

ENJEUX BIOTECHNOLOGIQUES (NOUVELLES TECHNIQUES GÉNOMIQUES) : VERS UNE ÉVOLUTION DE LA RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE ?

BIOTECH (NEW GENOMIC TECHNIQUES) CHALLENGES: TOWARDS AN EVOLUTION OF EUROPEAN REGULATION?

Par Catherine REGNAULT-ROGER

(Communication le 26 janvier 2023, manuscrit accepté le 12 avril 2023)

RÉSUMÉ

La réglementation appliquée aux nouvelles techniques génomiques d'édition du génome (dont CRISPR), constitue un point-clé pour définir quelle place chaque pays leur accorde pour développer des solutions innovantes en santé humaine, en santé et bien-être animal, ainsi qu'en santé végétale et pour faire face aux changements climatiques. Devant ces immenses perspectives et en raison des risques mieux maîtrisés par les techniques d'édition du génome, de très nombreux pays (USA, Japon, Argentine, Brésil, Australie etc.) ont décidé de restreindre, voire d'abandonner dans certains cas la réglementation appliquée à la majorité des produits d'édition du génome contrairement à l'Union européenne (UE) qui se retrouve isolée après l'arrêt de la Cour de Justice (CJUE) de 2018. Ce contexte a donné lieu à des débats tant politiques qu'académiques et la Commission européenne a lancé une initiative stratégique pour faire évoluer la réglementation appliquée à certains produits d'édition vis-à-vis des végétaux. Quels en sont les termes ? Sont donnés ici quelques éléments de compréhension des enjeux liés à cette question.

Mots clés : Nouvelles techniques génomiques, Réglementation, Cour Justice européenne (CJUE), Initiative européenne pour des applications végétales

ABSTRACT

The regulations applied to NGTs (New Genomic Techniques, particularly genome editing, e.g. CRISPR) constitute a key point that underlines the place each country wants to give them for developing innovative solutions in human health, animal health and welfare, as well as in plant health and also to confront climate change. Faced with these immense prospects as well as better assessed risks with genome editing, many countries (USA, Japan, Argentina, Brazil, Australia etc.) have decided to deregulate the majority of genome editing products. On contrary, the European Union (EU) after the judgment of the Court of Justice (CJEU) of 2018, indicated that GMO regulations must be applied, found itself isolated. This context has given rise to political and academic debates. Consequently, the European Commission decided to launch a strategic initiative for changing the regulations applied to some editing products for plants only. Some key elements of these issues are proposed here for a better understanding. **Key words:** New genomic techniques (NGT), Regulation, European Court of Justice (EUCJ), European Initiative for plant applications

Professeur des Universités émérite à l'Université de Pau et des Pays de l'Adour (E2S), Membre de l'Académie d'agriculture de France et de l'Académie nationale de Pharmacie. Courriel : catherine.regnault-roger@univ-pau.fr

Depuis 2012, les techniques d'édition du génome sont au cœur des biotechnologies de deuxième génération appelées NGT (*New Genomic Techniques*) par la Commission européenne. Elles sont l'objet de recherches intenses pour améliorer la santé tant humaine, animale que végétale. La réglementation qui leur est appliquée se révèle déterminante pour intégrer l'innovation biotechnologique dans le développement des pays.

Alors que de nombreux pays du continent américain et en Asie ont décidé d'assouplir leurs réglementations nationales, la Cour européenne de justice (CJUE) a jugé en 2018 que dans l'Union européenne (UE) tous les produits mis au point avec des NGT devaient être réglementés comme des OGM. Devant ce qui constitue une singularité parmi les pays industrialisés de l'hémisphère nord, la Commission européenne a ouvert le processus complexe d'une initiative européenne destinée à faire évoluer la réglementation de l'Union européenne (UE) pour certaines techniques d'édition du génome. Où en sommes-nous au printemps 2023 ?

UNE RÉFLEXION EUROPÉENNE POUR FAIRE ÉVOLUER LA RÉGLEMENTATION APPLIQUÉE AUX NGT

La Commission européenne a entamé en avril 2021 une procédure pour faire évoluer la réglementation européenne sur certaines des nouvelles techniques génomiques (*New genomic techniques* NGT) qui permettent la réécriture ou édition du génome (*genome editing*), c'est-à-dire des modifications génétiques ciblées et précises. Les NGT s'inscrivent dans l'évolution des techniques du génie génétique et constituent les techniques de la seconde génération. Elles sont appelées à remplacer la transgénèse très utilisée par les biotechnologies de première génération, celles du XX^e siècle, et dont les produits qui en sont issus sont réglementés comme OGM.

Cette réglementation européenne appliquée aux OGM est une réglementation très lourde. Mise en place dans différents pays qui pratiquaient la culture ou l'importation de produits transgéniques à un moment où les connaissances scientifiques sur les risques liés à la modification génétique des organismes étaient mal cernés, elle est particulièrement coûteuse en termes de dossiers d'homologation (nombreux essais préalables y compris des projections fictives de conditions extrêmes) et de suivis post-commercialisation. Seuls les grands consortiums internationaux (Corteva, ChemChina-Syngenta, Bayer) ont la surface financière suffisante pour les assumer.

Les recherches très actives menées avec des techniques NGT, notamment la technique CRISPR mise au point par Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna qui ont reçu le prix Nobel de Chimie en 2020 pour cette avancée scientifique, ouvrent des perspectives immenses en matière de santé humaine (thérapie génique, xéno greffes, vaccins, alicaments et aliments biofortifiés), de santé animale tant pour les maladies infectieuses que pour des maladies génétiques (tubercu-

lose bovine, Syndrome Dysgénésique Respiratoire du Porc (SDRP), peste porcine classique, syndrome périnatal de faiblesse du veau ou la maladie IARS (Isoleucyl-tRNA synthetase), désordre génétique des bovins Wagyu) mais aussi en matière de bien-être animal (vaches sans corne et amélioration de la thermogénèse de porcelets). Des améliorations variétales sont recherchées pour lutter contre les maladies et des ravageurs des cultures (riz, tomate, tabac, maïs, pommes de terre, soja) et pour augmenter les rendements agricoles, mais aussi pour faire face au réchauffement climatique avec des adaptations au déficit en eau et aux milieux halophiles (Regnault-Roger, 2022a).

LES PRODUITS DES NOUVELLES TECHNIQUES GÉNOMIQUES LARGEMENT DÉRÉGULÉS DANS DE NOMBREUX PAYS

C'est dans ce contexte que de nombreux pays du continent américain nord et sud, et de la zone Asie-Pacifique ont décidé d'assouplir leurs réglementations nationales pour dispenser de la réglementation OGM certains produits issus de NGT.

Cette dérégulation est d'autant plus nécessaire qu'il existe des produits obtenus par édition du génome qui ne peuvent être distingués d'organismes issus de mutation naturelle. Ce sont les produits qui résultent d'une coupure de l'ADN réparés naturellement sans ajout d'ADN étranger (on appelle cette modification SDN1, *Site Directed Nuclease* de type I) ou par SDN2 avec l'insertion d'un allèle homologue (qui a une origine évolutive commune). Les modifications SDN1 et SDN2 sont très courantes dans la nature et se produisent spontanément, donnant ainsi la biodiversité que nous connaissons. Faut-il dans ces conditions réglementer de manière différente ces produits non distinguables d'autres, naturels ou issus de sélection classique ?

Des États-Unis au Japon, en passant par les pays latino-américains du Cône-Sud (Argentine, Uruguay, Paraguay, Brésil), l'Australie, il a été décidé que les produits d'édition du génome SDN1 et SDN2 qui pouvaient aussi résulter de mutations spontanées ou de la mise en œuvre de croisements génétiques classiques, ne seraient pas soumises à la réglementation OGM en vigueur dans ces pays. Par conséquent, ils sont dérégulés. En revanche, les produits d'édition du génome issus de modification SDN3, c'est-à-dire comprenant l'insertion d'un ADN exogène double brin y seraient soumis. Ces dernières modifications génomiques s'apparentent en effet à la transgénèse bien que la technique SDN3 mette en œuvre un contrôle plus précis de site d'insertion du transgène et par conséquent avec moins de modifications « hors cibles » (*off target*). Dans ces pays, ce sont désormais les propriétés des produits finaux qui sont évalués indépendamment des techniques d'obtention.

On remarquera que le Canada applique depuis plus de vingt ans une approche réglementaire similaire pour les OGM. Tous les produits alimentaires nouveaux introduits sur le marché sont évalués en se basant sur les propriétés de ces nouveaux produits (*Novel Foods/Aliments nouveaux*) et non en se basant sur les méthodes d'obtention.

UN ARRÊT DE LA CJUE TRÈS CRITIQUE

Contrairement aux conclusions du 18 janvier 2018 de l'avocat général Bobek, la Cour européenne de justice (CJUE) a jugé dans son arrêt du 25 juillet 2018 que tous les produits obtenus par des techniques de modification génomique postérieures à la directive 2001/18, relèvent de cette directive et doivent être réglementés comme des OGM.

Cette position juridique ne repose pas sur des considérations scientifiques solides puisque la pierre angulaire de cet arrêt est de distinguer les techniques antérieures à 2001 (date de la directive) et celles qui sont postérieures, dans une appréciation qui relève d'une posture qu'on peut résumer ainsi : avant les modifications réalisées par génie génétique sont connues et la réglementation a pris en compte les risques, mais après 2001, c'est l'inconnu ! Cet arrêt de la CJUE isole l'Union européenne, puisque ses principaux partenaires commerciaux du secteur agro-alimentaire appliquent désormais une autre réglementation en matière de NGT.

Aussi de nombreuses réactions négatives d'organismes et personnalités européennes se sont très tôt manifestées. Le Groupe des conseillers scientifiques principaux auprès de la Commission européenne (ou SAM pour *Scientific Advice Mechanism*) a publié dès novembre 2018 une déclaration forte (Group of Chief Scientific Advisors, 2018) dans laquelle il est indiqué que la directive 2001/18 est « désormais inadaptée » et que compte-tenu de l'indétectabilité des certaines modifications génétiques réalisées par édition du génome, il faut évaluer les caractéristiques du produit final et non la méthode d'obtention. L'Office parlementaire français (OPECST) dans son rapport « Les nouvelles techniques de sélection végétale : avantages, limites, acceptabilité » de 2021 signé par la sénatrice Catherine Procaccia en principal auteur, parvient aux mêmes conclusions et propose que la directive soit révisée tous les cinq ans pour prendre en compte les avancées des techniques et le débat public, une disposition que l'Académie d'agriculture de France avait émise en 2020 en proposant un pas de temps de 7 ans pour éviter le décalage entre science et droit. L'Union européenne des académies d'agriculture (UEAA) a aussi demandé une modification de la directive 2001/18. De nombreuses personnalités politiques allemandes (notamment des députés verts) et françaises ne sont pas en reste et ont souligné tout l'intérêt de l'édition génétique dans la stratégie de développement durable en production végétale de l'Union européenne. Les ministres de l'Agriculture français, Julien Denormandie et Marc Fesneau, ont évoqué le rôle des NGT pour « reconquérir notre souveraineté alimentaire ». Frans Timmermans, vice-président de Commission européenne (CE) indique ainsi au Forum européen du 29 novembre 2021 intitulé « *New genomic techniques - the way forward for safe and sustainable innovation in the agri-food sector* » que « l'édition génétique faisait partie de la stratégie de développement durable du secteur agro-alimentaire » tandis que Stella Kyriakides, Commissaire européenne à la santé et sécurité alimentaire, y souligne le rôle des NGT pour avancer dans la réa-

lisation des objectifs du Pacte vert européen et de la stratégie « De la ferme à la fourchette (*Farm to Fork*) ».

UNE INITIATIVE STRATÉGIQUE EUROPÉENNE EN COURS

C'est dans ce contexte qu'une initiative stratégique de révision de la réglementation pour les nouvelles techniques génomiques a été enclenchée à l'invitation du Conseil européen. La procédure est complexe et comprend plusieurs étapes. La Commission européenne a chargé le laboratoire de recherche scientifique et technique de l'Union européenne (JRC, *Joint Research Center*) de dresser un état de l'art sur les NGT et de l'avancée des projets de R&D (Broothaerts *et al.* 2021 ; Parisi & Rodriguez-Cerzo, 2021). Celui-ci a remis deux rapports au printemps 2021, et la phase de l'analyse d'impact, ouverte au public, a été initiée en septembre-octobre 2021. Celle-ci a été la cible d'une campagne d'Eurodéputés du groupe parlementaire Les Verts/ALE (Alliance libre européenne) intitulée « Gardons les OGM hors de nos champs et de nos assiettes » accompagnée d'une cyberattaque qui inonda la consultation de 69 000 spams.

La manœuvre ayant été déjouée, les résultats de cette étape autorisèrent la poursuite du processus. L'étape suivante, une consultation publique intitulée « Législation applicable aux végétaux produits à l'aide de certaines nouvelles techniques génomiques » eut lieu entre avril et juillet 2022 et ses résultats ont été publiés en septembre 2022. Sur les 2 300 réponses validées, les quatre cinquièmes (80%) se prononcent en faveur de la révision de la réglementation européenne tandis que moins d'un cinquième (17%) appuie le maintien de la réglementation actuelle. Fort de ces résultats, le processus de révision de la réglementation ira à son terme et la Commission européenne proposera au Parlement européen une modification réglementaire dont elle précisera les termes au 2^{ème} trimestre 2023 (Regnault-Roger 2022b).

L'initiative stratégique européenne en cours se limite en fait aux modifications génomiques de produits végétaux destinés à l'alimentation humaine et animale qui résultent de mutagenèse ciblée ou de cisgénèse. Ces génomes génétiquement édités peuvent aussi être obtenus par mutation naturelle ou sélection classique. Ne sont pas concernés les micro-organismes et les animaux. Ne sont pas concernées non plus les techniques de modification génétique qui ne sont ni la cisgénèse ni les mutations ciblées. Ainsi, la Commission européenne a restreint le champ de la révision de la réglementation à venir.

DES POSITIONS ACADÉMIQUES

Dans un avis publié en 2020, antérieurement à la démarche européenne en cours, l'Académie d'agriculture de France avait publié un avis intitulé « Ré-écriture du génome, éthique et société » proposant de réviser la réglementation à appliquer à l'édition génomique (Académie d'agriculture de France, 2020). Des plus mesurés, il préconisait « un choix prudent et pragmatique en posant des bornes permettant de se limiter aux réécritures qui

préservent l'identité de l'espèce » ainsi que « la nécessité d'une autorisation préalable mais avec des dossiers mieux calibrés » en insistant sur « un suivi des autorisations limitées dans le temps et révocables, auxquelles il pourrait être mis fin sans irréversibilité ». Il indiquait par ailleurs que cette évolution réglementaire était possible dans le cadre de la législation actuelle au moyen de l'utilisation de l'article 7 de la directive 2001/18. A cet avis s'est adossé un point de vue de quinze académiciens s'inquiétant des distorsions de concurrence mondiales susceptibles de mettre en grande difficultés les producteurs européens alors que « pour aucun des OGM actuellement en service dans le monde, il n'existe à ce jour de raison sérieuse d'affirmer l'existence d'un danger particulier, que ce soit pour la santé humaine ou l'environnement dans son ensemble ». Ils réaffirmaient qu'« il serait absurde de prendre des précautions exagérées, sans rapport avec l'ampleur des risques potentiels, en regard des avantages qu'ils apportent » car ils constataient les techniques d'édition du génome étaient plus précises et réduisaient considérablement les effets indésirables observés avec les techniques de première génération (mutagenèse aléatoire et transgénèse) (Alabouvette *et al.* 2020).

Plus récemment en mars 2023, l'Académie des technologies s'est inscrit dans la même logique en se référant au principe de précaution inscrit dans la Constitution française. Son avis comprend des recommandations sur des modalités d'évaluation qui discriminent « les cas où les modifications réalisées sont similaires ou non à celles pouvant résulter de mutations spontanées ou induites » et prendraient en compte « de manière différenciée les variétés présentant une balance bénéfice/risque très favorable, avec des impacts positifs pour l'agriculteur, le consommateur ou l'environnement » (recommandation 2).

Cependant, il préconise aussi de mettre en place des dispositifs de biovigilance et de « sociovigilance » dans les zones, limitées au départ, dans lesquelles seraient cultivées les plantes

génétiqnement éditées. Au niveau juridique, la recommandation n°12 s'inscrit dans le cadre de la directive 2001/18, les NGT devant être réglementées soit par le biais de l'article 7 dans les « procédures différenciées », soit par « une nouvelle annexe propre aux NGT » (Académie des technologies, 2023). Cet avis se limite aux productions végétales, ce qui était l'objet de la saisine gouvernementale qui avait été adressée.

Cette décision d'exclure du champ de la révision réglementaire européenne le règne animal est contestée par l'Académie vétérinaire de France qui, publiquement, a souligné à plusieurs reprises que les recherches portant sur l'édition génique des animaux d'élevage contribueraient à améliorer non seulement la santé animale mais aussi le bien-être animal et surtout la prévention de maladies animales. Elle remarque que ces recherches sur animaux étant conduites en milieu très contrôlé, il est incompréhensible qu'elles ne puissent être encouragées par une réglementation appropriée (Académie vétérinaire de France, 2019 & 2021). Cette position est totalement partagée par l'Union européenne des Académies d'agriculture (UEAA, 2020) qui s'inquiète qu'en ces temps d'émergence de nouvelles zoonoses (variole du singe, Covid-19...), les travaux de recherche européens sur les animaux soient entravés par cette exclusion.

POUR UNE POSITION FRANÇAISE ÉCLAIRÉE

Il conviendrait donc que la position française qui va s'exprimer à Bruxelles dans le débat en cours, prenne en compte que de nouveaux textes réglementaires européens spécifiques aux NGT sont nécessaires et qu'il faut considérer ces techniques dans l'éventail de leurs multiples applications agricoles qui ne se limitent pas aux seuls végétaux. Le secteur de l'élevage est aussi concerné. Elle se doit aussi de réaffirmer que le Pays des Lumières encourage sans restriction, les innovations scientifiques et technologiques dans lesquelles l'édition du génome s'inscrit pleinement pour le développement d'une agriculture durable qui concerne autant les productions végétales qu'animales.

BIBLIOGRAPHIE

- Académie d'agriculture de France. Avis sur la réécriture du génome, éthique et confiance. 2020. Disponible à <https://www.academie-agriculture.fr/publications/publications-academie/avis/avis-reecriture-du-genome-ethique-et-confiance> (consulté le 7.03.23)
- Académie des technologies. Avis sur les nouvelles technologies génomiques appliquées aux plantes. 2023. Disponible à <https://www.academie-technologies.fr/publications/avis-sur-les-nouvelles-technologies-genomiques-appliquees-aux-plantes/> (consulté le 7.03.23)
- Académie vétérinaire de France. Avis relatif à la production de modifications ciblées dans le génome des animaux domestiques. 2019. Disponible à https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/Publication/PrisesPosition/AVF_2019-06-21_AnimalGenetiquementModifie_Avis_V6.5-finale.pdf (consulté le 7.03.23)
- Académie vétérinaire de France. Lettre de Monsieur le Président de l'Académie Vétérinaire de France à Madame la Présidente de la Commission de l'Union Européenne, Madame Ursula von der Leyen. 2021. Disponible à <https://academie-veterinaire-defrance.org/actualites/lettre-a-madame-presidente-de-la-commission-de-lunion-europeenne-importance-strategique-pour-lunion-europeenne-de-la-recherche-sur-ledition-genomique-pour-lutter-contre-les-panzooties-de-maladies-infectieuses-chez-les-animaux-de-production> (consulté le 7.03.23)
- Alabouvette C, Bastié JP, Boussard JM, Grammont A, Gueguen L, Guyonnet JP *et al.* Réécriture du génome, éthique et confiance : Les biotechnologies, outils nécessaires et incontournables de notre futur. 2020. Disponible à <https://www.academie-agriculture.fr/publications/publications>

-academie/points-de-vue/reecriture-du-genome-ethique-et-confiance-les (consulté le 7.03.23)

- Broothaerts W, Jacchia S, Angers A, Petrillo M, Querci M, Savini C, Van den Eede G, Emons H. New Genomic Techniques: State-of-the-Art Review, Publications Office of the European Union, Luxembourg. 2021. Disponible à <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC121847> (Consulté le 4.05.23)

- Group of Chief Scientific Advisors. A Scientific Perspective on the Regulatory Status of Products Derived from Gene Editing and the Implications for the GMO Directive Statement by the Group of Chief Scientific Advisors (2018) & Déclaration du Groupe des Conseillers scientifiques principaux

(2019). Disponible à https://research-and-innovation.ec.europa.eu/knowledge-publications-tools-and-data/publications/all-publications/scientific-perspective-regulatory-status-products-derived-gene-editing-and-implications-gmo_en (consulté le 7.03.23)

- Parisi C, Rodríguez-Cerezo E. Current and future market applications of new genomic techniques, Publications Office of the European Union, Luxembourg. 2021. Disponible à <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC123830> (Consulté le 4.05.23)

- Regnault-Roger C. Enjeux biotechnologiques, des OGM à l'édition du génome, Presses des Mines, Paris, 2022a.

- Regnault-Roger C. Nouvelles biotechnologies (NGT) : Enjeux réglementaires

et souveraineté agro-alimentaire, Institut Sapiens. 2022b. Disponible à <https://academie-veterinaire-defrance.org/nouvelles-biotechnologies-ngt-enjeux-reglementaires-et-souverainete-agro-alimentaire-une-nouvelle-publication-de-catherine-regnault-roger-institut-sapiens> (consulté le 7.03.23)

- Union of European Academies of Agriculture (UEAA). Recommendations for an EU regulation frame concerning Genome Editing Research and Development for Crop Plants and Farm Animals. 2022. Disponible à <https://ueaa.info/2022/01/03/the-ueaa-recommendations-for-an-eu-regulation-frame-concerning-genome-editing-research-and-development-for-crop-plants-and-farm-animals/> (consulté le 7.03.23)