

Paris, le 18 janvier 2019

NOTE DES AUTORITÉS FRANÇAISES À LA COMMISSION EUROPÉENNE

DG SANTE

Unité E3

Objet : contribution des autorités françaises à la suite de l'arrêt CJUE du 25/07/2018 dans l'affaire C528/16, en complément de la note du 17/10/2018

Par courrier électronique du 18 décembre 2018 et suite aux réunions du Comité réglementaire de la directive 2001/18/CE du 18 octobre 2018 et du CPVADAAA OGM du 3 décembre 2018, la Commission européenne a invité les États membres à compléter les informations déjà fournies sur différentes questions liées à la mise en œuvre de l'arrêt de la Cour de Justice de l'UE (CJUE) du 25 juillet 2018 sur la mutagénèse.

En complément de leur note du 17 octobre 2018, les autorités françaises souhaitent faire part des informations suivantes à la Commission.

1- Information sur les ressources nécessaires à la mise en œuvre des méthodes de détection pour les produits issus des nouvelles techniques de mutagénèse

Des précisions sont apportées ci-dessous concernant les moyens nécessaires à la mise en œuvre de méthodes de détection en routine, sur la base du rapport 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, déjà transmis à la Commission.

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, l'ANSES n'identifie aucune technique permettant la détection de mutations. Les méthodes reposant sur le

séquençage de génomes complets pourraient permettre de détecter des séquences exogènes inconnues mais pas les mutations et à condition de connaître de manière exhaustive les génomes et leur variabilité naturelle au sein des espèces concernées, alors que l'on n'approche aujourd'hui ceux-ci que de manière très partielle et incomplète car on ne réalise souvent que le séquençage d'un « génome de référence » d'un seul individu pour une espèce donnée. 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. 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 importants (coût d'un séquenceur : 250 000 à 650 000 €). De plus, cette approche nécessite une technicité et des compétences en bio-informatique qui ne sont pas présentes dans tous les LNR français. Cette approche fait actuellement l'objet de recherches exploratoires à l'ANSES pour la détection de séquences exogènes (doctorat en cours 2016-2019). Elle nécessite encore d'importants travaux de recherche et de mise au point avant qu'une utilisation ne puisse être envisagée dans le cadre de contrôles officiels.

2- Information liée à l'inscription des variétés au catalogue

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.

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). Cette action comprend :

- l'élaboration d'une typologie des modes de production et de reproduction des variétés ;
- l'évolution en conséquence du questionnaire technique de demande d'inscription au catalogue français.

L'élaboration d'une typologie des modes de production et de reproduction des variétés est actuellement en cours au sein du Comité technique permanent de la sélection (CTPS).

3- Information relative aux produits susceptibles d'être commercialisés dans les pays tiers et aux brevets sur ces produits

Les informations relatives aux produits susceptibles d'être commercialisés ont été recherchées à partir de trois principales sources : les pays dont les procédures réglementaires permettent d'identifier certains de ces produits, des recherches à partir des principales entreprises connues pour travailler avec les techniques concernées, et des recherches à partir des informations disponibles sur les produits brevetés.

Toutefois, aucune de ces méthodes ne permet de repérer « au fil de l'eau » les produits susceptibles d'entrer sur le marché. Ce type d'analyse serait donc à renouveler régulièrement.

a) Produits susceptibles d'être commercialisés dans les pays tiers développés par les entreprises connues dans le domaine des biotechnologies

Au moins un produit issu d'une nouvelle technique de mutagenèse semble être en cours de mise sur le marché aux États-Unis et d'autres sont en développement.

En effet, l'entreprise Calyxt indique sur son site internet (<http://www.calyxt.com/>) qu'un soja à haute teneur en acide oléique aurait été cultivé aux États-Unis en 2018 sur 17 000 acres (6 800 ha) par 78

agriculteurs sous contrat et que des surfaces supérieures sont attendues pour 2019. L'huile issue de ce soja pourrait être commercialisée dès fin 2018-début 2019.

L'entreprise fait par ailleurs état de 18 autres produits en cours de développement à des stades divers. Certains feraient l'objet d'essais au champ.

Le soja à haute teneur en acide oléique, ainsi que 6 autres produits de l'entreprise, ont fait l'objet d'une confirmation par les autorités américaines du statut non réglementé dans le cadre de la procédure « *Am I regulated ?* ».

L'entreprise Celectis (dont Calyxt est une filiale) a déposé plusieurs brevets sur des plantes issues de mutagenèse dirigée qui pourraient correspondre à celles en cours de mise sur le marché ou de développement (voir références en annexe).

Au Canada, le colza CLB-1 tolérant à des herbicides, obtenu par mutagenèse dirigée par BASF, a été autorisé en 2014 dans le cadre de la procédure d'autorisation pour les végétaux à caractère nouveau. Il n'y a toutefois pas de variété enregistrée au Canada pour ce produit.

<http://inspection.gc.ca/active/netapp/plantnoveltraitpnt-vegecarnouvcn/pntvcnf.aspx#table-heading>

Un brevet déposé par BASF semble correspondre à ce produit (voir référence en annexe).

L'entreprise DuPont Pioneer aurait également développé un maïs waxy par Crispr-Cas9 et pourrait le commercialiser d'ici 2021. Le statut non-réglémenté aux États-Unis a été confirmé par l'USDA.

<https://www.pioneer.com/home/site/us/agronomy/library/crispr-cas/>

b) Pays-tiers susceptibles de disposer d'informations précises sur les produits en cours de mise sur le marché ou de développement

Comme indiqué dans la note des autorités françaises du 17 octobre 2018, plusieurs pays tiers procèdent à un examen au cas par cas des produits issus de nouvelles techniques de modification génétique afin de déterminer s'ils sont soumis ou non à la réglementation sur les OGM. Ces pays sont donc susceptibles de disposer d'informations précises sur les produits en cours de mise sur le marché et sur les modifications du génome effectuées. Il s'agit notamment des pays suivants :

- les États-Unis : la procédure « *Am I regulated ?* » permet de demander sur une base volontaire une clarification du statut du produit.

https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/am-i-regulated/regulated_article_letters_of_inquiry/regulated_article_letters_of_inquiry

- le Canada : les végétaux à caractère nouveau font l'objet d'une procédure d'autorisation avec un examen au cas par cas. Ainsi, les végétaux tolérants à des herbicides sont soumis à cette procédure quel que soit leur mode d'obtention.

<http://inspection.gc.ca/vegetaux/vegetaux-a-caracteres-nouveaux/fra/1300137887237/1300137939635>

- l'Argentine : une résolution n°173/2015 prévoit l'examen au cas par cas des produits issus de nouvelles techniques et des critères pour déterminer s'ils sont soumis ou non à la réglementation sur les OGM. Lors de la conférence de l'OCDE sur l'édition du génome des 25-27 juin 2018, l'Argentine a indiqué dans sa présentation qu'il y avait eu plusieurs décisions prises dans le cadre de cette procédure pour des produits issus de nouvelles techniques entre 2016 et 2018.

- le Brésil : la résolution normative n°16 du 15 janvier 2018 établit des critères pour déterminer si les produits relèvent ou non de la réglementation sur les OGM.

http://ctnbio.mcti.gov.br/en/resolucoes-normativas/-/asset_publisher/OgW431Rs9dQ6/content/resolucao-n%C2%BA-21-de-15-de-junho-de-2018?redirect=http%3A%2F%2Fctnbio.mcti.gov.br%2Fen%2Fresolucoes-normativas%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_OgW431Rs9dQ6%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-2%26p_p_col_count%3D3

- le Chili : une procédure d'examen au cas par cas est également prévue pour les produits issus des nouvelles techniques.

<http://www.sag.cl/ambitos-de-accion/aplicabilidad-de-resolucion-ndeg-15232001-en-material-de-propagacion-desarrollado-por-nuevas-tecnicas-de-fitomejoramiento>

c) Informations disponibles sur les produits brevetés

Les bases de données de brevets permettent difficilement d'extraire de manière systématique les plantes ou animaux dont l'obtention résulte de la mise en œuvre d'une nouvelle mutagenèse. Toutefois, quelques exemples ont pu être identifiés à partir de la base de brevets de l'OMPI (Organisation mondiale de la propriété intellectuelle) et figurent en annexe.

Par ailleurs, lors de la réunion du groupe d'experts sur la politique de propriété industrielle (GIPP) du 28 septembre 2018, l'OEB (Office européen des brevets) a indiqué avoir observé une baisse du nombre de dépôts de brevets pour les plantes transgéniques, et reçu environ 150 dépôts pour des plantes non transgéniques, de 2017 à 2018 (voie européenne et PCT). La part de ces plantes non transgéniques obtenues au moyen de nouvelles techniques de mutagenèse n'est toutefois pas précisée. Un rapport complet de la pratique de l'OEB en matière de brevets biotechnologiques a été annoncé.

À l'occasion de l'élaboration de ce rapport, il pourrait être demandé à l'OEB d'identifier les dépôts de brevets concernant des plantes, animaux ou micro-organismes issus de nouvelles techniques de mutagenèse.

4- Information sur les recherches conduites en France sur les NBT

Un grand projet de recherche sur les techniques d'édition du génome coordonné par l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) est actuellement en cours (GENIUS, 2012-2019, 21,3 millions €). Le projet vise à développer de nouveaux outils dans le domaine des biotechnologies, qui pourront servir à la fois à la recherche et à l'amélioration des plantes dans le but d'une agriculture productive et durable. Il se limite à la preuve de concept en conditions confinées. Le projet porte sur différentes espèces (riz, blé, maïs, tomate, pomme de terre, colza, peuplier, pommier et rosier). Il porte principalement sur la modification de caractéristiques liées à la culture, telles que la résistance aux virus et aux champignons, la période de floraison, l'architecture des plantes, la tolérance à la salinité et la reproduction des plantes, mais aussi sur des caractéristiques d'amélioration de la qualité des produits agricoles pour des usages industriels. Les cas étudiés sont par exemple la tomate résistante aux virus, le pommier à floraison précoce ou la pomme de terre à faible teneur en amylose.

<https://www6.inra.fr/genius-project/>

Par ailleurs, l'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. Cette stratégie 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.

<http://institut.inra.fr/Recherches-resultats/Strategie/Toutes-les-actualites/Strategie-de-l-Inra-en-matiere-d-utilisation-des-technologies-d-edition-du-genome-vegetal>

De manière plus globale, 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.

En ce qui concerne le domaine de la santé, 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>

Les essais cliniques ont jusqu'à présent été conduits de manière confinée.

Les autorités françaises se tiennent à la disposition de la commission pour tout renseignement complémentaire.

ANNEXE :

Exemples de brevets relatifs à des plantes issues des nouvelles techniques de mutagenèse susceptibles d'être commercialisées prochainement

Source : base de données de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle

- Brevets déposés par Collectis :

(EP2966983) MODIFICATION DE LA COMPOSITION EN LIPIDES DU SOJA PAR DÉSACTIVATION CIBLÉE DES GÈNES FAD2-1A/1B

<https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=EP154340811>

(WO2017134601) MODIFICATION DE LA COMPOSITION D'HUILE DE SOJA PAR INVALIDATION CIBLÉE DES GÈNES FAD3A/B/C

<https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=WO2017134601>

(WO2018198049) LUZERNE PRÉSENTANT UNE COMPOSITION À TENEUR RÉDUITE EN LIGNINE

<https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=WO2018198049>

(WO2014096972) POMMES DE TERRE À GOÛT SUCRÉ INDUIT PAR LE FROID RÉDUIT

<https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=WO2014096972>

(WO2018035456) POMMES DE TERRE RÉSISTANTES AUX TACHES NOIRES PRÉSENTANT UNE ACTIVITÉ DE POLYPHÉNOL OXYDASE SPÉCIFIQUE AUX TUBERCULES RÉDUITE

<https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=WO2018035456>

(WO2015193858) POMMES DE TERRE À TENEUR RÉDUITE EN ENZYME GBSS

<https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=WO2015193858>

(US20160138040) BRASSICA MODIFIÉE POUR CONFÉRER UNE TOLÉRANCE AUX HERBICIDES

<https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=US173532596&tab=NATIONALBIBLIO&maxRec=1000>

- Brevet déposé par BASF :

(WO2010037061) MUTANTS AHAS RÉSISTANTS À L'HERBICIDE ET PROCÉDÉS D'UTILISATION ASSOCIÉS

<https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=WO2010037061>