

« *Enjeux de la réglementation européenne appliquées aux nouvelles biotechnologies* »

Catherine Regnault-Roger

Professeur des Universités émérite à l'UPPA

Membre correspondant Académie nationale de Pharmacie

Membre de l'Académie d'Agriculture de France

[Catherine Regnault-Roger@univ-pau.fr](mailto:Catherine.Regnault-Roger@univ-pau.fr)

Question d'actualité – Libre opinion



La perception des biotechnologies

De l'enthousiasme et intérêt à la méfiance et l'inquiétude



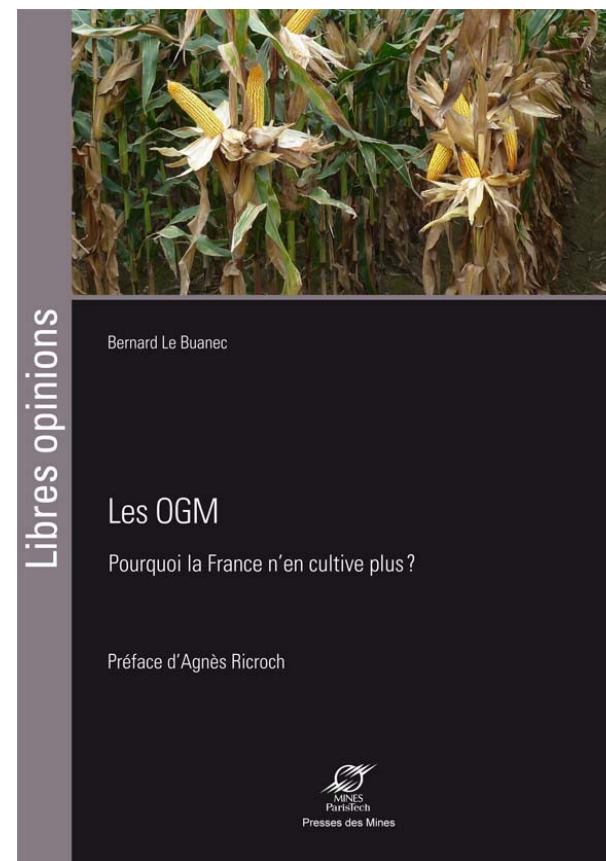
⇒ Si l'utilisation d'OGM à des fins thérapeutiques est largement acceptée dans l'opinion publique des pays européens, il n'en est pas de même pour les usages agricoles.

Un refus sociétal orchestré

Une **Success story** dans les années 1980: création de centres de recherche privés (ex: BIOCEM- Limagrain) ou publics (Institut Jean-Pierre Bourgin-INRA)

Suivie d'un faisceau d'oppositions sur fond d'idéologie et de politique:

- campagnes environmentalistes:
exactions + laxisme judiciaire
- Positionnement marketing de la Grande distribution contre les OGM (Carrefour)
- Accords politiques électoralistes (Grenelle de l'environnement 2007)
- Ambiguïté de la recherche publique (INRA),
- rejet de syndicats agricoles (Coordination Rurale, Conf. Paysanne)
- désinformation médiatique récurrente



Evaluation des risques des OGM et réglementations : quelques repères

Evaluation des risques

- ❖ Interrogation des chercheurs : **1975 Asilomar** (CA-SA) : International Congress on Recombinant DNA Molecules
- ❖ Commission pour évaluer les risques potentiels des OGM en milieu ouvert:
1986 : Commission de Génie Biomoléculaire, CGB (France)

Réglementations

- ❖ **USA 1986** : Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology (USA) : Principe de l' «équivalence en substance ».
- ❖ **En Europe 1989-2015**: un corpus réglementaire pour les OGM reposant sur 4 directives et 2 règlements:
 - Directives européennes 89/ 219/CEE et 90/220/CEE
 - Directive 2001/18/CE
 - Règlements 1829/2003 et 1830/2003
 - Directive (UE) 2015/412

Un carcan redoutable pour brider le développement des OGM dans l'UE

La Directive 2001/18/CE

- **renforcer les dispositions de la directive 90/220** qui a défini **les OGM**, issus de certaines techniques qui seront soumis à une réglementation et en **excluant de son champ la mutagenèse**
- en se fondant sur le **principe de précaution** pour l'évaluation et gestion des risques liés aux OGM dans l'environnement
 - Pour être autorisés dans l'UE, les OGM ne doivent pas avoir des effets négatifs sur la santé humaine, la santé animale ou l'environnement.
 - Un état-membre peut évoquer une clause de sauvegarde pour interdire un OGM sur son territoire pour des raisons de sécurité sanitaire ou environnementale.

Un dossier technique comprend notamment:

- *plan d'évaluation des risques* pour l'environnement (exposition, persistance, envahissement, effets éventuels « non intentionnels » sur les organismes cibles et non cibles)
- Un *plan de surveillance post-commercialisation*

Plan de surveillance post-commercialisation

- **Surveillance spécifique** pour des effets non avérés mais prévisibles (ex: phénomènes de résistance)
- **Surveillance générale** (« *non hypothesis driven* »).
Recherche d'éventuels effets non intentionnels non connus sur des populations non cibles non identifiées comme cibles potentielles sur la durée de l'autorisation (10 ans), rapports annuels



European Food Safety Authority

EFSA Journal 2011;9(8):2316

SCIENTIFIC OPINION

Guidance on the Post-Market Environmental Monitoring (PMEM) of genetically modified plants¹

EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO)^{2,3,4}

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

Lignes directrices de l'EFSA de 2011 rajoute dans les dossiers de demande d'autorisation des scénarios de risques

A ce jour, aucun incident rapporté pour la culture du maïs Bt MON 810, seul OGM cultivé en Europe (depuis plus 10 ans en Espagne) mais cette surveillance coûte très cher....

La Directive (UE) 2015/412

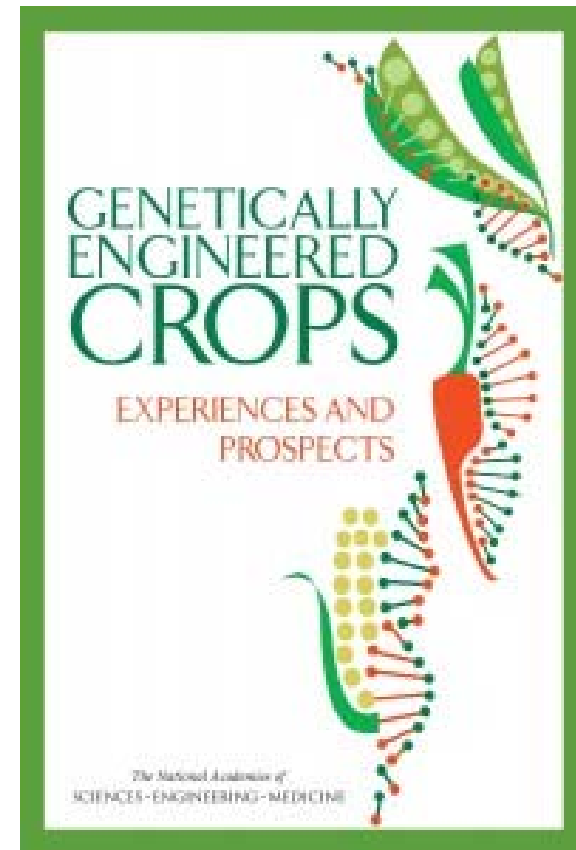
- Le « deal »: **nucléaire contre OGM** (2007) ⇒ La France avance la clause de sauvegarde ou mesure d'urgence pour interdire la culture des maïs Bt en 2008, 2010, 2012, 2014.
- Refus de valider les argumentaires scientifiques français par l'EFSA et la Cour européenne de Justice suivie par le Conseil d'Etat (France);
- La **petite Loi** n°2014-567 du 2 juin 2014 interdisant la mise en culture des maïs GM en France.... Loi qui contrevient la réglementation européenne
- **Modification de la réglementation européenne** (Directive 2015/412): les Etats-membres peuvent interdire la culture sur leur territoire national d'une PGM qui aurait pourtant reçu une autorisation au niveau européen en évoquant des **raisons socio-économiques**:
 - aménagement du territoire ou politique agricole,
 - acceptabilité sociétale et trouble à l'ordre public etc.



⇒ Depuis il n'existe plus de Plantes OGM cultivées en France

Interdiction des PGM cultivées en France, et pourtant...

- 3 académies américaines **National Academies of Sciences-Engineering-Medicine** publient en **avril 2016** un rapport analysant plus de **-1000 publications scientifiques** sur les cultures produites par génie génétique.
 - **recul de 20 ans**
 - la culture des PGM dans le respect des bonnes pratiques agricoles ne présente **pas plus de toxicité et d'écotoxicité** que celle des plantes conventionnelles ;
 - au contraire, elle s'accompagne d'**améliorations** des itinéraires phytopharmaceutiques et de la biodiversité ou encore de la qualité sanitaire des récoltes (ex: mycotoxines) .



Une nouvelle bataille juridique: quel statut pour les plantes issues de la mutagenèse ?

- Les associations environnementalistes, faute d'OGM, se focalisent sur les améliorations variétales obtenues par **mutagenèse** qualifiées d'«**OGM cachés**» ⇒ des actions d'arrachages de tournesol « mutagénique »
- Elles contestent la Directive 2001/18 transposée dans le droit français (article D.531-2 du code de l'environnement) qui exempt de réglementation les produits de la mutagenèse.
- Saisi, le **Conseil d'Etat** renvoie en octobre 2016 à la **Cour européenne de justice** pour statuer si les plantes mutées relèvent de la réglementation européenne des OGM.
- Avis attendu pour **premier trimestre 2018**



Une nouvelle bataille juridique: quel statut pour les plantes issues des nouvelles biotechnologies ?

- Au-delà des variétés tolérantes aux herbicides (VHT), ce sont les produits obtenus par les **nouvelles techniques d'édition du génome** qui sont visés



Certaines de ces techniques, bien que récentes, sont déjà dépassées:

- ✓ **Méganucléases** (aujourd'hui dépassée, **50 000 €/intervention**)
- ✓ **Zinc finger nucléase (ZNF)** :décrites1996- essai animal 2002- chez homme 2009; (**5000€/ intervention**)
- ✓ **TALE Nucléase (TALEN)**: découverte 2009; essai animal homme 2011 (**1000€/intervention**)
 - *elles reposent sur une ingénierie complexe des protéines*
 - *leur coût en baisse mais est-ce suffisant ?*

CRISPR/Cas 9 = une rupture technologique

Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats

Publiée dans Science 2012

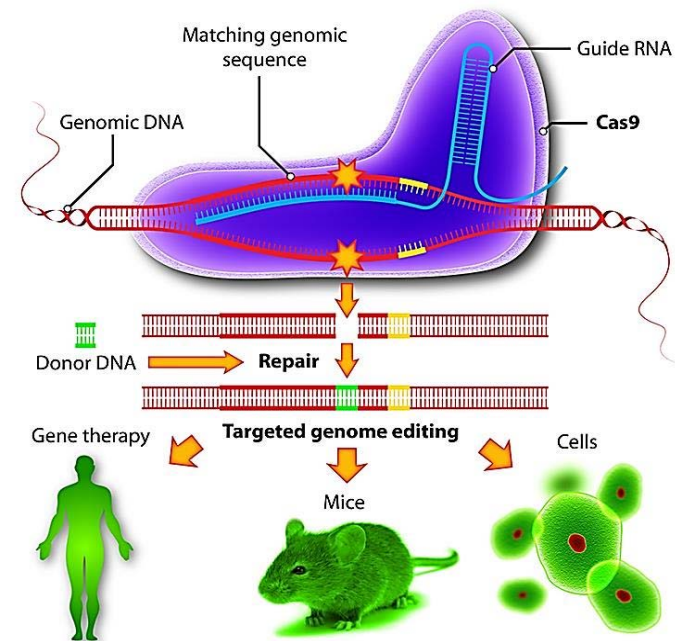
essai poisson zèbre et cellules
humaines dès 2013



Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, co-inventrices de la technique d'édition génomique, ont étudié le système de défense des bactéries contre les phages.

Un ARN guide associé à une protéine (Cas9) synthétisée par la bactérie permet de cliver l'ADN à un endroit précis (coupure double brin) ⇒ modification du gène

MUTATION CIBLEE



<http://igtrcn.org/the-road-ahead-for-using-gene-drive-systems/>

CRISPR/Cas 9 = une rupture technologique

Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats

Publiée dans Science 2012

MUTATION CIBLEE

En l'absence d'utilisation d'un transgène, ou d'une traçabilité « papier », il est impossible de distinguer si l'organisme modifié par cette technique résulte d'une manipulation de laboratoire ou a été découvert fortuitement dans la nature.

Technique:

- Facile à mettre en œuvre, gain de temps
- Plus précise que mutation induite (irradiation, chimique) ⇒ sélection allégée
- moins chère que les autres techniques (**10€/intervention**) mais nécessite un environnement de labo hightech et un personnel expérimenté: ce n'est pas de la « biologie de garage ». Brevets déposés et licences nécessaires.
- Nombreuses applications (plantes, animaux, homme)

Cf colloque éthique Académie des Sciences 21/02/2017

Conclusion : CRISPR/Cas9 quelle réglementation européenne ?

Si on applique la réglementation OGM aux produits issus de CRISPR/Cas 9:
quelles seront les conséquences pour les biotechnologies végétales en France et dans l'UE dans le contexte de la mondialisation (compétition et concurrence) ?

Avis sur la réglementation des mutagénèses ciblées en amélioration des plantes



Juillet 2016



Soulignent leur grand intérêt pour l'amélioration des plantes:

- **accélération** l'obtention de variétés d'intérêt
- augmentation de la **diversité génétique** variétale
- réduction des **coûts**

Merci pour votre attention

appellent les Pouvoirs publics
-à laisser se développer les expérimentations en cours, y compris les expérimentations au champ
- à en utiliser les résultats pour préparer un **cadre réglementaire** qui intègre à la fois la **biovigilance** et les **avancées techniques**.