées, c'est-à-dire celles obtenues par mutagenèse aléatoire in vivo ou par sélection de mutants spontanés, le Conseil d'État enjoint, en vertu du principe de précaution :

- de suivre les recommandations émises par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) dans son avis du 26 novembre 2019 relatif à l'utilisation des variétés rendues tolérantes aux herbicides cultivées en France, qui demande notamment de mettre en œuvre une traçabilité de l'utilisation des semences de VTH jusqu'à l'utilisation finale des cultures afin de mettre en place une surveillance de leurs effets non intentionnels, ou toute mesure équivalente ;
- de mettre en œuvre la procédure prévue à l'article 16, paragraphe 2, de la directive 2002/53/CE pour être autorisé à prescrire des conditions de culture appropriées pour ces variétés.

La décision du Conseil d'État conduit à une application de la réglementation européenne en France qui diffère de la pratique actuelle de l'ensemble des autres États membres s'agissant des plantes issues de mutagenèse aléatoire in vitro.

(voir éléments complémentaires en pièce jointe)

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

09e6d1c4-d725-4658-ad84-00e77dd14f0d/0326_Questionnaire_NGT_Compilation_partie2_V06.docx

Contact

SANTE-NGT-STUDY@ec.europa.eu

Member State questionnaire on new genomic techniques to contribute to a Commission study requested by the Council

Fields marked with * are mandatory.

Questionnaire on new genomic techniques to contribute to the study requested by the Council

endorsed in the Joint Working Group of GMO competent authorities on new genomic techniques on 15 January 2020

Introduction

With this questionnaire the Commission is collecting contributions from Member States competent authorities to respond to the Council's request⁽¹⁾ for 'a study in light of the Court of Justice's judgment in Case C-528/16 regarding the status of novel genomic techniques under Union law' (i.e. Directive 2001/18/EC, Regulation (EC) 1829/2003, Regulation (EC) 1831/2003 and Directive 2009/41/EC). The scope of the study goes beyond new mutagenesis techniques, as there are other new techniques, for which the Council seeks clarification. Therefore, the study covers all new genomic techniques, which have been developed after 2001.

For the purpose of the study, the following definition for new genomic techniques (NGTs) is used: techniques, which are capable to alter the genetic material of an organism and which have emerged or have been developed since 2001⁽²⁾.

Unless specified otherwise, the term "NGT-products" used in the questionnaire covers plants, animals, micro-organisms and derived food and feed products obtained by NGTs for agri-food, medicinal and industrial applications and for research. GMO competent authorities are invited to seek input from other competent authorities when appropriate.

The questionnaire is meant to provide information primarily, but not exclusively, at national level. Please substantiate your replies with explanations, data and source of information as well as with practical examples, whenever possible. If a reply to a specific question only applies to a specific NGT, please indicate this in the reply. With regard to agri-food applications, replies may include considerations on specific sectors, such as the organic sector.

Please indicate which information should be treated as confidential in order to protect the commercial

interests of a natural or legal person. Personal data, if any, will be protected pursuant to Regulation (EU) 2018/1725 [3] .

[1] Council Decision (EU) 2019/1904, OJ L 293 14.11.2019, p. 103-104, <https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2019/1904/oj>

[2] Examples of techniques include: 1) Genome editing techniques such as CRISPR, TALEN, Zinc-finger nucleases, mega nucleases techniques, prime editing etc. These techniques can lead to mutagenesis and some of them also to clonogenesis, intragenesis or transgenesis. 2) Mutagenesis techniques such as oligonucleotide directed mutagenesis (ODM). 3) Epigenetic techniques such RdDM. Conversely, techniques already in use prior to 2001, such as Agrobacterium mediated techniques or gene gun, are not considered NGTs.

[3] Regulation (EU) 2018/1725 of the European Parliament and of the Council of 23 October 2018 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data by the Union institutions, bodies, offices and agencies and on the free movement of such data, and repealing Regulation (EC) No 45/2001 and Decision No 1247/2002/EC, OJ L 295, 21.11.2018, p. 39-68

I N S T R U C T I O N S

Please note that the survey accepts a maximum of 5000 characters (with spaces) per reply field. You might be able to type more than 5000 characters, but then the text will not be accepted when you submit the questionnaire. You will also receive a warning message in red colour below the affected field .

You have the option to upload supporting documentation in the end of each section. You can upload multiple files, up to the size of 1 MB. However, note that any uploaded document cannot substitute your replies, which must still be given in a complete manner within the reply fields allocated for each question .

You can share the link from the invitation email with another colleague if you want to split the filling-out process or contribute from different locations; however, remember that all contributions feed into the same single questionnaire .

You can save the draft questionnaire and edit it before the final submission .

You can find additional information and help here: <https://ec.europa.eu/eusurvey/home/helpparticipants>

Participants have until 30 April 2020 (closure of business) to submit the questionnaire via EU'survey.

QUESTIONNAIRE

* Which Member State are you representing?

France

A - Implementation and enforcement of the GMO legislation with regard to new genomic techniques

- * 1. Have you been consulted by companies/organisations/research institutes for regulatory advice or another issue on products developed or to be developed by NGTs ?

- Yes
 No

- * Please provide details on the request

A number of general questions have been received on the interpretation of the judgment of the Court of Justice of the European Union (CJEU) of 25 July 2018 and its consequences, in particular by players in the plant sector and environmental associations.

There have also been various parliamentary questions:

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-11461QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-22649QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-26834QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-27072QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-27241QE.htm>

<https://www.senat.fr/basile/visio.do?id=qSEQ181007453&idtable=q351127>

<https://www.senat.fr/basile/visio.do?id=qSEQ190912335&idtable=q351127>

<https://www.senat.fr/basile/visio.do?id=qSEQ190309389&idtable=q351127>

The AFBV (French Association for Plant Biotechnology), an association which promotes biotechnology, disseminates and promotes its analyses of new genomic techniques.

Confidential information:

- In 2016, the Ministry of Ecological and Inclusive Transition (MTES) [Ministère de la transition écologique et solidaire] was approached by email by the not-for-profit research consortium 'Target Malaria', which is involved in the development of methods of malaria vector control.
- This consortium was concerned about a request from German, Canadian and other non-governmental organisations to ban research into gene drive technology.

- * 2. Have you taken specific measures (other than inspection) related to the application of the GMO legislation to NGT-products?

- Yes
 No

- * Please describe the measures and, if possible, their effectiveness

a) Reports by the High Council for Biotechnology (HCB) [Haut Conseil des Biotechnologies] on new plant breeding techniques.

The HCB was set up in 2008 to inform public decision-making on topics relating to biotechnology, including in particular genetically modified organisms. The main tasks of this independent body are to assess the possible risks to the environment and public health from the use of biotechnology and to analyse the societal aspects of biotechnologies by providing opinions on, among other things, the economic and social impacts of GMOs. The HCB is made up of a Scientific Committee, which assesses the risks to the environment and health of using biotechnology, and an Economic, Ethics and Social Committee (EESC), which is responsible for societal aspects.

In 2015, the HCB addressed the issue of new plant breeding techniques (NPBT) (please see the extra information attached).

b) Amendments to the forms for the declaration of contained use of GMOs

In France, authorisations for the contained use of GMOs are issued by the ministry which is responsible for research, after the HCB has provided its opinion, in particular on the level of containment which is to be observed.

The HCB amended its forms for the declaration of contained use of GMOs in order to enable the more accurate identification of whether site-directed nuclease techniques are used.

c) Amendments to the forms for the declaration of contained use of GMOs

The general public was informed of the CJEU judgment and the regulations applicable to new genomic techniques through:

– a press release dated 26 July 2018: <https://agriculture.gouv.fr/le-gouvernement-salue-la-clarification-de-la-cour-de-justice-de-lunion-europeenne-sur-le-statut-des>

– the information webpages <https://agriculture.gouv.fr/ogm-les-nouvelles-technologies-de-selection> (of the ministry responsible for agriculture) and <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/organismes-genetiquement-modifies-ogm-0> (of the ministry responsible for the environment)

Those working in the sector were also informed of the CJEU judgment and its consequences through exchanges within the authorities in the plant sector and with professional organisations in the sector.

d) Planned amendment to the regulations

Following the decision of 7 February 2020 of the Conseil d'État [Council of State] on mutagenesis and herbicide-tolerant varieties (see question 24), it is planned to amend the national legislation to change the scope of the GMO regulations.

* What best practices can you share?

We need to provide researchers with simple and practical forms for declarations of contained use in order to collect information on the techniques used from the time a project is drawn up or initiated.

We also need to provide researchers with better information and make them more aware of their responsibilities on the declaration of the techniques used.

* 2 bis. Have you encountered any challenges or limitations, including administrative burden or costs?

Yes

No

* Please describe

The CJEU judgment clarified the legal status of most NGTs. However, there is still some uncertainty as to the legal status of certain NGTs, e.g. the epigenetic techniques of RNA-directed DNA methylation (RdDM), which have not been interpreted at European level as the CJEU has not been consulted on these techniques.

In addition, some difficulties have been encountered in interpreting the CJEU judgment for older techniques (see question 24).

* How could these challenges or limitations be overcome?

Clarification at European level of the status of NGTs and NGT products which have not as yet been interpreted by the CJEU is needed.

*** 3. Have you adapted your inspection practices to cover all NGT-products and to ensure the enforcement of traceability requirements?**

Yes

No

* Please explain why not

The French authorities would begin by pointing out that without information on the mutation performed, it is in most cases impossible to detect the mutation. Furthermore, if wild and mutated individuals of the same species share the same mutation, it will be almost impossible to distinguish the origin of the mutation. In a context where no authorisation has been issued for placing NGT products on the market in the EU, if the French authorities had adapted their inspections, these would have had the objective of verifying the absence of unauthorised NGT products on the national market.

Inspection practices have not been adapted for the following reasons:

- NGT products with gene insertions which include sequences commonly used for transgenesis will be detectable by the screening methods validated by the EU Reference Laboratories (EURLs). These products can therefore be detected in the same way as GMOs obtained by transgenesis under the control plans currently in place, without any need to adapt them. Moreover, the French authorities have not, to date, received any information on the development of such products in non-EU countries which would have justified amending the inspection plans.
- As regards other NGT products subject to the GMO rules, the French authorities are not in a position to implement checks to verify the absence, from the market, of unauthorised products stemming from the application of these techniques, as no method is available for detecting such products. Detailed explanations are provided in the response to the next question, distinguishing between different product types:
 - NGT products with insertions of genes that do not contain the sequences routinely screened for and for which no prior information is available on the sequences introduced,
 - NGT products which have mutations without DNA having been inserted.
- With regard to NGT products obtained by epigenetic techniques, the legal status of which has not been interpreted at European level, the obligations on Member States regarding inspection vis-à-vis these techniques have yet to be clarified. Moreover, the French authorities would not be in a position to implement checks to verify the absence, from the market, of unauthorised products stemming from the application of these techniques since no method is available for detecting such products. Detailed explanations are provided in the response to the next question.

* 3 bis. Have you encountered challenges or limitations, including administrative burden or costs?

- Yes
 No

* Please describe

The French authorities requested scientific and technical help from the national reference laboratory for GMOs of ANSES [the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety] on methods of detecting products which stem from new plant-breeding techniques. The report was sent to the Commission in September 2018.

At the request of the Ministry of Agriculture and Food, a report was drawn up jointly by the three French national reference laboratories (NRLs) responsible for carrying out official analyses for the detection of GMOs (ANSES's plant health laboratory; GEVES's laboratory for molecular biology and biochemistry (BioGEVES); and SCL's Strasbourg laboratory).

The purpose of the report was to:

- identify the techniques currently available that would allow them to detect, identify and quantify products derived from new plant-breeding techniques (NPBT);
- take into account the requirements relating to the accreditation and performance of analytical methods and constraints such as cost and duration of analysis, and
- indicate the possibilities for and prospects of developing suitable methods and, if relevant, the development or research needs.

The following techniques were assessed: real-time PCR, microfluidic real-time PCR, SNP genotyping, sequencing fragments of interest, whole genome sequencing, DNA methylation analysis, and chromatin conformation.

The conclusions are as follows: current techniques (PCR) and the equipment already available at the national reference laboratories (NRLs) will still be able to be used in cases where the sequences to be searched for are

known. The performance of the methods remains to be clarified, however, particularly for small-scale mutations. Development work by the laboratories is thus required. As is the case for GMOs obtained by transgenesis, the cost of the analyses will be linked to the number of targets to be searched for. However, it must also be borne in mind that detecting a mutation does not allow us to deduce reliably whether the mutation was brought about using technology or occurred naturally.

Where no information is available on the sequence to be investigated, to date no technique for the detection of mutations has been identified.

On the basis of this report, and the opinion of the High Council for Biotechnology dated 2 November 2017 on New Plant Breeding Techniques(1) and the 2019 report of the Joint Research Centre (JRC) on the detection of food and feed plant products obtained by new mutagenesis techniques(2), difficulties were identified with respect to the implementation of inspections aimed at verifying the absence of unauthorised products obtained from NGTs on the national market.

It makes sense to distinguish some different situations:

- NGT products with insertions of genes that do not contain the sequences routinely screened for and for which no prior information is available on the sequences introduced,
- NGT products which have mutations without DNA having been inserted,
- NGT products obtained by epigenetic techniques (please see the extra information in the attached document).

* How could these challenges or limitations be overcome?

Some avenues have been identified for trying to overcome certain difficulties:

- For NGT products with insertions of genes that do not contain the sequences routinely screened for and for which no prior information is available on the sequences introduced

The work instituted by ANSES on the use of high-throughput sequencing techniques for detecting exogenous sequences could be continued with a view, in particular, to testing the method on plant material. It should be noted, however, that major developments are needed if there is to be any hope of being able to use this method routinely for official analyses, and that there is no certainty at this stage.

- For NGT products which have mutations without DNA having been inserted

A multidisciplinary approach involving laboratories carrying out basic research into genome plasticity, GMO-detection laboratories and IT specialists could be explored. This would enable the information available concerning the modifications which may be made to genomes to be collected and processed so as to translate it into molecular tools for detecting those modifications. This approach would not make it possible to determine whether changes have arisen naturally or have been obtained by NGTs. However, by mounting a profile on a set of genome positions, it would be possible to assess the likelihood of a given profile occurring naturally.

ANSES wishes to bring together research teams for this approach, but such research requires substantial funding – obtained, for example, through a call for expressions of interest.

Furthermore, in order to supplement the information available on NGT products placed on the market or developed around the world, the Commission could initiate discussions with non-EU countries in order to identify more specifically the conditions in which the data needed to detect such products could be transmitted to the European authorities. Indeed, some non-EU countries have set up a procedure whereby before they determine the legal status of products obtained from new techniques, those products are subject to examination on the basis of a file. This means that data is available from the authorities of these countries even for products not covered by the regulations.

For products which have not been declared or for which no information is provided as to their genetic modification, no solution has been identified for their detection and therefore for the introduction of checks.

- NGT products obtained by epigenetic techniques

Clarification of legal status at European level is required.

*** 4. Do you have experience or information on traceability strategies, which could be used for tracing NGT-products?**

- Yes
 No

*** 4 bis. Have you encountered any challenges or limitations, including administrative burden or costs?**

- Yes
 No

* Please describe

The current rules on GMOs (Directive 2001/18/EC or Regulation (EC) No 1829/2003) require analytical methods to be supplied in order for authorisation to be granted. Any NGT products authorised at European level in future should logically comply with this obligation, thus providing the competent authorities with the analytical tools needed to perform checks.

Since such detection methods will be available (and indeed validated at European level), no particular difficulties have been identified with respect to implementing NGT product traceability, as it will be possible to verify the documentary traceability information given by analytical testing.

However, as stated in the response to question 3, clarification is still required as to the extent to which it will be possible to have a detection method which can be used for routine checks for mutations in accordance with the current criteria, in particular the criterion of specificity, under which it must be possible to distinguish between the product covered by the application for authorisation and any other product placed on the market.

In the event that a detection method is not available, the product cannot be authorised to be placed on the market under the current regulations, as the provision of a detection method is one of the conditions for the award of authorisation.

On the other hand, controls on and traceability of unauthorised NGT products would be a problem. The difficulties and possible approaches are specified in the response to question 3. No solution has been identified for certain situations.

For these NGT products for which no analytical strategy would be available in the short or medium term, the introduction of documentary traceability would not fully compensate for the lack of analytical tools.

Globally, approaches to the status of NGT products differ from one country to another, which may lead to doubts as to the veracity of the information on the exact nature of a product, particularly in the case of imports, without it being possible to check this by means of an analysis.

This would be an unprecedented situation: in the case of the 'produced from' labelling provided for in Regulation (EC) No 1829/2003, information on the nature of highly processed products for which an analysis is not possible is based, downstream, only on documentary traceability, but it is still possible to carry out analyses upstream of the sector or, where products are imported, to require the results of analyses carried out on the seeds before processing to be communicated.

The introduction of control strategies based solely on documentary traceability could lead to distortions in competition between, for the one part, European producers using NGTs for which it would be possible to check the proper implementation of documentary traceability and, for the other part, non-EU country producers using NGTs for which the inspection authorities would be forced to accept import certificates without any means of checking their validity.

* How could these challenges or limitations be overcome?

The implementation of a major research programme at European level could enable progress to be made on the issue of the traceability of NGTs.

This research could include the following avenues for exploring their possible contribution to traceability:

- research on the characteristics of techniques that can provide information on genetic modifications to products;
- Changes obtained by genome-editing techniques may have different characteristics to those generated by mutagens or occurring naturally in nature. They may affect areas of the genome not normally subject to mutations, or occur on all or part of the copies of the gene. (...);
- the tools used in the fight against counterfeiting

At the meeting of the European Civil Dialogue Group on ‘Crops seeds’ on 6 March 2020, Europol representatives gave a presentation on Operation OPSON on seeds, plants and intellectual property rights, focusing on the fight against counterfeiting. This programme organises the collection and exchange of information between national anti-fraud agencies. 1 500 institutions in networks are able to react to the slightest alert, including the units of DG SANTE responsible for seeds.

In response to a question on the identification of counterfeit products obtained from NGTs, which are often presented as not being distinguishable from non-counterfeit products obtained from conventional breeding, the Europol representatives stated that they had still never needed to carry out a DNA analysis. The documentation, along with surveillance of the internet and the dark web, had up to now always been sufficient. According to Europol, it is not impossible to identify and distinguish new GMOs which have not been declared or identified as such. However, it does not rule out the possibility of making use of DNA analyses in the future.

- the identification protocols of the International Union for the Protection of New Varieties of Plants

The International Union for the Protection of New Varieties of Plants (UPOV) has established protocols for the identification and differentiation of plant varieties by molecular markers. The Community Plant Variety Office is heavily involved in this work.

- The ‘matrix’ approach

This approach, put forward by various scientific publications for detecting unknown transgenic GMOs or NGT products, would involve combining documentary approaches providing convergent bodies of indirect knowledge, presumptions and evidence with analytical approaches. Databases and decision-making support tools could assist the analyst in routine work formalised in advance by research.

In general, while it is true that detection methods are currently not available for all NGTs, the French authorities consider that this should not prevent the implementation of regulations to govern these new techniques.

(Please see the supplementary information attached.)

*** 5. What other experience can you share on the application of the GMO legislation, including experimental releases (such as field trials and clinical trials), concerning NGT-products in the:**

- Agri-food sector?
- Industrial sector?
- Medicinal sector?

Agri-food sector

We do not have any information suggesting that plants obtained from new mutagenesis techniques have been subject to field trials in France. We have not received any applications to conduct any such trials.

However, the British institute Rothamsted is conducting a trial on genetically modified camelina plants in the UK (reference B/GB/18/01). Of the lines being tested, two were genetically modified using CRISPR-Cas techniques, and the others were obtained by transgenesis. The seedlings modified using CRISPR-Cas techniques were developed in France by the National Institute for Agricultural Research (INRA, now INRAE).

To recap, in a note dated 18 January 2019 to the European Commission (DG SANTE Unit E3), the French authorities indicated the information available to them on the products which might be marketed in non-EU countries and the patents on those products.

Medicinal sector

In a note dated 13 January 2020 sent by the French authorities to the European Commission (DG SANTE Unit E3), the French authorities set out a summary of the cases examined since 2013 by the Scientific Committee of the High Council for Biotechnology (HCB) concerning products obtained using new genomic techniques. 74 research projects were identified as having been filed in France over a period of seven years.

With regard to gene therapy, a file involving CRISPR-Cas was dealt with in 2019. It was clear that the petitioner wanted to share the clinical and pre-clinical data collected as widely as possible. In the clinical sphere, the modification is a mixture, while for the ex-vivo approaches there is no clonal selection of the modified cells. This may influence the detectability of the modification.

* 6. Have plant varieties obtained by NGTs been registered in national catalogues?

- Yes
 No

* 7. Do you require specific information in national catalogue when registering plant varieties obtained by NGTs?

- Yes
 No

* Please specify

Applicants for the registration of varieties in the French catalogue must declare whether the variety is covered by the GMO regulations on the administrative form which must be completed for each variety they wish to register. Varieties originating from new mutagenesis techniques must thus be declared as falling within the scope of the GMO rules.

In such cases, applicants are requested to provide the marketing authorisation obtained under the GMO rules.

Furthermore, the agriculture ministry's plan entitled 'Seeds and seedlings for sustainable agriculture' (<http://agriculture.gouv.fr/plan-semences-et-plants-pour-une-agriculture-durable>) includes an action point regarding information on the methods by which varieties are obtained, in connection with the question of NBTs (new breeding techniques). In response to this, the Standing Technical Committee for Plant Breeding (CTPS) has developed a typology of the modes of production and reproduction of varieties. The application forms for registration in the French catalogue are progressively adapted to include questions on the sources of variability used in the variety-creation process. The typology of sources of variability is not specific to NGTs but does include site-directed mutagenesis. Declaration by applicants of the techniques used is voluntary, having been put in place for a trial period of two years. For example, the technical form for tomatoes now includes questions on the sources of variability used in the variety-creation process (point 4.3 of the form accessible via the following link: <https://cat.geves.info/document/FORMTECHDHSTOMATE/98>).

It might be useful to extend the voluntary declaration of the methods used to obtain varieties which is in place in France to the rest of Europe.

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

db23f55a-7662-4e13-89ec-e181c4bbef54/0326_NAF_Questionnaire_NGT_V06.docx

B - Information on research and innovation

*** 8. Have you supported with national funding programmes NGT-related research projects/programs (ongoing or finalised in the last 5 years), including on identification or traceability?**

- Yes
 No

* Please provide an overview of the project/program including title of project, a brief summary with scope and objectives, the amount of national funding received and possibly specify if the receiving entity is public or private

Research projects in biology and health using NGTs are eligible for national calls for projects. There are no specific calls or dedicated lines for these technologies. Of course, this eligibility is subject to compliance with the regulations in force, including those laid down in the new law on bioethics.

- a) The GENIUS project (Genome ENgineering Improvement for Useful plants of a Sustainable agriculture)
- b) Ongoing and forthcoming projects at ANSES
- c) Projects funded by the National Research Agency
- d) Inventory of current developments in genome editing in the health field
- e) INRAE strategy for the use of the plant genome
(Please see the supplementary information attached.)

* 8a Please highlight the potential challenges encountered when supporting/funding NGT-related research and any consequences from these challenges.

Carrying out field trials on plants obtained using NGTs in a context where they are subject to the GMO regulations is difficult in France. In fact, GMO field trials, including those put in place for research purposes by government institutes, have been the subject of quasi-systematic destruction.

*** 9. How do you see NGT-related research evolving?**

A paper trail could be set up from the start of research, which would enable NGT events to be documented over the course of the research. Such an approach could be based on the development of simplified and more targeted forms. These new declaration forms would make it possible to know how many laboratories were developing new applications of NGTs, whereas at present only declarations of laboratory practices exist. The growing number of new techniques (editing, base editing, prime editing, etc.) makes it very difficult to detect them.

With regard to plant research in particular:

- Government research

In November 2018, INRAE published a strategy for the use of plant genome editing as part of its research, based on the six principles detailed in question 8.

Link to webpage: <https://www.inrae.fr/actualites/strategie-dutilisation-technologies-edition-du-genome-vegetal>

- Private research

Under current circumstances, the regulatory status of plants obtained using NGTs makes it difficult to conduct research which would necessitate the introduction of field trials in France. As a result of this

regulatory status and its consequences, undertakings interested in using NGTs to develop new varieties may prefer to concentrate their research efforts outside France.

*** 10. Have you identified any NGT-related research needs from private or public entities?**

- Yes
 No

*** Please specify which needs and how they could be addressed**

In today's world, genome editing technologies are essential knowledge tools for all sectors of life research, for fundamental research, for research on health themes, and for characterising plant genetic variability and deciphering the functions of genes and their regulation. These new technologies make it possible to explore genetic variability and to study the function, regulation and evolution of genes, which are essential to knowledge advancement and understanding life. They contribute to the emergence of new areas of science, which government research must support.

It is incumbent on government research, with its responsibility to society, to explore the potential benefits of genome editing technologies for improving plants, as well as to analyse their limitations and to characterise the potential health, environmental and socio-economic risks of the products derived using them and of the ways such products are used. It would make no sense to deprive France of its capacity for expertise, which is essential for any public action at political, regulatory, economic and environmental level.

As far as health is concerned, trials are under way to try to assess the benefits of applications without transfer to offspring essentially via transfers of cells. It is important to be able to keep effective tabs at all levels, including an ethical level, on these new technologies and the potential benefits that they could bring to citizens. Cancer therapy is currently one of the main targets, via the use of CAR T cells; cell therapy or gene therapy is an option of interest, in particular for rare diseases.

Public policy assistance needs

New mutagenesis techniques are now subject to the requirements of the GMO regulations, namely health and environmental risk assessment, product authorisation, traceability, labelling and monitoring. In addition, associated with precise knowledge of genomes, the potential of these technologies for innovation is important.

It is important that the EU, while ensuring a high level of safety by implementing regulatory obligations, adopts a dual approach which enables impartial governmental expertise to be built up on the risks and benefits inherent to these technologies.

(Please see the supplementary information attached.)

Innovation needs

Research is also needed to maintain competitiveness in genomic research and to foster innovation in agriculture, keep researchers in France, avoid brain drain and preserve sufficient sovereignty and autonomy in this sector, particularly in the area of patents. Indeed, patents for these technologies are at present predominantly held by US companies and institutions. Patents for potential applications are mainly filed by Chinese bodies.

The case of plants used in agriculture

(Please see the supplementary information attached.)

*** 11. Could NGT-related research bring opportunities/benefits to science, to society and to the agri-food, medicinal or industrial sector?**

- Yes
 No

*** Please provide concrete examples/data**

In general, public research allows public expertise to be developed for the benefit of public authorities. Through public research, it is possible to explore the potential benefits of genome editing technologies and also to analyse the limitations of those technologies and to characterise the potential health, environmental and socio-economic risks associated with the products derived using them and the ways in which such products are used.

This resource of expertise is essential for any public action at political, regulatory, economic or environmental level.

Plant sector

In the plant sector, the benefits and opportunities that research into NGTs can bring are:

- the acquisition of genome knowledge, necessary for varietal selection

(Please see the supplementary information attached.)

- innovation in, and competitiveness of, the seed sector

Research is an important lever for the innovation capacity of the seed sector and its competitiveness. Accordingly, French varietal-selection companies invest on average 13 % of their turnover in research and development.

(Please see the supplementary information attached.)

- the development of products which meet the needs of certain sectors, society's expectations or public policy objectives

Research into NGTs may enable products to be developed for the common good and for uses and production systems compatible with environmental, economic and social sustainability, for example, with a view to reducing the use of synthetic pesticides or adapting to climate change (see questions 16 and 17).

- the development of non-patented technologies in Europe

In a context where NGTs are subject to patents in non-EU countries, the development through European public research of genome-editing techniques not covered by patents, or patented under conditions ensuring facilitated access, would give European operators operational freedom.

Animal sector

In the animal sector, the French Veterinary Academy [l'Académie Vétérinaire de France], in its opinion adopted on 20 June 2019 on the production of targeted changes in the genome of domestic animals, supports research using modern genome engineering technologies, an appropriate regulatory framework and case-by-case examination of plans to produce or import domestic animals whose genome has been modified by rewriting certain DNA segments, taking into account acceptability to civil society. This opinion can be accessed via the following link: <https://www.academie-agriculture.fr/actualites/agriculture-alimentation-environnement/lacademie-veterinaire-de-france-rendu-un-avis>.

The INRAE-CIRAD-IFREMER Joint Ethics Committee, in its opinion of 8 July 2019 on the genetic modification of animals by genome editing, and the French Academy of Agriculture, in its opinion adopted on 8 January 2020 on genome editing, ethics and trust, have also expressed their opinion on the use of genome modification techniques. These opinions are presented in more detail in the response to question 15. (Please see the supplementary information attached.)

Medical sector

The development of genome modification techniques, notably the CRISPR-Cas9 technique, has undoubted potential, especially for fundamental research, and is a source of hope in the quest for a better understanding of the role of genes and the development of certain pathologies and for improvements to human health (e.g. use in human gene therapy).

(Please see the supplementary information attached.)

*** 12. Could NGT-related research bring challenges/concerns to science, to society and to the agri-food, medicinal or industrial sector?**

- Yes
 No

*** Please provide concrete examples/data**

In the plant sector, the challenges and concerns connected with research into NGTs are:

- its acceptability to civil society

In government research, the issue of the acceptability of research into NGTs is taken into account in INRAE's strategy, which provides that the nature and target species of research be chosen for the common good, for uses and production systems consistent with environmental, economic and social sustainability, for example, to reduce synthetic pesticides or adapt to climate change.

For open field trials, INRAE's strategy requires that the need for these trials be justified and that the appropriateness of using genome editing technologies rather than alternative methods be assessed, along with the potential contribution of the varietal innovations envisaged to environmental agricultural reform.

For professionals in the seed sector who want to use NGTs, acceptance by civil society is considered to be the main challenge.

- Destruction of field trials

In France, GMO field trials, for both public and private research purposes, have been subject to almost systematic destruction. As these actions are ascribable to civil disobedience movements, no effective way of protecting the trials has been found.

It is difficult to bring research on plants that are subject to the GMO regulations to a successful conclusion in France, since this requires field trials. The situation is likely to be the same for NGT products that are covered by the GMO rules.

- Relocation of research

The constraints linked to the GMO regulations and the destruction of field trials risk leading to private research into NGTs being relocated abroad (see also the responses to questions 20 and 22).

- Effects on cultivation systems

The use of products obtained using these techniques may run counter to crop diversification, longer rotations, system resilience, etc. Among the alternative forms of agriculture today advanced by public policies, some do not allow or wish for varieties derived from these new techniques (see the responses to questions 20 and 21).

In the field of animal breeding, in its opinion on genome editing, ethics and trust, adopted on 8 January 2020, the French Academy of Agriculture states that the use of such techniques may have consequences for gene regulation. When animals are identified and traced, monitoring of their progeny is possible. For other species, such as fish, spreading in the natural environment cannot be totally ruled out.

In addition, the INRAE-CIRAD-IFREMER Joint Ethics Committee, in its opinion of 8 July 2019 on the genetic modification of animals by genome editing, adds that it is necessary to consider the application of such knowledge and methods to improve animal welfare and animal productivity.

The three opinions – of the French Academy of Agriculture, the Veterinary Academy and the INRAE-CIRAD-IFREMER Joint Ethics Committee, referred to in question 15 – all agree on the importance of getting society onside for the application of these techniques. To this end, the scientific community has a role to play in educating society about the scientific issues and the solutions that genome editing techniques can bring to agriculture and consumers.

In the area of vector control, the application of 'gene drive' technology could also have uncontrolled consequences and, contrary to the desired effect, promote the emergence of new vectors that are more dangerous.

Medical sector

Beyond ethical issues (see the response to question 15), concerns about the safety of human genome editing techniques have arisen from the risks to the expression of other genes and the risks of genetic mutations other than those targeted, depending on the techniques used.

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

4d46f442-6a41-40e8-9841-23b353e71a94/0326_NAF_Questionnaire_NGT_V06.docx

C - Information on public dialogues and national surveys

* 13. Have you or other institutions/bodies/entities organised national dialogues concerning NGTs?

- Yes
 No

* Please describe briefly the content, methodology and conclusions

- a) The work of the National Advisory Committee on Ethics (CCNE) [Comité consultatif national d'éthique] in association with the Regional Bodies for Ethical Reflection (ERER) [Espaces de réflexion éthique régionaux]
- b) Work undertaken by the High Council for Biotechnology (HCB) [Haut Conseil des biotechnologies] on New Plant Breeding Techniques (NPBTs) (2016-2017)
- c) Work undertaken at national level on the use of mosquitoes modified by biotechnology for vector control (2017-2018)
- d) Report of the Parliamentary Office for the Evaluation of Scientific and Technological Choices (OPECST) on the economic, environmental, health and ethical issues of biotechnology (2017)
- e) Seminar organised under the GMO Risks [Risk'OGM] programme of the ministry responsible for the environment (2016)
- f) Work of the French Association for Seeds and Seedlings (GNIS) [Groupement national interprofessionnel des semences et plants]
(Please see the supplementary information attached.)

* 14. Have you or other institutions/bodies/entities organised national surveys, which assessed public opinion on NGTs?

- Yes
 No

* Please describe briefly the content, methodology and conclusions

The French authorities are only aware of one survey carried out at national level. This was a survey carried out by the international polling and market research firm IFOP on behalf of Alliance VITA (pro-life association which supports a moratorium on germ cell research), entitled 'The French and the CRISPR-Cas9 technique'. In terms of genetic engineering, the survey only looks at CRISPR-Cas9 applications.

Carried out at the start of 2016, it involved a sample of 1 000 people. The report is available at: https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2018/03/3394-1-study_file.pdf

Its main conclusions are that:

- the CRISPR-Cas9 genetic engineering technique is very little known in French public opinion: only 9% of French people say that they have heard of it (of whom 3% say that they know what it is);
- once explained and presented to participants, this genetic technique gave rise to very polarised and contrasting judgements: 76% of the French would be in favour of the use of CRISPR-Cas9 gene therapy on adults or children suffering from a genetic condition, but by contrast, exactly the same proportion (76%) would be against (of whom 40% would be strongly against) using this technique for the *in vitro* genetic modification of human embryos;
- 67% of participants expressed concern at the increased pace of intervention by scientists in the human genome, and around the same proportion (68%) would be in favour of France requesting an international framework for this practice of modifying the human genome.

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

51052e85-7cbd-4c6f-89ed-c435acc55d4/0326_Questionnaire_NGT_Compilation_partie2_V06.docx

D Information on ethical aspects

* 15. Have any national bodies or expert groups discussed or issued opinion on the ethical aspects of NGTs?

- Yes
 No

* Please describe briefly the content, methodology and conclusions

Where they exist, summaries of the sources mentioned in this part are provided in Annex 2.

a) National Advisory Committee on Ethics for Life Sciences and Health (CCNE), INSERM, INRAE
On 2 March 2020, the National Advisory Committee on Ethics for Life Sciences and Health (CCNE) published an opinion adopted on 19 September 2019 on the ethical issues associated with targeted modifications to the genome. The opinion is available at the following link: https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis_133_-_ad_final.pdf

b) Joint Declaration of the French, German and UK ethics committees

Following their respective reflections on the matter, the French, UK and German ethics committees took the initiative of publishing a joint declaration on 3 March 2020 in Nature journal (https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/declaration_commune.pdf). The article is reproduced in full in the Annex.

c) Opinion of the INRAE-CIRAD-IFREMER-IRD Joint Ethics Committee

The Joint Ethics Committee of the National Research Institute for Agriculture, Food and Environment (INRAE), the French Centre for International Cooperation in Agricultural Research for Development (CIRAD), the French Research Institute for Exploitation of the Sea (IFREMER) and the Institute for Research and Development (IRD) examines the ethical issues which may be raised by research in France and abroad in the fields of food, agriculture, the sea, the environment and sustainable development, in particular those that are relevant to relationships between science and society.

The last two opinions of the Committee look at the ethical and political issues associated with the genome editing of plants, in one opinion, and of animals, in the other.

(Please see the supplementary information attached.)

d) Note of the Ethics Committee of the National Institute for Health and Medical Research (INSERM) on CRISPR-Cas9 (2016)

In February 2016, the Ethics Committee of INSERM published a note on the ethical issues connected with the development of CRISPR-Cas9 technology. This note focuses specifically on the medical applications of this technology.

(Please see the supplementary information attached.)

e) Report of the Parliamentary Office for the Evaluation of Scientific and Technological Choices (OPECST) on the economic, environmental, health and ethical issues of biotechnology (2017)

(Please see the supplementary information attached.)

f) ARRIGE (Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing)

(Please see the supplementary information attached.)

g) Report of the High Council of Biotechnology on ethics

The High Council of Biotechnology (HCB), and in particular its Economic, Ethics and Social Committee (EESC), is one of the main bodies dedicated to the discussion of ethical issues relating to biotechnology.

(Please see the supplementary information attached.)

h) Opinion of the French Academy of Agriculture of 8 January 2020 'Genome editing, ethics and trust'

(Please see the supplementary information attached.)

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

15710674-d4df-4f34-98af-b005a2c3c3d4/0326_Questionnaire_NGT_Compilation_partie2_V06.docx

E - Information on opportunities and benefits from the use of NGTs and NGT-products

*** 16. Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to the agri-food, medicinal or industrial sector?**

Yes

No

*** Please provide concrete examples/data**

Agricultural aspects

- Development of new traits, varieties and products

Through the development of new traits, varieties and products, NGTs could help to optimise or improve current agricultural practices and could contribute to adapting to climate change and to food security. These potential benefits were already advanced for GMOs obtained by transgenesis.

- Reduction in the time taken for, and the costs of, varietal selection

(Please see the supplementary information attached.)

- Broadening of varietal selection to new traits and new genes of interest

(Please see the supplementary information attached.)

- Offering varieties which meet the needs of agriculture

(Please see the supplementary information attached.)

- Facilitating the creation of varieties suited to the needs of the agricultural and food industry

(Please see the supplementary information attached.)

- Offering varieties which meet consumer expectations

(Please see the supplementary information attached.)

Medical sector

(Please see the supplementary information attached.)

*** 17. Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, consumers, animal welfare, as well as social and economic benefits, in the short, medium and long term?**

Yes

No

* Please provide concrete examples/data

In agriculture.

The potential benefits to society in general include:

- Contributing to more sustainable agriculture

In addition to other approaches used to improve plants and in agronomy, NGTs are able to contribute to the development of varieties that allow for more sustainable agriculture. Varietal selection is an important lever for addressing this issue and NGTs are one of the tools available which can facilitate and speed up variety innovation. Expectations relate in particular to the following:

- plant health: development of varieties with more sustainable resistance to pests, diseases and competing weeds;
- reduced use of plant protection products linked to the development of varieties resistant to pests, diseases and competing weeds;
- reduced use of agricultural inputs: development of varieties which use water and nutrients more efficiently;
- adaptation to climate change: development of varieties resistant to abiotic stresses, particularly water stress;
- yield optimisation and consistency in order to ensure food security and to reduce imports and increase exports of agricultural products;
- improvement of the nutritional quality of foods.

More detailed explanations and examples are provided in the response to question 16.

- Maintaining the diversity of companies that breed new varieties

The ease of use of NGTs and low development costs make them accessible to public research as well as to medium-sized enterprises. This could help to limit the concentration of variety-breeding companies and to maintain a good range of breeding establishments and accordingly a greater diversity of species used and varieties marketed (subject to the conditions indicated in the response to question 22).

* Under which conditions do you consider this would be the case?

A number of potential disadvantages for society of the use of NGTs and NGT products have been identified and are set out in the response to question 21.

* 18. Do you see particular opportunities for SMEs on the market access to NGTs?

Yes

No

* Please explain under which conditions

Patents carry a different weight, and access to genetic resources varies, depending on the sector. There is no sui generis system of protection for microbes. Plant varieties and animal breeds are not patentable.

Medical sector

In this sector, structures may emerge, depending on clinical interest and the cost of developing the products expected.

Agriculture: plant sector

France's plant sector has 73 companies which breed new varieties, the vast majority of which are SMEs and VSEs, although there are also some cooperatives and one multinational. Some international companies have established research laboratories in France.

The opportunities for the plant sector mentioned in the response to question 16 also apply to SMEs that breed new varieties.

In particular, NGTs could allow SMEs access to the breeding of orphan species or to highly specific niche markets.

The conditions which would need to be satisfied in order for SMEs to be able to benefit from these opportunities are:

- affordable costs and acceptable timescales for the regulatory authorisation of products;
- the cost and conditions of access to licences for the relevant biotechnological processes;
- legal certainty.

(See the responses to questions 20 and 23 for more detailed explanations of these aspects.)

Seed producers who were unable, or did not wish, to involve themselves in such techniques could, despite that fact, derive a definite advantage by focusing on the ‘natural’ or ‘organic’ markets that are developing and by publicising the fact that their varieties have not been subjected to any direct human intervention in their genome. In this context, the non-use of genome editing techniques, whether for financial or ethical reasons, could benefit small seed producers without access to these techniques.

*** 19. Do you see benefits/opportunities in patenting or accessing patented NGTs or NGT-products?**

- Yes
- No

*** Please describe and provide concrete examples/data**

As European law and French law currently stand, new genomic techniques are patentable. Processes can be protected by patent if they are ‘new’, ‘inventive’, ‘susceptible of industrial application’ and not ‘essentially biological’.

Certain genomic techniques are actually already patented. Those involved in breeding who use these new genomic techniques must, therefore, obtain a licence to do so from the patent holders.

NGT products (plants and other plant reproductive material) are also mostly patentable since they do not stem from essentially biological processes.

The potential benefits of patent protection are:

- enterprises that have invested in research see a return on their investment. This system allows enterprises which innovate to receive a fair income to continue with their innovations.
- the publication of information on innovations. Patents bring innovation into the sphere of public knowledge, enabling society to benefit from it.
- the publication of information on NGT products. This information should help the competent authorities to monitor the development of NGTs and their applications. Patents can also provide information on the genetic modifications made in the products developed and may be useful to competent authorities for developing detection methods for use in controls, provided that a link can be established between patents and the products actually marketed.
- Patents are of limited duration. At the end of the period of protection, the technique is in the public domain.

These potential benefits are to be weighed up against the concerns presented in question 23.

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

b2cfdad6-87fe-4253-9d0b-11ee68169e0a/0326_Questionnaire_NGT_Compilation_partie2_V06.docx

F - Information on potential challenges and concerns of NGT products

* 20. Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns for the agri-food, medicinal or industrial sector?

- Yes
 No

* Please provide concrete examples/data

Medical sector

Informing the general public and the public's understanding of the products and techniques used will be decisive, as will the availability of information on the research carried out.

Plant sector

The following potential challenges and concerns have been identified in the plant sector:

- Development of new traits

The transgenic plants obtained to date have not delivered on the promises to improve agronomic practices or to contribute to adapting to climate change or to food security. The database of the ISAAA (International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications) (<http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/54/executivesummary/default.asp>) indicates that in 2018, the area under cultivation with varieties possessing herbicide-resistant traits represented 46% of the area under cultivation with GMOs (for soya, cotton, maize, rape and alfalfa), which could ultimately imply an increased use of herbicides, and 42% for varieties combining herbicide tolerance with resistance to insects.

All in all, traits involving herbicide resistance or conferring resistance to insects by the production of insecticides represent, according to this database, the vast majority of the traits that have been developed, being the most attractive traits commercially as they offer added value on a wide market.

It is possible that varieties derived from NGTs will be focused, at least initially, on these same traits, one of the advantages of these new techniques being the ability to obtain them more quickly.

Herbicide-tolerant varieties may, under certain circumstances, generate environmental and agronomic risks. In its opinion of 26 November 2019, ANSES identified various risk factors for the occurrence and development of weed resistance to herbicides linked to crop successions which include herbicide-tolerant varieties (HTVs) and the agronomic practices applied on HTV plots, and recommended specific monitoring of these HTVs. These risk factors are connected with herbicide tolerance and do not depend on the method used to obtain a variety.

- Difficulties associated with detection and traceability

The traceability and labelling requirements under the GMO rules may lead to an impasse in the case of NGTs, given the difficulties identified in relation to detecting products and the uncertainty as to whether it is possible to develop a detection method which meets the requirements of those rules (see question 3). The conditions of application of the rules on this point are thus uncertain.

- Difficulties associated with the costs of developing products derived from these techniques

In addition, the costs associated with the development of products derived from these techniques, patents and the compilation of applications for authorisation risk drastically limiting access to NGTs, particularly for SMEs, which represent the majority of breeders in France. Too high a cost could have the following consequences:

– NGT products offering improvements in terms of adaptation to climate change or resistance to pests and diseases and those offering benefits to consumers (gluten-free bread, hypoallergenic foods etc.) might no longer be accessible to producers and consumers in the EU;

- research into variety selection could be transferred to non-EU countries;
- the French seed sector could be less able to compete if it cannot produce the seeds for which there is a demand in other countries;
- it will be impossible for breeders to offer NGT products for ‘small’ markets (species of lesser economic importance than maize, soya or cotton, or ones responding to a more limited objective such as resistance to a disease which is confined to a particular geographical area). (Please see the supplementary information attached.)

*** 21. Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, consumers, animal welfare, as well as social and economic challenges, in the short, medium and long term?**

- Yes
 No

* Please provide concrete examples/data

Medical sector

The difficulty and complexity of accessing good quality knowledge about what is done, whatever the expected effects, including collateral effects, and about what is impossible, make it very difficult for the public to contribute to the debate and make people vulnerable to poor quality or falsified information.

Plant sector

Risks associated with NGTs and NGT products

These risks are summarised, inter alia, in the opinion of the Scientific Committee of the HCB of 2 November 2017 on new plant breeding techniques (NPBTs):

‘The Scientific Committee has identified three categories of risk:

- risks from unintended effects of the technology on the end product (e.g. persistence of the effector, off-target modifications);
- risks associated with the ease of use of NPBTs, which could accelerate the process of the production and cultivation of varieties obtained using these techniques;
- risks associated with the characteristics sought (novel traits or plant modifications which are new in agriculture).

Among the new direct risks, the Scientific Committee has come to the conclusion that the main risk is associated with the (technically avoidable) presence of effectors(1). The Scientific Committee recommends verifying that effectors are absent, which is technically possible. It notes that the persistence of effectors in the plant genome would make the plants transgenic.

There are other risks associated with the efficiency, speed, possibility of obtaining several genetic modifications at the same time (multiplexing), and the possibility of obtaining novel traits which these techniques offer:

– The acceleration of the process of breeding new varieties may be a factor in agronomic improvement but can also hold risks. It will have an effect on systems of production and processing in agricultural production, whether in economic, sociological or environmental terms. It cannot, for example, be ruled out that it will have an impact – either positive or negative – on the functioning and dynamics of ecosystems, in particular the environmental regulation provided by nature, with new equilibriums coming into play.

– Furthermore, if NPBTs were to speed up the adoption of new varieties obtained using these techniques and have an impact on agricultural ecosystems, this could make it more difficult for biodiversity and the associated services rendered to us by nature’s ecosystems to adapt. These adaptation difficulties would be compounded if the genetic modifications spread into wild species sexually compatible with the crop varieties.

– As for risks associated with the novel traits sought, the Scientific Committee defines a novel trait as the introduction, into a variety, of a trait which is completely new to the species itself and/or similar species. In this case, the Scientific Committee cannot identify any specific risks because, by definition, these traits have not yet been described. The Scientific Committee therefore recommends case-by-case assessment, taking into account the trait itself and the species into which it has been introduced (see below). In this connection, the Scientific Committee has discussed the likelihood of unanticipated environmental effects, which might be greater in the case of novel traits that profoundly change a plant’s metabolism.

– Lastly, the Scientific Committee has addressed the question of off-target genome modifications with directed approaches (SDN and ODM). A mutation outside the target area could in some cases have an unintended effect on the plant's phenotype. The Scientific Committee notes that due to technical advancements such off-target modifications are substantially decreasing. It further notes that off-target modifications are likewise observed with other widely used, unregulated techniques which also induce mutations elsewhere than the sites selected. The Scientific Committee adds that, for annual plants, off-target mutations with undesired phenotypic effects could be eliminated by cross-breeding in stages. Nevertheless, it notes that this could be difficult or even impossible to do in the case of certain perennial plants or plants that propagate mainly vegetatively. In this case, additional molecular data could be requested on a case-by-case basis.'

- Socio-economic and ethical consequences (extract from the Recommendation of the High Council of Biotechnology's Economic, Ethics and Social Committee of 2 November 2017 on new plant breeding techniques).

(Please see the supplementary information attached.)

* Under which conditions do you consider this would be the case?

(Please see the supplementary information attached.)

* **22. Do you see particular challenges for SMEs on market access to NGTs?**

- Yes
 No

* Please explain under which conditions

The difficulties referred to in the response to question 20 also apply to SMEs. The following prevent SMEs from having access to NGTs:

- the costs of preparing regulatory dossiers

Putting together an application for authorisation to place a GMO on the market under Directive 2001/18/EC or Regulation (EC) No 1829/2003 requires numerous studies to be performed at the expense of the applicant. Seed companies have estimated the cost of compiling a dossier to obtain marketing authorisation in the EU to be €35-40 million. SMEs are unable to afford such costs. Small companies working on minor species will not be able to use these techniques if the costs of placing on the market are prohibitive.

Appropriate and proportionate risk assessment is essential. For products requiring very expensive assessment, it could be appropriate to consider financial support schemes for smaller enterprises, enabling them to access these markets more easily.

- intellectual property costs deriving from patents on techniques and genes of interest
Genome editing techniques are patented, as are some genes of interest. Companies must therefore apply for licences to be able to use the techniques, and in some cases to make the desired genetic modification, if the relevant DNA sequence is also patented. The transaction costs associated with these patents may act as a barrier to SMEs.

- access to knowledge on genomes, genome editing techniques and associated *in vitro* techniques

In order to use genome editing techniques, it is necessary first to acquire basic knowledge about the different genes and their interactions involved in controlling the traits and genes of interest.

Although CRISPR-Cas9 technology is cheaper and easier to set up than other targeted genome modification technologies, sizeable investment in terms of laboratories and human resources with appropriate expertise is essential for breeders to be able to develop these techniques. They also require an in-depth knowledge of the associated *in-vitro* culture techniques. If smaller breeders wish to use NGTs, they will first have either to turn to companies that provide services or are specialised in plant genomics, or to join forces in order to pool their resources. Partnerships between public institutes and breeding companies will be essential for the creation and/or optimisation of transformation/regeneration protocols for the different species cultivated and for the main cultivars.

Thus, whatever the regulations, the use of NGTs would necessitate significant investment, which could prevent or put the brakes on investments in this area by smaller seed producers.

*** 23. Do you see challenges/concerns in patenting or accessing patented NGTs or NGT-products?**

- Yes
 No

* Please describe and provide concrete examples/data

The Certificat d'obtention végétale (COV) [New plant variety certificate] is the method of legal protection at EU level that is appropriate for protecting varieties. It allows for the specificities of, and needs for innovation in, agriculture. Unlike the patent, it guarantees free access to genetic resources for the creation of new varieties, which is essential for breeding.

It is important to sustain free access to all plant genetic resources, as provided for in international agreements, and to defend the COV (New plant variety certificate), which guarantees genetic progress and its dissemination to farmers, recognises the right of farmers to produce and use farm-saved seeds, and promotes genetic progress through free and open access to the genetic base, while ensuring a return on the investments of plant breeders in research and development.

More specifically, the patentability of NGTs and NGT products gives rise to the following concerns:

- risk of blocking access to genetic resources in the long term
(see additional information attached)
- it calls into question the breeder exemption specific to the COV
(see additional information attached)
- barriers to access to technologies and products
(see additional information attached)
- difficulty of access to information on patents in varieties
(see additional information attached)
- burden of proof of counterfeiting
(see additional information attached)
- increase in seed price
(see additional information attached).

Conclusion

The French authorities are thus very alert to the consequences that such patents could have for the protection afforded by COVs and the associated rules, the biodiversity of crops, the access of small and medium-sized enterprises to the seed market, and compatibility with the dynamics of the development of environmentally sound farming.

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

ee692a93-a621-447c-b28a-03427ae64df2/0326_Questionnaire_NGT_Compilation_partie2_V06.docx

G - Final question

*** 24. Do you have other comments you would like to make?**

- Yes
 No

Please provide your comments here

- Decision of the Conseil d'État [Council of State] of 7 February 2020 and its consequences
At the end of 2014, nine associations wrote to the Prime Minister requesting, firstly, the repeal of Article D.531-2 of the Environmental Code in so far as it exempts herbicide-tolerant varieties from the rules on genetically modified organisms (GMOs), and secondly, a moratorium on those herbicide-tolerant varieties.

The administration's silence in respect of that request gave rise to an implied decision of rejection, against which the associations lodged an appeal before the Conseil d'État. In a decision dated 3 October 2016, the Conseil d'État referred four questions to the Court of Justice of the European Union for a preliminary ruling and stayed its own ruling on the submissions in the appeal until the CJEU had ruled on those questions. In its judgment of 25 July 2018 (Case C-528/16), the CJEU:

- clarified the scope of Directive 2001/18/EC: the Court stated that any product obtained using a mutagenesis technique is a GMO, and that only products obtained using mutagenesis techniques which have conventionally been used in a number of applications and have a long safety record are exempt from the assessment procedure.

- clarified the concept of 'techniques which have conventionally been used in a number of applications and have a long safety record': inter alia, the judgment stated, in paragraph 51, that the Directive cannot be interpreted as excluding from its scope 'organisms obtained by means of new techniques/methods of mutagenesis which have appeared or have been mostly developed since Directive 2001/18 was adopted'. The Conseil d'État concludes that *in vitro* random mutagenesis techniques, where plant cells are subjected to chemical or physical mutagens, and site-directed mutagenesis techniques or genome editing techniques are not techniques which have conventionally been used and have a long safety record, since they appeared or have been mostly developed since Directive 2001/18/EC was adopted. It follows that organisms obtained from those techniques must be subject to the GMO rules.

The Conseil d'État consequently instructed the Prime Minister to amend the regulations that specify the mutagenesis techniques that are exempt from the GMO regulations, with a view to distinguishing them from those which, according to its analysis, do fall within the scope of those regulations.

It is also requesting the competent authorities to take all necessary resulting actions, i.e.

- to identify any varieties listed in the common catalogue of varieties of agricultural plant species which have been included in the catalogue without undergoing the assessment which should – given the technique by which they were obtained – have been carried out on them;

- to assess whether there is cause to trigger the procedure for withdrawing the varieties concerned and/or suspending or destroying the crops currently being grown.

Lastly, for varieties tolerant to herbicides that remain authorised, i.e. those obtained by random mutagenesis *in vivo* or by selection of spontaneous mutants, the Conseil d'État is requiring, under the precautionary principle, that:

- the recommendations issued by ANSES in its opinion of 26 November 2019 on the use of herbicide-tolerant varieties (HTVs) cultivated in France be followed. These require, among other things, that a system be implemented for tracing the use of HTV seeds through to the end-use of the crops, so that unintended effects can be monitored, or any equivalent measure;

- the procedure laid down in Article 16(2) of Directive 2002/53/EC be used in order to be authorised to lay down appropriate conditions for cultivating these varieties.

The Conseil d'État's decision means that the way the European regulations are applied in France differs from current practice in all other Member States in relation to plants obtained by random mutagenesis *in vitro*.

(Please see the supplementary information attached.)

Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing

The maximum file size is 1 MB

09e6d1c4-d725-4658-ad84-00e77dd14f0d/0326_Questionnaire_NGT_Compilation_partie2_V06.docx

Contact

SANTE-NGT-STUDY@ec.europa.eu

Paris, 10/06/2020

NOTE DES AUTORITÉS FRANÇAISES

Objet : Questionnaire de la Commission sur les nouvelles techniques génomiques (NGT)

Réf. :

P. J. : Questionnaire Partie 1. Questionnaire Partie 2. Annexe 1 et annexe 2

Les autorités françaises prient la Commission de bien vouloir trouver ci-joint leur contribution au questionnaire de la Commission sur les nouvelles techniques génomiques.

Elles se tiennent à sa disposition pour toute précision qui lui serait utile.

Question 1

Have you been consulted by companies/organisations/research institutes for regulatory advice or another issue on products developed or to be developed by NGTs? Yes/no

- *If yes, please provide details on the request.*

Oui

- *If yes, please provide details on the request.*

Des questions générales ont été reçues sur l'interprétation de l'arrêt de la Cour de Justice de l'Union européenne (CJUE) du 25 juillet 2018 et ses conséquences, notamment par les acteurs du secteur végétal et des associations environnementales.

Des questions de parlementaires ont également été reçues :

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-11461QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-22649QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-26834QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-27072QE.htm>

<http://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-27241QE.htm>

<https://www.senat.fr/basile/visio.do?id=qSEQ181007453&idtable=q351127>

<https://www.senat.fr/basile/visio.do?id=qSEQ190912335&idtable=q351127>

<https://www.senat.fr/basile/visio.do?id=qSEQ190309389&idtable=q351127>

L'AFBV (Association française des biotechnologies végétales), une association qui promeut les biotechnologies, diffuse et fait la promotion de ses analyses sur les nouvelles technologies génomiques.

Question 2

Have you taken specific measures (other than inspection) related to the application of the GMO legislation to NGT-products? Yes/no

Oui

If yes, please describe the measures and, if possible, their effectiveness.

a) Rapports du Haut Conseil des Biotechnologies sur les nouvelles techniques d'obtention des plantes (New Plant Breeding Techniques)

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été créé en 2008 pour éclairer la décision publique sur les sujets relatifs aux biotechnologies, notamment sur les organismes génétiquement modifiés. Cette instance indépendante a pour principales missions d'évaluer les risques sur l'environnement et la santé publique que peuvent présenter l'utilisation des biotechnologies et d'analyser les aspects sociétaux des biotechnologies en se prononçant notamment sur les impacts économiques et sociaux relatifs aux OGM. Il est composé d'un comité scientifique (CS), qui évalue les risques de l'utilisation des biotechnologies sur l'environnement et la santé, et d'un comité économique, éthique et social (CEES), en charge des aspects sociétaux.

Le HCB s'est saisi, en 2015, de la question des nouvelles techniques d'obtention de plantes (NPBT).

Une première étape de la réflexion du HCB s'est traduite par la production de deux rapports :

- L'un du Comité scientifique (CS) du HCB, du 19 janvier 2016, intitulé Note sur les « Nouvelles techniques » :
http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2016/03/30/cs_1.pdf
- L'autre du Comité économique, éthique et social (CEES) du HCB, du 20 janvier 2016, intitulé Synthèse des contributions et débats relatifs aux « Nouvelles Techniques » :
http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2016/03/30/cees_1.pdf
- Ces deux rapports présentent une introduction commune, intitulée, « Première étape de la réflexion du HCB ».

Les points suivants y sont abordés :

- la description des principales NPBT ;
- les enjeux qui y sont liés : opportunités potentielles, notamment en termes de développement de variétés présentant des caractéristiques nouvelles qui ne pourraient pas être obtenues par les techniques de sélection déjà disponibles (sélection classique, transgénèse) ; les risques qu'elles pourraient éventuellement présenter, sur le plan sanitaire ou environnemental, mais également sur le plan socio-économique et éthique ;
- des réflexions sur la manière dont il conviendrait d'encadrer le développement des NPBT et la commercialisation de leurs produits.

En particulier, dans le cadre du rapport du CEES les représentants des organisations et personnalités qualifiées membres du CEES ont été invitées à produire des contributions synthétiques destinées à clarifier leur positionnement sur les NPBT. Ces contributions figurent dans le rapport, de même qu'une note synthétisant l'ensemble de ces contributions et les débats auxquels elles ont donné lieu au sein du CEES.

Lors de la tenue des débats au sein du CEES, des tensions ont rapidement commencé à apparaître entre les parties « pro-OGM » et « anti-OGM » conduisant notamment à la démission de sept organisations environnementales de ce comité (pour plus de détail voir réponse à la question 13).

A la suite de ces premiers rapports, la Ministre en charge de l'environnement et le Ministre en charge de l'agriculture ont saisi, le 22 février 2016, le HCB (CS et CEES) afin qu'il se prononce sur :

- les méthodes d'analyse et de traçabilité des plantes et des produits issus des NPBT ;
- les enjeux pour la coexistence des filières ;
- les risques directs pour la santé et l'environnement liés aux caractéristiques nouvelles des plantes et des produits obtenus ;
- les mesures de gestion à mettre en place pour prévenir et limiter les risques pour la santé et l'environnement liés à l'utilisation des plantes et des produits issus de ces nouvelles techniques, si de tels risques étaient mis en évidence ;
- les impacts de ces nouvelles techniques sur les capacités d'innovation des acteurs économiques ;
- les enjeux pour l'accès aux ressources génétiques liés à la propriété industrielle ;
- des propositions de pistes intermédiaires entre les dispositions du Catalogue européen et celles de la Directive 2001/18/CE, visant à encadrer l'usage de ces nouvelles techniques sur le territoire européen pour l'obtention de variétés.

Cette saisine a conduit, en date du 2 novembre 2017, à la production d'un avis du HCB, regroupant l'avis du Comité scientifique :

http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/sites/www.hautconseildesbiotechnologies.fr/files/file_fields/2017/10/24/171020avisnpbtcs.pdf,

et les recommandations du Comité économique, éthique et social :

http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/sites/www.hautconseildesbiotechnologies.fr/files/file_fields/2017/11/02/recommandationnpbtcees.pdf

b) Modification des formulaires de déclaration d'utilisation confinée d'OGM

En France, l'autorité compétente pour délivrer les autorisations d'utilisation confinée d'OGM est le ministère en charge de la recherche, après avis du HCB, notamment sur le niveau de confinement à respecter.

Dans ce cadre, le HCB a modifié ses formulaires de déclaration d'utilisation confinée d'OGM pour permettre d'identifier de manière plus précise s'il est recouru à des techniques utilisant des nucléases ciblées (« *site directed nuclease* »).

c) Modification des formulaires de déclaration d'utilisation confinée d'OGM

Le public a été informé de l'arrêt de la CJUE et de la réglementation applicable aux nouvelles techniques génomiques via :

- un communiqué de presse du 26/07/2018 <https://agriculture.gouv.fr/le-gouvernement-salue-la-clarification-de-la-cour-de-justice-de-lunion-europeenne-sur-le-statut-des>

- des pages d'information sur internet <https://agriculture.gouv.fr/ogm-les-nouvelles-technologies-de-selection> (ministère en charge de l'agriculture) et <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/organismes-genetiquement-modifies-ogm-0> (ministère en charge de l'environnement)

Les professionnels ont également été informés de l'arrêt de la CJUE et ses conséquences à travers des échanges au sein d'instances du secteur végétal et avec des organisations professionnelles du secteur végétal.

d) Modification réglementaire prévue

Une modification de la réglementation nationale est prévue concernant le champ d'application de la réglementation OGM, à la suite de la décision rendue par le Conseil d'État le 7 février 2020 sur la mutagenèse et les variétés tolérantes aux herbicides (voir question 24).

- *If yes, what best practices can you share?*

Il est nécessaire de mettre à disposition des chercheurs des formulaires de déclaration des utilisations confinées simples et pratiques pour collecter l'information sur les techniques utilisées dès l'élaboration d'un projet ou son initiation.

Il est nécessaire d'améliorer l'information et la responsabilisation des chercheurs sur la déclaration des techniques utilisées.

- *If no, please explain why not.*
- *If yes or no, have you encountered any challenges or limitations, including administrative burden or costs? Yes/no*

Oui.

- *If yes, please describe.*

L'arrêt de la CJUE a permis de clarifier le statut juridique de la plupart des NGT. Toutefois, des incertitudes demeurent concernant le statut juridique de certaines NGT, comme les techniques épigénétiques RdDM, qui n'ont pas fait l'objet d'interprétation au niveau européen, la CJUE n'ayant pas été interrogée sur ces techniques.

Par ailleurs, des difficultés ont été rencontrées concernant l'interprétation de l'arrêt de la CJUE pour des techniques plus anciennes (voir question 24)

- *If yes, how could this challenges or limitations be overcome?*

Une clarification au niveau européen du statut des NGT et produits issus de NGT n'ayant pas fait l'objet d'une interprétation de la CJUE est nécessaire.

Question 3

Have you adapted your inspection practices to cover all NGT-products and to ensure the enforcement of traceability requirements? Yes/no

Non

- *If yes, please describe these practices (e.g. adaptation of multiannual control plans) and, if possible, their effectiveness (including of physical checks).*
- *If yes, what best practices can you share?*
- *If yes, have the adapted inspection practices created additional requirements/burden for operators and/or public authorities? Yes/no*
 - *If yes, please provide concrete examples/data.*
- *If no, please explain why not.*

En préalable, les autorités françaises précisent que, en l'absence d'information sur la mutation réalisée, sa détection n'est pas possible dans la plupart des cas. De plus si des individus sauvages ou mutés de la même espèce partagent la même mutation, il sera quasiment impossible de distinguer l'origine de la mutation.

Dans un contexte où aucune autorisation de mise sur le marché dans l'UE n'a été délivrée pour des produits issus de NGT, si les autorités françaises avaient adapté leurs contrôles, ceux-ci auraient eu pour objectif de vérifier l'absence de produits non-autorisés issus de NGTs sur le marché national.

Les pratiques d'inspection n'ont pas été modifiées pour les raisons suivantes :

- S'agissant des produits issus de NGTs qui comporteraient des insertions de gènes incluant des séquences couramment utilisées pour la transgénèse, les méthodes de criblage validées par le LRUE permettront de les détecter. Ces produits peuvent donc être détectés comme les OGM issus de transgénèse dans le cadre des plans de contrôles actuellement en place, sans qu'il soit nécessaire de les adapter. De plus, les autorités françaises ne disposent pas à ce jour d'informations relatives au développement de tels produits dans les pays tiers qui auraient justifié une modification des plans de contrôle.
- S'agissant des autres produits issus de NGT soumis aux obligations de la réglementation OGM, les autorités françaises ne sont pas en mesure de mettre en œuvre des contrôles pour vérifier l'absence de produits non-autorisés issus de ces techniques sur le marché, étant donné qu'aucune méthode de détection n'est disponible pour ces produits. Des explications détaillées sont fournies à la question suivante, en distinguant différents types de produits :
 - Produits issus de NGTs comportant des insertions de gènes qui ne contiendraient pas les séquences de criblage habituelles et pour lesquelles aucune information préalable ne serait disponible sur les séquences introduites
 - Produits issus de NGTs qui présentent des mutations sans insertion d'ADN.
- S'agissant des produits issus de NGT correspondant à des techniques épigénétiques, qui n'ont pas fait l'objet d'interprétation au niveau européen sur leur statut juridique, les obligations des États membres en matière d'inspection vis-à-vis des techniques restent à clarifier. De plus, les autorités françaises ne seraient pas en mesure de mettre en œuvre des contrôles pour vérifier l'absence de produits non-autorisés issus de ces techniques sur le marché, aucune méthode de détection n'étant disponible pour ces produits. Des explications détaillées sont fournies à la question suivante.
 - *If yes or no, have you encountered challenges or limitations, including administrative burden or costs? Yes/no*
 - *Oui*
 - *If yes, please describe.*

Les autorités françaises ont demandé un appui scientifique et technique au laboratoire national de référence pour les OGM de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et de travail (ANSES) sur les méthodes de détection des produits issus des nouvelles techniques de sélection des plantes. Le rapport a été transmis à la Commission en septembre 2018.

Un rapport a été rédigé conjointement par les trois laboratoires nationaux de référence français (LNR) mandatés pour la réalisation des analyses officielles concernant la détection des OGM (ANSES : laboratoire de la santé des végétaux ; GEVES : Laboratoire de biologie moléculaire et de biochimie BioGEVES ; SCL : Laboratoire de Strasbourg), sur saisine du ministère de l'agriculture et de l'alimentation.

Ce rapport a pour objectif :

- d'identifier les techniques actuellement disponibles qui leur permettraient de procéder à la détection, l'identification et la quantification des produits issus de NPBT,
- de tenir compte des exigences en termes d'accréditation et de performance des méthodes d'analyse ainsi que des contraintes telles que le coût et la durée de l'analyse,
- d'indiquer les possibilités et les perspectives de développement de méthodes adaptées et le cas échéant les besoins de mise au point ou de recherche.

Les techniques évaluées sont les suivantes : PCR temps réel, PCR temps réel microfluidique, Génotypage SNP, Séquençage de fragments d'intérêts, Séquençage de génome complet, étude de la méthylation de l'ADN, conformation de la chromatine.

Les conclusions sont les suivantes : s'agissant des cas où les séquences à rechercher sont connues, les techniques actuelles (PCR) et le matériel déjà disponible au sein des laboratoires nationaux de référence (LNR) pourront toujours être utilisés. La performance des méthodes reste toutefois à préciser, en particulier pour les mutations de petite taille, ce qui nécessite des travaux de mise au point par les laboratoires. Comme pour les OGM issus de transgénèse, le coût des analyses sera lié au nombre de cibles à rechercher. Il faut toutefois également bien prendre en compte que la détection d'une mutation ne permet pas d'inférer de manière fiable la nature technologique ou naturelle de celle-ci.

S'agissant des cas où aucune information n'est disponible sur la séquence à rechercher, il n'est pas identifié de technique permettant à ce jour la détection de mutations.

Sur la base de ce rapport, ainsi que de l'avis du Haut conseil des biotechnologies du 2 novembre 2017 sur les nouvelles techniques d'obtention des plantes¹ et du rapport du Centre commun de recherche (JRC) de 2019 sur la détection des denrées alimentaires et aliments pour animaux issus des nouvelles techniques de mutagenèse des plantes², des difficultés ont été identifiées pour la mise en œuvre de contrôles visant à vérifier l'absence de produits non-autorisés issus de NGTs sur le marché national.

Il convient de distinguer différentes situations :

- Produits issus de NGTs comportant des insertions de gènes qui ne contiendraient pas les séquences de criblage habituelles et pour lesquelles aucune information préalable ne serait disponible sur les séquences introduites

Les méthodes de détection validées par le Laboratoire de référence de l'UE pour les OGM (LRUE) ne permettent pas de détecter ces produits ni les méthodes de criblage couramment utilisées. Les autorités françaises ne sont donc pas en mesure de mettre en œuvre des contrôles pour vérifier l'absence de produits non-autorisés issus de ces techniques sur le marché, aucune méthode de détection n'étant disponible pour ces produits.

Seules des techniques de séquençage du génome complet pourraient permettre leur détection. Toutefois, à ce jour, ces techniques ne sont pas disponibles pour une utilisation en routine dans le cadre d'analyses officielles.

Des travaux de recherche exploratoire sont conduits par l'Anses. Ainsi, une thèse sur la détection de séquences exogènes par des méthodes de séquençage haut-débit et d'analyse statistique a été initiée en 2016 et est en cours de finalisation. Cette thèse est présentée à la question 4. Ce travail a permis de montrer, pour des bactéries, la possibilité de détecter et de caractériser des événements transgéniques sans connaissance préalable des séquences insérées. La méthode n'a toutefois pas été testée sur un végétal, dont le génome est beaucoup plus complexe qu'un génome bactérien. Il serait prématuré de se prononcer à ce stade sur la possibilité d'utiliser cette méthode pour la détection de produits végétaux issus de NGT comportant des insertions d'ADN. D'importants efforts de développement seraient nécessaires.

- Produits issus de NGT qui présentent des mutations sans insertions d'ADN

Les méthodes actuellement utilisées reposent sur la détection de séquences d'ADN nouvellement insérées : elles ne permettent pas la détection de ces produits. Les autorités françaises ne sont donc pas en mesure de mettre en œuvre des contrôles pour vérifier l'absence de produits non-autorisés issus de ces techniques sur le marché, aucune méthode de détection n'étant disponible pour ces produits.

La détection des mutations est théoriquement possible lorsque des informations sont disponibles sur les séquences modifiées ou leur localisation précise.

L'Anses a engagé des travaux d'évaluation et d'optimisation des techniques (génotypage SNP, PCR digitale, séquençage haut débit) qui pourraient être mises en œuvre pour la détection de mutations connues issues de NGT. Le laboratoire est ainsi en mesure de détecter des mutations d'un seul nucléotide pour un taux de contamination de 1/10 000 (données non publiées).

Par un séquençage haut débit, il est également possible de faire la différence entre les mutations et les erreurs d'amplification et de séquençage (Boutigny *et al.* 2019).

Ces travaux sont menés par l'Anses depuis 2017 ont représenté environ 12 mois de travail ingénieur et 9 mois de travail technicien pour une enveloppe totale d'environ 90.000€ (personnel et consommable), entièrement financée par l'Anses.

Par ailleurs, au-delà de la connaissance des modifications de séquence, la mise en œuvre de ces techniques pour des analyses officielles dans le cadre de contrôle nécessite le développement et la validation de méthodes de détection des produits issus de NGT. La mise au point de telles méthodes de détection nécessite également l'accès au matériel végétal génétiquement modifié. En l'absence de ces éléments, il n'est pas matériellement possible de mettre au point des méthodes de détection des produits.

Par ailleurs, les informations actuellement disponibles sur les produits issus de NGT susceptibles d'être mis sur le marché et sur les séquences modifiées sont très incomplètes. Des brevets fournissant des informations sur les gènes ou séquences modifiés ont été identifiés sans que l'on sache si ces brevets correspondent à des produits mis sur le marché ou non. La base de données EUGenius³ répertorie plusieurs produits issus de NGTs mais ne fournit pas les séquences modifiées ni les méthodes de détection spécifiques.

De plus, dans le cas où une mutation serait détectée, aucune méthode ne permettrait de faire la différence entre une mutation naturelle, une mutation issue de mutagenèse aléatoire ou une mutation issue d'une NGT, en l'absence de trace spécifique dans le génome. Cette situation soulève la question de la sécurité juridique des décisions qui pourraient être prises par les autorités de contrôle suite à la détection d'une mutation.

Enfin, dans le cas où aucune information n'est disponible sur la mutation à rechercher, aucune technique permettant la détection n'est identifiée par l'Anses ni par le JRC.

- Produits issus de NGT correspondant à des techniques épigénétiques

Les nouvelles techniques d'épigénétique n'ayant pas fait l'objet d'interprétation au niveau européen sur leur statut juridique, les obligations des États membres en matière de contrôles vis-à-vis de ces techniques restent à clarifier. En tout état de cause, les autorités françaises ne seraient pas en mesure de mettre en œuvre des contrôles pour vérifier l'absence de produits non-autorisés issus de ces techniques sur le marché, aucune méthode de détection n'étant disponible pour ces produits.

Les modifications épigénétiques peuvent être détectées lorsque des informations sont disponibles sur les modifications à rechercher. La méthylation de l'ADN peut être étudiée par le traitement de l'ADN au bisulfite puis l'utilisation d'une PCR en temps réel afin de détecter le mutant épigénétique identifié à une position définie. Cette approche est actuellement utilisée en recherche. Son utilisation pour des contrôles nécessiterait un transfert de compétence vers des laboratoires d'analyse. Par ailleurs, les autorités françaises n'ont pas d'information sur la mise sur le marché ou le développement éventuels de produits issus de ces techniques.

Dans le cas où aucune connaissance préalable sur les modifications à rechercher n'est disponible, une étude de la conformation tridimensionnelle de la chromatine serait nécessaire, toutefois cette méthode présente des limites importantes. Elle nécessite en effet des cellules intègres et n'est donc applicable que sur des tissus frais et en aucun cas sur du matériel transformé. De plus, compte tenu de la plasticité des zones non codantes qui constituent la grande majorité des génomes, la structure de la chromatine change de manière importante d'une variété à une autre. La mise en œuvre de cette méthode est difficilement envisageable à ce jour pour des analyses officielles en routine.

De plus, aucune méthode ne permet de faire la différence entre une modification épigénétique issue de NGT et une modification épigénétique naturelle.

- **If yes, how could these challenges or limitations be overcome?**

Des pistes sont identifiées pour tenter de surmonter certaines difficultés :

- Pour les produits issus de NGTs qui comporteraient des insertions de gènes qui ne contiendraient pas les séquences de criblage habituelles et pour lesquelles aucune information préalable ne serait disponible sur les séquences introduites

Les travaux engagés par l'Anses sur l'utilisation de techniques de séquençage haut débit pour la détection de séquences exogènes pourraient être poursuivis, afin notamment de tester la méthode sur du matériel végétal. Il est à noter toutefois que d'importants développements sont nécessaires pour espérer pouvoir utiliser cette méthode en routine pour des analyses officielles et qu'il n'y a pas de certitude à ce stade sur cette possibilité.

- Pour les produits issus de NGT qui présentent des mutations sans insertions d'ADN

Une approche multidisciplinaire associant des laboratoires de recherche fondamentale sur la plasticité des génomes, des laboratoires de détection d'OGM ainsi que des spécialistes des technologies de l'information pourrait être entreprise. Celle-ci permettrait la collecte et le traitement d'informations disponibles concernant les potentielles modifications apportées aux génomes de manière à les traduire en outils moléculaires permettant de détecter ces modifications. Cette approche ne permettrait pas de déterminer si les modifications sont apparues naturellement ou si celles-ci ont été obtenues par NGT. Cependant en dressant un profil sur un ensemble de positions du génome, il serait possible d'évaluer une probabilité d'apparition naturelle d'un profil donné.

L'Anses souhaite rassembler des équipes de recherche autour de cette approche, cependant de telles recherches nécessitent un financement important par exemple via un appel à manifestation d'intérêt.

Par ailleurs, afin de compléter les informations disponibles sur les produits issus de NGT mis sur le marché ou développés dans le monde, la Commission pourrait engager des discussions avec des pays tiers afin de préciser les conditions dans lesquelles les données nécessaires à la détection de ces produits pourraient être transmises aux autorités européennes. En effet, certains pays tiers ont mis en place une procédure visant à soumettre les produits issus des nouvelles techniques à un examen préalable sur la base d'un dossier, avant de se prononcer sur leur statut juridique. Ainsi, même pour les produits qui ne sont pas réglementés, des données sont disponibles auprès des autorités de ces pays.

Pour les produits non déclarés ou pour lesquels aucune information n'est fournie sur la modification génétique, aucune solution n'est identifiée pour permettre leur détection et donc la mise en place de contrôles.

- Pour les produits issus de NGT correspondant à des techniques épigénétiques

Une clarification du statut juridique au niveau européen est nécessaire.

1 <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/avis/avis-sur-nouvelles-techniques-dobtention-plantes-new-plant-breeding-techniques-npbt>

2 <https://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/doc/JRC116289-GE-report-ENGL.pdf>

3 <https://euginius.eu/euginius/pages/home.jsf>

Question 4

Do you have experience or information on traceability strategies, which could be used for tracing NGT-products? Yes/no

Non

- If yes, please describe the traceability strategy, including details on the required financial, human resources and technical expertise required.*
- If yes, what best practices can you share?*
- If yes or no, have you encountered challenges or limitations, including administrative burden or costs? Yes/no*

Oui.

- If yes, please describe.*

La réglementation actuelle relative aux OGM (directive 2001/18/CE ou règlement (CE) n°1829/2003) conditionne la délivrance des autorisations à la fourniture des méthodes analytiques. Les produits issus de NGT qui seraient autorisés à l'avenir au niveau européen devraient logiquement répondre à cette obligation qui permet aux autorités compétentes de disposer des outils analytiques nécessaires aux contrôles.

Dès lors que de telles méthodes de détection seront disponibles (voire validées au niveau européen), aucune difficulté particulière n'a été identifiée pour la mise en œuvre de la traçabilité des produits issus de NGT, les contrôles analytiques permettant de vérifier les informations données au titre de la traçabilité documentaire.

Toutefois, comme mentionné à la question 3, il reste à préciser dans quelle mesure il sera possible ou non de disposer d'une méthode de détection, utilisable pour des contrôles en routine, pour des mutations selon les critères actuels, s'agissant notamment du critère de spécificité qui doit permettre de faire la distinction entre le produit faisant l'objet de la demande d'autorisation et tout autre produit mis sur le marché.

Dans le cas où une méthode de détection ne serait pas disponible, le produit ne pourrait alors pas être autorisé à la mise sur le marché en l'état actuel de la réglementation, la fourniture d'une méthode de détection étant une des conditions de délivrance de l'autorisation.

En revanche, le contrôle et la traçabilité des produits non-autorisés issus de NGT poseraient problème. Les difficultés et pistes possibles sont précisées à la question 3. Pour certaines situations, aucune solution n'est identifiée.

Pour ces produits issus de NGT pour lesquels aucune stratégie analytique ne serait disponible à court terme ou moyen terme, la mise en place de la traçabilité documentaire ne permettrait pas de pallier entièrement à l'absence d'outils analytiques.

En effet, au niveau mondial, les approches concernant le statut des produits issus des NGT diffèrent selon les pays, pouvant conduire à s'interroger sur la véracité de l'information concernant la nature exacte du produit, notamment en cas d'importations, sans qu'il soit possible de vérifier cela au travers d'une analyse.

Cette situation serait inédite : dans le cas de l'étiquetage dit « de production » prévu par le Règlement CE/1829/2003, l'information quant à la nature des produits très transformés, pour lesquels une analyse n'est pas possible, ne repose en aval que sur la traçabilité documentaire mais il demeure possible de réaliser des analyses en amont de la filière ou, lorsque les produits sont importés, de se faire communiquer les résultats d'analyses réalisées sur les graines, avant transformation.

La mise en place de stratégies de contrôle qui reposeraient uniquement sur de la traçabilité documentaire pourrait conduire à des distorsions de concurrence entre, d'une part, les producteurs européens utilisant les NGT pour lesquels il serait possible de vérifier la bonne mise en place de la traçabilité documentaire et, d'autre part, les producteurs de pays tiers utilisant les NGT pour lesquels les autorités de contrôles se verraient contraintes d'accepter des attestations fournies à l'importation sans aucun moyen de s'assurer de leur validité.

- *If yes, how could these challenges or limitations be overcome?*

La mise en œuvre d'un important programme de recherche au niveau européen pourrait permettre de progresser sur la question de la traçabilité des NGTs.

Ces recherches pourraient inclure les pistes suivantes afin d'explorer leur apport possible à la traçabilité :

- Les travaux de recherches sur les caractéristiques des techniques pouvant apporter des informations sur les modifications génétiques des produits.
- Les modifications obtenues par les techniques d'édition du génome peuvent présenter des caractéristiques différentes de celles générées par le biais d'agents mutagènes ou qui se produisent naturellement dans la nature. En effet, elles peuvent toucher des régions du génome qui ne subissent normalement pas de mutations, ou se produisent sur tout ou partie des copies du gène.

Voir à ce titre la publication :

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2019.00525/full> (Kawall K (2019) , *New Possibilities on the Horizon: Genome Editing Makes the Whole Genome Accessible for Changes*. Front. Plant Sci. 10:525. doi: 10.3389/fpls.2019.00525), qui montre notamment que le système CRISPR/Cas permet d'aboutir à des modifications génétiques qu'il n'était pas possible d'obtenir de manière naturelle.

- Les outils utilisés dans la lutte contre la contrefaçon

Lors du Comité européen de Dialogue Civil « Crops seeds » du 6 mars 2020, les représentants d'Europol ont fait une présentation de l'opération « OPSON semences, plantes et droits de propriété intellectuelle », orienté sur la lutte contre les contrefaçons. Ce programme organise la collecte et les échanges d'informations entre les services nationaux chargés de la lutte contre les fraudes. 1500 institutions en réseaux peuvent rebondir à la moindre alerte, dont les services de la DG Santé chargés des semences.

En réponse à une question sur l'identification des contrefaçons de produits issus de NGTs qui sont souvent présentées comme ne pouvant pas être distingués de produits non contrefaits et issus de procédés traditionnels de sélection, les représentants d'Europol ont déclaré n'avoir encore jamais eu besoin de faire d'analyse ADN. La documentation, la surveillance d'internet et du darknet ont à ce stade toujours suffi. Il n'est donc pas impossible selon Europol d'identifier et de distinguer des nouveaux OGM qui n'auraient pas été déclarés ni tracés en tant que tels. Europol n'exclut cependant pas l'éventualité de faire appel, à l'avenir, à des analyses ADN.

- Les protocoles d'identification de l'Union pour la protection des obtentions végétales

L'Union pour la protection des obtentions végétale (UPOV) a mis en place des protocoles d'identification et de distinction des variétés végétales par des marqueurs moléculaires. L'office communautaire des variétés végétales est très impliqué dans ces travaux¹.

¹ Voir par exemple : https://www.upov.int/edocs/tgpdocs/fr/tgp_15.pdf

- L'approche dite « matricielle »

Cette approche, mise en avant par différentes publications scientifiques pour la détection d'OGM transgéniques inconnus ou de produits issus de NGT, consisterait à associer des approches documentaires apportant des faisceaux convergents de preuves, présomptions et connaissances indirectes et des approches analytiques. Les bases de données et outils d'aide à la décision pourraient assister l'analyste dans un travail de routine préalablement formalisé par la recherche.

D'une manière générale, s'il est vrai que des méthodes de détection ne sont aujourd'hui pas disponibles pour l'ensemble des NGTs, les autorités françaises estiment que cela ne doit pas empêcher de mettre en œuvre une réglementation de ces nouvelles techniques.

- Autres travaux et publications

Par ailleurs des recherches conduites au niveau national méritent d'être citées :

Thèse sur la création d'une méthode de détection d'OGM inconnus par analyse de données de séquençage haut débit

Depuis quelques années, des OGM non décrits ont été produits, dont on ne connaît pas la séquence, donc non détectables par des approches utilisées jusqu'à présent (de type PCR). Il est donc nécessaire de créer un outil de détection d'OGM inconnus, en s'appuyant sur les avancées récentes en termes de séquençage haut débit. Statistiquement, chaque organisme a une fréquence d'utilisation des mots dans son génome qui lui est propre. Toute introduction de matériel génétique étranger va modifier localement les fréquences d'utilisation des mots : dans cette région, les fréquences de mots seront différentes de celle de l'organisme hôte.

Une thèse en cours porte sur la création d'une méthode de détection d'OGM inconnus par analyse de données de séquençage haut débit. Elle est menée à l'Université de Rennes I en partenariat avec le Laboratoire d'études et de recherches avicoles et porcines (LERAPP).

Toute introduction de matériel génétique étranger va modifier localement les fréquences d'utilisation des mots : dans cette région, les fréquences de mots seront différentes de celle de l'organisme hôte.

En se basant sur cette affirmation, la thèse a permis l'élaboration d'un outil de détection d'OGM inconnu dès lors que cet OGM résulte de l'insertion d'un gène étranger, de la troncation ou de la fusion d'un gène. L'outil implémenté, DUGMO, va calculer une distance entre le génome hôte déduit de la comparaison avec un pangéome et les séquences OGM candidates (autres gènes de l'échantillon). Plus exactement, 6 critères sont pris en considération : des distances de Bray-Curtis considérant des mots de taille 4, 3 et 27, la longueur des gènes, deux scores d'exceptionnalités basés sur une analyse statistique, la densité de mots fréquents et le pourcentage en GC. Ces critères, calculés pour les gènes de l'hôte et tous les OGM potentiels, vont être le support d'un apprentissage automatique (Machine Learning) s'appuyant sur deux méthodes distinctes. La prédiction va permettre de déterminer concrètement les séquences d'insert (OGM) à partir de données de séquençage. La méthode, testée sur 4 bactéries OGM réelles et sur 48 génomes synthétiques, a prouvé son efficacité en ne présentant qu'un gène faux positif et en rapportant plus de 99% des gènes d'inserts OGM.

Cet outil reste à des fins d'analyse en cas de suspicion d'OGM et raccourcit considérablement la recherche d'insert (temps d'analyse passant de 1 mois à 3 heures). Une fois l'OGM caractérisé par ce programme, des méthodes de détection de routine peuvent être mises en place (PCR).

Les méthodes reposant sur le séquençage de génomes complets pourraient ainsi permettre de détecter des séquences exogènes inconnues à condition de connaître de manière exhaustive les génomes et leur variabilité naturelle au sein des espèces concernées. Elles ne pourraient donc être utilisées que dans les cas où des séquences exogènes importantes seraient présentes dans le génome à l'issue du processus de la mutagenèse.

Il ne remplace pas un crible général mais facilite la détection d'OGM inconnus. Pour le moment restreint à l'analyse de bactéries OGM pures, il est envisagé de l'adapter pour étendre son domaine d'application à l'analyse de génomes eucaryotes, de plantes notamment.

DUGMO va faire l'objet d'une publication (en cours).

La mise en œuvre en routine de techniques de séquençage de génomes complets ne pourrait être envisagée qu'à long terme. Ces techniques nécessitent des investissements lourds, et d'importants travaux de recherche et de mise au point avant qu'une utilisation ne puisse être envisagée en routine dans le cadre de contrôles officiels.

Ce travail représente un coût d'environ 40.000€ financé à 50% par l'Anses et à 50% par l'État français (région Bretagne). Il s'est appuyé sur les compétences en bio-informatique et en statistiques de l'Anses et de l'INRAE (Institut national de la recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement) ainsi que sur les moyens matériels de calcul de l'Anses.

- If no, please explain why not.

Question 5

What other experience can you share on the application of the GMO legislation, including experimental releases (such as field trials and clinical trials), concerning NGT-products in

- *agri-food sector;*

Les autorités françaises ne disposent pas d'informations laissant supposer que des **plantes issues de nouvelles techniques de mutagenèse** auraient fait l'objet d'essais au champ en France. Aucune demande concernant la mise en place de tels essais n'a été transmise aux autorités françaises.

Enfin, l'Institut britannique Rothamsted conduit un essai de camelines génétiquement modifiées sur le territoire anglais (Référence B/GB/18/01). Parmi les lignées testées, deux ont été génétiquement modifiées via CRISPR/Cas, et les autres lignées ont été obtenues par transgénèse. Les plants modifiés via CRISPR/Cas ont été mis au point en France par l'Institut National de la Recherche Agronomique (Inra, désormais Inrae).

Pour mémoire, les autorités françaises avaient indiqué, dans une note du 18 janvier 2019 à la Commission européenne (DG Santé Unité E3), les informations dont elles disposaient sur les produits susceptibles d'être commercialisés dans les pays tiers et les brevets sur ces produits.

- *medicinal sector.*

Les autorités françaises avaient transmis, dans une note du 13 janvier 2020 à la Commission européenne (DG Santé Unité E3), un récapitulatif des dossiers examinés depuis 2013 par le Comité scientifique du Haut Conseil des biotechnologies (HCB) concernant des produits de nouvelles techniques génomiques. 74 projets de recherche ont été identifiés par leur dépôt en France en 7 ans.

Concernant la thérapie génique, un dossier impliquant CRISPR/Cas a été traité en 2019. Il fut clair que le pétitionnaire voulait partager au maximum les données cliniques et pré-cliniques qu'il avait collectées. Dans le domaine clinique, la modification est un mélange alors que pour les approches ex-vivo, il n'y a pas de sélection clonale des cellules modifiées. Cela peut influencer sur la détectabilité de la modification.

Question 6.

Have plant varieties obtained by NGTs been registered in national catalogues? Yes/no

Non

Les autorités françaises n'ont pas connaissance d'inscription de variétés issues de nouvelles techniques de mutagenèse dirigée dans le catalogue français des variétés.

En effet, aucun obtenteur n'a déclaré de variété issue d'une technique de mutagenèse dirigée soumise à la réglementation OGM. Ces éléments sont confortés par les connaissances relatives au développement des NGT dans le monde.

La question des variétés issues de mutagenèse aléatoire in vitro sur cellules, technique qui relève de la réglementation sur les OGM selon la décision du Conseil d'État du 7 février 2020, est traitée à la question 24.

Question 7

Do you require specific information in national catalogue when registering plant varieties obtained by NGTs? Yes/no

Oui

- *If yes, please specify.*

Les déposants de variétés pour l'inscription au catalogue français doivent déclarer si la variété relève de la réglementation relative aux OGM sur le formulaire administratif qui doit être complété pour chaque variété candidate à l'inscription. Les variétés issues des nouvelles techniques de mutagenèse doivent ainsi être déclarées comme relevant de la réglementation relative aux OGM.

Dans ce cas, il est demandé au déposant de fournir l'autorisation de mise sur le marché obtenue au titre de la réglementation OGM.

Par ailleurs, le plan « Semences et plants pour une agriculture durable » du ministère chargé de l'agriculture (<http://agriculture.gouv.fr/plan-semences-et-plants-pour-une-agriculture-durable>) comprend une action relative à l'information sur les modes d'obtention des variétés, en lien avec la question des NBT (*New breeding techniques*). Dans ce cadre, une typologie des modes de production et de reproduction des variétés a été établie par le Comité technique permanent de la sélection (CTPS). Les formulaires de demande d'inscription au catalogue français sont modifiés progressivement pour intégrer des questions sur les sources de variabilité utilisées dans le processus de création variétale. La typologie des sources de variabilité n'est pas spécifique aux NGT mais inclut la mutagenèse dirigée. La déclaration des techniques utilisées par les déposants est volontaire. Elle est mise en place pour une période probatoire de deux ans. À titre d'exemple, le formulaire technique relatif à la tomate intègre désormais des questions sur les sources de variabilité utilisées dans le processus de création variétale (point 4.3 du formulaire accessible au lien suivant : <https://cat.geves.info/document/FORMTECHDHSTOMATE/98>).

Il pourrait être utile d'étendre au niveau européen le dispositif de déclaration volontaire des méthodes d'obtention des variétés mis en place en France.

Question 8

Have you supported with national funding programmes NGT-related research projects/programs (ongoing or finalised in the last 5 years), including on identification or traceability? Yes/no

Oui

- *If yes, please provide an overview of the project/program including title of project, a brief summary with scope and objectives, the amount of national funding received and possibly specify if the receiving entity is public or private.*

Les projets de recherche en biologie et en santé utilisant les NGT sont éligibles pour les appels à projets nationaux. Il n'y a pas d'appels à projets spécifique ni de ligne dédiée à ces technologies. Bien sûr, cette éligibilité est conditionnée par le respect des réglementations en vigueur, notamment telles que définies dans la nouvelle loi de BioEthique.

a) Projet GENIUS (Genome ENgineering Improvement for Useful plants of a Sustainable agriculture)

Le projet GENIUS² (*Genome ENgineering Improvement for Useful plants of a Sustainable agriculture*), est coordonné par l'unité mixte de recherche "Reproduction et Développement des Plantes" de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (Inrae). Il associe plusieurs partenaires publics et privés dans les domaines des sciences de la vie et des sciences sociales : Inrae, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad), Université Lyon 3 (sciences humaines et sociales), Biogemma, Germicopa, Pépinières et Roseraies G. Delbard, Vilmorin & Cie.

Le projet a démarré le 1er septembre 2012 pour une durée de 7 ans et 4 mois et bénéficie d'un investissement total de 21,3 millions d'euros (dont 6 millions d'euros de subvention de l'Agence nationale de la recherche). Il se limite à la preuve de concept en conditions confinées.

Les objectifs de ce projet sont :

- d'acquérir et améliorer les méthodes d'ingénierie cellulaire pour 9 espèces cultivées (blé, maïs, riz, colza, tomate, pomme de terre, peuplier, pommier, rosier)
- d'améliorer les méthodes et augmenter les capacités de transgénèse pour la validation de gènes d'intérêt agronomique
- de permettre à la France de conserver une capacité d'expertise dans un domaine technologique, l'ingénierie des génomes, qui est en plein essor ;

Il est scindé en 5 lots de travail :

- Lot 1 : Gestion de projet ;
- Lot 2 : Insertion ciblée de gènes dans le génome (méganucléases/TALENs) ;
- Lot 3 : Modification et remplacement de gènes ;
- Lot 4 : Lignées élites, OGMs sans marqueur et technologie in planta ;
- Lot 5 : Impacts socio-économiques du projet GENIUS en France

Les principales avancées de ce projet étaient, au 31 juillet 2018³, les suivantes :

² <https://www6.inrae.fr/genius-project/Le-Projet/Presentation-generale>

³ <https://www6.inrae.fr/genius-project/Communication/Point-sur-le-projet-GENIUS-au-31-juillet-2018>

Résistance de la tomate aux potyvirus

Des génotypes de tomate originaux ont été obtenus en réalisant deux modifications ciblées dans le gène eIF4E dont de nombreux potyvirus affectant les cultures de tomate ont besoin pour réaliser leur cycle infectieux. L'objectif est de rendre ce gène inexploitable par ces virus tout en le maintenant fonctionnel pour la plante qui en a également besoin. Des travaux de phénotypage sont en cours pour confirmer que ces plantes de tomate possèdent des résistances aux potyvirus nouvelles et élargissent ainsi la variabilité génétique pour la résistance aux virus chez cette espèce.

Réduction de l'amylose chez la pomme de terre

Chez la pomme de terre, une seule enzyme (GBSS pour Granule-Bound Starch Synthase) gouverne la teneur en amylose de l'amidon stocké dans les tubercules. Son inactivation conduit à une qualité d'amidon particulièrement recherchée pour certains processus industriels. En 1987, des mutants par inactivation du gène gbss ont été obtenus par irradiation. L'inactivation de ce même gène a été entreprise par l'utilisation de deux types de nucléases site spécifiques : des couples de TALEN et le complexe CRISPR/Cas9. Dans le dispositif mis en œuvre, l'action des nucléases est limitée dans le temps sans intégration de transgènes dans les plantes. Cette approche a permis d'obtenir des plantes mutées au site ciblé présentant une réduction significative de la teneur en amylose.

Floraison précoce chez des espèces pérennes

GENIUS a permis l'obtention de plantes à floraison précoce (dès le stade in vitro) et continue par deux approches : 1) surexpression d'un activateur de floraison (RoFT) chez le rosier (variété "Pimprenelle") et 2) mutagenèse dirigée par CRISPR du répresseur floral MdTfl1.1 chez le pommier (variétés "Gala" et "Tentation") et chez le poirier (variété "Conférence").

Augmentation du nombre de pétales chez le rosier

GENIUS a démontré l'efficacité, pour le contrôle d'un caractère ornemental du rosier, de la réduction de l'expression d'un gène par un micro-ARN artificiel ("amiRNA"). Chez "Old Blush", une variété génitrice des rosiers modernes, l'expression d'un amiRNA ciblant le gène floral AGAMOUS conduit à une augmentation significative du nombre de pétales : de 25-30 à 50-80.

Transformation in planta chez le peuplier

GENIUS a développé un protocole de transformation génétique innovant, basé sur l'injection d'A. tumefaciens dans des bourgeons floraux de peuplier. Ce protocole est efficace sur plusieurs génotypes de *Populus nigra*, espèce autochtone récalcitrante à la transformation in vitro. Il ouvre la voie à l'utilisation de la transgénèse chez un plus large panel de génotypes chez le peuplier.

Transformation de lignées élites d'espèces récalcitrantes

GENIUS a permis de réussir la transformation génétique de plusieurs génotypes d'espèces récalcitrantes à la transformation, en optimisant les protocoles de production des plantes mères, de régénération puis de transformation par *A. tumefaciens* chez le maïs (1 lignée), le rosier (2 variétés) et le pommier (1 variété et 1 porte-greffe)

DFR - un marqueur visible pour une insertion ciblée

Une méthode permettant l'obtention d'insertions ciblées de transgènes dans le génome de plantes, a été élaborée et validée expérimentalement chez la tomate. Elle est basée sur l'exploitation d'un gène impliqué dans la synthèse des anthocyanes : le gène DFR. L'obtention d'insertions ciblées au site DFR,

chez des plantes préalablement mutées au niveau de ce gène, est associée à la réparation du gène DFR. Les plantules portant des insertions ciblées sont donc mises en évidence visuellement par leur couleur rouge caractéristique dès leur apparition en culture in vitro.

b) Travaux en cours et à venir de l'ANSES

- Travaux de recherche du Laboratoire de santé des végétaux de l'Anses sur la détection de séquences exogènes par des méthodes de séquençage haut-débit et d'analyse statistique : thèse sur la création d'une méthode de détection d'OGM inconnus par analyse de données de séquençage haut débit initiée en 2016, en cours de finalisation.

La thèse porte sur l'élaboration d'un outil de détection d'OGM inconnu dès lors que cet OGM résulte de l'insertion d'un gène étranger, de la troncation ou de la fusion d'un gène. La méthode a été testée sur des bactéries.

L'objet de cette thèse, les perspectives et le financement sont décrits en détail à la question 4.

- Travaux d'évaluation et d'optimisation des techniques (génotypage SNP, PCR digitale, séquençage haut débit) qui pourraient être mises en œuvre pour la détection de mutations connues issues de NGT

Ces travaux menés depuis 2017 par le Laboratoire de la Santé des Végétaux (Unité Bactériologie, Virologie, OGM) ainsi que les coûts sont décrits à la question 3.

- Plusieurs études sont programmées au programme de travail 2020 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

Projet METHEVALOGM (Travaux de fond sur les méthodes d'évaluation des risques liés à l'utilisation des OGM en alimentation animale et humaine)

Au sein de Pôle Sciences pour l'Expertise de l'Anses, le projet METHEVALOGM vise à conduire des travaux de fond sur les méthodes d'évaluation des risques liés à l'utilisation des OGM en alimentation animale et humaine.

Son action 2 vise à engager une réflexion méthodologique sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des plantes issues de NGTs, en particulier de CRISPR-cas9 et techniques apparentées. Une analyse bibliographique préliminaire sur les techniques CRISPR-cas9 et apparentées montre qu'il existe une littérature consistante pour engager des travaux sur ces techniques, sur lesquelles il est par conséquent proposé de travailler en priorité. La livraison de l'étude est prévue 18 mois à partir de la date de signature de la saisine ou de l'autosaisine.

c) Projets financés par l'Agence nationale de la recherche

Trois projets sont présentés sur le site de l'Agence nationale de la recherche :

- <https://anr.fr/Project-ANR-17-CE20-0010>
- <https://anr.fr/Project-ANR-17-CE20-0030>
- <https://anr.fr/Project-ANR-16-CE21-0001>

d) Etat des lieux des développements en cours de l'édition génomique dans le domaine de la santé

En ce qui concerne le domaine de la santé, les nouvelles techniques de mutagenèse sont un outil important utilisé de manière confinée dans les laboratoires de recherche pour étudier le fonctionnement du génome, la synthèse des protéines, les sites d'enzymes actifs, et concevoir de

nouvelles stratégies thérapeutiques ou industrielles, dans le domaine médical ou pour la synthèse de molécules.

L'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) a publié un état des lieux synthétique des développements en cours : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/edition-genomique>

Cet état des lieux montre notamment qu'à la date de sa dernière mise à jour (12 juin 2018), une dizaine d'essais cliniques utilisant l'édition génomique étaient en cours au niveau mondial, et que plus de 9 300 études utilisant CRISPR-Cas avaient été publiées.

c) Stratégie de l'INRAE en matière d'utilisation du génome végétal

L'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (Inrae, précédemment INRA) a publié en novembre 2018 une stratégie en matière d'utilisation de l'édition du génome végétal dans le cadre de ses recherches, qui prend en compte l'arrêt de la CJUE du 25 juillet 2018. Cette stratégie est disponible à l'adresse suivante : <https://www.inrae.fr/actualites/strategie-dutilisation-technologies-edition-du-genome-vegetal>.

Elle s'articule autour des 6 principes suivants :

1. maintien d'une capacité d'expertise en accord avec la mission de recherche publique de l'INRA ;
2. des technologies indispensables à l'acquisition de connaissances : explorer la variabilité génétique, étudier les gènes ;
3. utilisation des technologies d'édition du génome en amélioration des plantes : utilisation dans un objectif de bien commun, pour des usages et des systèmes de production s'inscrivant dans une logique de durabilité environnementale, économique et sociale ;
4. conduite des expérimentations : respect de la réglementation européenne et nationale ;
5. ouverture de la recherche : co-construction de projets de recherche dans le cadre d'approches pluridisciplinaires et multi-acteurs ;
6. propriété intellectuelle : soutien au principe de liberté d'accès à l'ensemble des ressources génétiques, défense du Certificat d'obtention végétale (COV).

La stratégie de l'INRAE prend aussi en compte certaines des recommandations du rapport de l'Office Parlementaire des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST) de 2017.

L'OPECST a rendu en 2017 un rapport qui propose de revoir le cadre réglementaire en tenant compte de la réalité des caractères modifiés et des produits obtenus et non plus uniquement des techniques de modification. L'OPECST considère en effet que les bénéfices et les risques ne sont pas les mêmes selon que les traits modifiés dans les plantes leur confèrent une tolérance aux herbicides (comme c'est le cas des principaux OGM commercialisés aujourd'hui) ou s'ils visent une résistance des plantes aux maladies permettant une forte réduction de l'usage des pesticides, ou au stress hydrique dans un contexte de changement climatique. Ce point de vue est essentiel pour raisonner et engager, à travers des travaux de recherches, les transitions agro-écologiques des systèmes de production végétale.

- *If yes or no, please highlight the potential challenges encountered when supporting/funding NGT-related research and any consequences from these challenges.*

La réalisation d'essais au champ sur des plantes issues de NGT dans un contexte où elles sont soumises à la réglementation relative aux OGM est difficile en France. En effet, les essais au champ d'OGM, y compris ceux mis en place à des fins de recherche par des instituts publics, ont fait l'objet de destructions quasi-systématiques.

Question 9

How do you see NGT-related research evolving?

Un système de traçabilité papier pourrait être mis en place dès le début des recherches, ce qui permettrait de documenter les événements NGT au fur et à mesure des recherches. Une telle approche pourrait reposer sur le développement de formulaires simplifiés et plus ciblés. Ces nouveaux formulaires de déclaration permettraient de savoir combien de laboratoires développent de nouvelles applications des NGT alors qu'il n'existe actuellement que des déclarations de pratiques de laboratoire. Le nombre croissant de nouvelles techniques (édition, édition de bases, « prime » édition, ...) conduit à rendre réellement difficile leur détection.

S'agissant plus particulièrement de la recherche sur les plantes :

- **Recherche publique.**

L'INRAE a publié en novembre 2018 une stratégie en matière d'utilisation de l'édition du génome végétal dans le cadre de ses recherches, qui s'articule autour des 6 principes détaillés à la question 8.

Lien internet : <https://www.inrae.fr/actualites/strategie-dutilisation-technologies-edition-du-genome-vegetal>

- **Recherche privée**

Dans la situation actuelle, le statut réglementaire des plantes issues de NGTs rend difficilement possibles les recherches nécessitant la mise en place d'essais au champ en France. Du fait de ce statut réglementaire et de ses conséquences, les entreprises intéressées par l'utilisation des NGTs pour le développement de nouvelles variétés pourraient privilégier la concentration de leurs efforts de recherche en dehors de France.

Question 10

Have you identified any NGT-related research needs from private or public entities? Yes/no

Oui

- *If yes, please specify which needs and how they could be addressed.*

Les technologies d'édition du génome sont aujourd'hui des outils de connaissance incontournables pour tous les secteurs de recherche sur le vivant, pour les recherches très fondamentales, les recherches sur des thématiques de santé, ou pour caractériser la variabilité génétique végétale et déchiffrer les fonctions des gènes et leurs régulations. Ces nouvelles technologies permettent d'explorer la variabilité génétique et d'étudier la fonction, la régulation et l'évolution des gènes, essentielles à l'amélioration des connaissances et à la compréhension du vivant. Elles contribuent à l'émergence de nouveaux fronts de science, que la recherche publique doit soutenir.

Explorer les bénéfices potentiels des technologies d'édition des génomes en amélioration des plantes mais également analyser leurs limites et caractériser les risques éventuels sanitaires, environnementaux ou socio-économiques des produits dérivés et des modes d'utilisation de ces produits, relève des missions de la recherche publique et de sa responsabilité sociétale. Il serait inconséquent de démunir la France d'une capacité d'expertise, indispensable à toute action publique sur les plans politique, réglementaire, économique et environnemental.

En ce qui concerne la Santé, les essais sont en cours pour tenter d'en évaluer le bénéfice, dans des applications sans transfert à la descendance, par des transferts de cellules essentiellement. Il est important de pouvoir maintenir une évaluation efficace, à tous niveaux dont l'aspect éthique, de ces nouvelles technologies et des potentiels bénéfiques qu'elles pourraient apporter au citoyen. La thérapie anticancéreuse est une des cibles majeures actuellement par l'usage des CAR- T Cells, la thérapie cellulaire ou génique est une option intéressante en particulier pour les maladies rares.

Besoins en assistance des politiques publiques.

Les nouvelles techniques de mutagenèse sont désormais soumises aux obligations de la réglementation OGM : évaluation des risques pour la santé et l'environnement, autorisation des produits, traçabilité, étiquetage, surveillance. Par ailleurs, associées aux connaissances précises des génomes, le potentiel de ces technologies en termes d'innovation est important.

Il importe que l'UE, tout en assurant un haut niveau de sécurité par la mise en œuvre des obligations réglementaires, ait une approche duale permettant de se construire une expertise publique impartiale sur les bénéfices et les risques inhérents à ces technologies.

Pour développer les moyens nécessaires à la mise en œuvre de la réglementation, éclairer la décision publique et conforter une expertise européenne indépendante sur l'ensemble des questionnements exposés, les autorités françaises souhaitent que des efforts de recherche portent sur :

- i) le développement de méthodes et outils permettant de détecter, identifier et tracer les organismes issus de nouvelles techniques de mutagenèse afin de permettre aux États membres de vérifier le respect de la réglementation. Les méthodes devront répondre aux critères actuels de performance et de spécificité ;
- ii) l'étude des potentiels effets non-intentionnels liés à la mise en œuvre de ces technologies (mutations hors-cible (« *off-target* »), stabilité au cours du temps des mutations, etc...) afin d'éclairer les incertitudes sur ces questions ;
- iii) l'évaluation contradictoire des bénéfices et des risques de produits issus de nouvelles techniques de mutagenèse, en tenant compte des enjeux liés au développement de systèmes de culture et de production alimentaire durables. Ces recherches pourraient nécessiter des expérimentations non confinées pour évaluer en conditions agronomiques et modéliser les impacts. Cet effort de recherche concernant l'évaluation des risques/bénéfices pourrait concerner plus largement tous les organismes génétiquement modifiés ;

iv) l'amélioration des connaissances des effets de ces nouvelles techniques sur la santé et l'environnement à l'échelle systémique (écosystèmes et modes de production).

Besoins pour l'innovation

La recherche est également nécessaire pour maintenir une compétitivité dans le domaine de la recherche génomique et permettre des innovations en agriculture, maintenir les chercheurs en France, éviter une fuite des cerveaux et conserver une souveraineté et une autonomie suffisante dans ce secteur, notamment en matière de brevets. En effet, à ce jour les brevets sur ces technologies sont détenus majoritairement par des sociétés et institutions américaines. Les brevets sur les applications potentielles sont principalement déposés par des organismes chinois.

Cas des végétaux utilisés en agriculture.

Des recherches sont également nécessaires pour lever des verrous technologiques concernant l'utilisation des NGT en sélection végétale. Il s'agit, par exemple :

- de recherches sur la culture in vitro et la régénération des plantes pour les espèces dites récalcitrantes aux techniques de culture in vitro et pour les espèces mineures au plan économique, qui n'ont pas été étudiées lors des décennies précédentes ;
- l'établissement des cartes génétiques pour les espèces non étudiées à ce jour ou la découverte de gènes chez ces espèces.
- des recherches sur la recombinaison homologue afin de comprendre et de surmonter son taux de réussite extrêmement faible dans les plantes supérieures.

La mise en place d'un grand projet de recherche européen serait utile pour répondre à ces besoins et notamment pour assurer l'indépendance de l'UE dans ce domaine.

Par ailleurs, la mise en place de partenariats entre laboratoires publics et PME ou start ups serait utile pour la diffusion et l'exploitation sur le terrain des technologies de modification ciblée du génome.

Enfin, le développement d'une agriculture durable nécessite une approche globale et une mise en système des différentes composantes des productions végétales. Pour réaliser sa pleine potentialité, un projet collaboratif sur l'édition des génomes devrait être accompagné d'autres projets dans le domaine des biotechnologies et de la génétique végétale, ainsi que de projets de même ampleur dans le domaine des autres composantes de la production végétale, comme le bio-contrôle ou l'agriculture numérique.

Question 11

Could NGT-related research bring opportunities/benefits to science, to society and to the agri-food, medicinal or industrial sector? Yes/no

Oui. Sur cette question, voir également les réponses aux questions 17 à 23.

- *If yes, please provide concrete examples/data.*

De manière générale, la recherche publique permet la construction d'une capacité d'expertise publique au service des pouvoirs publics. Elle permet d'explorer les bénéfices potentiels des technologies d'édition du génome mais également d'analyser leurs limites et de caractériser les risques sanitaires, environnementaux ou socio-économiques éventuels des produits dérivés et résultant des modes d'utilisation de ces produits. Une telle capacité d'expertise est indispensable à toute action publique sur les plans politique, réglementaire, économique et environnemental.

Secteur végétal.

Dans le secteur végétal, les bénéfices et opportunités que la recherche sur les NGT peut apporter sont les suivants :

- ***Acquisition de connaissances sur les génomes, nécessaires à la sélection variétale***

Les NGT sont des outils importants pour explorer la variabilité génétique et étudier la fonction, la régulation et l'évolution des gènes et la génétique translationnelle (certains mécanismes métaboliques découverts chez une espèce sont transposables à d'autres espèces).

L'acquisition de connaissances nouvelles sur la variabilité génétique et ses usages potentiels, obtenues grâce à l'édition du génome, combinée à la disponibilité croissante de données de séquences, constituent des outils pour la sélection variétale, y compris dans le cadre de la sélection traditionnelle en utilisant la diversité génétique naturelle existante.

À titre d'exemple, les NGT peuvent être utilisées en génomique fonctionnelle dans les objectifs suivants :

- progrès dans l'amélioration génétique des espèces à génome complexe comme le blé ;
- amélioration des connaissances sur les résistances aux pathogènes, sur les interactions plantes–pathogènes et sur le fonctionnement des gènes lors des contournements de résistances par les pathogènes, afin de prolonger la durabilité des résistances de plantes aux maladies ;
- compréhension des interactions entre gènes agissant sur le système racinaire et interagissant avec la rhizosphère, afin d'améliorer la symbiose mycorhizienne. L'amélioration de la symbiose mycorhizienne est en effet un enjeu majeur de la sélection végétale vis-à-vis des objectifs de réduction d'utilisation de fertilisants, d'eau et d'adaptation aux aléas climatiques.
- compréhension de l'action des promoteurs des gènes, qui pourrait permettre à terme d'obtenir une variation de l'expression de gènes.

- ***Innovation et compétitivité du secteur semencier***

La recherche est un levier important pour la capacité d'innovation du secteur semencier et sa compétitivité. Les entreprises françaises de sélection variétale investissent ainsi en moyenne 13 % de leur chiffre d'affaires en recherche et développement.

Les NGT sont source de nouvelles connaissances sur le génome pouvant permettre l'innovation variétale par des méthodes traditionnelles en utilisant la diversité génétique naturelle existante.

La recherche sur les NGT produit également de nouveaux outils permettant de créer des nouvelles variétés de manière plus rapide et moins coûteuse qu'avec la sélection classique. Ces nouvelles

techniques pourraient permettre aux obtenteurs de proposer plus rapidement des variétés adaptées aux besoins des agriculteurs, consommateurs et citoyens.

La compétitivité dans le domaine de la recherche génomique permet ainsi de maintenir la capacité d'innovations en agriculture.

À titre d'exemple, l'INRAE a développé une collection variétale de cameline "oléique" par édition de gène en faisant agir CRISPR-Cas9 sur des gènes impliqués dans l'accumulation d'acide oléique dans la plante. Plusieurs centaines de lignées présentent des combinaisons de mutations (allèles) dans l'un ou plusieurs des gènes concernés. Ces différentes lignées présentent une accumulation d'acide oléique dans l'huile pouvant varier de 10 à 62% sans affecter la teneur globale en acide gras de l'huile. Cette variabilité génétique pourrait être utilisée pour l'amélioration variétale de cette espèce. Lien <https://www6.inrae.fr/saclay-plant-sciences/Actualites-et-communication/Newsletter/Newsletter-6/Fait-marquant-2017-Faure>

• ***Développement de produits répondant aux besoins de certaines filières, aux attentes de la société ou aux objectifs de politiques publiques***

Les recherches sur les NGT peuvent permettre de développer des produits dans un objectif de bien commun, pour des usages et des systèmes de production s'inscrivant dans une logique de durabilité environnementale, économique et sociale, par exemple en vue de la réduction de l'usage des pesticides de synthèse ou de l'adaptation au changement climatique (cf questions 16 et 17).

• ***Développement de technologies non brevetées en Europe***

Dans un contexte où les NGT font l'objet de brevets dans des pays tiers, le développement par la recherche publique européenne de techniques d'édition du génome non couvertes par des brevets, ou brevetées dans des conditions garantissant un accès facilité, permettrait aux opérateurs européens d'acquérir une liberté d'opérer.

Secteur animal.

Dans le secteur animal, l'académie vétérinaire de France, dans son avis relatif à la production de modifications ciblées dans le génome des animaux domestiques adopté le 20 juin 2019, se prononce en faveur des recherches faisant usage des technologies modernes d'ingénierie du génome, d'un cadre réglementaire adapté et d'un examen au cas par cas des projets relatifs à la production ou l'importation d'animaux domestiques dont le génome aura été modifié par réécriture de certains segments d'ADN, prenant en compte l'acceptabilité par la société. L'avis est accessible au lien suivant : <https://www.academie-agriculture.fr/actualites/agriculture-alimentation-environnement/lacademie-veterinaire-de-france-rendu-un-avis>.

Le comité consultatif commun d'éthique de l'INRAE, l'Ifremer et le CIRAD, portant sur la modification génétique des animaux à l'épreuve de l'édition du génome du 8 juillet 2019 et l'académie d'agriculture de France, dans son avis sur la réécriture du génome, éthique et confiance, adopté le 8 janvier 2020, se sont également publiquement prononcés sur l'utilisation des techniques de modification du génome. Ces avis sont présentés de manière plus approfondie à la question 15.

Des exemples possibles d'application de l'édition du génome aux espèces d'élevage sont fournis dans ces avis :

- La lutte contre les maladies : lutte contre les mammites par la production dans la glande mammaire de protéines disposant de propriétés antimicrobiennes, porcs résistants au syndrome dysgénique respiratoire porcin, volailles résistantes à l'influenza aviaire ;

- La modification de caractères liés à l'élevage : bovins sans corne, poules portant un gène codant une protéine fluorescente sur le chromosome sexuel Z pour permettre le tri des œufs avant éclosion et d'éviter la destruction massive de poussins mâles ;
- La modification de caractères de production : Inactivation des gènes codant les protéines responsables des allergies au lait de vache ou à l'œuf, porc à « double musculature » produisant plus de viande par inactivation d'un gène qui freine la croissance du muscle, saumon d'élevage stérile pour réduire le risque de pollution génétique des populations sauvages en cas d'échappement d'individus d'élevage dans le milieu naturel.

Des réponses pourraient ainsi être apportées en matière d'usage de certains médicaments, antibiotiques ou antiparasitaires, d'alternative à l'abattage systématique de troupeaux pendant les épizooties ou à l'écornage des animaux afin de permettre l'émergence de résistances et de moindre sensibilité des animaux aux agents pathogènes, aux maladies infectieuses et parasitaires ainsi que la fin de certaines pratiques d'élevage douloureuses, qui pourraient s'inscrire dans les priorités actuelles comme l'agroécologie et le bien-être animal. L'acceptabilité par le public reste toutefois une question majeure.

Les techniques d'édition du génome, dont celle de CRISPR-Cas9, ont l'avantage d'être plus précises et plus souples d'utilisation contrairement aux techniques de mutagenèse aléatoire par exemple. Cependant, la traçabilité de la modification génétique ainsi apportée peut interroger. Si l'académie vétérinaire de France souligne la possibilité de tracer un allèle modifié sur plusieurs générations, l'académie d'agriculture de France tient à préciser que, sans introduction d'ADN extérieur, ces technologies ne peuvent plus être distinguées par la suite.

Secteur médical.

Le développement de techniques de modification du génome, notamment la technique CrisprCas9, présente un potentiel certain, notamment pour la recherche fondamentale, et constitue un espoir pour mieux comprendre le rôle des gènes, le développement de certaines pathologies et pour améliorer la santé humaine (ex : utilisation en thérapie génique chez l'homme).

Dans son récent avis n°133 « Enjeux éthiques des modifications ciblées du génome : entre espoir et vigilance »⁴, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) recommande « *d'encourager les laboratoires de recherche à poursuivre leurs travaux afin de développer les connaissances* ». Cet avis est présenté de manière plus approfondie à la question 15.

La recherche doit permettre de réduire les incertitudes concernant ces techniques nouvelles de modification ciblée du génome et de sécuriser leur utilisation, même si cela ne suffira pas à lever les enjeux éthiques que pose leur application au domaine du vivant (cf. question n° 15).

Par ailleurs, le CCNE, dans son avis n° 129⁵ de septembre 2018 préalable à la révision des lois de bioéthique en France, reconnaît que la technique Crispr-Cas9 est un outil de recherche prometteur qui offre « *de grands espoirs pour les thérapies géniques et somatiques*⁶. *En oncologie, il s'agit de détruire sélectivement les cellules tumorales soit par des molécules ciblant leurs voies de signalisation défectueuses (thérapeutique de précision), soit en stimulant leur destruction sélective par les cellules du système immunitaire modifiées (ciblage)*⁷. *L'immunothérapie, d'une part, libère et stimule le système immunitaire du patient, et, d'autre part l'utilisation de CAR T-cells*⁸ - des lymphocytes T

⁴ https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis_133_-_ad_final.pdf

⁵ https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis_129_vf.pdf

⁶ Voir à ce sujet le dossier réalisé par le magazine Science <http://www.sciencemag.org/topic/crispr>

⁷ Kelly P, 2018, "The cancer immunotherapy revolution", Science, 359, 1344-1345

⁸ Lymphocytes T du patient, prélevés puis modifiés génétiquement in vitro de manière à leur faire exprimer un récepteur artificiel, dit chimérique

autologues modifiés par thérapie génique pour cibler les cellules tumorales et les détruire - ont donné jusqu'à présent des résultats très encourageants dans certaines hémopathies⁹. Ces progrès récents de l'immunothérapie (après plus de 25 ans de recherche) suscitent aujourd'hui beaucoup d'espoirs et illustrent la possibilité de modifier à volonté des cellules immunitaires (notamment par édition génomique) pour en faire des armes anticancéreuses précises et efficaces. Le ciblage s'applique aussi à la conception de nano-outils, vecteurs de molécules thérapeutiques actives¹⁰ ou d'agents de contraste en imagerie. »

- If no, please explain why not.

⁹ Park JH, 2018, "Long-Term follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia", The New England Journal of Medicine, 378, 449-459

¹⁰ Jain S, MB, Bch. Et al., 2012, "Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy», The British journal of radiology, 85, 101–113.

Question 12

Could NGT-related research bring challenges/concerns to science, to society and to the agri-food, medicinal or industrial sector? Yes/no

Oui. Sur cette question, voir également les réponses aux questions 17 à 23.

- *If yes, please provide concrete examples/data.*

Dans le secteur végétal, les défis et préoccupations liés à la recherche sur les NGT sont les suivants :

- L'acceptabilité sociétale

Dans la recherche publique, la question de l'acceptabilité des recherches sur les NGT est prise en compte dans la stratégie de l'INRAE. Cette stratégie prévoit ainsi que les caractères et les espèces cibles faisant l'objet des recherches seront choisis dans un objectif de bien commun, pour des usages et des systèmes de production s'inscrivant dans une logique de durabilité environnementale, économique et sociale, par exemple en vue de la réduction des pesticides de synthèse ou de l'adaptation au changement climatique. Pour la mise en place d'expérimentations en plein champ, la stratégie de l'INRAE prévoit que la nécessité de ces essais doit être justifiée et que l'opportunité d'utiliser les technologies d'édition des génomes par rapport aux méthodes alternatives soit évaluée ainsi que la contribution potentielle des innovations variétales envisagées à la transition agro-écologique.

Pour les professionnels du secteur semencier souhaitant utiliser les NGT, l'acceptation sociétale est considérée comme le principal défi.

- La destruction des essais au champ

En France, les essais en plein champ sur les OGM, que ce soit dans le cadre de recherche publique ou de recherche privée, ont fait l'objet de destructions quasi-systématiques. Ces actions s'inscrivant dans le cadre de mouvements de désobéissance civile, aucune solution permettant de protéger efficacement les essais n'a été trouvée.

Dès lors qu'elle nécessite la mise en place d'essais en plein champ, la recherche sur des plantes soumises à la réglementation sur les OGM peut difficilement être menée à bien en France. Cette situation sera probablement identique pour les produits issus des NGTs qui relèvent de la réglementation sur les OGM.

- La délocalisation de la recherche

Les contraintes liées à la réglementation OGM et la destruction des essais au champ risquent de conduire à un transfert à l'étranger de la recherche privée sur les NGT (voir aussi questions 20 et 22).

- Les effets sur les systèmes de culture

L'utilisation des produits issus de ces techniques peut aller à l'encontre de la diversification des cultures, de rotations plus longues, de résilience des systèmes, etc. Parmi les formes d'agriculture alternatives aujourd'hui mises en avant par les politiques publiques, certaines n'autorisent pas ou ne souhaitent pas des variétés issues de ces nouvelles techniques (cf questions 20 et 21).

Dans le domaine de la sélection animale, l'Académie d'agriculture de France, dans son avis sur la réécriture du génome, éthique et confiance, adopté le 8 janvier 2020, précise que l'utilisation de ces

techniques peut avoir des conséquences sur la régulation des gènes. Quand les animaux sont identifiés et tracés, un suivi des descendants est alors possible. Pour d'autres espèces, comme chez les poissons, une dissémination dans le milieu naturel ne peut pas être totalement exclue.

En outre, le comité consultatif commun d'éthique de l'INRAE, de l'Ifremer et du CIRAD, dans son avis portant sur la modification génétique des animaux à l'épreuve de l'édition du génome du 8 juillet 2019, ajoute qu'il convient de s'interroger sur l'application de ces connaissances et de ces méthodes pour améliorer le bien-être animal et la productivité des animaux.

Enfin, les trois avis, de l'Académie d'agriculture de France, de l'académie vétérinaire et du comité consultatif commun d'éthique de l'INRAE, de l'Ifremer et du CIRAD cités à la question 15 se rejoignent sur l'importance d'une adhésion par la société de l'application de ces techniques. Pour ce faire, la communauté scientifique a un rôle à jouer en matière de pédagogie sur les enjeux scientifiques et les solutions que les techniques d'édition du génome peuvent apporter à l'agriculture et aux consommateurs.

Dans le domaine de la lutte anti-vectorielle, l'application de la technique du « forçage génétique », pourrait également présenter des conséquences non maîtrisées et favoriser, à l'inverse de l'objectif visé, l'émergence de nouveaux vecteurs plus dangereux.

Secteur médical

Au-delà des enjeux éthiques (cf. question n° 15), des préoccupations concernant la sécurité des techniques d'édition du génome humain sont soulevées du fait de risques sur l'expression d'autres gènes et de risques de mutations génétiques hors cible selon les techniques employées.

- If no, please explain why not.

Information on public dialogues and national surveys:

Q13 Have you or other institutions/bodies/entities organised national dialogues concerning NGTs?

Yes/no

Oui

- *If yes, please describe briefly the content, methodology and conclusions.*

- a) Travaux du Comité consultatif national d'éthique (CCNE), en lien avec les Espaces de réflexion éthique régionaux

Il y a actuellement en cours en France une révision des lois de bioéthique, conformément à la clause de révision périodique prévue par le législateur. Cette révision a été précédée d'un débat public sous la forme d'États généraux, mis en œuvre en 2018 par le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), en lien avec les Espaces de réflexion éthique régionaux (ERER) qui ont organisé des événements et des débats sur l'ensemble du territoire.

Ces États généraux ont abordé 9 thématiques, parmi lesquelles celle des « examens génétiques et médecine génomique » qui regroupait les questions liées aux progrès de la génomique, qu'il s'agisse des nouvelles techniques de séquençage génétique, de la constitution de méga-données génétiques, ou de techniques de modifications du génome (somatique ou transmissible à la descendance).

Les contributions des États généraux ont été synthétisées dans un rapport¹ du CCNE, qui souligne que la thématique « examens génétiques et médecine génomique » a été, avec la thématique « Procréation et société », la plus abordée au cours des rencontres régionales organisées par les ERER : environ un débat sur deux avait traité de ces sujets.

Ce rapport présente les indicateurs suivants, étant précisé que la thématique abordée est plus large que la seule édition du génome : 61 rencontres en région, plus de 6000 participants sur le site web, 36 auditions d'associations, d'institutions et de courants de pensée, et 11 auditions de société savantes.

Les principaux enseignements de cette consultation mettent notamment en évidence :

- La nécessité de mieux informer le grand public, mais également les professionnels de santé, sur les examens des caractéristiques génétiques, leur portée et, plus généralement, le développement d'une médecine génomique ;
- L'existence d'une tension entre la crainte d'un eugénisme et la volonté de réduire la souffrance, entre les risques et les dérives possibles de l'application élargie de dépistages et leurs bénéfices reconnus ou attendus ;
- Le fait que les questions relatives aux possibilités de modification du génome « n'ont été que rapidement, voire pas du tout abordées, mais, lorsque c'est le cas, beaucoup refusent toute modification des lignées germinales dans leur application thérapeutique chez l'homme. »

Par ailleurs, dans son avis n°133 précité (cf. question 11), le CCNE souligne à plusieurs reprises la nécessité de mettre en œuvre, « aux niveaux nationaux et internationaux, [des] consultations et

¹ https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/eg_ethique_rapportbd.pdf

débats sociétaux discutant de critères éthiques sur d'éventuelles applications » des techniques de modification du génome.

b) Travaux du Haut Conseil des Biotechnologies sur les NPBT (2016-2017).

Le HCB a été organisé pour permettre un dialogue sur les biotechnologies au sens large entre les différentes parties prenantes au sein du comité économique, éthique et social (CEES). Mais les réflexions sur le sujet des NPBT ont soulevé des difficultés dès la rédaction finale de la première contribution sur cet aspect.

Les travaux du Haut Conseil des Biotechnologies, mentionnés à la question 2, ont notamment amené à la conduite de débats au sein du CEES.

Comme déjà mentionné, les débats ont porté sur les enjeux liés aux NPBT :

- opportunités potentielles, notamment en termes de développement de variétés présentant des caractéristiques nouvelles qui ne pourraient pas être obtenues par les techniques de sélection déjà disponibles (sélection classique, transgénèse) ;
- risques qu'elles pourraient éventuellement présenter aux plans socio-économique et éthique (en complément des risques potentiels sur le plan sanitaire et environnemental examinés par le Comité scientifique (CS) du HCB) ;
- réflexions sur la manière dont il conviendrait d'encadrer le développement des NPBT et la commercialisation de leurs produits.

Dans le cadre du rapport du CEES intitulé « Première étape de la réflexion du HCB » (http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2016/03/30/cees_1.pdf), les représentants des organisations et personnalités qualifiées membres du CEES ont été invités à produire des contributions synthétiques destinées à clarifier leur positionnement sur les NPBT. Ces contributions figurent dans le rapport, de même qu'une note synthétisant l'ensemble de ces contributions et les débats auxquels elles ont donné lieu au CEES.

Des tensions ont rapidement commencé à apparaître entre les parties prenantes pro- et anti-OGM lors de la tenue de ces débats. Les représentants de sept organisations environnementales du CEES ont présenté leur démission, de même qu'un membre du CS. Ces difficultés avaient déjà été rencontrées précédemment, lors du premier mandat du HCB, sur un autre sujet : c'étaient alors les organisations proches des milieux agricoles, membres du CEES, qui avaient démissionné, déplorant des difficultés à dialoguer et un blocage institutionnel.

Les positions exprimées par les membres du CEES lors des débats sur les enjeux liés aux NPBT se sont révélées particulièrement clivantes. Elles sont reprises dans l'annexe 1 à cette réponse.

c) Travaux nationaux sur l'utilisation de moustiques modifiés par les biotechnologies pour la lutte antivectorielle (2017-2018)

Le Haut Conseil des biotechnologies a été saisi le 12 octobre 2015 par la ministre en charge de l'environnement d'une demande d'éclairage sur les avantages et inconvénients de l'utilisation de moustiques génétiquement modifiés pour lutter contre les moustiques vecteurs de maladies.

Afin de répondre à cette saisine, chacun des deux comités du HCB (CS et CEES) a mis en place un groupe de travail en collaboration pour celui du CS avec le Centre national d'expertise sur les vecteurs (CNEV). Les travaux ont porté sur différentes techniques de lutte antivectorielle, parmi lesquelles le recours à

des nouvelles techniques génomiques tel que le forçage génétique. Les débats au sein du CEES ont permis de faire émerger la position des différentes parties prenantes. Le rapport est disponible à l'adresse suivante :

http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/sites/www.hautconseildesbiotechnologies.fr/files/file_fields/2017/06/06/hcbceesmoustiquesrecommandation2juin2017.pdf

d) Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) sur les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies (2017)

L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) a été saisi, à titre principal, le 11 février 2015, par le président de la commission du développement durable de l'Assemblée nationale, d'une « *demande portant sur les enjeux économiques et environnementaux des biotechnologies* », [...] « *en raison de l'intérêt d'effectuer un point sur l'état des recherches en matière de biotechnologies et d'organismes génétiquement modifiés* ». L'OPECST a souhaité, lors de sa réunion du 3 mars 2016 approuvant l'étude de faisabilité de l'étude, élargir la question posée en demandant aux rapporteurs d'évaluer non seulement les enjeux économiques et environnementaux, mais également les enjeux sanitaires et éthiques posés par le développement des nouvelles biotechnologies, et notamment celles d'édition du génome.

Le rapport a été publié le 14 avril 2017 sous le titre « *les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche* » : <https://www.senat.fr/rap/r16-507-1/r16-507-11.pdf>.

La préparation du rapport a conduit à un grand nombre d'auditions et de tables rondes, regroupant très majoritairement des acteurs du monde de la recherche et de l'industrie. Le rapport relève notamment les difficultés à avoir un débat public serein en France dans le domaine des biotechnologies.

e) Séminaire organisé dans le cadre du programme Risk'OGM du Ministère en charge de l'écologie (2016)

Dans le cadre du programme « Risk'OGM » du Ministère de la transition écologique et solidaire, un séminaire a été organisé en 2016 avec pour thème « *les idéaux participatifs à l'épreuve du débat et des controverses sur les OGM* ». Bien qu'il ne soit pas spécifique aux NGTs, ce séminaire a permis de tenir des débats sur la perception des biotechnologies dans leur ensemble. Les enjeux liés à la perception des NGTs recourent, en France, très largement ceux liés à la perception des OGM d'une manière plus générale.

Depuis une vingtaine d'années, les OGM constituent en France l'un des objets technoscientifiques les plus débattus, et restent l'objet de vives controverses et polémiques. Le séminaire organisé avait pour objectif de revenir sur cette histoire afin de saisir les modalités et les effets du débat public. Les actes et les présentations sont disponibles à l'adresse suivante : <http://recherche-riskogm.fr/fr/article/seminaire-riskogm-2016-les-ideaux-participatifs-lepreuve-du-debat-et-des-controverses-sur>.

Le séminaire retrace notamment les difficultés à mettre en place un débat public serein en France sur le sujet des OGM, depuis les premières conférences citoyennes à ce sujet (Conférence de citoyens de 1998 en lien avec la mission parlementaire Le Déaut) jusqu'aux « actions de rupture » (fauchage volontaire de cultures OGM par des militants, prise d'arrêtés anti-OGM par certaines communes).

f) Travaux du Groupement national interprofessionnel des semences et plants (GNIS)

Dans le cadre de l'élaboration du plan de filière Semences et plants, le Groupement national interprofessionnel des semences et plants (GNIS) a organisé un débat ouvert à toutes les parties prenantes sur chacun des engagements du Plan de filière. Une réunion physique a été organisée, puis une consultation en ligne a été ouverte, donnant la parole à toute personne intéressée, quel que soit son statut ou sa qualité. Parmi les sujets mis à discussion, figurait l'Objectif 2.3 « Favoriser l'évolution des méthodes de sélection en vue de la transition agro-écologique » (<https://www.gnis.fr/plan-de-filiere-semences-et-plants-consultation-publique/>). Ces consultations ont recueilli très peu de participation.

Question 14

Have you or other institutions/bodies/entities organised national surveys, which assessed public opinion on NGTs? Yes/no

- *If yes, please describe briefly the content, methodology and conclusions.*

Oui

Les autorités françaises n'ont connaissance que d'un seul sondage mené à l'échelle nationale.

Il s'agit d'un sondage mené par l'Institut français d'opinion publique (IFOP), pour le compte de l'association Alliance VITA (association « pro-life », favorable notamment à un moratoire sur les recherches fondamentales sur les cellules germinales), intitulé « *Les Français et la technique du CRISPR – Cas9* ». Il ne traite que des applications de CRISPR-cas9 en termes de génie génétique.

Réalisé début 2016, il a porté sur un échantillon de 1000 personnes. Le rapport est disponible à l'adresse suivante : https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2018/03/3394-1-study_file.pdf

Ses principales conclusions sont que :

- La technique de génie génétique CRISPR-Cas9 est très faiblement connue dans l'opinion : seuls 9% des Français déclarent ainsi en avoir déjà entendu parler (dont 3% affirmant voir de quoi il s'agit) ;
- Une fois expliquée et présentée aux interviewés, cette technique génétique suscite des jugements très polarisés et contrastés : 76% des Français seraient ainsi favorables à l'utilisation de CRISPR-Cas9 sur des adultes ou des enfants souffrant d'une maladie d'origine génétique dans le cadre d'une thérapie génique, mais à l'inverse, exactement la même proportion (76%) seraient opposés (dont 40% très opposés) au recours à cette technique pour modifier génétiquement in vitro des embryons humains.
- 67% des interviewés se déclarent inquiets face à l'accélération de l'intervention des scientifiques sur le génome humain et environ la même proportion (68%) serait favorable à ce que la France demande un encadrement international de cette pratique de modification du génome humain.

Information on ethical aspects:

Question 15

Have any national bodies or expert groups discussed or issued opinion on the ethical aspects of NGTs?

Oui

- *If yes, please describe briefly the content, methodology and conclusions.*

Les résumés des sources mentionnées dans cette partie sont fournis en annexe 2 lorsqu'ils existent.

a) Comité national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, INSERM, INRAE

Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) a rendu publique le 2 mars 2020 un avis adopté le 19 septembre 2019 sur l'enjeu éthique des modifications ciblées du génome. Il est disponible à l'adresse suivante : https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis_133_-_ad_final.pdf

b) Déclaration commune des comités d'éthique français, allemand et anglais

A la suite de leurs réflexions respectives, les comités d'éthique français, anglais, et allemands ont pris l'initiative d'une déclaration commune publiée le 3 mars 2020 dans le journal Nature (https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/declaration_commune.pdf) Elle est reprise en intégralité en annexe.

c) Avis du comité consultatif commun d'éthique INRAE-Cirad-Ifremer-IRD

Le Comité consultatif commun d'éthique de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (Inrae), du Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad), de l'Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (Ifremer) et de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) examine les questions éthiques que peuvent soulever les recherches, en France et à l'étranger, dans les domaines de l'alimentation, l'agriculture, la mer, l'environnement et le développement durable, en particulier, celles qui intéressent les relations entre sciences et société.

Ses deux derniers avis rendus portent les questions éthiques et politiques posées par l'édition du génome des végétaux d'une part, et des animaux d'autre part.

Avis du comité sur les nouvelles techniques d'amélioration génétique des plantes (2018)

Cet avis porte sur les nouvelles techniques d'amélioration génétique des plantes (NGTs). Il s'intéresse plus particulièrement aux techniques d'édition de génome : modification ciblée du génome ou mutagenèse dirigée (« *site-directed mutagenesis* »). 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.

Il est disponible à l'adresse suivante : <https://www.inrae.fr/sites/default/files/pdf/Avis-11-Comite-Ethique.pdf>

Avis du comité sur la modification génétique des animaux à l'épreuve de l'édition du génome (2018)

L'avis est consacré à l'utilisation des technologies d'édition du génome à des fins de modification du génome des animaux par mutagenèse ciblée. Il s'inscrit dans le prolongement de l'avis sur l'édition des génomes végétaux. Il s'intéresse d'une part aux animaux d'élevage, et d'autre part aux animaux considérés nuisibles. Il est disponible à l'adresse suivante :

<https://www.inrae.fr/sites/default/files/pdf/Avis-12-Comite-Ethique-web.pdf>

d) Note du Comité d'éthique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) sur CRISPR-Cas9 (2016)

Le comité d'éthique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) a publié en février 2016 une note concernant les questions éthiques liées au développement de la technologie CRISPR-Cas9. Cette note porte spécifiquement sur les applications médicales de cette technologie.

La note est disponible à l'adresse suivante : https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_Saisine_ComiteEthique_Crispr-Cas9_Fevrier2016.pdf

Elle s'intéresse au forçage génétique par CRISPR-Cas9, à la modification du génome au stade de zygote chez l'animal, et à la modification du génome de la lignée germinale ou au stade de zygote chez l'homme.

e) Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) sur les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies (2017)

L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) a été saisi, à titre principal, le 11 février 2015, par le président de la commission du développement durable de l'Assemblée nationale, d'une « *demande portant sur les enjeux économiques et environnementaux des biotechnologies* », [...] « *en raison de l'intérêt d'effectuer un point sur l'état des recherches en matière de biotechnologies et d'organismes génétiquement modifiés* ». L'OPECST a souhaité, lors de sa réunion du 3 mars 2016 approuvant l'étude de faisabilité de l'étude, élargir la question posée en demandant aux rapporteurs d'évaluer non seulement les enjeux économiques et environnementaux, mais également les enjeux sanitaires et éthiques posés par le développement des nouvelles biotechnologies, et notamment celles d'édition du génome.

Le rapport a été publié le 14 avril 2017 sous le titre « *les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche* » : <https://www.senat.fr/rap/r16-507-1/r16-507-11.pdf>.

Les recommandations figurent en page 305 et portent notamment sur les aspects éthiques.

f) Association ARRIGE

L'association ARRIGE (*Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing*) a été lancée le 23 mars 2018, à l'initiative notamment de membres du comité d'éthique de l'Inserm, avec plusieurs partenaires européens et internationaux. Elle est majoritairement composée de spécialistes des questions médicales, mais a vocation à promouvoir transversalement une recherche responsable, quels qu'en soient les domaines d'application. Elle relaie notamment les publications de chercheurs appelant à une surveillance internationale de l'édition génomique, et à la conduite de travaux éthiques.

Son site web est accessible à l'adresse suivante : <https://arrige.org/documents.php>

g) Rapport du Haut Conseil des Biotechnologies sur l'éthique

Le Haut conseil des Biotechnologies (HCB), et en particulier son comité économique, éthique et social (CEES) est l'un des principaux organes dédiés à la discussion des sujets éthiques ayant trait aux biotechnologies.

Le groupe de travail du CEES consacré à l'éthique a rédigé un rapport intitulé « Éthique générale et évaluation des technologies nouvelles », rendu public en juillet 2014 et disponible à l'adresse suivante : <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/article/publications-hcb>.

h) Avis de l'Académie d'Agriculture de France du 8 janvier 2020 « Réécriture du génome, éthique et confiance »

L'avis porte sur les plantes cultivées, la forêt et des animaux d'élevage. L'Académie d'Agriculture de France affirme le bien-fondé d'utiliser ces techniques pour des objectifs de recherche cognitive et pour trouver des solutions afin de relever les défis mondiaux (biodiversité, changement climatique, agroécologie, etc.) et demande aux acteurs importants du domaine de publier leurs engagements éthiques. Elle propose de poser des bornes permettant de se limiter aux réécritures du génome qui préservent l'identité de l'espèce.

<https://www.academie-agriculture.fr/publications/publications-academie/avis/reecriture-du-genome-ethique-et-confiance>

Information on potential opportunities and benefits from the use of NGTs and NGT-products:

Question 16

Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to the agri-food, medicinal or industrial sector? Yes/no

De manière générale, les potentialités des NGT, ainsi que leurs risques éventuels, ne sont encore cernés que de façon très générale. Il paraît difficile de prédire les produits qui seront effectivement mis sur le marché à terme et, plus encore, de ceux qui connaîtront éventuellement un succès commercial important. Les conséquences éventuelles des NGT sur le potentiel d'innovation variétale, les pratiques et les productions agricoles, la nature des produits mis sur le marché, les perceptions et réactions des consommateurs et des acteurs des filières sont difficiles à anticiper à ce jour. La réalisation des bénéfices et opportunités identifiés, comme la réalisation des défis et préoccupations, fait intervenir de nombreux facteurs tels que l'ampleur de l'adoption des NGT, la nature des produits qui seront développés, l'acceptabilité sociétale, le cadre réglementaire, les stratégies des entreprises, le contexte international, etc.

Les réponses aux questions 16 à 19 sont à rapprocher des réponses aux questions 20 à 23.

Dans le secteur végétal, les NGTs sont vues comme un outil supplémentaire dans la boîte à outils des sélectionneurs afin de les aider à parvenir à leurs objectifs finaux, qui ne remplacera en rien le travail classique de sélection.

Les bénéfices et opportunités attendus des NGTs et de leurs produits dans le secteur végétal sont principalement les suivants :

- *If yes, please provide concrete examples/data.*

Aspects agricoles

- Développement de nouveaux traits, variétés et produits

Les NGTs pourraient, par le développement de nouveaux traits, variétés et produits, contribuer à optimiser ou améliorer les pratiques agronomiques actuelles, et contribuer à l'adaptation au changement climatique ou à la sécurité alimentaire. Ces potentiels avantages étaient déjà avancés pour les OGM issus de transgénèse.

- Réduire les délais et les coûts de sélection variétale

Les techniques de modification ciblée du génome sont des techniques relativement faciles à mettre en œuvre et peu coûteuses par rapport à des techniques plus anciennes, en particulier dans le cas de la technique CRISPR-Cas9. Elles sont ainsi abordables à de nombreuses équipes de recherche.

Ces techniques sont également plus précises, dans la mesure où elles permettent de modifier un site précis du génome et d'apporter la caractéristique souhaitée sans introduire d'autres caractères indésirables (hors mutations « hors-cibles », cf. question 20). Contrairement à certaines méthodes de croisement traditionnelles qui nécessitent d'éliminer par des rétrocroisements les caractères indésirables intégrés en même temps que celui qui est désiré, la précision des NGT permet d'accélérer de façon notable le processus de sélection en limitant le nombre de rétrocroisements nécessaires.

On estime ainsi que la durée des programmes pourrait être divisée par 2 à 3 (on passerait ainsi de 10 ans en moyenne à 4 ans). Ce gain peut être encore plus important pour des espèces pérennes. Ainsi,

actuellement par la méthode conventionnelle du rétrocroisement, il faut de l'ordre de 25-30 ans pour introduire la résistance à la tavelure chez le pommier. Avec la mutagenèse dirigée, l'introduction pourrait être réalisée en 5 ans et avec une plus grande précision. L'édition de gènes a permis la création en trois ans d'une tomate particulièrement aromatique, ou l'obtention d'un blé résistant au mildiou. Il aurait fallu de nombreuses années de sélection pour obtenir de telles variétés en sélection conventionnelle.

Dans l'objectif de diminuer le temps de création variétale, et ceci particulièrement pour les espèces ligneuses, il est également possible par les techniques de modification ciblée du génome de muter un gène codant pour le contrôle de la floraison. Cette stratégie permettrait de diminuer le délai avant floraison et ainsi de réduire la durée entre deux générations et de procéder plus rapidement à des croisements afin de stabiliser une lignée porteuse de traits intéressants.

La réduction des délais de sélection revient à en réduire aussi les coûts. Le gain de temps permet au sélectionneur d'être plus réactif et compétitif sur son marché, tout en diminuant ses coûts d'investissement qui pourront se répercuter sur le coût des semences ou des plants.

Les nouvelles techniques d'édition du génome pourraient ainsi permettre aux obtenteurs de créer des variétés dites « super élite » en apportant une valeur ajoutée aux variétés élite existantes, en leur ajoutant une caractéristique supplémentaire sans changer les autres caractéristiques connues.

La facilité d'utilisation et le faible coût des NGT (R&D, sans préjudice des coûts de mise sur le marché) ouvrent également de nouvelles perspectives pour l'amélioration d'espèces orphelines (espèces dont le marché de trop petite taille ne permet pas les investissements lourds requis par d'autres méthodes).

- Élargir la sélection variétale à de nouveaux traits et à de nouveaux gènes d'intérêt

En rendant plus facilement accessible un éventail plus large de variabilité allélique des gènes d'intérêt, les NGT pourraient ainsi contribuer à mieux mobiliser le potentiel d'utilisation des ressources génétiques disponibles pour les programmes de sélection.

Ces techniques ouvrent également de nouvelles perspectives pour les obtenteurs, pour des caractéristiques complexes ou difficiles à travailler en sélection classique. Par exemple :

- L'édition de gènes en tandem. Les gènes fortement liés ne peuvent être ségrégués individuellement au cours des rétrocroisements traditionnels, rendant difficile la sélection des traits qui y sont liés.
- L'édition de traits multi-régulés. À l'heure actuelle, les gènes multi-régulés dits gènes complexes, sont difficilement sélectionnés, car chaque gène de cette régulation est en général ségrégué individuellement.
- L'édition de gènes situés dans des zones peu ou non recombino-gènes. La recombinaison méiotique naturelle se fait principalement au niveau de « points chauds » de l'ADN. Les séquences situées en dehors de ces points chauds ont donc moins de chances de recombiner au moment de la méiose.

À titre d'exemple, une résistance à l'oïdium chez le blé a pu être obtenue par la mutation simultanée de 3 gènes, par la technique employée CRISPR-Cas9. Cette mutation avait été identifiée chez l'orge mais n'a jamais été trouvée chez le blé du fait qu'il fallait 3 mutations simultanées, soit une probabilité de 10^{-21} pour obtenir cette résistance.

À plus long terme, les NGTs offrent d'autres perspectives, telles que :

- la mobilisation de la diversité génétique originelle dans les plantes cultivées, en (re)domestiquant des plantes sauvages, éventuels précurseurs des plantes cultivées actuelles en réalisant l'inactivation des gènes défavorables à la domestication, déjà identifiés. Cela permettrait d'accéder à une nouvelle diversité génétique, et notamment à certains caractères qui ont été perdus lors de la domestication des plantes (résistances aux stress biotiques et abiotiques, composition alimentaire, etc.) qui n'avaient pas été sélectionnés compte tenu des moyens de l'époque et du contexte de production agronomique.

- le brassage génétique dans les zones chromosomiques à faible taux de recombinaison, du fait d'une meilleure connaissance des fréquences de recombinaison des génomes, qui varient selon l'emplacement des gènes sur les chromosomes.

- la variation de l'expression de gènes grâce à la compréhension de l'action des promoteurs des gènes.

- Proposer des variétés permettant de répondre aux besoins de l'agriculture

Du fait de la réduction des délais et des coûts de sélection, et de l'accès à une nouvelle variabilité génétique, les NGT constituent un outil qui pourrait contribuer au développement de variétés répondant aux enjeux actuels de l'agriculture. Les NGT pourraient permettre aux obtenteurs de s'adapter plus rapidement à la demande et à proposer une offre variétale plus diversifiée, à un rythme plus rapide.

Ces perspectives concernent notamment :

- le développement de résistances plus durables aux maladies

La résistance aux maladies permet de réduire le besoin de traitements des cultures et de stabiliser le rendement. Elle peut dans certains cas simplifier la conduite culturale pour l'agriculteur. De nombreux exemples sont disponibles dans la littérature (par exemple : variétés résistantes aux bioagresseurs : maladies fongiques (mildiou : tomate, riz, blé), bactériennes (*Xanthomonas* et *Pseudomonas* : tomate), virales (divers virus : concombre, TYLV : tomate) et ravageurs (insectes, nématodes, acariens)).

- l'amélioration de l'efficacité d'utilisation de l'eau et des nutriments et de la résistance aux stress abiotiques. De tels programmes de sélection visent à contribuer à la résilience de l'agriculture face au changement climatique et générer pour l'agriculteur une stabilisation du rendement. Ces programmes relatifs à des caractères complexes, d'expression quantitative, nécessitent de trouver les gènes qui pilotent les voies métaboliques ou de régulation. De plus, cumuler les allèles favorables à l'expression d'un caractère se révèle encore plus ardu dans les espèces à ploïdie élevée. Ces mécanismes de fonctionnement plus efficaces des plantes nécessiteront la prise en compte d'un ensemble de solutions à la disposition du sélectionneur pour lui permettre d'apporter les réponses génétiques adéquates. Il s'agit par exemple de variétés valorisant mieux les fertilisants (azote : riz) ou l'eau (tolérance à la sécheresse : maïs, riz, soja), ou opérant une phytoremédiation des sols pollués, ainsi que l'adaptation des plantes au changement climatique : germination sur pied (blé), germination à haute température (laitue), efficacité photosynthétique (maïs).

- Faciliter la création de variétés adaptées aux besoins de l'industrie agroalimentaire

Les variétés à usages industriels réservés (variétés VUIR) présentent des caractéristiques technologiques originales qui répondent à des besoins industriels spécifiques pour lesquelles elles sont développées en exclusivité. Ces variétés sont produites sous contrat entre un industriel et des agriculteurs, sans commercialisation des semences (Arrêté du 30 août 1994 créant une liste de variétés à usages industriels réservés). Il s'agit par exemple de variétés de maïs présentant des caractéristiques semoulières ou amidonnières spécifiques. L'utilisation des techniques d'édition du génome pour la

création des variétés VUIR pourraient ainsi faciliter la sélection de plantes répondant au cahier des charges précis de l'industriel demandeur. Le temps de création des variétés VUIR adaptées à un marché industriel spécifique pourra alors être diminué permettant d'accélérer le turn-over variétal et leurs performances industrielles.

- Proposer des variétés permettant de répondre aux attentes des consommateurs

Il est possible d'agir sur la composition des denrées alimentaires en activant ou en inactivant des gènes connus pour agir sur l'expression de facteurs nutritionnels ou antinutritionnels chez les plantes, afin d'améliorer les qualités nutritionnelles des aliments. Par exemple : une mutation ciblée a permis d'éteindre la fonction d'un gène dans la biosynthèse des acides gras chez le soja et la réduction de l'apparition d'acrylamides dans les produits de friture.

À plus long terme, les NGT pourraient permettre de développer des variétés répondant aux besoins d'une partie de la population souffrant d'intolérances alimentaires ou d'allergies. À titre d'exemple, la modification des gliadines, l'un des constituants du gluten contenu dans le pain, a déjà été obtenue en inhibant l'expression des gènes qui produisent la gliadine de type alpha, bêta et oméga, par interférence sur l'ARN messenger. Pour certains malades atteints de la maladie cœliaque, c'est 85 à 90% des gliadines présentes dans le blé qu'il faut diminuer pour leur permettre une consommation de pain. De même, des travaux pourraient être conduits sur la présence de facteurs allergènes chez les fruits à coque. La question de l'acceptation par le public de ces produits reste toutefois un enjeu majeur.

Secteur médical

Les NGTS offrent des opportunités certaines pour la recherche en milieu confiné, pour l'élaboration de médicaments, de méthodes d'analyse, de tests, ou pour certaines thérapies génétiques n'impactant que des cellules somatiques. Les NGTS sont un outil incontournable dans les laboratoires de recherche pour étudier le fonctionnement du génome, et déchiffrer les fonctions des gènes et leurs régulations. Ces techniques sont importantes aussi pour la synthèse des protéines, la caractérisation des sites d'enzymes actifs, et pour concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques ou industrielles, dans le domaine médical. La thérapie anticancéreuse est une des cibles majeures actuellement par l'usage des CAR- T Cells, la thérapie cellulaire ou génique est une option intéressante en particulier pour les maladies rares. L'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) a publié un état des lieux synthétique des développements en cours : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/edition-genomique>. Cet état des lieux montre notamment qu'à la date de sa dernière mise à jour (12 juin 2018), une dizaine d'essais cliniques utilisant l'édition génomique étaient en cours au niveau mondial, et que plus de 9 300 études utilisant CRISP-Cas avaient été publiées.

- *If no, please explain why not.*

Des inconvénients potentiels de l'utilisation des NGT et produits issus de NGT pour le secteur agricole ont été identifiés et sont présentés à la question 20.

Question 17

Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, as well as social and economic benefits, in the short, medium and long term? Yes/no

Oui

- *If yes, please provide concrete examples/data.*

En matière agricole.

Les bénéfices potentiels pour la société en général sont notamment :

- Contribuer à une agriculture plus durable

En complément d'autres approches utilisées en amélioration des plantes et en agronomie, les NGT peuvent contribuer au développement de variétés permettant une agriculture plus durable. En effet, la sélection variétale est un levier important pour répondre à cet enjeu et les NGTs constituent un outil parmi d'autres pouvant faciliter et accélérer l'innovation variétale. Les attentes concernent notamment les domaines suivants :

- la santé des végétaux : développement de variétés présentant des résistances plus durables aux bioagresseurs ;
- la réduction d'utilisation de produits phytosanitaires, en lien avec le développement de variétés résistantes aux bioagresseurs ;
- la réduction d'utilisation d'intrants : développement de variétés plus efficaces pour l'utilisation de l'eau et des nutriments ;
- l'adaptation au changement climatique : développement de variétés résistantes aux stress abiotiques, notamment le stress hydrique ;
- l'optimisation et régularité des rendements pour assurer la sécurité alimentaire, réduire les importations et augmenter les exportations de produits agricoles ;
- l'amélioration de la qualité nutritionnelle des aliments.

Des explications plus détaillées et des exemples sont fournis à la question 16.

- Maintenir une diversité des entreprises de sélection variétale

La facilité d'utilisation et le faible coût de développement des NGT les rend accessibles à la recherche publique comme aux entreprises de taille moyenne, ce qui pourrait contribuer à limiter la concentration des entreprises de sélection variétale, à maintenir une diversité des établissements de sélection et donc une diversité plus grande d'espèces où elles sont utilisées et donc de variétés commercialisées (sous réserve des conditions indiquées question 22).

- If no, please explain why not.

Des inconvénients potentiels de l'utilisation des NGT et produits issus de NGT pour la société ont été identifiés et sont présentés à la question 21.

Question 18 –

Do you see particular opportunities for SMEs on the market access to NGTs? Yes/no

Oui

- *If yes, please explain under which conditions*

Selon les secteurs, les brevets y ont un poids différent ainsi que l'accès aux ressources génétiques. Ainsi, le microbien ne bénéficie pas d'un système *sui generis de protection*. Les variétés végétales et les races animales ne sont pas brevetables.

Secteur médical.

Dans ce secteur, des structures peuvent émerger, selon l'intérêt clinique et le coût de développement des produits attendus.

Agriculture : Secteur végétal

Le secteur végétal compte en France 73 entreprises de création variétale, dont la très grande majorité sont des PME et des TPE, mais aussi des coopératives et une multinationale. Des firmes internationales ont installé des laboratoires de recherches en France.

Les opportunités pour le secteur végétal mentionnées à la question 16 sont également valables pour les PME de la création variétale.

En particulier, les NGTs pourraient permettre aux PME d'accéder à la sélection d'espèces orphelines ou à des marchés de niche hautement spécifiques.

Les conditions pour que les PME puissent bénéficier de ces opportunités sont :

- des coûts accessibles et des délais acceptables pour l'autorisation réglementaire des produits ;
- le coût et les conditions d'accès aux licences des procédés biotechnologiques afférents ;
- la sécurité juridique.

(Voir les questions 20 et 23 pour des explications plus détaillées sur ces aspects).

S'agissant des semenciers qui ne pourraient pas ou ne désireraient pas s'investir dans ces techniques, ils pourraient néanmoins en tirer un avantage certain en misant sur des marchés en développement dits « naturels » et « biologiques » ainsi qu'en communiquant sur le fait que leurs variétés n'ont été soumises à aucune intervention humaine directe sur leur génome. Dans ce contexte, la non utilisation, que ce soit pour des raisons financières ou éthiques des techniques d'édition du génome, pourrait favoriser les semenciers modestes n'ayant pas accès à ces techniques.

- *If no, please explain why not.*

Question 19 –

Do you see benefits/opportunities in patenting or accessing patented NGTs or NGT-products?

Yes/no

Oui

- *If yes, please describe and provide concrete examples/data.*

En l'état des droits européen et français, les nouvelles techniques génomiques sont brevetables. En effet, les procédés peuvent être protégés par un brevet s'ils sont « nouveaux », « inventifs », « applicables en industrie » et s'ils ne sont pas « essentiellement biologiques ».

De fait, certaines techniques génomiques sont déjà brevetées. L'utilisation des nouvelles techniques génomiques par les différents acteurs de la sélection devra alors se faire sous licences à obtenir auprès des détenteurs des brevets.

Les produits issus de NGT (plantes et autres matériels de reproduction végétale) sont également pour la plupart brevetables puisqu'ils ne sont pas issus de procédés essentiellement biologiques.

Les bénéfices potentiels de la protection par brevet sont les suivants :

- le retour sur investissements pour les entreprises qui ont investi dans la recherche. Ce système permet à l'entreprise qui innove d'en tirer un juste revenu pour continuer ses innovations.
- la publication d'informations sur les innovations. Le brevet porte l'innovation à la connaissance publique, ce qui permet à la société d'en tirer un bénéfice.
- la publication d'informations sur les produits issus de NGT. Ces informations peuvent contribuer au suivi du développement des NGT et de leurs applications par les autorités compétentes. Les brevets peuvent également être source d'informations sur les modifications génétiques effectuées sur les produits développés et peuvent être utiles aux autorités compétentes dans la perspective de développer des méthodes de détection pour mettre en place des contrôles, à condition de pouvoir faire le lien entre les brevets et les produits effectivement commercialisés.
- Le brevet a une durée limitée, ce qui met à la fin de la protection, la technique dans le domaine public.
- *If no, please explain why not.*

Ces bénéfices potentiels sont à mettre en balance avec les préoccupations présentées à la question 23.

Information on potential challenges and concerns of NGT products:

Question 20

Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns for the agri-food, medicinal or industrial sector? Yes/no

Oui

- *If yes, please provide concrete examples/data.*

Secteur médical.

L'information et la compréhension du public sur les produits et techniques mises en œuvre seront déterminantes ainsi que la mise à disposition des informations sur les recherches menées.

Secteur végétal

Dans le secteur végétal, les défis et préoccupations potentiels suivants sont identifiés :

- Développement de nouveaux traits

Les plantes transgéniques obtenues jusqu'à aujourd'hui n'ont pas permis de concrétiser les promesses d'amélioration des pratiques agronomiques et de contribution à l'adaptation au changement climatique ou à la sécurité alimentaire. La base de données de l'ISAAA (<http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/54/executivesummary/default.asp>) indique qu'en 2018, la surface cultivée de variétés possédant des traits de résistance à des herbicides représentaient 46 % de la surface cultivée en OGM (pour le soja, le coton, le maïs, le colza et la luzerne), pouvant *in fine* impliquer une utilisation accrue d'herbicides, et 42 % pour les variétés les variétés combinant les traits de tolérantes à un herbicide et de résistances aux insectes, ,

Au total, les traits concernant la résistance à des herbicides ou conférant une résistances aux insectes par la production d'insecticides représentent, selon cette base de données, la très grande majorité des traits développés, étant commercialement les plus intéressants car valorisables sur un large marché. Il est possible que les variétés issues de NGTS concentrent, au moins dans un premier temps, ces mêmes traits, l'un des avantages de ces nouvelles techniques étant de pouvoir les obtenir plus rapidement.

Les variétés tolérantes aux herbicides (VTH) peuvent, dans certaines conditions, générer des risques environnementaux et agronomiques. L'Anses a identifié dans son avis du 26 novembre 2019 des facteurs de risques d'apparition et de développement de résistances des adventices aux herbicides, qui sont liés aux successions culturales incluant des VTH et aux pratiques agronomiques appliquées sur les parcelles de VTH, et recommandé un suivi particulier de ces VTH . Ces facteurs de risques sont liés à la tolérance aux herbicides et sont indépendants de la méthode d'obtention des variétés.

- Difficultés liées à la détection et à la traçabilité

La mise en œuvre de la traçabilité et l'étiquetage prévue par la réglementation OGM peut aboutir à des impasses dans le cas des NGT compte tenu des difficultés identifiées pour la détection des produits et des incertitudes sur la possibilité de développer une méthode de détection répondant aux exigences de la réglementation OGM (cf question 3). Les conditions d'application de la réglementation sur ce point sont donc incertaines.

- Difficultés liées au coût de développement des produits issus de ces techniques.

Par ailleurs, les coûts liés au développement des produits issus de ces techniques, aux brevets et à la constitution des dossiers de demande d'autorisation risquent de limiter drastiquement l'accès aux NGT, en particulier pour les PME qui représentent la majorité des obtenteurs en France. Un coût trop élevé pourrait avoir les conséquences suivantes :

- Les produits issus de NGT présentant des améliorations pour l'adaptation au changement climatique ou pour la résistance aux maladies et ravageurs ainsi que ceux présentant des bénéfices pour les consommateurs (pain sans gluten, aliments hypoallergéniques, etc.) pourraient ne plus être accessibles aux producteurs et aux consommateurs de l'UE ;
- Les activités de recherche en sélection variétale pourraient être transférées vers des pays tiers;
- Une perte de compétitivité de la filière semencière française est possible si elle ne peut pas produire les semences demandées à l'international;
- Il sera impossible pour les obtenteurs de proposer des produits issus de NGT à destination de « petits » marchés (espèces d'importance économique moindre que le maïs, le soja ou le coton ou encore trait à vocation plus restreinte telle que la résistance à une maladie circonscrite à une zone géographique donnée).

Ainsi, ces techniques pourraient rester réservées à un petit nombre de grandes espèces, et les petites entreprises risquent de ne pas pouvoir investir dans ces techniques, ce qui abonderait l'accusation de l'appropriation du vivant par quelques sociétés.

Face aux grandes firmes semencières, une des craintes des entreprises plus modestes est de ne pas arriver assez vite sur le marché des plantes éditées et ainsi de ne pas arriver à être concurrentiels sur ce marché si celui-ci se développe. Une évaluation des risques adaptée et proportionnée est essentielle. Pour les produits nécessitant une évaluation très coûteuse, il pourrait être pertinent de réfléchir à des mécanismes d'aides financières aux plus petites entreprises, leur permettant d'accéder plus facilement à ces marchés.

Cette crainte est encore plus grande dans la situation où les produits issus de ces techniques sont considérés comme OGM sur le territoire français et européen et ne le sont pas au niveau international et notamment sur les territoires américains (par exemple USA, Brésil, Argentine, Chili pour les produits issus de mutagenèse ciblée sans insertion d'ADN). Les semenciers possédant des marchés uniquement sur le sol français et européen craignent de perdre toute compétitivité face aux géants internationaux du secteur. Cette inquiétude est encore plus forte si l'un de ces géants est détenteur de brevets clés pour l'utilisation d'une de ces techniques.

- Conséquences liées aux différences d'encadrement réglementaire des NGT dans le monde

Les différences d'encadrement réglementaire des NGT entre l'UE et des pays tiers risquent de conduire à un décalage important de développement et d'autorisation des produits issus de NGT entre l'UE et les pays tiers. À long terme, une situation dans laquelle de nombreux produits issus de NGT seraient commercialisés dans des pays tiers alors que le nombre de produits autorisés dans l'UE serait très réduit pourrait avoir des conséquences sur les importations et sur les circuits commerciaux, du fait que les importateurs européens devront s'assurer de l'absence totale de produits issus de NGT non autorisés dans l'UE dans les importations.

Par ailleurs, l'existence de cadres réglementaires différents entre l'UE et les pays tiers, combinée aux difficultés de mises en œuvre des contrôles (cf. question 3), risque d'entraîner une distorsion de concurrence au détriment des produits européens issus de NGT qui pourraient plus facilement être contrôlés que les produits équivalents issus de pays tiers importés dans l'UE.

La commercialisation de produits issus de NGT dans des pays tiers sans déclaration ni information sur ces produits qui permettrait de développer des méthodes de détection) entraînerait également une incertitude juridique pour les opérateurs qui n'auraient pas systématiquement les moyens de s'assurer que les produits qu'ils importent sont conformes à la réglementation européenne (voir questions 3 et 4 sur la détection et la traçabilité et les pistes de recherche identifiées).

- Image de la filière des semences auprès du grand public

L'assimilation des plantes issues d'édition du génome avec les plantes issues de transgénèse pourrait diminuer encore davantage la confiance du grand public en l'industrie de la semence et ternir l'image que les consommateurs en ont. Pour cette raison, la grande majorité des semenciers se déclarent ouverts à une information et une transparence sur les techniques d'obtentions des plantes qu'ils produisent.

Un risque de dégradations ou de fauchages des cultures de variétés issues de NGT persiste, comme cela a été observé en France avec les cultures d'OGM transgéniques (voir question 22).

- Concentration du secteur semencier

Au niveau mondial, l'amélioration des plantes a longtemps été un secteur économique très peu concentré avec des petits marchés segmentés, occupés par de nombreuses petites et moyennes entreprises (PME) développant de multiples formes de partenariats avec les instituts de recherche publique et mettant sur le marché des types variétaux relativement diversifiés. Ce système, couplé au secteur « informel » (production de semences de ferme), a permis un maintien de la pluralité des systèmes d'innovation et, par conséquent, une relative diversité des variétés proposées sur des marchés de taille moyenne correspondant aux différentes unités agroécologiques et climatiques de chaque pays, de chaque région

L'arrivée des OGM brevetés a bouleversé cette structuration. En 2013, une étude du Commissariat général à la stratégie et à la prospective en France (<https://www.strategie.gouv.fr/publications/un-secteur-semences-diversifie-innovant>) a montré que seulement dix grandes firmes multinationales contrôlent 60 % du marché mondial formel des semences, la majorité de ces groupes étant issue de l'industrie chimique (ces firmes ont des approches plus variées cf. la même étude).

Cette récente concentration est en partie liée aux recours aux traits protégés par les brevets (principalement la tolérance aux herbicides, qui permet des stratégies couplées de production des semences et de vente des produits phytosanitaires, et la résistance à certains pathogènes), les traits protégés par des brevets s'inscrivant dans le modèle agricole des pays qui ont autorisé l'usage de ces OGM et en particulier pour les grandes cultures (maïs, soja, colza, ...). Cette concentration croissante et accélérée a été identifiée en 2013 comme préoccupante par le Comité économique, éthique et social du Haut Conseil des biotechnologies car elle met en péril la diversité des systèmes d'innovation et, *in fine*, de la diversité des variétés cultivées.

Jusqu'à récemment, les marchés européens des semences avaient peu senti les effets de cette concentration, car les plantes protégées par brevets sont essentiellement des OGM, peu implantés en Europe. L'industrie européenne des semences est en effet caractérisée par une part importante de petites et moyennes entreprises (PME) et par quelques grandes firmes multinationales.

Alors qu'en 1998, aucune entreprise semencière ne contrôlait plus de 1 % du marché mondial, en 2012, les dix plus grandes entreprises de semences au monde contrôlaient environ 62 % du marché mondial. Quatre d'entre elles sont européennes.

La même logique appliquée aux NGTs pourrait conduire e à accroître encore plus la concentration du marché des semences.

Filières spécialisées en agriculture

Les formes alternatives d'agriculture, refusant le plus souvent le recours aux variétés génétiquement modifiées, sont susceptibles d'apporter des réponses aux problématiques environnementales, économiques et sociales actuelles (par exemple par le biais de cultures associées, la réintroduction des légumineuses et protéagineux, la diminution du gaspillage de protéines végétales transformées en protéines animales.

Ces formes d'agriculture alternatives sont aujourd'hui mises en avant par les politiques publiques. Il existe des filières déjà très compétitives ou en plein essor (agriculture biologique, filières de qualité,...) qui ne souhaitent pas que des variétés issues de ces nouvelles techniques (notamment en raison des risques de contaminations génétiques) soient autorisées.

Certains acteurs considèrent donc que la sélection classique, associée à différentes pratiques culturales, est déjà en mesure d'apporter des réponses à de nombreuses problématiques agronomiques actuelles et anticipées, comme le changement climatique.

Focus sur l'agriculture biologique

L'article 9.1 du règlement (CE) n°834/2007 relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques stipule que « les OGM et les produits obtenus à partir ou par des OGM ne doivent pas être utilisés en agriculture biologique ». Ce règlement renvoie à la directive 2001/18/CE pour la définition des OGM.

La plupart des nouvelles techniques de modification génétique rentrent dans cette définition (voir question 2).

Le débat autour des NGTs a fait l'objet de nombreux ateliers et conférences au niveau international ces dernières années, engendrant des positions contrastées entre les acteurs. En France, les discussions sont notamment menées au sein de la commission Semences et plants du Comité National de l'Agriculture Biologique (CNAB).

Les organisations dédiées à l'agriculture biologique se basent notamment sur un document de position de l'IFOAM², adopté lors de l'Assemblée générale en Inde en 2017, relatif à la compatibilité des techniques de sélection variétale dans les systèmes agricoles biologiques. Les membres d'IFOAM International y affirment que « les OGM créés par les nouvelles techniques de modification génétique n'ont pas leur place dans le système alimentaire et agricole bio ». Ainsi, le « secteur bio réaffirme son engagement envers les consommateurs d'exclure les OGM de ses systèmes de production », nécessitant de réglementer les OGM obtenus par les techniques récentes³.

Refusant de se poser en opposant systématique au développement des nouvelles technologies, ils souhaitent créer des garde-fous et adoptent une approche prudente pour conserver et protéger le

² https://www.ifoam.bio/sites/default/files/position_paper_v01_web_0.pdf

³ <https://www.ifoam.bio/en/news/2018/01/11/organic-food-and-farming-movement-calls-regulation-new-genetic-engineering>

modèle de production et de consommation qui caractérise l'agriculture biologique. Au-delà du rendement et d'une conception purement technique, les acteurs invoquent la préservation de la biodiversité, l'amélioration de la fertilité des sols, la promotion des cycles de production fermés, l'amélioration globale des processus écologiques fondés sur le respect de la vie et de la santé, etc.

Le positionnement des acteurs de l'agriculture biologique relatif aux activités de sélection variétale est défini au regard des 4 principes fondamentaux de l'agriculture biologique : santé, écologie, équité et précaution. Sur ces fondements, les arguments visant à encadrer l'utilisation de techniques de modification génétique reposent sur des critères éthiques, sociaux et scientifiques :

- Le respect du génome et des cellules en tant qu'entités indivisibles, écartant de fait toute technique invasive ;
- Une caractérisation transversale des impacts de ces techniques, dont les bénéfiques doivent être prouvés, tant au niveau agronomique et environnemental que sur les plans social, culturel et économique ;
- Une information transparente, traçable et accessible relative aux techniques utilisées pour les exploitants et les consommateurs : au-delà d'un travail à mener sur l'approfondissement des techniques de détection des NGTs, une déclaration préalable des manipulations génétiques effectuées est un prérequis pour le secteur, tout en précisant que les coûts d'analyse et de détection ne doivent pas être imputés aux exploitants biologiques ;
- Le libre accès aux ressources génétiques des plantes, par opposition à la brevetabilité du vivant basée sur la protection de la propriété intellectuelle, une variété devant être utilisable pour de futures améliorations et multiplications de semences ;
- Le maintien d'une diversité génétique, reposant sur une capacité de reproduction naturelle : les agriculteurs doivent avoir accès aux semences et aux matériels de multiplication végétative d'une large gamme d'espèces végétales et variétés adaptées aux conditions locales et capables de mieux résister aux aléas climatiques.

Les acteurs de l'agriculture biologique restent cependant favorables à une intensification des efforts de recherche pour identifier d'éventuelles techniques qui pourraient répondre aux critères de l'agriculture biologique afin de développer des alternatives durables. Il ne s'agit pas uniquement de rechercher des techniques appropriées, mais d'un changement profond de paradigme et de posture de la part de l'industrie des semences, incitée à s'inspirer de l'approche agro-écologique et concilier une vision systémique et multi-dimensionnelle de l'agriculture.

La majorité des consommateurs de produits biologiques et des agriculteurs biologiques rejettent l'utilisation des OGM et mettent en avant comme un principe clé le droit de savoir que ce qu'ils mangent ou cultivent est sans OGM.

L'arrêt de la CJUE du 25 juillet 2018 a clarifié le statut des NGTs en précisant que la directive ne saurait être interprétée comme excluant de son champ d'application « des organismes obtenus au moyen de techniques/méthodes nouvelles de mutagenèse qui sont apparues ou se sont principalement développées depuis l'adoption de ladite directive ».

Une éventuelle déréglementation des produits issus de ces nouvelles techniques pourrait menacer la liberté de choix pour les sélectionneurs, les agriculteurs et les consommateurs.

Dans le cas où les acteurs de l'agriculture biologique souhaiteraient éviter toute présence de produit issu de NGTs dans leurs productions, cela aurait des conséquences importantes sur les coûts

économiques supportés par tous les opérateurs du secteur (producteurs, transformateurs, commerçants et détaillants au-delà des seuls sélectionneurs) et les éventuels cas de contamination auraient une incidence négative sur l'image et la réputation des produits biologiques vis à vis des consommateurs.

Question 21

Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns for society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, as well as social and economic challenges, in the short, medium and long term? Yes/no

Oui

- *If yes, please provide concrete examples/data.*

Secteur médical.

La difficulté et la complexité d'accéder à des connaissances de qualité sur ce qui est fait, quels que soient les effets attendus, y compris les effets collatéraux et sur ce qui est impossible, met le public en grande difficulté de contribuer au débat et rend les personnes vulnérables à l'information de faible qualité ou falsifiée.

Secteur végétal

Risques liés aux NGT et produits issus de NGT

Ces risques sont notamment résumés dans l'avis du Comité scientifique du HCB du 2 novembre 2017 sur les nouvelles techniques d'obtention des plantes (NPBT) :

« Le CS a identifié trois catégories de risques :

- les risques liés aux effets « non intentionnels » de la technique sur le produit final (ex : persistance de l'effecteur ou modifications hors-cible) ;
- les risques liés à la facilité de mise en œuvre des NPBT, qui pourraient entraîner une accélération du processus de production et de culture de variétés issues de ces techniques ;
- les risques liés aux caractères recherchés (caractères nouveaux, ou modifications de plantes nouvelles en agronomie).

Parmi les risques directs nouveaux, le CS conclut que le risque principal serait lié à la présence, techniquement évitable, des effecteurs¹. Le CS recommande de vérifier l'absence des effecteurs, ce qui est techniquement possible. Le CS rappelle que la persistance des effecteurs dans le génome des plantes en ferait des plantes transgéniques.

D'autres risques sont liés à l'efficacité, à la rapidité, à la possibilité d'obtenir plusieurs modifications génétiques en même temps (multiplexage), et à la possibilité d'obtenir des Caractères Nouveaux qu'offrent ces techniques :

- L'accélération des dynamiques d'obtention de variétés innovantes constitue un élément qui peut être facteur d'amélioration agronomique, mais aussi de risques. En effet, elle aura une incidence sur des systèmes de production et de transformation de la production agricole, que ce soit en termes économiques, sociologiques ou écologiques. Il n'est donc pas exclu qu'elle impacte le fonctionnement et la dynamique des écosystèmes, notamment les services écosystémiques de régulation environnementale, de manière positive ou négative, de nouveaux équilibres étant amenés à s'opérer.
- Par ailleurs, si les NPBT accélèrent l'adoption de nouvelles variétés obtenues par ces techniques et impactant les agrosystèmes, cela pourrait entraîner une difficulté supplémentaire d'adaptation de la biodiversité et des services écosystémiques associés. Ces difficultés

d'adaptation seraient en outre augmentées si ces modifications génétiques se disséminaient chez les espèces sauvages sexuellement compatibles avec les variétés cultivées.

- S'agissant des risques liés aux caractères nouveaux recherchés : le CS définit comme Caractère Nouveau, l'introduction, dans une variété, d'un caractère totalement inédit dans l'espèce même et/ou dans les espèces apparentées. Dans ce cas, le CS ne peut identifier de risque précis du fait que ces caractères ne sont, par définition, pas encore décrits. Le CS préconise alors qu'une évaluation soit organisée au cas par cas, prenant en compte le caractère introduit ainsi que l'espèce dans laquelle il l'est (voir infra). Dans ce cadre, le CS a discuté d'une probabilité d'effets écologiques non anticipés qui pourrait être plus élevée dans le cas de Caractères Nouveaux qui modifieraient profondément le métabolisme des plantes.

- Enfin, le CS aborde la question des modifications du génome par action hors-cible, pour les approches ciblées (SDN et ODM). Une mutation hors de la zone ciblée pourrait, dans certains cas, avoir un effet non recherché sur le phénotype de la plante. Le CS rappelle que les évolutions techniques tendent à réduire considérablement ces modifications hors-cibles. De plus, il rappelle que des modifications non ciblées sont également observées pour d'autres techniques non réglementées et largement utilisées. Ces dernières induisent aussi des mutations en dehors des sites faisant l'objet de la sélection. Le CS ajoute que les mutations hors-cible qui ont un effet phénotypique non souhaitable pourraient être éliminées par des étapes de croisements pour les plantes annuelles. Néanmoins, le CS note que ceci pourrait être difficile voire impossible à mettre en œuvre dans le cas de certaines plantes pérennes ou à propagation essentiellement végétative. Dans ce cas, des données moléculaires complémentaires pourraient être demandées au cas par cas. »

- **Conséquences socio-économiques et éthiques (extrait de la recommandation du Comité économique, éthique et social du HCB du 2 novembre 2017 sur les nouvelles techniques de sélection des plantes)**

« La capacité à modifier de façon plus fine, plus ciblée, les génomes afin de produire des variétés nouvelles est supposée permettre des innovations rapides dans de nombreux cas. Cela pose dès lors différentes questions (notamment si la culture de ces variétés venait à se multiplier) concernant :

- les pratiques agricoles et, de façon plus large, le choix des modèles qui président à la production agricole et agroalimentaire ;
- des réponses à des objectifs de durabilité économique, sociale et environnementale (résilience des écosystèmes confrontés à des modifications) ;
- l'offre en matière alimentaire et les formes de consommation qui y sont liées ;
- le rapport à la nature et au vivant et, en parallèle, à la technologie et à son développement ; à ce titre, les interfaces existant entre certaines techniques considérées dans ce rapport ; les progrès de l'informatique (qui ont permis, entre autres, le développement des approches génomiques) ; la mise en œuvre de la biologie de synthèse et les réflexions émergentes sur les « fonctions » du vivant sont à considérer avec la plus grande attention ;
- l'articulation des modèles de production agricoles et agroalimentaires avec des formes de consommation en évolution (tensions économiques et recherche des meilleurs prix, mais aussi retour de certains consommateurs vers des productions jugées plus respectueuses de l'environnement et / ou plus « authentiques », etc.). »

Le rapport provisoire du CEES, daté du 20 janvier 2016 et déjà cité, retrace de manière plus complète les arguments des différentes parties prenantes sur les conséquences socio-économiques et éthiques des NBT.

- Le développement des NGTs pourrait aller à l'encontre d'un modèle agricole basé sur des approches agro-écologiques

Cette question reste ouverte et a fait l'objet de réflexions au sein du Comité d'éthique INRAE-CIRAD-IFREMER qui a produit des recommandations (voir réponse à la question 11). Selon l'utilisation faite des nouvelles techniques génomiques, leur développement important pourrait aller à contresens de la transition agroécologique souhaitée, et notamment défendue dans la stratégie « *Farm to Fork* », en allant par exemple à l'encontre de la diversification des cultures, de rotations plus longues, de résilience des systèmes, etc.

En effet, les coûts liés au recours au génie génétique, y compris ceux liés au respect de la réglementation OGM, imposent un retour sur investissement de toute innovation sur un marché le plus grand possible, donc sur de très grandes surfaces cultivées, de multiples écosystèmes différents de nombreux pays et continents. L'utilisation des plantes ainsi modifiées, si elles étaient largement adoptées, conduirait à une standardisation importante par les intrants chimiques et la mécanisation de ces écosystèmes qui seraient de ce fait incapables de s'adapter à l'amplification et à l'accélération des changements, y compris climatiques.

À l'inverse, certains acteurs considèrent qu'un modèle économique basé sur des sélections locales de plantes diversifiées, adaptées à chaque agro-écosystème local, pourrait constituer une voie pour garantir une résilience suffisante face aux changements climatiques. Le modèle économique des NGTs pourrait ainsi entrer en concurrence avec les approches agro-écologiques, dont les sélections adaptatives locales.

- Perception des consommateurs et des citoyens

La France a connu un mouvement contre les OGM issus de transgénèse, allant jusqu'à des opérations de fauchage volontaire et des destructions de laboratoires avant que ne soient instaurés des moratoires, globalement soutenus par l'opinion publique. Les NGTs risquent, dans ce contexte, d'accroître la perte de confiance des consommateurs dans la chaîne alimentaire. Il est probable qu'un mouvement de ce type sera observé en ce qui concerne les nouvelles techniques de modification du génome en cas de développement en France.

Dans le secteur agricole, les NGTs appliquées sur des cellules embryonnaires animales sont susceptibles de générer des modifications génétiques non intentionnelles héréditaires. L'exemple de taureaux génétiquement modifiés par CRISPR-Cas9 pour ne plus avoir de cornes mais étant porteurs d'un gène de résistance à certains antibiotiques du fait de l'insertion non intentionnelle de séquences d'ADN est à ce titre illustrative (article de la Food and Drug Administration américaine : <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2019/07/28/715482.full.pdf>). D'autres exemples sont également donnés dans cet article : <https://www.independentsciencenews.org/health/gene-editing-unintentionally-adds-bovine-dna-goat-dna-and-bacterial-dna-mouse-researchers-find/>

En cas de risque lié à l'utilisation de ces techniques, les conséquences seraient supportées in fine par les agriculteurs et les consommateurs.

La question de la réversibilité est donc essentielle. Dans les cas où la dissémination d'organismes vivants génétiquement modifiés dans l'environnement ne permettrait pas de revenir à la situation initiale, et si ces organismes présentaient des effets inattendus et indésirables, cette dissémination

pourrait conduire à des impacts négatifs irréversibles. Face à toute nouvelle technique de modification génétique, l'application du principe de précaution et donc d'un encadrement adapté et proportionné est donc essentielle.

- Conséquences économiques liées aux différences d'encadrement réglementaire des NGT dans le monde

Les différences d'encadrement réglementaire des NGT entre l'UE et des pays tiers, combinées aux difficultés de mises en œuvre des contrôles, risquent d'entraîner des conséquences économiques pour les filières agricoles européennes (voir question 21). Ces conséquences seraient d'autant plus importantes que le développement des NGT dans des pays tiers se généraliserait. Les conséquences économiques qu'une telle situation pourrait avoir à long terme sur les filières agricoles européennes sont difficiles à évaluer.

- *If no, please explain why not.*

1 il s'agit des molécules (protéines ou acides nucléiques (ARN ou ADN)) utilisées afin d'obtenir la modification attendue dans la plante.

Question 22

Do you see particular challenges for SMEs on market access to NGTs? Yes/no

Oui

- *If yes, please explain under which conditions.*

Les difficultés mentionnées à la question 20 sont également valables pour les PME. Les freins à l'accès des PME aux NGTs sont notamment les suivants :

- Les coûts liés à l'élaboration des dossiers réglementaires

La constitution d'un dossier de demande d'autorisation pour la mise sur le marché d'un OGM au titre de la directive 2001/18/CE ou du règlement 1829/2003 nécessite la réalisation de nombreuses études à la charge du demandeur. Les entreprises semencières ont évalué à 35 à 40 millions d'euros la constitution d'un dossier pour obtenir une autorisation de mise sur le marché dans l'UE. De tels coûts ne sont pas accessibles à une PME. Les petites entreprises qui travaillent sur des espèces mineures ne pourront pas utiliser ces techniques si les coûts de mise sur le marché sont prohibitifs.

Une évaluation des risques adaptée et proportionnée est essentielle. Pour les produits nécessitant une évaluation très coûteuse, il pourrait être pertinent de réfléchir à des mécanismes d'aides financières aux plus petites entreprises, leur permettant d'accéder plus facilement à ces marchés.

- Les coûts liés à la propriété intellectuelle, du fait des brevets sur les techniques et les gènes d'intérêt

Les techniques d'édition du génome sont brevetées, ainsi que certains gènes d'intérêt. Les entreprises doivent donc demander des licences pour pouvoir utiliser les techniques, et dans certains cas pour effectuer la modification génétique souhaitée, si la séquence d'ADN concernée est également brevetée. Les coûts de transaction liés à ces brevets peuvent constituer un frein pour les PME.

- L'accès à la connaissance sur les génomes, aux techniques d'édition du génome et aux techniques *in vitro* associées

Le recours aux techniques d'édition du génome nécessite l'acquisition préalable de connaissances fondamentales sur les différents gènes et leurs interactions impliqués dans le contrôle des caractères et des gènes d'intérêt.

Bien que la technologie CRISPR/Cas9 soit moins chère et plus facile à mettre en place que les autres technologies de modification ciblée du génome, un investissement conséquent en termes de laboratoire et de ressources humaines avec l'expertise adéquate est indispensable au développement de ces techniques auprès des obtenteurs. Elles nécessitent également la maîtrise des techniques de culture *in vitro* associées.

Les obtenteurs plus modestes, s'ils souhaitent utiliser les NGTs, devront dans un premier temps soit faire appel à des entreprises de prestations de service ou spécialisées en génomique des plantes, soit s'associer afin de mutualiser leurs moyens. Des partenariats entre instituts publics et entreprises de sélection seront indispensables à la création et/ou l'optimisation de protocoles de transformation/régénération pour les différentes espèces cultivées ainsi que pour les principaux cultivars.

Ainsi, indépendamment de la réglementation applicable, l'utilisation des NGTs nécessiterait des investissements importants qui pourraient empêcher ou freiner les semenciers plus modestes à investir dans ce domaine.

- *If no, please explain why not.*

Question 23

Do you see challenges/concerns in patenting or accessing patented NGTs or NGT-products?

Yes/no

Oui

- *If yes, please describe and provide concrete examples/data.*

Le Certificat d'obtention végétale (COV) est le moyen de protection légal au niveau de l'UE adapté pour la protection des variétés. Il correspond aux spécificités et aux besoins de l'innovation dans le domaine de l'agriculture. Contrairement au brevet, il garantit en effet un libre accès aux ressources génétiques pour la création de nouvelles variétés, indispensable pour la sélection variétale.

Il est important de soutenir la liberté d'accès à l'ensemble des ressources génétiques végétales telle que prévue par les accords internationaux ; et de défendre le Certificat d'Obtention Végétale (COV), qui garantit le progrès génétique et sa diffusion aux agriculteurs, reconnaît le droit des agriculteurs à produire et utiliser des semences de ferme, et encourage le progrès génétique par l'accès libre et gratuit au fond génétique tout en assurant une rémunération des investissements en recherche et développement des sélectionneurs.

Plus précisément, la brevetabilité des NGT et des produits issus de NGT génère les préoccupations suivantes :

- Risque de blocage de l'accès aux ressources génétiques à long terme

Les modifications génétiques produites par les NGT peuvent, dans certains cas, être identiques et ne peuvent être distinguées de mutations spontanées. Il y a donc un risque que des revendications liées à des brevets délivrés pour certains produits issus de NGT s'étendent à des produits équivalents issus de procédés essentiellement biologiques (croisement, sélection).

De même, ces brevets peuvent concerner des séquences ou autres « informations génétiques » que rien, dans la description qui en est faite, ne différencie de séquences ou autres informations génétiques semblables obtenues ou pouvant être obtenues par des procédés essentiellement biologiques non brevetables, ou existant déjà naturellement dans d'autres plantes, appelés « traits natifs ». Il y a un risque que de tels brevets s'étendent ainsi à des « traits natifs ».

La multiplication de brevets sur des produits issus de NBT pourrait à terme mettre en danger l'accès à la biodiversité nécessaire pour créer les variétés adaptées aux besoins de demain. Elle pourrait en effet limiter l'utilisation d'un caractère d'intérêt au seul titulaire du brevet, alors que ce matériel génétique était initialement présent et disponible pour tous dans la nature et pouvait donc être intégré dans un processus classique de sélection.

Or, l'accès à la diversité génétique est indispensable au progrès en matière d'innovation variétale, nécessaire pour répondre aux défis de l'agriculture : enjeux de production agricole et agro-alimentaire, bio-économie, biodiversité, changement climatique, agro-écologie, adaptation aux enjeux locaux et globaux.

Un brevet portant sur une matière biologique obtenue par une NGT ne devrait pas pouvoir s'étendre aux matières biologiques similaires existants à l'état naturel ou obtenus indépendamment de l'invention et par procédé essentiellement biologique, ou à la plante d'origine qui porterait cette matière.

En France, le code de la propriété intellectuelle a été modifié par la loi n°2016-1087 du 8 août 2016 sur la biodiversité, afin de restreindre la brevetabilité et la portée des brevets portant sur des plantes et animaux.

D'une part, il exclut du champ de la brevetabilité les produits exclusivement obtenus par des procédés essentiellement biologiques, y compris les éléments qui constituent ces produits et les informations génétiques qu'ils contiennent (article L. 611-19 du code de la propriété intellectuelle). D'autre part, il précise que la protection conférée par un brevet relatif à une matière biologique dotée, du fait de l'invention, de propriétés déterminées ne s'étend pas aux matières biologiques dotées de ces propriétés déterminées, obtenues indépendamment de la matière biologique brevetée et par procédé essentiellement biologique, ni aux matières biologiques obtenues à partir de ces dernières, par reproduction ou multiplication (article L. 613-2-3 du code de la propriété intellectuelle).

L'objectif de ces dispositions est de restreindre la portée des brevets afin de ne pas bloquer l'accès aux ressources génétiques, indispensable à la sélection végétale, et de ne pas empêcher l'utilisation d'un procédé essentiellement biologique pour arriver au même objectif que celui de l'invention brevetée.

Au niveau européen, l'interprétation de la directive 98/44/CE, s'agissant de l'impossibilité de breveter un produit issu de procédé essentiellement biologique, a été clarifiée par l'ensemble des co-législateurs de l'UE.

À la suite des décisions G2/12 et G3/13 du 25 mars 2015, dites « Tomate et Brocoli II », de la Grande chambre de recours de l'Office européen des brevets (OEB) ayant déclaré brevetables des plantes obtenus exclusivement par procédé essentiellement biologique, une résolution du Parlement Européen du 17 décembre 2015, puis une notice interprétative de la directive 98/44/CE de la Commission européenne, adoptée à l'unanimité par le Conseil, avaient clarifié que l'intention du législateur lors de son adoption était d'exclure de la brevetabilité les produits obtenus par un procédé essentiellement biologique.

L'OEB a modifié sur cette base son règlement d'exécution en juin 2017 en introduisant une nouvelle règle 28(2) qui exclut de la brevetabilité les végétaux et les animaux obtenus au moyen de procédés essentiellement biologiques.

Mais la décision T 1063/18 d'une chambre recours technique publiée le 5 février 2019, est venue remettre en cause cet équilibre en annulant le rejet par l'OEB, d'un brevet sur une plante obtenue par un procédé essentiellement biologique.

À la suite de cette décision, le Président de l'OEB a saisi la Grande Chambre de recours le 5 avril 2019. Dans son avis du 14 mai 2020, la Grande Chambre de recours a confirmé la non-brevetabilité des plantes et des animaux issus de procédés essentiellement biologiques.

Il conviendra de rester vigilant sur l'équilibre entre la brevetabilité et l'accès aux ressources génétiques.

- Remise en cause de l'exception du sélectionneur spécifique au COV

L'exception du sélectionneur spécifique au COV, qui permet d'utiliser librement une variété protégée par COV pour créer une nouvelle variété, pourrait être remise en cause.

En effet, dans le cas du brevet, la plante brevetée peut être utilisée librement pour des travaux de sélection mais la variété contenant un élément couvert par un brevet ne peut pas être commercialisée librement.

Si l'utilisation de l'édition du génome se généralisait, et si les modifications obtenues par cette technique étaient brevetées, le nombre de modifications qui seraient progressivement introduites rendrait *de facto* impossible la réutilisation de variétés commerciales par les obtenteurs dans leurs programmes d'amélioration variétale. Cette réutilisation nécessiterait en effet d'éliminer les mutations introduites par édition du génome, ce qui deviendrait pratiquement impossible quand leur nombre sera trop important.

- Freins à l'accès aux techniques et aux produits

Les brevets sur les techniques obligent les obtenteurs qui souhaiteraient les utiliser pour développer de nouvelles variétés à demander des licences.

De même, lorsqu'une variété comporte une caractéristique couverte par un brevet, un obtenteur qui souhaite utiliser cette variété pour développer et commercialiser une nouvelle variété, devra demander une licence.

Le coût de ces licences peut être un frein à l'accès aux techniques et aux produits pour les obtenteurs, en particulier pour les PME.

- Difficulté d'accès à l'information sur les brevets dans les variétés

Les nouvelles techniques génomiques peuvent conduire à la mise sur le marché de variétés végétales protégées par un Certificat d'obtention végétal (COV), qui porteront, en plus, une caractéristique couverte par un brevet.

Les sélectionneurs qui, pour leurs programmes de sélection, utilisent des variétés incluant une caractéristique brevetée pour leurs travaux de sélection, doivent en être informés pour déterminer leur liberté d'opérer et prendre les mesures nécessaires si la caractéristique brevetée est présente dans les nouvelles variétés qu'ils auraient créées.

La base de données PINTO développée par l'Association professionnelle de l'industrie semencière de l'UE (Euroseeds) permet de faire le lien entre les variétés végétales et les brevets associés. Toutefois, elle est établie sur une base volontaire et n'est pas exhaustive.

Si les brevets se multipliaient dans le domaine de la sélection végétale, une amélioration de l'information sur les brevets dans les variétés commercialisées serait nécessaire afin que les sélectionneurs puissent correctement déterminer leur liberté d'exploitation.

- Charge de la preuve de la contrefaçon

Étant donné que les modifications génétiques produites par les NGT peuvent, dans certains cas, être identiques et qui ne peuvent être distingués de caractéristiques obtenues par sélection classique, il pourrait s'avérer difficile de prouver si un produit est une contrefaçon ou s'il a été obtenu par une autre méthode que le produit couvert par le brevet.

- Augmentation du prix des semences

Il convient également de noter que la concentration de l'industrie semencière sur certaines espèces est susceptible de provoquer une augmentation du prix des semences. Voir à ce titre cette publication : https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3338485, qui montre que le brevetage des variétés a contribué de manière significative à l'augmentation du prix des semences de soja, maïs et coton aux Etats-Unis entre 1997 et 2017.

Conclusion

Les autorités françaises sont ainsi particulièrement vigilantes aux conséquences que pourraient avoir de tels brevets sur la protection accordée par le COV et les règles liées, la biodiversité cultivée, l'accès au marché des semences par des petites et moyennes entreprises et la compatibilité avec la dynamique de développement d'une agriculture agro-écologique.

- *If no, please explain why.*

Question 24

Do you have other comments you would like to make? Yes/no

Oui

- *If yes, please provide your comments here.*
- Décision du Conseil d'État du 7 février 2020 et conséquences

Fin 2014, neuf associations ont adressé un courrier au Premier ministre demandant, d'une part, l'abrogation de l'article D.531-2 du code de l'environnement en ce qu'il exempte les variétés tolérantes aux herbicides (VTH) de la réglementation sur les organismes génétiquement modifiés (OGM), d'autre part, un moratoire sur ces VTH.

Le silence gardé par l'administration quant à cette demande a fait naître une décision implicite de rejet, contre laquelle les associations ont formé un recours devant le Conseil d'État (CE). Par une décision du 3 octobre 2016, celui-ci a posé à la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) quatre questions préjudicielles et sursis à statuer sur les conclusions de la requête jusqu'à ce que la Cour se soit prononcée sur ces questions. Par un arrêt rendu le 25 juillet 2018 (affaire C 528/16), la CJUE a ainsi :

- clarifié le champ d'application de la directive 2001/18/CE : la Cour précise que tout produit d'une technique de mutagenèse est un OGM, et que seuls sont exemptés de la procédure d'évaluation les produits de techniques de mutagenèse traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps.
- précisé la notion de « techniques traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps » : l'arrêt indique notamment, en son point 51, que la directive ne saurait être interprétée comme excluant de son champ d'application « des organismes obtenus au moyen de techniques/méthodes nouvelles de mutagenèse qui sont apparues ou se sont principalement développées depuis l'adoption de ladite directive ».

Le Conseil d'État conclut que les techniques de mutagenèse aléatoire *in vitro* soumettant des cellules de plantes à des agents mutagènes chimiques ou physiques, ainsi que les techniques de mutagenèse dite dirigée ou d'édition du génome, ne sont pas des techniques traditionnellement utilisées et dont la sécurité est avérée depuis longtemps, étant apparues ou s'étant principalement développées depuis l'adoption de la directive 2001/18/CE. Il en résulte que les organismes obtenus à partir de ces techniques doivent être soumis à la réglementation relative aux OGM.

En conséquence, le Conseil d'État a enjoint au Premier ministre de modifier la réglementation qui précise les techniques de mutagenèse exemptées de la réglementation relative aux OGM afin de les distinguer de celles qui, conformément à son analyse, entrent dans le champ de cette réglementation.

Il enjoint également aux autorités compétentes de prendre toutes les dispositions nécessaires qui en découlent :

- identifier, au sein du catalogue commun des variétés des espèces de plantes agricoles, celles des variétés qui y auraient été inscrites sans que soit conduite l'évaluation à laquelle elles auraient dû être soumises compte tenu de la technique ayant permis de les obtenir ;
- apprécier, s'il y a lieu, d'engager la procédure de retrait des variétés concernées, la suspension voire la destruction des cultures en place.

Enfin, pour les variétés tolérantes aux herbicides restant autorisées, c'est-à-dire celles obtenues par mutagenèse aléatoire *in vivo* ou par sélection de mutants spontanés, le Conseil d'État enjoint, en vertu du principe de précaution :

- de suivre les recommandations émises par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) dans son avis du 26 novembre 2019 relatif à l'utilisation des variétés rendues tolérantes aux herbicides cultivées en France, qui demande notamment de mettre en œuvre une traçabilité de l'utilisation des semences de VTH jusqu'à l'utilisation finale des cultures afin de mettre en place une surveillance de leurs effets non intentionnels, ou toute mesure équivalente ;
- de mettre en œuvre la procédure prévue à l'article 16, paragraphe 2, de la directive 2002/53/CE pour être autorisé à prescrire des conditions de culture appropriées pour ces variétés.

La décision du Conseil d'État conduit à une application de la réglementation européenne en France qui diffère de la pratique actuelle de l'ensemble des autres États membres s'agissant des plantes issues de mutagenèse aléatoire *in vitro*.

Cette situation est liée à la marge d'interprétation laissée par la directive 2001/18/CE et l'arrêt de la CJUE du 25 juillet 2018 sur le champ d'application de la directive 2001/18/CE, en particulier au manque de précision des critères retenus par la CJUE pour définir les exemptions : « *traditionnellement utilisées pour diverses applications* » et « *dont la sécurité est avérée depuis longtemps* ». Les autorités françaises avaient souligné le besoin d'interprétation complémentaire sur ces critères (note des autorités françaises du 17/10/2018).

L'application uniforme de la réglementation sera un enjeu majeur pour la mise en œuvre de la réglementation.

Par ailleurs, la décision du Conseil d'État concerne également les utilisations confinées d'OGM. En particulier, tous les organismes obtenus par des techniques de mutagenèse dirigée entrent désormais expressément dans le champ d'application de la réglementation relative aux OGM⁴. Cela va se traduire par un alourdissement des obligations déclaratives des laboratoires et centres de recherche. En effet, ces dernières années ont vu un fort développement des techniques d'édition génomique (comme CRISPR-Cas 9 et autres outils équivalents) dans la recherche. Le ministère en charge de la recherche, autorité compétente au titre de la directive 2009/41, prévoit ainsi une augmentation de l'ordre de 50% du nombre de déclarations.

Afin d'anticiper ce surcroît d'activité, les autorités françaises envisagent une simplification de la procédure réglementaire (pour les demandes relevant du niveau de confinement 1 dans des installations ayant déjà bénéficié d'une autorisation d'utilisation), conformément aux dispositions de l'article 7 de la directive 2009/41.

Des modifications des formulaires, ont par ailleurs été engagées pour aider les demandeurs à bien caractériser leurs projets d'utilisation lorsqu'il s'agit des nouvelles techniques de mutagenèse, en fonction de cette nouvelle interprétation de la réglementation.

- ⁴ La Commission a indiqué que l'interprétation donnée par la CJUE devait être étendue à toutes les utilisations d'OGM.

- Définition de l'OGM et champ d'application de la réglementation relative aux OGM

La directive 2001/18, telle qu'interprétée par la CJUE, fait une différence entre la définition de l'OGM et le champ d'application de la directive, qui n'ont pas la même portée. En effet, certains produits sont des OGM au sens de la directive tout en étant exemptés du champ d'application de la directive. Une telle différence entre la définition de l'OGM et le champ d'application de la réglementation n'existe pas dans le règlement 1829/2003 ni dans le règlement 2018/848 relatif à la production biologique.

Par ailleurs, la liste des techniques à exclure du champ d'application de la directive 2001/18 n'est pas exactement la même dans le cas de la directive 2009/41 (l'auto-clonage étant exclu de la directive relative aux utilisations confinées).

Cette situation rend la réglementation peu lisible, suscite des interrogations chez les opérateurs, entraîne des confusions et des interprétations divergentes de la réglementation OGM par certaines parties prenantes. Cette situation peut également avoir des conséquences négatives, notamment en termes d'image, pour les filières qui évitent l'utilisation d'OGM, en particulier l'agriculture biologique. Par exemple, des produits qualifiés d'OGM au titre de la directive 2001/18 peuvent être légalement utilisés en agriculture biologique car ils n'entrent pas dans le champ de la réglementation OGM.

Dans ce contexte, il pourrait être utile d'améliorer la lisibilité du droit.

- Statut juridique de produits identiques obtenus par des techniques différentes

L'absence de moyen analytique permettant de déterminer l'origine de la mutation (cf. question 3) peut entraîner une incertitude sur le statut juridique d'un produit.

Le cas du colza tolérant aux herbicides développé par l'entreprise canadienne Cibus illustre bien cette difficulté. En effet, l'entreprise Cibus a présenté dans un premier temps ce colza comme étant obtenu par une technique de mutagenèse dirigée (<https://www.cibus.com/press/press071007.php>). Après des analyses complémentaires, l'entreprise estime désormais que la mutation obtenue correspond à une variation somaclonale spontanée apparue lors des phases de culture *in vitro* et non à une mutation due à l'action de la mutagenèse dirigée. (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/genetically-modified-foods-other-novel-foods/approved-products/novel-food-information-cibus-canola-event-5715-imidazolinone-sulfonylurea-herbicide-tolerant.html>). Le statut de ce colza au regard de la réglementation européenne est donc incertain.

1 <https://www.anses.fr/fr/content/utilisation-de-varietés-rendues-tolerantes-aux-herbicides-en-france>

Annexe 1

1- Rapport Haut Conseil des Biotechnologies sur les nouvelles techniques d'obtention de plantes (NPBT) - Première étape de la réflexion du CEES du HCB (2016)

http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2016/03/30/cees_1.pdf

La partie intitulée « Enjeux liés aux NPBT » est reprise en intégralité ci-dessous

« a. Opportunités potentielles des NPBT »

Le CEES du HCB s'est interrogé sur les opportunités offertes par les NPBT, vis-à-vis des techniques de sélection déjà disponibles (sélection classique, transgénèse). Il en ressort notamment que ces techniques sont avant tout de nouveaux outils potentiellement disponibles pour les sélectionneurs de plantes. Un de leurs impacts sera de permettre de gagner du temps lors des processus de sélection car elles rendent par exemple possible :

- la modification ciblée d'une séquence génétique dont on sait par avance quelle propriété phénotypique elle confèrera à la plante (résistance à divers agresseurs ou un herbicide, par exemple) ;
- l'introduction d'un gène d'intérêt (par exemple d'une variété sauvage) sans avoir à éliminer ensuite tous les caractères indésirables de l'espèce donneuse par de longs « rétrocroisements » avec l'espèce cultivée.

Les membres du CEES ont ensuite présenté leurs points de vue respectifs sur ces opportunités potentielles.

- La contribution collective proposée par Coop de France (CdF), Fédération nationale des syndicats d'exploitants agricoles (FNSEA), Groupement National Interprofessionnel des Semences (GNIS), Jeunes Agriculteurs (JA), Union Française des Semenciers (UFS) insiste sur les enjeux économiques et agronomiques des biotechnologies (notamment au regard d'une durabilité accrue et d'un moindre recours aux intrants). Elle met l'accent, tout comme le CS, sur la précision des NPBT, qui permettent d'opérer des modifications limitées et ciblées du génome. Elle note que le recours aux NPBT permet de rendre plus rapide le processus la sélection de nouvelles variétés. Cela devrait à terme profiter tant aux agriculteurs qu'aux consommateurs et aux entreprises semencières françaises et européennes, aujourd'hui pénalisées par les exigences réglementaires qui, en Europe, pèsent sur les OGM. Cette contribution souligne par ailleurs que les NPBT peuvent contribuer à optimiser ou améliorer les pratiques agronomiques actuelles et à développer de nouveaux produits et débouchés. La contribution note enfin que le recours à certaines NPBT serait dès aujourd'hui possible et abordable pour des entreprises françaises de taille intermédiaire (qui constituent une part importante des entreprises françaises de sélection) à la condition que les coûts réglementaires associés à la mise sur le marché des variétés issues de ces techniques ne soit pas prohibitifs au regard de la taille des marchés ciblés. En l'état actuel, les obtenteurs d'événements transgéniques ne commercialisent en effet que des traits susceptibles d'être vendus à de très larges échelles, condition sine qua non pour rentabiliser l'investissement dans la procédure réglementaire européenne.

- De son côté, la contribution collective Amis de la terre (AdT), Confédération paysanne (CP), Fédération Nationale d'Agriculture Biologique (FNAB), France Nature Environnement (FNE), Greenpeace (GP), Réseau Semences Paysannes (RSP) et Union Nationale des Apiculteurs de France (UNAF) note qu'il convient de traduire NPBT par nouvelles techniques de modifications génétiques.

Elle pointe que la sélection classique, associée à différentes pratiques culturelles, est déjà en mesure d'apporter des réponses à de nombreuses problématiques agronomiques et souligne que le développement plus rapide de nouveaux traits ne peut être considéré comme un progrès en soi vu l'irréversibilité de toute dissémination en milieu ouvert et des dommages potentiels qui peuvent en résulter. Cette rapidité réduit en effet les nombreuses évaluations qui, s'agissant des procédés classiques de sélection, résultent des multiplications successives à petite échelle et en conditions contrôlées et permettent aux sélectionneurs de repérer d'éventuels effets non intentionnels indésirables. Elle insiste aussi sur le fait que ces techniques et les traits qui en sont issus sont pour certains déjà protégés par des brevets d'invention, phénomène qui conduit à une situation oligopolistique comparable à bien des égards à celle qui a émergé avec la transgénèse. Les bénéfices éventuels pour les agriculteurs et les consommateurs leur apparaissent dès lors loin d'être acquis.

- D'autres contributions (Coordination Rurale) s'inscrivent sur un registre intermédiaire. Ces membres sont sensibles à l'idée d'une rapidité accrue et d'un ciblage plus précis des modifications génétiques, tout en soulignant l'importance de réglementer et d'évaluer de façon approfondie les impacts de certains types de traits potentiellement développés via certaines NPBT – résistances aux herbicides tout particulièrement – au regard de leurs impacts agronomiques et environnementaux potentiels.

b. Risques potentiels des NPBT

En ce qui concerne ensuite les risques potentiels des NPBT, le CEES s'est interrogé, à partir des travaux du CS, sur les risques environnementaux et sanitaires. Il a ensuite abordé la question des risques socio-économiques.

· Aux plans sanitaire ou environnemental

Concernant la question des risques pour la santé ou l'environnement, le CS n'a pas identifié de risque « générique » inhérent aux NPBT. Ce dernier indique que dans la majorité des cas ce sont les caractéristiques du phénotype de la plante in fine obtenue qu'il conviendrait de considérer.

Plusieurs membres du CEES ne comprennent pas, au vu de divers travaux et avis scientifiques récents, que le CS puisse parvenir à une telle conclusion. Il subsiste ainsi, de leur part, des interrogations.

Une première interrogation concerne les réarrangements éventuels du génome modifié lors de la multiplication cellulaire in vitro. Certains membres du CEES se demandent en effet si la modification génétique et la multiplication de cellules de plantes in vitro ne pourraient pas mener à des réarrangements inattendus du génome.

Une seconde interrogation concerne les impacts d'éventuels effets non ciblés des NPBT, et notamment des SDN (effets dits « off-target »), soulignés dans divers avis et publications scientifiques cités par plusieurs membres du CEES. Sur ce point, l'analyse du CS indique que les techniques SDN induisent des modifications essentiellement voire exclusivement ciblées. Le CS précise qu'il peut exister un nombre limité de modifications hors cible, mais que les évolutions récentes tendent à en réduire le nombre.

· Aux plans socio-économique et éthique

Les contributions et débats au CEES mettent en relief les questionnements de certains acteurs quant aux effets que le développement des NPBT et de leurs produits pourraient avoir sur un plan socio-économique et d'un point de vue éthique. On retiendra les 3 éléments suivants.

Protection par brevet

La contribution collective AdT, CP, FNAB, FNE, GP, RSP et UNAF souligne d'abord l'importance de considérer l'existence de brevets non seulement sur les NPBT, mais aussi sur les produits qui en sont issus, y compris pour les plus récents d'entre eux sur des « traits natifs ». Ils sont rejoints sur ce point par certaines organisations de consommateurs et de la distribution (Fédération du Commerce et de la Distribution - FCD, Conseil National des Associations Familiales laïques - CNAFAL). Outre que pour ces organisations, ces brevets montrent que l'on a bien affaire à des technologies et des produits nouveaux, ils sont susceptibles de conduire à deux phénomènes :

- i) le verrouillage de l'accès à certaines ressources génétiques pour certains acteurs, notamment les petits sélectionneurs et les agriculteurs qui n'ont pas les moyens techniques de bénéficier de l'exception du sélectionneur, qu'elle soit partielle ou totale ; l'insécurité juridique sera d'autant plus forte pour ces derniers qu'ils ne pourront pas toujours savoir à l'avance si telle plante ou tel trait fait l'objet d'un brevet ; faute de pouvoir les distinguer de produits « naturels » ou issus de procédés essentiellement biologiques, ils pourront se trouver sans le savoir en situation de contrefaçon
- ii) la constitution d'oligopoles ; le coût des droits de licence de brevets est susceptible d'entraîner des phénomènes de concentration dans l'industrie semencière aussi importants que les coûts afférents à la transgénèse.

La contribution collective CdF, FNSEA, GNIS, JA, UFS prend position sur la plupart de ces points. Ces organisations font remarquer que, si certaines des techniques elles-mêmes sont brevetées, la question s'avère plus complexe et nuancée en ce qui concerne les produits issus de ces techniques, dont les potentiels brevets existants ne se révèlent pas nécessairement bloquants. Elles soulignent à cet égard i) la nécessité de considérer avec précision les revendications des brevets concernés, ii) le fait que les offices de brevets se sont orientés, dans la période récente, vers la délivrance de brevets aux revendications moins larges, iii) le fait que l'introduction de l'exception du sélectionneur dans le droit des brevets permet désormais une articulation entre COV et brevet dans le cadre de l'utilisation de variétés commercialisées pour les besoins de la sélection et permet ce faisant de limiter la crainte de blocages, iv) le fait que se développent des pools de brevets permettant aux acteurs de la sélection (y compris ceux non titulaires de brevets) d'utiliser des ressources génétiques brevetées ; v) le fait qu'un semencier ou agriculteur ne pourra être considéré contrefacteur que si la preuve en est apportée par le titulaire du brevet, à supposer que ce dernier cherche à agir en contrefaçon.

Étiquetage et traçabilité

Les questions relatives à l'étiquetage et à la traçabilité, qui n'ont pu être abordées de façon détaillée en séance, constituent une question importante pour nombre d'organisations et de membres du CEES.

L'éventuelle absence d'étiquetage et de traçabilité des semences et produits issus des NPBT est soulignée par différentes organisations comme un impact socio-économique négatif potentiel (Contribution collective AdT, CP, FNAB, FNE, GP, RSP et UNAF, CNAFAL). Elles insistent sur le fait que le droit à l'information des consommateurs et du public doit être respecté, que la directive 2001/18 prévoit une traçabilité et un étiquetage et que ces derniers sont aujourd'hui réalisés sans difficultés majeures indépendamment de la possibilité de détecter la séquence modifiée (exemple de la lécithine de soja).

L'absence d'étiquetage des semences et produits issus des NPBT pourrait aussi avoir des conséquences importantes pour les producteurs et les consommateurs (« bio » par exemple) qui ne souhaitent pas avoir recours à des produits issus de ces techniques, que ce soit pour des raisons de refus des risques, de choix personnel, d'image ou de respect d'un cahier des charges. A leurs yeux, les produits des NPBT doivent donc être identifiables d'une manière qui permet de les distinguer des autres produits. Ce

point est d'autant plus important pour la Fédération du Commerce et de la Distribution, qui considère que les sociétés semencières doivent endosser la responsabilité civile et pénale de mise sur le marché des "nouveaux" organismes issus de ces techniques sans que soit pris en compte le "risque de développement". De son côté, la contribution collective CdF, FNSEA, GNIS, JA, UFS souligne non seulement les difficultés importantes qu'il y aurait à mettre en place un étiquetage des produits issus des NPBT mais aussi la non-pertinence d'un étiquetage spécifique de produits in fine non distinguables de produits issus de variétés conventionnelles.

Modèles agricoles et éléments de réflexion éthiques

Les débats en séance et contributions écrites ont conduit plusieurs membres et organisations à souligner l'impact potentiel des NPBT sur les modèles agricoles et à formuler un certain nombre de considérations éthiques notamment- à ce propos. Pour certains membres, c'est la question même du type de modèle agricole souhaité qui est en jeu dans le débat sur les NPBT (voir notamment les contributions collectives AdT, CP, FNAB, FNE, GP, RSP et UNAF, la contribution des Amis de la Terre, la contribution de la FNAB).

Pour eux, un développement incontrôlé des NPBT conduirait à conforter rapidement un modèle agricole « productiviste / industriel » et à un certain nombre d'irréversibilités :

- au plan biologique : dispersion de nouveaux traits par exemple ;
- au plan environnemental : alors que la diversification des cultures, les rotations longues, les cultures associées et la biodiversité augmentent la résilience des agrosystèmes pour corriger les impasses techniques actuelles des monocultures industrielles, ces nouvelles techniques promettent de s'en affranchir et ne feront ainsi qu'accentuer les problèmes environnementaux que causent ces monocultures, à l'encontre des politiques publiques agroécologiques ;
- au plan économique – renchérissement de l'accès au marché résultant du coût des brevets et non disponibilité à terme de semences non modifiées par exemple).

Pour certains membres, la question de l'opportunité du recours aux NPBT ne peut dès lors être correctement posée que si elle est replacée dans le contexte des évolutions récentes de l'économie et des pratiques agricoles, des relations entre humains et nature (et de la nécessaire évolution de ces derniers au vu des défis environnementaux contemporains) (contribution des Amis de la Terre, communication de S. Boarini). Ils soulignent enfin que l'ampleur et la vitesse à laquelle les NPBT permettent de modifier le vivant appellent à une grande prudence et une réflexion approfondie sur les effets globaux (au-delà d'une approche au cas par cas) de ces techniques (contribution des Amis de la Terre, communications de S. Fonquernie et S. Boarini).

A contrario, pour d'autres membres (Contribution collective CdF, FNSEA, GNIS, JA, UFS) les NPBT peuvent, comme tout autre outil à disposition des sélectionneurs ou des agriculteurs, contribuer à une agriculture plus durable, tant par l'optimisation ou l'amélioration des pratiques actuelles que par le développement de nouvelles pratiques agricoles, de nouveaux produits et débouchés. Il ne faut dès lors ne surtout pas fermer la porte à cette option et donc ne pas soumettre les NPBT à des exigences (et des coûts) réglementaires qui les rendraient économiquement non viables. »

2- Rapport Haut Conseil des Biotechnologies l'utilisation de moustiques modifiés par les biotechnologies pour la lutte antivectorielle (2017-2018)

Synthèse :

« 1. Après analyse, le CEES constate que le recours à des moustiques modifiés est une stratégie non négligeable de lutte antivectorielle. Elle est susceptible d'offrir des perspectives intéressantes en termes de santé publique en diminuant effectivement la pression vectorielle à l'origine de maladies affectant gravement de nombreuses populations humaines. Ces moustiques peuvent être un outil supplémentaire utile dans la panoplie des moyens au service des stratégies de lutte, qui s'intègrent elles-mêmes dans des politiques globales de santé.

Le recours à ces êtres vivants modifiés est néanmoins loin d'être anodin. Les conséquences de leur emploi sur l'environnement, les impacts sur les populations riveraines, les bouleversements des manières de vivre et de penser la relation au milieu vivant appellent un ensemble adapté de mesures conjuguées tant sur un plan technico-administratif que politique, concernant notamment l'engagement de débats citoyens.

2. L'encadrement technique, juridique et administratif de ces technologies nouvelles pour la LAV n'est pas encore stabilisé et doit être précisé. Le CEES recommande :

- de préciser le cadre juridique applicable ;
 - en prenant en considération la pluralité des qualifications juridiques (ou des statuts réglementaires) des moustiques modifiés et donc des réglementations éventuellement applicables (OGM, vétérinaire, biocide...) ;
 - en effectuant une évaluation renforcée des conséquences de la dissémination de ces moustiques y compris lorsqu'aucun texte ne s'applique directement ;
 - en retenant, en cas de doute sur la qualification juridique, la réglementation la plus contraignante.
- de clarifier le processus administratif de recours aux moustiques modifiés ;
- d'imposer un suivi précis des utilisations de moustiques modifiés ;
- de préciser l'usage de ces technologies par rapport aux autres outils utilisés, dans le cadre d'une réflexion globale prenant donc bien en compte les luttes contre le pathogène lui-même, les politiques de soins...

3. La dissémination d'organismes vivants modifiés dans le cadre récurrent de la LAV est une nouveauté qui a des implications socio-économiques et éthiques, et nécessite d'associer la société aux processus de décision et de suivi. Le CEES recommande :

- de mettre en oeuvre rapidement un mode d'information (site, documents, campagnes, etc.) permettant aux citoyens de s'approprier les enjeux liés à ces nouvelles technologies et d'en débattre ;
- de mettre en oeuvre des formes appropriées de consultation de la société civile et de concertation.

4. Les évolutions des systèmes vectoriels, naturelles ou induites par l'homme, augurent de nombreux changements potentiels en termes de santé publique. Les choix technologiques effectués doivent être replacés dans une vision d'ensemble prenant en compte les dynamiques du vivant et les innovations de tous ordres. Le CEES recommande :

- d'intensifier les connaissances sur les complexes vecteurs/pathogènes/hommes
- de poursuivre les recherches sur l'influence des choix technologiques sur les politiques de santé et les innovations. »

ANNEXE 2 Question 15 Extraits d'avis et bibliographie complémentaire

1) Comité consultatif commun d'éthique pour la recherche agronomique Inra-Cirad (2014). Avis 5 sur la biologie de synthèse.

<https://www.cirad.fr/content/download/8569/94908/version/2/file/Inra-Cirad-ComEthique-avis5.pdf>

Résumé de l'avis :

« La biologie de synthèse désigne un nouveau champ de recherches en biologie que l'on peut définir comme "la conception rationnelle (design) et la construction de nouveaux composants, dispositifs et systèmes biologiques pourvus de fonctionnalités prédictibles et fiables qui n'existent pas dans la nature, et la réingénierie (re-design) de systèmes biologiques existant naturellement, à des fins de recherche fondamentale et d'applications", comme l'a rappelé un colloque (Synbio workshop ; Paris, 2012) organisé sous l'égide du Haut Conseil des Biotechnologies.

La biologie de synthèse est une nouvelle façon d'étudier le vivant, à un moment où le réductionnisme de la biologie moléculaire rencontre ses limites pour en appréhender la nature. Comprendre le vivant, c'est comprendre ses propriétés d'homéostasie et de résilience, comment l'instable produit du stable, comment l'invariant à court terme peut produire de l'évolution à long terme. On peut résumer ainsi l'ambition de certains chercheurs : "si je suis capable, par une approche rationnelle ne confiant rien au hasard, d'assembler un système biologique artificiel présentant les propriétés attribuées au vivant, alors j'aurai compris le vivant". Deux démarches s'attachent à définir les réseaux moléculaires capables de produire les comportements fonctionnels du vivant : une approche dite "ascendante" (bottom up) de construction de systèmes vivants d'après des modèles algorithmiques et mathématiques, et une approche dite "descendante" (top down) de simplification progressive de systèmes cellulaires existants en vue de réduire leur complexité et d'y ajouter ensuite de nouvelles fonctionnalités. Selon la biologie des systèmes, discipline sœur de la biologie de synthèse, la question "qu'est-ce que le vivant ?" est étudiée en considérant l'organisme vivant comme un système d'éléments interconnectés, à de multiples échelles, dont on doit cartographier les liens et étudier la dynamique. On assiste à une forme de dématérialisation de la biologie qui cherche à comprendre le phénomène vivant, en confiant à des équipes multidisciplinaires la tâche d'explorer les données acquises et de leur donner du sens, à travers un va-et-vient entre biologie de synthèse (qui construit des biosystèmes d'après des modèles mathématiques) et biologie des systèmes (qui étudie les propriétés des réseaux génétiques assemblés dans les biosystèmes synthétiques). En décrivant ses objets d'étude par la mise en équation de propriétés dynamiques des biosystèmes, par sa prétention à les modéliser et les prédire, la biologie acquiert les caractéristiques de l'ingénierie, mais devra aussi démontrer sa capacité à fabriquer des systèmes au comportement défini à l'avance.

La biologie de synthèse fait ainsi passer la biologie d'une science descriptive à une ingénierie et fait resurgir la question du naturel et de l'artificiel, de leur distinction ou de leur confusion. Dans le prolongement de la pensée cartésienne, les êtres artificiels sont naturels, et le vivant synthétique est vivant au même titre que les produits de l'évolution biologique, mais la différence réside dans l'intention qui est à l'origine de l'être artificiel et lui fixe ses fins. L'ambition de la biologie de synthèse, qui est de mettre les vivants artificialisés dans l'entière dépendance des humains, est-elle crédible et souhaitable ? La biologie de synthèse simplifie l'objet vivant par la réduction de ses fonctions à celles

immédiatement requises pour la réalisation d'un but, jusqu'à nier son histoire évolutive. Mais, on n'y arrive pas encore ! On ne remplace pas l'histoire de millions d'années d'évolution en faisant tourner quelques programmes d'ordinateurs ! L'idée serait alors de combiner l'approche darwinienne et celle de l'ingénieur, accélérant, par exemple, la production d'organismes porteurs de génomes synthétiques hautement adaptés à des milieux choisis.

La convergence de technologies clés (biologie, informatique, chimie...) a créé les conditions de l'émergence de technologies de rupture conduisant à de l'innovation aux finalités encore imprécises. Un tel contexte exige de la part du chercheur une grande transparence et une réflexivité critique afin d'expliquer la science qu'il est en train de faire : contribuer, avec humilité, à la production de connaissances nouvelles et d'innovations dont l'utilité devra être questionnée et partagée avec la société, plutôt que nourrir une vitrine de promesses et entretenir un imaginaire collectif.

Parce que les objets de la biologie de synthèse sont autant les morceaux d'ADN utilisés comme "biobriques" que les cartes des circuits génétiques assemblés et les logiciels modélisant leur fonctionnement, les questions en matière de propriété intellectuelle sont nouvelles, d'une part, en faisant appel à des modes de protection (le brevet et le droit d'auteur) qui s'excluent, créant une incertitude juridique nouvelle et, d'autre part, en mettant en tension le partage des connaissances et des outils, plébiscité par le monde de la recherche, et la privatisation de l'innovation par les entreprises.

L'incertitude prévaut aussi en matière d'analyse des risques, du fait du caractère inédit de certains produits de la biologie de synthèse, et donc des dangers qui leur seraient associés, mais aussi de la validité des approches actuelles pour en évaluer les risques. Exploiter le potentiel de la biologie de synthèse pour développer une "ingénierie de la sécurité sanitaire et environnementale" contribuera ainsi à l'émergence d'une innovation responsable dont le rythme de production soit adapté à la prise en compte de chacun des aspects évoqués précédemment.

Recommandations (aux chercheurs et aux directions des établissements)

1• Garder une attitude humble face à la complexité du vivant

La vision de la biologie de synthèse, présentée comme une démarche pour fabriquer du vivant artificiel, simple et prévisible, devant mieux servir aux fins de l'économie, est à l'opposé de celle qui devrait être aujourd'hui encouragée, notamment parce que le vivant est complexe et qu'une attitude humble est requise à son égard. Les organismes artificiels, et néanmoins vivants, issus de la biologie de synthèse appellent une responsabilité supplémentaire des chercheurs qui prennent en charge les conséquences de l'introduction de nouveaux êtres dans la communauté des vivants.

2• Éclairer le champ et les ambitions de la biologie de synthèse

La biologie de synthèse est ambivalente. Elle poursuit d'une part, un objectif de connaissance des systèmes vivants et, d'autre part, dans une démarche d'ingénierie, elle conçoit de novo des machines moléculaires qui puissent échapper à la complexité du vivant. Cette dualité complique la compréhension des motivations des recherches et le chercheur veillera à expliquer ce qu'il fait, pourquoi et comment.

3• Organiser les conditions d'une plus grande réflexivité

La biologie de synthèse nous dote de capacités nouvelles dans la conduite du monde vivant et jusqu'à l'invention de systèmes vivants artificiels. Cette montée en puissance technologique est le fondement d'une responsabilité nouvelle à l'égard de nous-mêmes, comme de notre environnement. Dans ce contexte, doit se développer une réflexivité à l'échelle individuelle, de l'équipe de recherche et de

l'institution, afin d'explorer ex ante les conséquences de l'action, ce qui constitue aussi un défi : inventer une temporalité et se donner des moments pour concilier excellence scientifique et conscience réflexive face aux pressions croissantes qui s'exercent sur la recherche.

4• Évaluer et réduire les risques

L'évaluation des risques doit être envisagée, par les chercheurs et leur institution, le plus tôt possible dans la conduite des travaux. Cependant, cela pose des problèmes spécifiques et oblige à reconsidérer les dispositifs actuels d'évaluation des risques biotechnologiques. Il n'est pas réaliste de croire que tous les risques puissent être identifiés et maîtrisés à la source. Une attention particulière doit être prêtée à l'aval de la recherche, dans le cas de la recherche finalisée. Une implication des chercheurs dans les instances européennes ou internationales où les normes sont élaborées est encouragée, tout autant que la reconnaissance d'un "statut" de lanceur d'alerte auprès des autorités. La politique de gestion préventive des risques liés à l'utilisation malveillante, voire bioterroriste, de la biologie de synthèse nécessite d'agir à trois niveaux : édicton de règles, enregistrement des activités, surveillance des opérateurs, dans le respect des libertés.

5• Définir un régime de propriété intellectuelle adapté

Il paraît important que les établissements définissent leurs objectifs stratégiques en matière de protection des technologies génériques et des applications dérivées, car la biologie de synthèse réactive le débat entre partage et appropriation du vivant, tout en formulant des questions originales relatives au statut juridique du vivant artificiel. La biologie de synthèse se situe à la croisée des biotechnologies et de la création de logiciels informatiques qui font appel à des outils juridiques de protection distincts, dont on pourrait s'inspirer. En revanche, les freins à l'innovation qui résulteraient du brevetage de composants de base des inventions par des intérêts privés devraient être évités. »

2) Rapport « Éthique générale et évaluation des technologies nouvelles » du Haut Conseil des Biotechnologies (2014)

<http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/article/publications-hcb>.

Conclusion :

La société occidentale a développé ses capacités à agir sur le monde d'une manière considérable, sans réelle commune mesure avec la situation passée. Cette croissance technoscientifique a largement été orientée vers la recherche du confort (y compris la santé) et du plaisir personnel, ainsi que vers la domination des autres entités géo-politiques (nations, unions d'états).

Cette domination, qui peut être militaire mais aussi économique et morale, entraîne une nécessité interne d'un « progrès » constamment accéléré, dans une situation de compétition généralisée. Si l'objectif majeur est la domination, ralentir l'innovation signifie l'échec.

La compatibilité de l'espèce humaine avec la biogée ne fait pas intimement partie des projets ni de leurs moteurs, non plus que de la validation des propositions et des actes. Elle n'est, à la rigueur, abordée que comme un problème à traiter dans le cadre général agonistique de la compétition entre les sociétés et de la domination de la nature.

L'évolution d'un système complexe se fait par ouverture de nouvelles possibilités³⁰ (de connexions et de transformations), mais aussi de restrictions³¹, avec amputations ou inhibitions de possibilités antérieurement présentes. Simultanément, aussi bien cette permissivité que ces restrictions vont entraîner une irréversibilité totale ou partielle de l'évolution suivie. C'est le cas pour les sociétés, qui se co-construisent avec leurs techniques. Prenons l'automobile : la société s'est structurée avec elle,

au point que personne ne pourrait actuellement prendre la décision de l'arrêter, même en prenant en compte les problèmes gravissimes qu'elle pose. Il en est de même pour l'informatique, de développement pourtant beaucoup plus récent³². L'arrêt des ordinateurs entraînerait immédiatement une désorganisation profonde des sociétés technicisées.

Cette co-évolution des sociétés et des techniques fait partie de la problématique de l'évaluation des technologies nouvelles. Engageant la société dans une voie irréversible ou très difficilement, voire douloureusement, réversible, il devrait s'agir, préalablement, de savoir si cette voie peut être maintenue (si on dispose de suffisamment de ressources pour assurer son fonctionnement par exemple) et si elle est souhaitable (ce qui renvoie à de vrais débats citoyens, traitant du contexte et non pas seulement des produits techniques eux-mêmes).

Pour ce qui est des OGM, qui rendent quelque chose d'aussi essentiel que l'alimentation dépendante d'un niveau technologique basé sur une consommation croissante de ressources épuisables à court terme³³ et qui entraînent d'importantes restructurations de la société, l'évaluation au cas par cas est une fois de plus manifestement inadéquate.

Cette « vulnérabilité des sociétés confortables³⁴ » devrait être au coeur même de l'évaluation politique des technologies nouvelles et de la réflexion éthique puisqu'il s'agit éminemment d'intérêt général, impliquant des choix moraux sur la nature des sociétés futures.

L'évaluation des OGM et, d'une manière plus générale, des nouvelles technologies, ne peut manifestement plus se faire dans le seul cadre réduit du domaine techno-scientifique avec les a priori issus d'une éthique générale qui ne correspond plus aux nécessités et enjeux actuels. Cette réduction introduit aussi un biais dans la réflexion éthique en l'orientant résolument vers le champ des éthiques appliquées. La multiplication des comités d'éthique et de déontologie à laquelle nous assistons depuis plus de trente ans est, de ce point de vue, symptomatique. Qui plus est, on assiste aujourd'hui à une confusion fondamentale faisant de la technologie et de l'économie des valeurs alors qu'elles ne sont que des outils.

Le présent travail doit être considéré que comme une introduction à la sensibilisation des décideurs politiques et de l'administration, sur les plans national et européen, au besoin impératif de poursuivre cette réflexion en l'élargissant et à une mise en démocratie réelle³⁵ de ces questions. En effet, nul ne peut décider pour les sociétés de l'évolution de notions aussi fondamentales que l'être-au monde, l'intérêt général (ou le bien commun conçu dans ce sens) et les valeurs morales qui leur sont co-extensives.

Nous espérons que ce rapport, qui trouvera aussi quelques prolongements dans le programme EvaGlo³⁶ incitera à la mise en route très rapide d'un groupe de réflexion dédié.

3) Inserm (2016). Saisine concernant les questions liées au développement de la technologie CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeat)-Cas9. Note du Comité d'éthique.

https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_Saisine_ComiteEthique_Crispr-Cas9_Fevrier2016.pdf

Contexte de la saisine :

« Par un courrier daté du 17 juin 2015 le PDG de l'Inserm souhaite que le CEI examine spécifiquement les questions liées au développement de la technologie CRISPR et notamment :

1- Quelles sont les questions soulevées par la technologie en tant que telle ?

2- La rapidité de son développement soulève-t-elle des problèmes particuliers ?

3- Sa simplicité d'utilisation appelle-t-elle un encadrement de sa mise en œuvre en laboratoire ? »

Méthodologie :

« Le CEI a réuni un groupe de travail qui s'est appuyé sur une Note déjà transmise au PDG de l'Inserm avant la réunion 2015 des HIROs à Toronto et qui portait sur le débat sur l'opportunité - ou non - d'un moratoire sur les recherches visant à appliquer les techniques d'« édition du génome » de type CRISPR-Cas9 à des gamètes et embryons humains, Note préparée par Laure Coulombel (DR1 Inserm, Médecine/Sciences et Agence de la Biomédecine) et Hervé Chneiweiss (DR1 Cnrs, Comité d'éthique de l'Inserm, CIB de l'Unesco et Médecine/Sciences), ces appartenances étant mentionnées car les questions soulevées par la technologie CRISPR ont été d'une façon ou d'une autre abordées par ces structures. »

« Composition du Groupe de Travail : Bernard Baertschi, Catherine Bourgain, Hervé Chneiweiss, François Hirsch, Anne-Sophie Lapointe. Rédacteur du rapport Hervé Chneiweiss. Puis commentaires et corrections par l'ensemble des membres du CEI. »

Recommandations du CEI :

« En l'état actuel un moratoire semble peu crédible car il ne récolterait pas le même consensus international que celui issu d'Asilomar. Il n'existe pas ici de questions de sécurité biologique qui n'auraient pas déjà été envisagées par les technologies antérieures.

En conséquence nous proposons dans l'immédiat que l'Inserm adopte les principes suivants :

1. Encourager une recherche dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la technologie CRISPR dans des modèles expérimentaux pouvant permettre au cas par cas de déterminer la balance bénéfice/risque d'une application thérapeutique y compris éventuellement sur des cellules germinales et l'embryon. Cette information est essentielle pour pouvoir définir, dans le futur, ce qui pourrait être autorisé chez l'homme en termes d'approches thérapeutiques. Un objectif institutionnel pour l'Inserm pourrait être de participer à la définition de méthodes normalisées pour évaluer l'efficacité de toute modification du couple CRISPR-Cas9 et mesurer les incidences d'effet « hors-cible » ou de tout autre effet indésirable, pour comparer les résultats des différentes expériences et leur pertinence clinique.

2. Les effets potentiellement indésirables du guidage de gène doivent être évalués avant toute utilisation hors d'un laboratoire respectant des règles de confinement déjà en vigueur pour d'autres modifications génétiques. Les évaluations doivent se faire sur des périodes longues compte-tenu du caractère transmissible du gène guide. Des mesures de réversibilité devraient être prévues en cas d'échappement ou d'effet indésirable. De telles analyses et l'élaboration de scénarios multiples nécessitent la constitution d'équipes pluridisciplinaires combinant des expertises allant de la biologie moléculaire à l'écologie et aux diverses sciences sociales, avec une évaluation prudente de la balance bénéfice/risque à long terme.

3. Respecter l'interdiction de toute modification du génome nucléaire germlinal à visée reproductive dans l'espèce humaine, et n'appuyer aucune demande de modification des conditions légales avant que les incertitudes concernant les risques ne soient clairement évaluées, et avant qu'une concertation élargie incluant les multiples partenaires de la société civile n'ait statué sur ce scénario. Pour sa liberté et son indépendance il convient que la recherche n'implique pas immédiatement ou forcément d'applications en termes d'innovation thérapeutique. Il convient également que la recherche puisse bénéficier de la confiance du public et pour cela une surveillance appropriée doit être organisée et appliquée aux travaux de laboratoire qui vise à évaluer l'efficacité et la spécificité des technologies d'édition du génome de la lignée germinale humaine. Un objectif institutionnel pour l'Inserm pourrait être de participer à la définition de lignes directrices : il devrait y avoir une coopération internationale des décideurs politiques et des scientifiques pour déterminer des stratégies communes et définir des orientations claires sur ce qui est ou non acceptable sur le plan éthique concernant la recherche.

4. Participer à toute initiative nationale ou internationale qui traiterait les questions de liberté de la recherche et d'éthique médicale. Ces démarches bénéficieraient d'une nouvelle conférence internationale de type Asilomar 2, par exemple la conférence des 3/5 décembre 2015 à Washington à l'initiative de la National Academy of Sciences américaine, sans restriction de nationalités et qui ferait la différence des questions soulevées dans l'application des techniques CRISP-Cas9 en recherche d'une part et appliquée en clinique humaine d'autre part. L'Inserm et ses partenaires français, via les nombreuses collaborations établies avec des équipes des pays à ressources limitées, pourraient encourager la participation d'experts de ces pays à toute initiative internationale.

5. Enfin attirer l'attention sur la question plus philosophique qui met en tension la plasticité du vivant avec l'idée d'une nature humaine fondée sur le seul invariant biologique. Il convient de susciter une conscience qui fasse la part de l'utopie et des dystopies que peuvent engendrer certaines promesses thérapeutiques. En cela le débat éthique en sciences du vivant participe de la nécessaire acculturation à nos disciplines et resitue la science au cœur de la culture et de la société dans son ensemble. Dans ce contexte il faut construire un processus de réflexion et nous recommandons que l'Inserm/Aviesan crée en son sein un groupe de suivi animé par les membres du CEI volontaires et des scientifiques intéressés par les aspects sociétaux liés aux technologies de la génomique. »

4) Comité consultatif commun d'éthique Inra-Cirad-Ifrermer (2018). Avis 11 sur les nouvelles techniques d'amélioration génétique des plantes.

<https://www.cirad.fr/content/download/12740/150744/version/2/file/Avis-11-Comite-Ethique.pdf>

Extrait de la saisine :

« Si la technologie CRISPR-Cas9 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.

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.

[...]

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 (COMEPRRA) - 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 COMEPRRA 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 ? »

Méthodologie :

« 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 mutagenèse 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). »

« 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 fraiser, 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. »

« 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 »

« 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 BENSUADE-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. »*

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 COMEPPRA.

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.*

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. »

5) Comité consultatif commun d'éthique Inra-Cirad-Ifremer (2019). Avis 12 sur la modification génétique des animaux à l'épreuve de l'édition du génome.

<https://www.cirad.fr/content/download/13796/164456/version/1/file/Avis-12-Comite-Ethique-modification-g%C3%A9n%C3%A9tique-animaux.pdf>

Résumé de l'avis :

« La modification génétique des animaux à l'épreuve de l'édition du génome

Le 12^e avis du comité d'éthique commun Inra-Cirad-Ifremer (CE) est consacré à l'utilisation des technologies d'édition du génome comme CRISPR-Cas9 à des fins de modification du génome des animaux par mutagenèse ciblée. Il s'inscrit dans le prolongement de son avis sur l'édition des génomes végétaux. Dans cet avis, le CE considère d'une part, les animaux de rente et, d'autre part, les animaux considérés nuisibles.

Animaux de rente

Le CE souligne l'intérêt de ces méthodes pour faire progresser les connaissances ainsi que leur souplesse et leur précision comparativement aux méthodes de génétique classique et de mutagenèse aléatoire. Toutefois, compte tenu du caractère finalisé de l'Inra, du Cirad et de l'Ifremer, il considère légitime de s'interroger sur l'application de ces connaissances et de ces méthodes pour améliorer le bien-être et la productivité des animaux d'élevage.

Le CE considère indispensable que le choix des applications agronomiques de l'édition de génome aux animaux d'élevage, terrestres et aquatiques, intègre la prise en compte d'un critère de pertinence sociale et d'adhésion de la société. Il souligne l'importance d'intégrer, dans les objectifs de sélection, des avantages procurés aux animaux d'élevage, aux consommateurs et à la société. Il recommande également aux trois organismes de recherche et aux équipes de recherche concernées d'améliorer l'intelligibilité du débat par la diffusion d'une information de qualité.

Animaux jugés nuisibles

Le CE s'est penché plus particulièrement sur le forçage génétique utilisé dans la lutte contre les animaux nuisibles, notamment les insectes vecteurs de maladies humaines. Cette approche a pour objectif de favoriser la transmission d'un caractère par reproduction sexuée afin qu'il soit diffusé le plus rapidement possible dans une population cible. Le forçage génétique est envisagé principalement pour transmettre des caractères délétères susceptibles de mener à l'élimination de populations locales ou d'espèces entières. Le CE a analysé dans quelle mesure le forçage génétique par édition de génome transforme les pratiques de lutte contre les animaux et insectes jugés nuisibles (lutte chimique ou

biologique) ainsi que ses risques potentiels. Il conclut que l'analyse des risques, qu'ils soient de nature écosystémique ou de déplacement/renforcement des problèmes que le forçage génétique est censé résoudre, ne peut se faire qu'au cas par cas, en évaluant notamment la possibilité de dissémination à une échelle plus large qu'initialement prévu, et les possibilités de réversion de ses effets.

Le CE reconnaît l'importance des valeurs sous-jacentes aux arbitrages entre plusieurs conséquences possibles du forçage génétique, tant positives que négatives, et souligne l'importance de prendre en compte simultanément les aspects scientifiques, éthiques, politiques et démocratiques.

Recommandations

Au vu de l'importance des questions soulevées, y compris sur le plan philosophique et éthique, le CE recommande la prudence dans l'usage des techniques d'édition de génome appliquées aux animaux, en tenant compte notamment de la difficulté de confiner la recherche et d'assigner des limites. Le CE propose également à l'Inra, au Cirad et à l'Ifremer une liste de recommandations spécifiques, relatives :

- À l'utilisation des techniques d'édition de génome comme outil de connaissance et de recherche finalisée*
- Au choix des priorités*
- À la prise en compte du bien-être animal*
- À la nécessité de poursuivre des recherches sur le forçage génétique*
- À l'exigence d'information de la société. »*

6) Avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (2020)

https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis_133_-_ad_final.pdf

Résumé :

L'ingénierie génomique constitue depuis plusieurs décennies un outil majeur pour le développement des connaissances et a connu plus récemment des avancées déterminantes permettant des modifications ciblées du génome.

Une double rupture technologique se déroule aujourd'hui : d'une part, la mise en œuvre de plus en plus rapide des techniques de séquençage du génome et, d'autre part, la mise au point d'outils de plus en plus performants permettant de modifier, de façon ciblée, les séquences existantes d'ADN, de réécrire le génome en quelque sorte. Ces capacités inédites des biotechnologies peuvent être perçues comme une voie prometteuse pour mieux comprendre le rôle des gènes, la signification des variations observées entre individus, notamment en regard de leur état de santé et, plus généralement, de nouvelles possibilités pour réparer le génome (dans le cas de l'homme) ou pour une domestication mieux adaptée aux besoins de l'humanité (dans le cas des plantes et des animaux).

Les applications de ces technologies dans l'ensemble du vivant, y compris l'espèce humaine, soulèvent néanmoins inquiétudes et questionnements éthiques quant à la transmission des modifications génétiques à la descendance. Les questions éthiques portent également sur la maîtrise, encore incomplète, des techniques mises en œuvre et, globalement, sur les inconnues de certaines de leurs conséquences, à court et à long terme, sur les individus ainsi que les ensembles écologiques et évolutifs.

Dans le monde végétal, les croisements entre variétés, les méthodes de sélection, les techniques de multiplication in vitro, de mutagenèse, de transgenèse et récemment de modification ciblée du génome ont permis d'adapter certains végétaux aux besoins de l'humanité, tout en soulevant des enjeux sociétaux, éthiques et de propriété intellectuelle.

Dans le monde animal, plusieurs applications sont en cours de développement dans la perspective de transmettre, par exemple, des gènes délétères à des espèces dites nuisibles afin de les éradiquer ou, au contraire, d'introduire des gènes de résistance dans des populations d'espèces menacées par des infections bactériennes, fongiques ou virales ; leurs conséquences à long terme sur l'écosystème restent néanmoins totalement inconnues. Dans le domaine de l'élevage, d'autres situations expérimentales visant à amplifier les démarches classiques de modification génétique du bétail, sont appliquées de longue date dans un but de rentabilité commerciale, mais négligent la question du bien-être animal. Plus problématiques encore, le forçage génétique (ou gene drive) permettant le transfert rapide d'une modification ciblée à l'ensemble d'une population, dans le cadre de la lutte anti-vecteurs afin d'éliminer des espèces telles que les moustiques vecteurs du paludisme, dans un but de santé publique, ont des conséquences pour certaines incontrôlables et éventuellement dramatiques.

Chez l'homme, des essais cliniques de modification du génome de cellules somatiques apparaissent prometteurs dans différents domaines. Cependant, la possibilité nouvelle de modifier le génome humain, non plus dans les cellules somatiques, mais dans des gamètes ou des embryons, en affectant toutes les cellules de l'organisme, y compris ses cellules germinales, pose un problème éthique majeur du fait de la transmission des modifications à la descendance.

Cette approche est aujourd'hui interdite en France, hors du champ de la recherche fondamentale, car en contravention avec la Convention d'Oviedo et l'article 16-4 du Code civil. Si des limites en la matière ont été établies par les instances internationales identifiant des garde-fous juridiques, les différents textes correspondants n'ont cependant pas été unanimement ratifiés, y compris en Europe.

L'interdiction de modifications du génome humain, lorsqu'elles sont transmissibles à la descendance, a été récemment transgressée en Chine avec la naissance de deux jumelles dont le génome a été modifié. Ceci a fait l'objet d'une réprobation internationale forte et unanime. Cette actualité renforce la nécessité d'un encadrement juridique sur la base d'une réflexion éthique nationale et internationale dans ce domaine.

La responsabilité des chercheurs et des institutions scientifiques en matière de transfert de résultats de la recherche à des applications chez l'homme doit être soulignée, face aux risques inhérents à la mise en œuvre des modifications ciblées des génomes et aux espoirs qu'elles suscitent. Ainsi, les cadres législatifs et réglementaires issus, entre autres, des lois de bioéthique et de la convention d'Oviedo, doivent être en permanence explicités et précisés, au sein des milieux professionnels concernés.

Dans le cadre de son avis le CCNE définit quatre principes et perspectives :

1. Il convient d'insister sur l'encouragement qu'il est nécessaire de fournir aux laboratoires de recherche fondamentale utilisant les nouvelles techniques de modification ciblée du génome. Il apparaît important, quelle que soit la relative facilité de leur mise en œuvre, de développer des approches expérimentales visant à les rendre plus sûres, voire réversibles, et de les encadrer lors de leur application au monde du vivant.
2. Les applications à tout le vivant non humain des modifications ciblées du génome sont source de bénéfices potentiels. Cependant, il convient de considérer le bien-être animal et d'éventuelles

conséquences non maîtrisables, voire dramatiques, comme le bouleversement d'écosystèmes et d'ensembles évolutifs. Par exemple, lors de la lutte contre les vecteurs de maladies, la modification du génome, surtout lorsqu'elle est associée au « forçage génétique », est susceptible de favoriser, à l'inverse du but recherché, l'émergence de nouveaux vecteurs éventuellement plus dangereux.

Globalement, la sortie du confinement en laboratoire, des organismes concernés, ne devrait donc se faire qu'après évaluation systémique et minutieuse des risques potentiels, voire la mise en place de mesures de réversibilité et d'un suivi continu. Il apparaît également essentiel de considérer comme OGM les plantes, champignons et animaux dont le génome a été ainsi transformé.

3. Dans le cadre de thérapies géniques somatiques, les modifications ciblées du génome humain constituent un progrès médical qu'il convient de soutenir. Des questionnements éthiques demeurent mais sont, du fait de l'absence de transmission à la descendance des modifications introduites chez le patient, à considérer au même titre que ceux concernant toute thérapie génique.

4. Dans le cadre de modifications ciblées du génome, transmissibles à la descendance humaine, l'ampleur des incertitudes techniques et scientifiques quant aux conséquences à court et long termes impose, en l'état, au-delà de la législation française, un moratoire international préalable à toute mise en oeuvre.

Ces incertitudes techniques et scientifiques seraient-elles réduites, demeurerait la question éthique majeure d'un soin individuel ne relevant pas d'une démarche eugéniste de transformation de l'espèce humaine.

Ainsi, l'avancée des connaissances en génétique permet, entre autres, de rapporter certaines maladies graves et incurables à des variations du génome individuel au sein de la population humaine. Prévenir de telles maladies dès le stade embryonnaire, par une réparation ciblée du génome, justifie une réflexion éthique particulière vis-à-vis de soins pouvant constituer une démarche médicale possible dans l'avenir.

7) Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, Deutscher Ethikrat (Comité d'éthique Allemand) et Nuffield Council on Bioethics (Comité d'éthique Anglais) (2020). Déclaration commune « Éthique et modification ciblée du génome humain transmissible à la descendance ».

https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/declaration_commune.pdf

Extrait de la déclaration :

*« Les avis respectifs des trois comités ayant été rendus publics (voir les références en bas de ce texte**), nous tenons à attirer l'attention sur une série de points fondamentaux faisant consensus dans nos différents avis. Nous affirmons conjointement que les discussions concernant l'édition du génome humain exigent que soit apportée une plus grande attention aux questions et principes éthiques fondamentaux, afin que les discussions et la réglementation au niveau mondial reposent sur des bases éthiques solides. Nous appelons en particulier à tenir compte des points suivants :*

1. Conscients que l'édition du génome transmissible soulève de profondes questions éthiques de portée mondiale, que de nombreux États ne disposent pas de garde-fous juridiques efficaces et qu'aucune

instance internationale n'est en mesure d'édicter des règles de portée universelle, nous appelons les États à placer de façon univoque l'édition du génome transmissible sous le contrôle des autorités publiques concernées et de sanctionner tout abus de façon appropriée.

2. Aucun essai clinique d'application de l'édition du génome transmissible à la descendance ne saurait être mené avant qu'un grand débat de société ne soit organisé sur l'acceptabilité par la société de ces interventions. Ce débat doit aller au-delà de la simple analyse des risques et des bénéfices et tenir compte des principes éthiques. La définition de normes éthiques, à considérer lors d'éventuelles applications à venir, nécessite un débat tant au niveau local qu'international et doit intégrer toutes les composantes de la société.

3. Aucun essai clinique d'application de l'édition du génome transmissible ne saurait avoir lieu tant que la recherche n'aura pas ramené à un niveau acceptable les incertitudes considérables planant actuellement sur les risques d'une utilisation clinique.

4. Aucun essai clinique d'application de l'édition du génome transmissible ne saurait recevoir d'autorisation tant que les risques d'effets indésirables, pour les individus, les groupes et la société dans son ensemble n'auront pas été convenablement évalués et que des mesures n'auront pas été instaurées pour en assurer le suivi et le contrôle. »

*« **Nuffield Council on Bioethics (2016) : Genome editing: an ethical review ; Deutscher Ethikrat (2017) : Keimbahngriffe am menschlichen Embryo: Deutscher Ethikrat fordert globalen politischen Diskurs und internationale Regulierung ; Nuffield Council on Bioethics (2018) : Genome Editing and Human Reproduction: social and ethical issues ; Deutscher Ethikrat (2019) : Eingriffe in die menschliche Keimbahn ; CCNE (2019) : avis n° 133, Enjeux éthiques des modifications ciblées du génome : entre espoir et vigilance (ces réflexions englobent également l'impact des modifications de la lignée germinale des autres êtres vivants, notamment en matière de santé humaine et de bouleversement d'écosystèmes et d'ensembles évolutifs). »*

8) Andersen M.M. et al. (2015). Feasibility of new breeding techniques for organic farming. *Trends in Plant Science*, 20(7): 426-434.

Abstract: Organic farming is based on the concept of working 'with nature' instead of against it; however, compared with conventional farming, organic farming reportedly has lower productivity. Ideally, the goal should be to narrow this yield gap. In this review, we specifically discuss the feasibility of new breeding techniques (NBTs) for rewilding, a process involving the reintroduction of properties from the wild relatives of crops, as a method to close the productivity gap. The most efficient methods of rewilding are based on modern biotechnology techniques, which have yet to be embraced by the organic farming movement. Thus, the question arises of whether the adoption of such methods is feasible, not only from a technological perspective, but also from conceptual, socioeconomic, ethical, and regulatory perspectives.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1360138515001120>

9) Bechtold S. (2018). Beyond risk considerations: where and how can a debate about non-safety related issues of genome editing in agriculture take place? *Frontiers in Plant Science*, 9: 1724, 5 pp.

Concluding remarks: When new technologies are invented not only do we have to consider whether they are safe to use, but also wherefore and how we want to use said technologies. Therefore, not only scientific knowledge is relevant, but also practical aspects of the application of the technology and societal goals that may be realized or threatened by the technology. However, those situations always confront us with the problem of dealing with divergent but nevertheless legitimate goals within a society. While safety issues regarding the technology itself may be sufficiently examined by scientific means and can be subjected to regulatory policies accordingly, dealing with values requires tolerance, continuing communication and the possibility of coexistence. Consumer communication via labeling offers a good means to govern the desirable variety of legitimate preferences within a society. But only if those divergent preferences are not communicated as mutual threats. The foreseeable necessity to label genome edited products should be seen as an opportunity to institutionalize a comprehensive debate about values relevant in the agricultural context by connecting technological knowledge, societal goals, and individual consumption decisions.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2018.01724/full>

10) Charo R.A. et Greely H.T. (2015). CRISPR critters and CRISPR cracks. *American Journal of Bioethics*, 15(12): 11-17.

Abstract: This essay focuses on possible nonhuman applications of CRISPR/Cas9 that are likely to be widely overlooked because they are unexpected and, in some cases, perhaps even "frivolous". We look at five uses for "CRISPR Critters": wild de-extinction, domestic de-extinction, personal whim, art, and novel forms of disease prevention. We then discuss the current regulatory framework and its possible limitations in those contexts. We end with questions about some deeper issues raised by the increased human control over life on earth offered by genome editing.

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15265161.2015.1104138?journalCode=uajb20>

11) Duensing N., Sprink T., Parrott W.A., Fedorova M., Lema M.A., Wolt J.D. et Bartsch D. (2018). Novel features and considerations for ERA and regulation of crops produced by genome editing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6: 79, 16 pp.

Abstract: Genome editing describes a variety of molecular biology applications enabling targeted and precise alterations of the genomes of plants, animals and microorganisms. These rapidly developing techniques are likely to revolutionize the breeding of new crop varieties. Since genome editing can lead to the development of plants that could also have come into existence naturally or by conventional breeding techniques, there are strong arguments that these cases should not be classified as genetically modified organisms (GMOs) and be regulated no differently from conventionally bred crops. If a specific regulation would be regarded necessary, the application of genome editing for crop development may challenge risk assessment and post-market monitoring. In the session "Plant genome editing-any novel features to consider for ERA and regulation?" held at the 14th ISBGMO, scientists from various disciplines as well as regulators, risk assessors and potential users of the new technologies were brought together for a knowledge-based discussion to identify knowledge gaps and analyze scenarios for the introduction of genome-edited crops into the environment. It was aimed to enable an open exchange forum on the regulatory approaches, ethical aspects and decision-making considerations.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2018.00079/full>

12) Eş I., Gavahian M., Marti-Quijal F.J., Lorenzo J.M., Mousavi Khaneghah A., Tsatsanis C., Kampranis S.C. et Barba F.J. (2019). The application of the CRISPR-Cas9 genome editing machinery in food and agricultural science: current status, future perspectives, and associated challenges. *Biotechnology Advances*, 37(3): 410-421.

Abstract: The recent progress in genetic engineering has brought multiple benefits to the food and agricultural industry by enhancing the essential characteristics of agronomic traits. Powerful tools in the field of genome editing, such as siRNA-mediated RNA interference for targeted suppression of gene expression and transcription activator-like effector nucleases (TALENs) and zinc-finger nucleases (ZFNs) for DNA repair have been widely used for commercial purposes. However, in the last few years, the discovery of the CRISPR-Cas9 system has revolutionized genome editing and has attracted attention as a powerful tool for several industrial applications. Herein, we review current progresses in the utilization of the CRISPR-Cas9 system in the food and agricultural industry, particularly in the development of resistant crops with improved quality and productivity. We compare the CRISPR system with the TALEN and ZFN nucleases-based methods and highlight potential advantages and shortcomings. In addition, we explore the state of the global market and discuss the safety and ethical concerns associated with the application of this technology in the food and agricultural industry.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0734975019300254>

13) Hamburger D.J.S. (2018). Normative criteria and their inclusion in a regulatory framework for new plant varieties derived from genome editing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6: 176, 19 pp.

Abstract: Any legal regulation has to take into account fundamental interests and concerns, whether of private or public nature. This applies in particular to the politically and socially sensitive question of regulating plant biotechnology. With the advent of new breeding techniques, such as genome editing, new challenges are arising for legislators around the world. However, in coping with them not only the technical particularities of the new breeding techniques must be taken into account but also the diverse and sometimes conflicting interests of the various stakeholders. In order to be able to draft a suitable regulatory regime for these new techniques, the different interests and concerns at play are identified. Subsequently, a determination is made on how these interests relate to each other, before regulatory concepts to reconcile the conflicting demands are presented. The examined normative criteria, which can have an impact on regulatory decisions regarding genome edited plants and products derived from them, include: industry interests, farmer interests, public opinion, consumer rights and interests, human health and food safety, food security, environmental protection, consistency, and coherence of the regulatory framework and ethical or religious convictions. Since those interests differ from country to country depending on the respective political, economic, and social circumstances, the respective legislator has the task of identifying these normative criteria and must find a suitable balance between them. To this end, a concept is developed on how the different interests can be related to each other and how to deal with conflicting and irreconcilable demands. Additionally, a legislator may have recourse to a number of further analyzed regulatory measures. An approval or notification procedure can be used for a risk assessment or a socio-economic evaluation. Coexistence measures and labeling provisions are able to reconcile interests that are at odds with each other and the precautionary principle can justify certain safeguard measures. As a result, the individual country-specific regulatory outcomes regarding genome edited plants are likely to be as manifold as the interests and regulatory measures at hand.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2018.00176/full>

14) Hundleby P.A.C. et Harwood W.A. (2019). Impacts of the EU GMO regulatory framework for plant genome editing. *Food and Energy Security*, 8(2): e00161, 8 pp.

Abstract: New plant breeding technologies, such as genome editing, are enabling new crop varieties to be developed far quicker and with greater precision and scope than achievable using conventional methods. These advances could help farmers address the challenges of climate change, sustainability, and global food security. However, despite their potential, the uptake of these new technologies has been slowed down due to the uncertainty associated with the regulation of genome edited crops. For many European consumers, their view of new breeding technologies is influenced by many factors. Those who have never faced a major food crisis may not sufficiently appreciate the challenges posed by a projected rise of 2 billion in the human population by 2050. In addition, consumers with a regular and plentiful supply of food may not have to consider how their food is produced, or appreciate the challenges EU farmers are already facing to meet future demand. Misleading online articles, questioning the safety and ethics of these “new” biotech foods, can also lead consumers to be reluctant to accept them. Consequently, Europe’s mixed view on biotech crops may also be hindering their adoption in countries who have even more to gain from the technology. In this review, we discuss the current data on global and EU GM crop adoption and the potential impact a new wave of crop development may have for agriculture. We reflect on how the EU has viewed GM crops, and we consider the future of both genetic modification (GM) and genome editing (GE) in the EU. We explore lessons learnt from the adoption of GM crops and examine the potential impact the recent decision not to exempt genome edited crops from the EU GMO Directive, will have on EU farmers, scientists, consumers, trading countries, and the rest of the world.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/fes3.161>

15) Nordberg A., Minssen T., Holm S., Horst M., Mortensen K. et Møller B.L. (2018). Cutting edges and weaving threads in the gene editing (a)evolution: reconciling scientific progress with legal, ethical, and social concerns. *Journal of Law and the Biosciences*, 5(1): 35-83.

Abstract: Gene-editing technology, such as CRISPR/Cas9, holds great promise for the advancement of science and many useful applications technology. This foundational technology enables modification of the genetic structure of any living organisms with unprecedented precision. Yet, in order to enhance its potential for societal benefit, it is necessary to adapt rules and produce adequate regulations. This requires an interdisciplinary effort in legal thinking. Any legislative initiative needs to consider both the benefits and the problematic aspects of gene editing, from a broader societal and value-based perspective. This paper stems from an interdisciplinary research project seeking to identify and discuss some of the most pressing legal implications of gene-editing technology and how to address these. While the questions raised by gene editing are global, laws and regulations are to a great extent bound by national borders. This paper presents a European perspective, written for a global audience, and intends to contribute to the global debate. The analysis will include brief references to corresponding USA rules in order to place these European debates in the broader international context. Our legal analysis incorporates interdisciplinary contributes concerning the scientific state of the art, philosophical thinking regarding the precautionary principle and dual-use issues as well as the importance of communication, social perception, and public debate. Focusing mainly in the main regulatory and patent law issues, we will argue that (a) general moratoriums and blank prohibitions

do a disservice to science and innovation; (b) it is crucial to carefully consider a complex body of international and European fundamental rights norms applicable to gene editing; (c) these require further developments grounded in consistent and coherent implementation and interpretation; (d) legal development should follow a critical contextual approach capable of integrating interdisciplinary contributions and broad multilevel societal dialog.

<https://academic.oup.com/jlb/article/5/1/35/4816224>

16) Østerberg J.T. et al. (2017). Accelerating the domestication of new crops: feasibility and approaches. *Trends in Plant Science*, 22(5): 373-384.

Abstract: The domestication of new crops would promote agricultural diversity and could provide a solution to many of the problems associated with intensive agriculture. We suggest here that genome editing can be used as a new tool by breeders to accelerate the domestication of semi-domesticated or even wild plants, building a more varied foundation for the sustainable provision of food and fodder in the future. We examine the feasibility of such plants from biological, social, ethical, economic, and legal perspectives.

[https://www.cell.com/trends/plant-science/fulltext/S1360-1385\(17\)30015-8](https://www.cell.com/trends/plant-science/fulltext/S1360-1385(17)30015-8)

17) Pacifico D. et Paris R. (2016). Effect of organic potato farming on human and environmental health and benefits from new plant breeding techniques. Is it only a matter of public acceptance? *Sustainability (Switzerland)*, 8(10): 1054, 17 pp.

Abstract: Organic farming practices are commonly thought to reduce the environmental impact of agriculture and to preserve the naturalness of the products. Herein, we report the effect of crop management practices on nutritional and toxicological value of potato tubers. Comparative studies are often controversial and the results are dependent on genotype and methodological approach. Targeted analysis and "omics" strategies are discussed, pointing at the nutritional aspects and the corresponding biological and molecular processes involved. Organic farming supporters still do not accept the use of genetic modification to produce new varieties suited for organic agriculture and crop improvement by genetic engineering still sparks hot debate among various scientific and social factions whose major concern is the possible existence of unintended effects both on human and world health. In this context, the advent of "new plant breeding techniques" has reignited the discussion on genetic engineering and on the compatibility of the new technologies with an eco-friendly agriculture. Could cisgenic and genome-edited potatoes be new good options for organic agriculture? We discuss how these approaches can be used to address food security challenges and to overcome specific problems based on the biological characteristics of potato tubers, producing new varieties that can improve farmers' profit with a lower impact on public opinion. However, political, ethical, and social fears will probably persist much longer, mainly in Italy, historically a fiercely anti-GM country with a European leadership in organic food production and export.

<https://www.mdpi.com/2071-1050/8/10/1054>

18) Tagliabue G. et Ammann K. (2018). Some basis for a renewed regulation of agri-food biotechnology in the EU. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 31(1): 39-53.

Abstract: A radical reform of the agri-food biotech regulation in the EU is considered in many quarters (mostly by academia and industry) as a pressing necessity. Indeed, two important decisions (by the

European Court of Justice and by the Commission) on the legal status of the so-called New Breeding Techniques are expected shortly. In order to clarify some basic aspects of the complex scenario, after a brief introduction regarding the “GMO” fallacy, we offer our point of view on the following facets: (1) A faulty approach is frequent in the discussion of the agri-food regulation; (2) NBTs, genome editing may lead to the disappearance of the “GMO” meme; (3) Beyond health and safety issues: socio-economic considerations; (4) Sustainability: the comprehensive, meaningful starting point of a positive reform; (5) The theoretical and legal basis for the reform are already contained in the EU’s general guidelines to legislation.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10806-018-9708-9>

19) Zetterberg C. et Edvardsson Björnberg K. (2017). Time for a new EU regulatory framework for GM Crops? *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 30(3): 325-347.

Abstract: In recent years, the EU legislation on genetically modified (GM) crops has come under severe criticism. Among the arguments are that the present legislation is inconsistent, disproportionate, obsolete from a scientific point of view, and vague in terms of its scope. In this paper, the EU GM legislation (mainly the "Release Directive", 2001/18/EC) is analysed based on five proposed criteria: legal certainty, non-discrimination, proportionality, scientific adaptability, and inclusion of non-safety considerations. It is argued that the European regulatory framework does not at present satisfy the criteria of legal certainty, non-discrimination, and scientific adaptability. Two ways of reforming the present legislation toward greater accommodation of the values expressed through the proposed criteria are briefly introduced and discussed.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10806-017-9664-9>