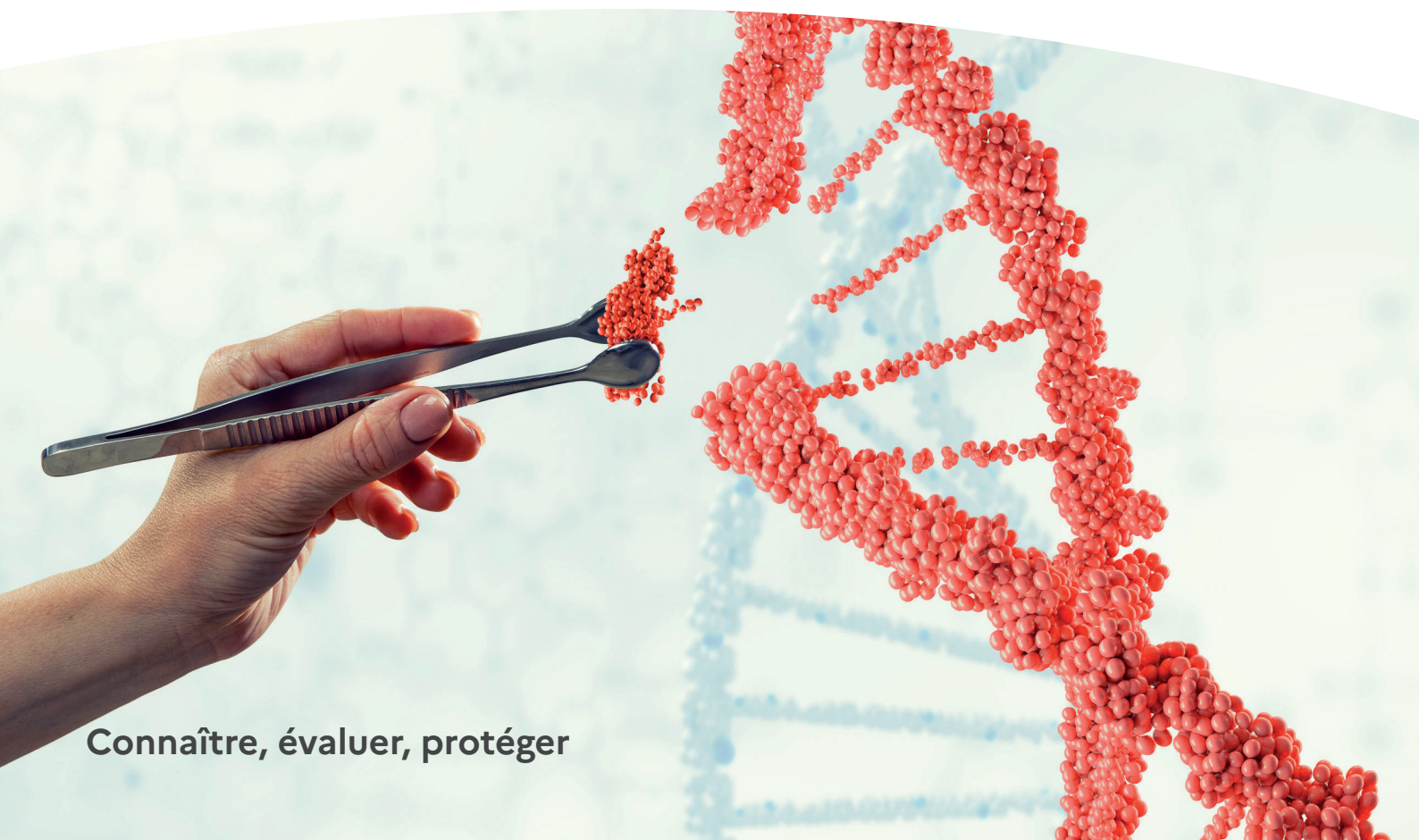


Risques et enjeux socio-économiques liés aux plantes NTG

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2024



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 janvier 2024

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire** **de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

**relatif aux méthodes d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux
et des enjeux socio-économiques associés aux plantes obtenues au moyen de
certaines nouvelles techniques génomiques (NTG)**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 28 janvier 2021 par la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et la Direction générale de l'alimentation (DGA) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'avis relatif aux travaux de fond sur les méthodes d'évaluation des risques liés à l'utilisation des OGM en alimentation animale et humaine ». Suite à la reprise par l'Anses de certaines missions du Haut conseil des biotechnologies (HCB) depuis le 1^{er} janvier 2022, le contrat d'expertise entre l'agence et ses ministères commanditaires (mai 2022) précise que le champ de cette saisine a été élargi aux aspects environnementaux et socio-économiques.

Ces travaux d'expertise collective sont réalisés dans le périmètre des missions de l'Anses sur les biotechnologies, incluant l'évaluation des risques pour l'environnement et la santé publique de l'ensemble des utilisations de biotechnologies en milieu ouvert, et leurs impacts socio-économiques. Cet avis et le rapport d'expertise associé visent à éclairer les demandeurs ainsi que les parties prenantes sur ce périmètre qui couvre une partie des enjeux liés à l'utilisation des plantes obtenues par certaines NTG et leurs produits dérivés. Les autres instances ayant repris les missions du HCB, à savoir le Conseil économique, social et environnemental (CESE) et le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), ont également été sollicitées sur les enjeux associés aux plantes NTG, dans leurs périmètres de mission correspondant respectivement aux questions sociétales et éthiques. Les analyses et conclusions de ces travaux d'expertise sont donc à mettre en perspective avec les avis des autres instances sollicitées.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les « *New Genomic Techniques* » (NGT), en français « Nouvelles techniques génomiques » (NTG), constituent un ensemble hétérogène de techniques de modification du génome, qui mettent en œuvre différents mécanismes (mutations, insertions/délétions, extinction de gènes, etc.). Certaines de ces techniques visent à modifier de façon précise et ciblée une séquence génétique (mutagenèse dirigée ou ciblée), offrant un champ d'application très large, notamment dans le domaine de la sélection variétale. En effet, ces NTG peuvent avoir, tout comme les autres techniques de modification génétique, un usage dans des domaines d'application variés au-delà des plantes. C'est par exemple le cas dans le domaine des médicaments (humains ou vétérinaires) où leur précision de ciblage peut apporter des progrès considérables à la thérapie génique.

Ces techniques de modification du génome, notamment celles basées sur le système CRISPR-Cas, se sont développées très rapidement, et des variétés végétales obtenues à l'aide de ces NTG sont d'ores et déjà disponibles sur le marché dans certains pays, notamment aux États-Unis et au Canada. Aucune plante obtenue par ces NTG n'est autorisée à ce jour sur le marché communautaire européen.

Suite à un recours de la Confédération paysanne et d'autres organisations auprès du Conseil d'État, qui saisira à son tour la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) dans le cadre de questions préjudicielles, l'arrêt de la CJUE du 25 juillet 2018 (affaire C-528/16) conclut que ne sont exclus du champ d'application de la directive 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement « que les organismes obtenus au moyen de techniques/méthodes de mutagenèse qui ont été traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps ». Il en résulte que les plantes obtenues par ces NTG ont vocation à s'inscrire dans le cadre réglementaire actuel s'appliquant aux organismes génétiquement modifiés (OGM), notamment en matière d'évaluation des risques.

La Commission européenne a rendu une étude concernant les NTG le 29 avril 2021, concluant que la réglementation actuelle relative aux OGM ne lui paraissait pas adaptée pour des plantes obtenues au moyen de certaines NTG. Pour les autres organismes (animaux et micro-organismes), la Commission estime qu'il faut continuer à construire les connaissances scientifiques nécessaires et maintenir à ce stade les produits issus de NTG dans la réglementation actuelle relative aux OGM. L'étude de la Commission européenne pointe également des incertitudes juridiques, des difficultés de mise en œuvre notamment des contrôles, et le manque de flexibilité de la réglementation actuelle. L'étude conclut également que certains végétaux obtenus au moyen de NTG pourraient présenter des bénéfices pour la société et répondre à des enjeux de résilience et de durabilité du système alimentaire de la stratégie « de la ferme à la table ». L'étude met également en avant un certain nombre d'enjeux forts, relatifs notamment à la propriété intellectuelle, à la traçabilité, à l'information des consommateurs, à la compétitivité des entreprises et du secteur agricole, aux échanges commerciaux ou encore à l'acceptabilité de ces produits par la société.

Dans la lettre adressée le 29 avril 2021 à la Présidence portugaise du Conseil de l'Union européenne, la Commission a indiqué qu'à la lumière des résultats de l'étude, elle avait l'intention de lancer une initiative législative pour les plantes issues de mutagenèse dirigée (ou ciblée) et de cisgénèse. Il s'agissait d'adapter les requis réglementaires actuels en termes d'évaluation des risques, de procédures d'autorisation, ainsi que d'étiquetage et de traçabilité, tout en maintenant un haut niveau de protection de l'environnement et de la santé humaine et

animale, et en prenant en compte la contribution potentielle de ces plantes et des produits qui en sont issus à la durabilité du système alimentaire. Cette intention a été matérialisée sous la forme d'une proposition de règlement préparé par la Commission, publiée le 5 juillet 2023¹.

Dans ce contexte, la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et la Direction générale de l'alimentation (DGAI) ont saisi l'Anses, afin de disposer d'un avis scientifique dans le périmètre des missions de l'Anses, pour se préparer aux discussions à venir au niveau européen.

En cohérence avec ce périmètre, et en accord avec le contrat d'expertise, les deux principaux objectifs de l'expertise ont été établis comme suit :

- déterminer si des adaptations pourraient être apportées aux requis réglementaires actuels de l'évaluation des risques (sanitaires et environnementaux) des plantes génétiquement modifiées lorsque l'évaluation porte sur des plantes issues de mutagenèse dirigée (ou ciblée) ;
- documenter et analyser les enjeux socio-économiques associés aux NTG.

Concernant les aspects relatifs aux risques sanitaires et environnementaux, le périmètre de la saisine a été restreint aux plantes issues de mutagenèse dirigée obtenue au moyen du système CRISPR-Cas (cf. section 3.1), ces derniers représentant respectivement le type d'application et l'outil les plus communément mis en œuvre, ou envisagé.

Ces deux objectifs ont été déclinés en six questions à instruire (questions 1 à 4 pour le premier objectif et questions 5 et 6 pour le second objectif) :

- *Question 1* : établir un état des connaissances sur les effets non désirés potentiels au niveau du génome, à la cible et hors cible, en cas de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas ;
- *Question 2* : déterminer les requis spécifiques en termes d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux pour les plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas ;
- *Question 3* : déterminer, pour les plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas, à quels requis réglementaires actuels de l'évaluation des plantes génétiquement modifiées il est possible de déroger ;
- *Question 4* : selon l'état d'avancement des questions précédentes, déterminer comment le référentiel actuel d'évaluation des OGM pourrait être adapté pour les plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas ;
- *Question 5* : établir un descriptif de la filière ou des filières concernées par l'utilisation de plantes obtenues au moyen de NTG et les produits issus de ces plantes, de l'amont vers l'aval de la chaîne de valeur ;
- *Question 6* : sur cette base, documenter et analyser les enjeux socio-économiques associés, en premier lieu pour les entreprises et opérateurs économiques concernés, s'agissant notamment de la compétitivité et de la capacité d'innovation, et en second lieu et selon l'état des données disponibles, pour les consommateurs et les autorités de contrôle.

Cette expertise avait été engagée avant la publication de la proposition de règlement de la Commission du 5 juillet 2023. Suite à cette publication, ainsi que celle de la note technique

¹ https://food.ec.europa.eu/system/files/2023-09/gmo_biotech_ngt_proposal_2023-411_fr.pdf et https://food.ec.europa.eu/system/files/2023-09/gmo_biotech_ngt_proposal_2023-411_annex_fr.pdf (consultés le 12/10/2023)

diffusée par la Commission européenne en octobre soutenant les critères d'équivalence aux plantes conventionnelles, l'Anses a décidé de s'autosaisir afin de mener une analyse des critères définissant les plantes NTG de catégorie 1, exposés dans l'annexe 1 du projet de règlement. Cette analyse a été réalisée en parallèle et a été publiée le 21 décembre 2023 (Anses 2023). Compte tenu des calendriers respectifs des travaux, les conclusions de cette analyse n'ont pas été intégrées dans le présent travail d'expertise, réalisé dans le cadre du périmètre défini précédemment, qui ne fait pas la distinction entre les plantes NTG de catégorie 1 et 2.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés (CES) « Évaluation des risques biologiques dans les aliments » (BIORISK, CES pilote), « Analyse socio-économique » (ASE) et « Risques biologiques pour la santé des végétaux » (SANTVEG). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Nouvelles techniques génomiques » constitué par appel à candidatures public. Le CES ASE est chargé de la validation des travaux relatifs aux sciences économiques et sociales et le CES SANTVEG de la validation des travaux relatifs aux aspects environnementaux. Le CES BIORISK est chargé d'endosser l'ensemble des travaux.

Les travaux ont été présentés aux différents CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre mai 2022 et décembre 2023. Ils ont été adoptés par le CES BIORISK réuni le 11 décembre 2023.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Enfin, dans l'objectif de répondre aux questions énoncées dans la section précédente, le GT « NTG » a procédé, après validation du CES « BIORISK », selon la méthodologie suivante :

Question	Méthodologie
1	Analyse de revues systématiques disponibles dans la littérature Revue systématique de la littérature relative aux effets non désirés sur le génome de la tomate liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas Revue systématique de la littérature (années 2021-2023) relative aux effets non désirés sur le génome des plantes liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas
2	Revue systématique de la littérature relative aux risques sanitaires et environnementaux liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas sur les plantes Etude de 12 cas représentatifs des applications de CRISPR-Cas sur les plantes

3	Analyse du référentiel actuel d'évaluation et de son adéquation pour l'évaluation des plantes issues de mutagenèse dirigée
4	Construction d'un arbre de décision
5	Description de la chaîne de valeur des filières tomate, blé tendre, carotte et vigne
6	Revue systématique de la littérature relative aux enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus de NTG Auditions de parties prenantes concernées par les plantes et produits issus de NTG Analyse de revues systématiques disponibles dans la littérature sur les impacts des plantes issues de transgénèse Analyse des impacts potentiels de scénarios d'évolution de la réglementation concernant les plantes et produits issus de NTG

La partie 3 de cet avis constitue une synthèse du rapport d'expertise collective, dans lequel les méthodologies, les analyses et les résultats sont détaillés et développés.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DES CES

3.1. Identification des applications de NTG les plus susceptibles d'aboutir à des variétés commerciales à court terme

Dans un rapport relatif à la mise sur le marché en cours ou attendue (au niveau mondial) d'organismes et de produits issus de NTG, publié par le Centre commun de recherche (JRC – Joint Research Center) de la Commission européenne en 2021, 426 applications à visée commerciale, sur des plantes, ont été identifiées. Parmi ces applications, en 2020, 17 étaient au stade de la pré-commercialisation ou de la commercialisation, dont 7 obtenues à l'aide d'un système CRISPR. Par ailleurs, parmi les applications pour lesquelles l'outil de modification du génome est connu (382 applications sur 426), 90,2 % (305/382) font intervenir une cassure double-brin de l'ADN à l'aide d'une nucléase site-spécifique (CRISPR-Cas, Transcription activator-like effector nucleases (TALEN), méganucléases et Zinc-finger nucleases (ZFN)), CRISPR-Cas représentant 78,8 % des cas. Le rapport du JRC indique, sans chiffrage, que c'est un mécanisme de délétion ou d'insertion de quelques paires de bases, lors de la réparation de l'ADN par le système cellulaire de jonction d'extrémités non homologues (NHEJ, *non-homologous end-joining*), qui est mis en œuvre dans la grande majorité des cas. Deux autres revues (Brinegar et al. 2017 ; Modrzejewski et al. 2019) confirment la prédominance de l'utilisation du système CRISPR-Cas parmi les NTG, tant en nombre d'applications publiées dans la littérature que de brevets déposés aux États-Unis.

Le rapport du JRC précise, s'agissant des espèces végétales concernées, que 38 % sont des céréales, 17 % sont des plantes oléagineuses ou à fibres, 12 % sont des légumes et 11 % sont des tubercules et légumes-racines. Les NTG sont ainsi appliquées à une plus large variété d'espèces que celles issues de transgénèse faisant l'objet de la majorité des demandes d'autorisation de mise sur le marché au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 (maïs, soja, colza, cotonnier et betterave). Des espèces qui étaient peu ou pas concernées par la transgénèse, comme le bananier, le cacaoyer ou le pois chiche, font partie des espèces identifiées dans ce rapport. S'agissant des types de caractères conférés aux plantes NTG, les trois principaux sont une modification de la composition biochimique de la plante, une tolérance à un stress biotique et une modification du rendement et/ou de l'architecture des

plantes. Par ailleurs, la tolérance à des herbicides ne concerne que moins de 7 % des applications, alors que ce type de caractère est le plus fréquent parmi les plantes issues de transgénèse.

Afin d'identifier les plantes les plus susceptibles d'aboutir à court terme à des variétés commerciales ou ayant déjà abouti à des variétés commercialisées, obtenues au moyen du système CRISPR-Cas (apparaissant comme le système le plus utilisé), le GT « NTG » a constitué une base de données des applications développées chez les plantes obtenues au moyen de ces techniques. Les informations ont été extraites des publications de Brinegar et al. (2017), Détain et al. (2022) et Modrzejewski et al. (2019), du rapport du Centre commun de recherche (2021), de bases de brevets internationaux et des bases de données de la banque mondiale et du FMI (consultées le 21/12/2022), en ne retenant que les plantes obtenues au moyen du système CRISPR-Cas.

Cent vingt-et-une applications ont été identifiées. Elles concernent une très grande variété d'espèces, parmi lesquelles les plus représentées sont le riz, la tomate et le maïs. Concernant les caractères conférés aux plantes modifiées génétiquement au moyen de CRISPR-Cas, les modifications de la composition biochimique sont les plus nombreuses. Elles sont suivies par les modifications de l'architecture des plantes et/ou l'amélioration du rendement, les tolérances à des stress biotiques et les outils de sélection. Les tolérances à des herbicides ne représentent que 5 % des applications obtenues au moyen du système CRISPR-Cas.

Enfin, les experts du GT « NTG » notent que des plantes issues de mutagenèse dirigée commencent à apparaître sur le marché, dans des pays situés hors de l'Union européenne.

Dans la mesure où :

- **l'utilisation du système CRISPR-Cas apparaît comme largement dominante dans les applications de NTG susceptibles d'aboutir à des variétés commerciales à court terme ;**
- **l'utilisation du système CRISPR-Cas concerne des applications déjà disponibles sur le marché en dehors de l'Union européenne ;**
- **la cisgénèse apparaît comme encore peu utilisée ;**

le GT « NTG » a choisi de mener ses travaux d'expertise relatifs aux risques sanitaires et environnementaux sur les plantes issues de mutagenèse dirigée (ou ciblée), réalisée avec le système CRISPR-Cas².

3.2. Mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas

3.2.1. Description du système CRISPR-Cas

Le système CRISPR-Cas est un complexe formé d'une enzyme capable de couper l'ADN (endonucléase), la Cas, et d'un brin d'ARN guide, de séquence complémentaire à celle de l'ADN ciblé pour la mutation. Le système CRISPR-Cas est utilisé pour créer une cassure double brin de l'ADN à un site spécifique, et activer en conséquence les mécanismes intracellulaires de réparation de l'ADN. Ces mécanismes étant plus ou moins sujets aux erreurs, des modifications du génome peuvent alors apparaître. Des mutations ponctuelles ou des insertions/délétions de fragments d'ADN peuvent ainsi apparaître au site ciblé, de même que des modifications spécifiques de la séquence du gène visé si une matrice de réparation

² Ce choix a été formalisé par avenant au contrat d'expertise.

est ajoutée par l'obteneur (personne ou entreprise développant la nouvelle variété). Le système CRISPR-Cas peut également être modifié par ingénierie génétique afin d'obtenir de nouveaux outils, dont les applications peuvent varier. Ainsi, des systèmes CRISPR-Cas modifiés, associés ou non à d'autres protéines, permettent d'obtenir des cassures simple brin de l'ADN. On parle alors de nickases (ou nCas9), et d'applications telles que le « *base editing* » ou le « *prime editing* », permettant la modification d'une seule base, par réaction enzymatique ou par transcription inverse d'un ARN guide spécifique³.

L'étape de mutagenèse dirigée par CRISPR-Cas est nécessairement précédée par une étape de délivrance du système CRISPR-Cas dans la plante. Deux types de modalités peuvent être utilisées par l'obteneur : celles conduisant à l'expression stable du système, et celles aboutissant à une expression transitoire de CRISPR-Cas. On parle d'expression stable de CRISPR-Cas lorsque le matériel génétique permettant l'expression des ARN guides et de la nucléase Cas est intégré dans le génome de la plante à modifier. A l'inverse, on parle d'expression transitoire lorsqu'il n'y a pas intégration de matériel génétique étranger dans le génome de la plante, et que les ARN guides comme la nucléase ne sont pas exprimés de façon pérenne dans la plante. Enfin, une fois le système CRISPR-Cas délivré et la mutation ciblée effective, des étapes complémentaires d'excision, de ségrégation du transgène ou de rétrocroisement peuvent être mises en place par l'obteneur, permettant notamment en cas d'expression stable l'élimination du système CRISPR-Cas du génome de la plante.

3.2.2. Effets non désirés potentiels au niveau du génome de la plante modifiée au moyen du système CRISPR-Cas

Bien que la spécificité du système CRISPR-Cas pour sa séquence cible dans le génome soit régulée, d'une part, par une séquence spécifique « protospacer » de 20 nucléotides de l'ARN guide (complémentaire à la séquence ADN cible) et d'autre part, par la reconnaissance par la protéine Cas d'une séquence PAM (*protospacer-adjacent motif sequence*) définie, un clivage hors cible par la nucléase Cas dans le génome reste possible. Les coupures à la cible par le système CRISPR-Cas peuvent également conduire dans certains cas à des modifications du génome non désirées, comme de plus larges délétions ou insertions sur de grandes régions chromosomiques. Dans ces deux cas de figure, on parle alors d'effets non désirés, à la cible ou hors cible, associés à l'utilisation de CRISPR-Cas.

Afin d'évaluer la nature et la fréquence des effets non désirés sur le génome des plantes, à la cible ou hors cible, le GT a dans un premier temps réalisé une revue systématique de la littérature relative aux effets non désirés sur le génome de la tomate sur une période allant jusqu'à décembre 2022. La tomate a été sélectionnée en raison des nombreuses applications obtenues au moyen de CRISPR-Cas concernant cette espèce, et de son caractère original en comparaison des plantes transgéniques autorisées, principalement des céréales ou des oléagineuses, peu riches en eau.

Cette évaluation a ensuite été élargie à l'ensemble des plantes, par l'analyse de revues systématiques déjà existantes dans la littérature scientifique, et par la revue systématique des articles originaux publiés sur la période 2021-2023, non couverte par les revues systématiques identifiées.

³ Il est aussi possible de produire des systèmes CRISPR-Cas ne provoquant pas de coupure de l'ADN (*dead-Cas9*). Leur utilisation et leurs applications n'ont donc pas été évaluées dans le cadre de ce rapport.

Dans le cadre de la revue systématique effectuée sur la tomate, la recherche d'effets non désirés a été réalisée selon une approche dite « biaisée »⁴ (par prédiction à l'aide d'outils bioinformatiques des zones qui pourraient être modifiées, suivie d'une amplification par PCR et d'une analyse par séquençage de ces zones) dans 58/61 des articles analysés. Des effets hors cible sont décrits dans quatre de ces publications. Une approche non biaisée (réalisée par séquençage complet du génome, mais dont l'efficacité dans le cadre de la détection d'effets hors cible dépend notamment de la profondeur du séquençage) a été utilisée dans quatre références et aucun effet non désiré n'a été détecté.

L'analyse des revues de la littérature concernant l'ensemble des plantes publiées en amont du présent avis et évaluées comme étant de très bonne qualité selon la grille d'évaluation AMSTAR-2⁵ (Shea et al. 2017), montre quant à elle :

- pour Modrzejewski et al. (2019) : l'utilisation privilégiée d'une approche biaisée dans le cadre de l'identification des effets hors cible (211/228 études), et l'identification de 55 effets hors cibles sur l'ensemble des 1738 sites analysés (soit 3%). Les auteurs soulignent néanmoins la grande hétérogénéité constatée entre les études, notamment en terme de prédiction et sélection des sites hors cible à étudier (15 outils bioinformatiques de prédiction différents utilisés), de méthode de détection et d'espèce modifiée, ainsi que le manque d'informations détaillées dans plusieurs articles ;
- pour Modrzejewski et al. (2020) : le nombre de mésappariements (*mismatch*, nombre minimal de bases différentes entre la séquence ciblée et une autre séquence potentiellement hors cible) semble être le facteur le plus déterminant dans l'apparition d'effets hors cible, la probabilité d'effet hors cible diminuant lorsque le nombre de mésappariements augmente, avec une probabilité d'obtention quasi nulle d'effets hors cible au-dessus de 4 mésappariements ;
- pour Sturme et al. (2022) : une approche biaisée est privilégiée dans le cadre de l'identification des effets hors cible (97/107 études), et l'analyse permet l'identification d'effets hors cibles dans 28 des 107 publications retenues. Il a été notamment observé que des effets hors cible sont mis en évidence lorsque le nombre de mésappariements entre le site hors cible et l'ARN guide se situait entre 1 et 3. Une étude (Arndell et al. 2019) mentionne également l'insertion d'ADN de transfert ce qui, selon les auteurs, est un élément important à prendre en compte dans l'évaluation des risques.

Enfin, dans le cadre de la revue systématique des articles originaux publiés sur la période 2021-2023, sur l'ensemble des plantes pour lesquelles des applications de CRISPR-Cas ont été rapportées, 82 articles faisant mention d'une recherche d'effets non désirés sur le génome des plantes ont été retenus. Parmi ces 82 articles, 64 (78 %) articles mentionnent une recherche biaisée des effets non désirés, 15 (18 %) articles mentionnent une recherche non biaisée et trois (4 %) articles mentionnent une combinaison de recherche biaisée et non biaisées. Le GT observe une plus forte proportion d'articles ayant opté pour une recherche non biaisée, en comparaison avec la revue de Modrzejewski et al. (2019) (18 % dans l'analyse du GT, contre 9/228, soit 3,4 %). Le GT considère que cette évolution pourrait s'expliquer par les progrès réalisés au niveau des techniques de séquençage (étant à la fois des techniques de plus en plus robustes et puissantes, de moins en moins coûteuses, et présentant des profondeurs de séquençage plus élevées). Sur les 82 articles analysés, 28 (34 %) décrivent un effet hors cible non désiré. Parmi ces derniers, 18 (64 %) ont été mis en évidence par recherche biaisée, 8 (29 %) par recherche non biaisée et 2 (7 %) par utilisation en parallèle

⁴ L'approche est dite « biaisée » uniquement dans la mesure où elle porte sur la connaissance *a priori* des sites les plus susceptibles d'être modifiés, et non sur l'intégralité du génome.

⁵ AMSTAR : a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews

des deux approches. Parmi les 837 séquences qui ont été analysées pour la recherche d'effets non désirés hors cible par une approche biaisée (amplification et séquençage des produits d'amplification), seules 60 d'entre elles montrent une mutation hors cible, soit 7 % des séquences analysées.

Bien que le type de mutations non désirées observé ne soit pas souvent décrit dans les articles analysés, il s'agit pour une grande majorité des cas décrits de courtes délétions ou insertions (Jedličková et al. 2022 ; Liu et al. 2022 ; Narushima et al. 2022 ; Wang et al. 2021 ; You et al. 2022). La plupart des effets non désirés observés sont des effets hors cible dus à des ARN guides assez peu spécifiques, qui ont la plupart du temps un nombre de mésappariements avec les séquences hors cible inférieur ou égal à 3. Le choix de séquence des ARN guides est donc important pour limiter ces effets hors cible, mais il peut se révéler complexe en cas d'homologies de séquences dans le génome. De plus, le choix entre plusieurs ARN guides pour la zone ciblée n'est pas toujours possible, puisqu'il dépend de la présence d'un site PAM au niveau de la cible. Parmi les effets non désirés identifiés, des insertions hors cible de provenance non identifiée (une insertion de 35 pb chez la vigne (Wang et al. 2021) et une insertion d'ADN, provenant du vecteur utilisé, à la cible chez le soja (Adachi et al. 2021)) ont été observées. De larges délétions ont également été observées chez la tomate et le riz dans les études de Li R. et al. (2022) et Zhang et al. (2022), où sont rapportées une large délétion de 3200 pb et de 1525 pb, respectivement.

En conclusion, le GT recommande en matière de caractérisation moléculaire des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas (Figure 1) que :

- **la(les) zone(s) cible(s) soi(en)t séquencée(s), que la(les) modification(s) obtenue(s) soi(en)t caractérisée(s) et qu'une méthode de détection appropriée soit fournie par le pétitionnaire ;**
- **lorsque cela est possible, l'obteneur utilise des ARN guides présentant plus de 4 mésappariements avec les zones non ciblées du génome, ou justifie de cette impossibilité ;**
- **lorsque la séquence complète du génome de l'espèce concernée est disponible et le reséquençage du génome de la plante modifiée envisageable, une recherche non biaisée des effets non désirés sur le génome soit réalisée, associant des techniques *long read* et *short read*, en assurant une couverture minimale de 20 X ;**
- **lorsque le reséquençage n'est pas envisageable (dans le cas par exemple de plantes polyploïdes ou de génomes de très grande taille) mais qu'un génome complet de référence est disponible, une recherche biaisée soit réalisée sur toute séquence du génome présentant 4 mésappariements ou moins avec les ARN guides ;**
- **lorsqu'un génome complet de référence de l'espèce concernée n'est pas disponible, une recherche d'effets non désirés soit réalisée sur toute zone d'homologie connue ;**
- **l'absence d'ADN étranger (y compris sous forme de fragments) dans le génome de la plante soit démontrée, soit par reséquençage du génome, soit par séquençage ciblé ou Southern blot à l'aide de sondes spécifiques du plasmide ou de l'ADN de transfert et de la séquence correspondant au système CRISPR-Cas utilisé.**

CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE DES PLANTES ISSUES DE MUTAGÈNE DIRIGÉE RÉALISÉE PAR UN SYSTÈME CRISPR-CAS

- Séquençage et caractérisation de la modification ou des modifications d'intérêt
- Fourniture d'une méthode de détection appropriée
- Recherche d'absence de matériel génétique étranger dans le génome de la plante

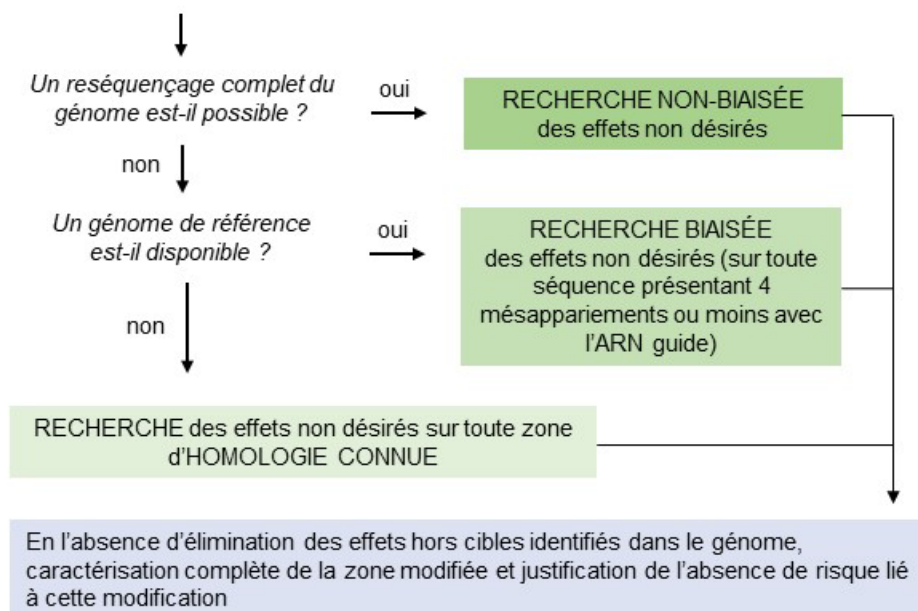


Figure 1. Recommandations relatives à la caractérisation moléculaire des plantes issues de mutagenèse dirigée obtenues au moyen du système CRISPR-Cas.

3.3. Risques sanitaires et environnementaux liés à l'utilisation des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas

Afin d'identifier les risques sanitaires et environnementaux liés à l'utilisation des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas, le GT a procédé successivement à l'analyse des risques couverts par le référentiel actuel d'évaluation des plantes génétiquement modifiées, à l'analyse d'une revue systématique de la littérature relative aux risques sanitaires et environnementaux associés à l'utilisation des plantes ainsi obtenues, et à l'étude de 12 cas considérés comme représentatifs des applications du système CRISPR-Cas sur des plantes destinées à l'alimentation.

3.3.1. Analyse du référentiel actuel d'évaluation des plantes génétiquement modifiées et de son adéquation pour l'évaluation des plantes issues de mutagenèse dirigée par CRISPR-Cas

Le référentiel considéré est défini par les différents textes réglementaires applicables aux OGM (directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil, règlement (CE) n°1829/2003 du Parlement européen et du Conseil, règlement d'exécution (UE) n°503/2013 de la Commission) et les documents guides de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2010 ; EFSA GMO Panel 2011a ; EFSA GMO Panel 2011b ; EFSA GMO Panel 2011c ; EFSA GMO Panel 2015 ;

EFSA GMO Panel 2017 ; EFSA GMO Panel 2019 ; EFSA GMO Panel 2023). Outre l'identification de risques pertinents également pour les plantes issues de mutagenèse dirigée, le GT a évalué l'applicabilité du référentiel actuel aux plantes issues de mutagenèse dirigée.

Dans le cas des plantes obtenues par mutagenèse dirigée, **le GT considère que des effets inattendus sur le phénotype et les caractéristiques agronomiques des plantes modifiées sont toujours possibles, et que des modifications inattendues de la composition des plantes ou des aliments en étant issus pourraient également être observées, et ce quel que soit le caractère modifié.** De la même manière, le GT souligne que certaines espèces destinées à l'alimentation peuvent naturellement contenir des substances toxiques ou anti-nutritionnelles (EFSA 2012). Ces substances devraient être prises en compte lors de l'étude comparative, et le GT considère que l'étude de toxicité pendant 90 jours reste essentielle pour identifier un risque pour la santé humaine ou animale lié à la consommation de la plante génétiquement modifiée, ou des produits qui en sont issus. Le GT souligne également qu'il reste possible de générer de nouveaux cadres de lecture du génome, notamment en cas d'insertions ou de délétions de quelques paires de bases dans un ou plusieurs exons d'un gène, et que l'allergénicité globale de la plante peut être modifiée. De plus, le GT considère qu'une étude nutritionnelle reste pertinente en cas de différences de composition des plantes obtenues par mutagenèse dirigée.

Concernant les risques pour l'environnement, le GT considère que l'évaluation des risques pour l'environnement telle que demandée par le référentiel actuel reste pertinente pour les plantes issues de mutagenèse dirigée. Dans un contexte où le nombre d'espèces concernées, le nombre de caractères modifiés et le nombre d'applications pourraient largement croître à court et moyen termes, le GT estime que cette évaluation des risques pour l'environnement devrait prendre en compte les potentiels effets cumulés sur l'environnement à long terme liés à une augmentation des surfaces de culture de plantes génétiquement modifiées autorisées, ainsi que les caractéristiques agro-environnementales de leur culture. Concernant le transfert de gènes à des micro-organismes, le GT considère néanmoins, que dans la mesure où seuls des gènes de la plante seront modifiés en cas de mutagenèse dirigée réalisée par CRISPR-Cas (sans introduction de génome bactérien), le risque de transfert sera négligeable.

Enfin, les conclusions du GT par champ d'évaluation des risques, en matière d'applicabilité, de limites identifiées et de recommandations sont précisées dans le **Tableau 1**.

	Requis actuels	Applicabilité selon le GT	Limites identifiées et recommandations du GT
Évaluation comparative	1. Étude comparative des caractéristiques agro-phénotypiques et de la composition entre la plante génétiquement modifiée, une plante non modifiée le plus proche possible génétiquement et six variétés de références, sur au moins huit sites. 2. Étude comparative de la composition des produits transformés.	1. Oui 2. Oui	Indisponibilité de document guide OCDE de composés à analyser pour certaines espèces

Toxicité	1. Étude de toxicité orale sur rongeur des protéines nouvellement exprimées à doses répétées durant 28 jours 2. Étude de toxicité orale sur rongeur de la plante entière à doses répétées durant 90 jours 3. Calcul de l'exposition aux protéines nouvellement exprimées	1. Non (hors cas spécifique) 2. Oui 3. Non (hors cas spécifique)	• Appétibilité faible de certaines espèces de plantes pour les rongeurs • Difficulté à assurer l'ingestion de quantités contrôlées de certaines espèces (si forte teneur en eau par exemple)
Allergénicité	1. Analyse de l'apparition éventuelle de nouveaux cadres de lectures dus à la modification génétique de la plante 2. Étude de l'allergénicité des nouvelles protéines exprimées (dont résistance à la protéolyse digestive et à la dénaturation thermique) 3. Analyse bibliographique de l'allergénicité de la plante entière	1. Oui 2. Non (hors cas spécifique) 3. Oui	• De manière générale, adaptation possible pour mieux prendre en compte la diversité des espèces, notamment par utilisation de techniques LC/MS-MS⁶
Évaluation nutritionnelle	1. Calcul des apports nutritionnels en cas de consommation de la plante génétiquement modifiée 2. Étude nutritionnelle sur animal cible	1. Oui 2. Oui	• Appétibilité faible de certaines espèces de plantes • Difficulté à assurer l'ingestion de quantités contrôlées de certaines espèces
Risques pour l'environnement	Analyse basée sur la littérature de tout risque pour l'environnement direct ou indirect, immédiat ou différé, lié à l'autorisation de mise sur le marché	Oui	• De manière générale, une meilleure prise en compte des effets cumulés à long terme et des caractéristiques agro-environnementales serait nécessaire • Analyse des risques de transfert de gènes à des micro-organismes applicable mais peu pertinente

Tableau 1. Applicabilité et limites du référentiel actuel d'évaluation des plantes génétiquement modifiées pour les plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée à l'aide d'un système CRISPR-Cas.

⁶ Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (*liquid chromatography tandem mass spectrometry*)

Le GT considère ainsi que le référentiel actuel d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux n'est que partiellement adapté aux plantes issues de mutagenèse dirigée (ou ciblée). En particulier, le GT estime que l'ensemble des requis relatifs aux protéines nouvellement exprimées contenus dans les évaluations de toxicité et d'allergénicité n'est pas directement transposable à l'évaluation des plantes issues de mutagenèse dirigée, et que l'analyse du risque de transfert de gènes à des micro-organismes est peu pertinente.

3.3.2. Revue systématique de la littérature

La recherche a été effectuée aussi bien sur articles originaux que sur revues. Néanmoins, les 13 références retenues sont exclusivement des revues, aucun article original présentant des résultats relatifs aux risques sanitaires ou environnementaux de plantes obtenues par mutagenèse dirigée n'ayant pu être identifié. Par ailleurs, seules les revues contenant une description et une analyse des risques potentiels liées aux plantes obtenues par mutagenèse dirigée ont été retenues.

Le GT retient de cette revue systématique de la littérature que des applications nouvelles, qui n'étaient pas réalisables à l'aide d'autres techniques de sélection, pourraient apparaître du fait de l'utilisation des NTG. Il s'agit notamment d'applications faisant intervenir le multiplexage, ou visant des régions protégées du génome (par exemple, les régions d'hétérochromatine et les régions génomiques faiblement recombino-gènes) et donc non atteintes par les méthodes de sélection classique. Le GT souligne également que le système CRISPR-Cas pourrait être appliqué à des espèces sauvages, conduisant à des plantes domestiquées *de novo*, sans qu'aucun antécédent d'utilisation sûre ne soit disponible.

Concernant les risques associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée par CRISPR-Cas, le GT retient également qu'une partie des risques connus déjà associés aux plantes transgéniques sont également vrais dans le cas de plantes issues de mutagenèse dirigée. Le GT note que le niveau d'occurrence de ces risques pourrait être accentué si le nombre de plantes génétiquement modifiées apparaissant sur le marché et mises en culture venait à augmenter, notamment s'agissant des risques pour l'environnement (utilisation différentielle de certains herbicides ou apparition de résistance chez certains pathogènes ou insectes cibles par exemple).

Le GT partage enfin les conclusions de plusieurs auteurs qui relèvent un risque nouveau associé aux potentiels effets hors cible des NTG ainsi que la possibilité d'effets pléiotropes (sur plusieurs caractères distincts). Le GT partage également le constat que la possibilité d'effets pléiotropes ou de modifications involontaires dans la composition de la plante est augmentée en cas de multiplexage, dont un article indique qu'il est couramment utilisé aux stades de recherche et développement (Kawall 2021).

3.3.3. Études de cas

Afin de compléter son analyse, et en l'absence d'articles originaux sur les risques sanitaires et environnementaux associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée, le GT a procédé à une étude de cas, basée sur l'analyse de 12 plantes identifiées parmi les applications les plus susceptibles d'arriver sur le marché à court terme et retenues afin de représenter la diversité des applications, des espèces et des caractères modifiés.

Suite à ces études de cas, le GT conclut que des risques potentiels nouveaux pour la santé et l'environnement sont liés aux plantes issues de mutagenèse dirigée par CRISPR-Cas, principalement du fait de :

- l'obtention de génotypes nouveaux ne pouvant pas être obtenus à l'aide d'autres techniques de sélection ;
- des espèces et caractères nouveaux pouvant potentiellement être modifiés par CRISPR-Cas, comparativement à ce qui est classiquement observé pour les plantes issues de transgénèse (modification d'espèces plus envahissantes, ou modification facilitée de la composition par exemple) ;
- de la potentielle importante augmentation des surfaces de culture de variétés présentant un même caractère modifié.

Le GT rappelle également qu'une partie des risques connus et associés aux plantes génétiquement modifiées restent vrais pour les plantes issues de mutagenèse dirigée.

Les principaux risques identifiés dans ces études de cas sont présentés dans le **Tableau 2**.

	Risques identifiés	Exemples de cas
Évaluation comparative, composition de la plante	• Effets pléiotropes conduisant à une modification des propriétés agro-phénotypiques ou de la composition de la plante • En cas de multiplexage ou si un facteur de transcription est visé, augmentation des risques associés aux effets pléiotropes	• Pomme de terre résistante à un herbicide • Blé à teneur réduite en gluten
Toxicité, allergénicité, évaluation nutritionnelle	• En cas de modification de la composition, souhaitée ou inattendue, modification potentielle de la toxicité, de l'allergénicité ou des caractéristiques nutritionnelles de la plante	• Tomate à haute teneur en GABA (acide γ-aminobutyrique)
Risques pour l'environnement	• Risque de flux de gènes édités vers des populations sauvages ou cultivées • En cas de culture d'un nombre croissant d'espèces modifiées, risque accru de transfert de gènes à des espèces adventices, y compris envahissantes • Modification des interactions avec les animaux consommant les plantes obtenues au moyen de NTG et avec les insectes pollinisateurs • Modification de la pression de sélection pouvant conduire à augmenter la pathogénicité de certains dangers biologiques, en particulier pour les cultures à longue durée de vie • En cas de multiplexage, transfert de combinaisons de gènes présentant une épistasie non évaluée	• Tomate à haute teneur en GABA • Riz à taille réduite • Sauge à teneur réduite en acide phénolique • Vigne résistante à la pourriture grise • Panic érigé à tallage augmenté

Tableau 2. Risques pour la santé et l'environnement associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée et identifiés dans les études de cas.

En particulier, le GT remarque que certains risques potentiels apparaissent de façon récurrente dans ces études de cas. Il s'agit notamment des risques liés à une modification inattendue de la composition de la plante pouvant générer des problèmes nutritionnels, d'allergénicité ou de toxicité, ou de risques environnementaux à moyen et long termes, comme le risque de flux de gènes édités vers des populations sauvages ou cultivées compatibles (augmenté par la diversité nouvelle des espèces potentiellement modifiées) ou des risques liés à une modification des interactions avec les animaux (y compris les insectes) en cas de consommation ou de visite des plantes issues de mutagenèse dirigée, potentiellement plus fréquents si la variété des espèces modifiées venait à augmenter. Le GT conclut cependant également que dans certains cas, l'utilisation de CRISPR-Cas à fin de mutagenèse dirigée permet uniquement de répliquer des phénotypes connus, en agissant rapidement sur un ou quelques gènes bien décrits, et qu'il n'identifie alors pas de risque nouveau pour la santé et l'environnement.

3.3.4. Recommandations en matière d'évaluation des risques identifiés

Le GT recommande une évaluation au cas par cas des risques sanitaires et environnementaux associés aux plantes génétiquement modifiées issues de mutagenèse dirigée obtenues au moyen du système CRISPR-Cas, prenant en compte les caractéristiques de la modification génétique effectuée et du produit obtenu, et analysant les conséquences de la modification génétique en matière de caractéristiques agronomiques, phénotypiques et de composition, ainsi que sur les plans immunologique, toxicologique et nutritionnel.

Le GT recommande que cette évaluation soit complétée par une analyse de la littérature étendue au gène modifié ou au caractère nouveau. Pour des espèces végétales qui seraient, suite à leur autorisation, nouvellement cultivées sur tout ou partie du territoire, le GT recommande également qu'en complément des essais requis, l'analyse de la littérature permette de mettre en évidence, s'ils existent, des articles relatifs aux risques environnementaux liés à l'introduction ou la massification de la culture de ces plantes.

Pour prendre en compte certains risques potentiels associés aux possibilités techniques permises par une modification génomique de plantes au moyen de CRISPR-Cas, le GT recommande en particulier :

- si la (les) modification(s) effectuée(s) vise(nt) à modifier la composition biochimique de la plante, de procéder en parallèle de l'étude comparative de composition à une analyse de la teneur des nouveaux composés et des composés potentiellement impactés par cette modification ;**
- si la (les) modification(s) effectuée(s) vise(nt) à supprimer ou moduler un ou plusieurs facteurs de transcription, de procéder à une analyse bioinformatique visant à identifier les gènes cibles du facteur de transcription suivie d'une étude comparative des niveaux de transcription des gènes cibles identifiés ;**
- si l'espèce modifiée présente un profil allergénique connu ou fait apparaître des substances potentiellement allergènes, de procéder en parallèle de l'étude comparative de composition à un dosage systématique par ELISA ou LC-MS/MS des allergènes majeurs les moins susceptibles aux variations de l'environnement (nsLTP, cupines, inhibiteurs trypsiques), complété dans le cas du blé par un dosage des gliadines et des gluténines ;**

- si l'espèce sur laquelle est effectuée la modification exprime naturellement des composés toxiques, génotoxiques ou anti-nutritionnels connus, de procéder en parallèle de l'étude comparative de composition à un dosage systématique de ces composés.

Le GT observe également que, dans certains cas de modification du génome d'une plante, le système CRISPR-Cas peut être utilisé pour reproduire des mutations connues, soit parce qu'elles ont déjà été obtenues par d'autres systèmes, soit parce qu'elles visent à répliquer un allèle connu dans une autre variété ou dans une espèce proche. Le GT recommande, dans le cas où un historique de connaissances est disponible, c'est-à-dire :

- si la (les) modification(s) génétique(s) effectuée(s) sont fonctionnellement similaires au plan moléculaire à une modification obtenue par d'autres techniques, dont la mutagenèse aléatoire ou la sélection classique et déjà autorisées sur le marché sans qu'un risque spécifique n'ait été décrit pour la santé ou l'environnement OU si la (les) modification(s) génétique(s) effectuée(s) sont présente(s) naturellement chez une autre espèce (gène homologue)
- ET que la (les) modification(s) génétique(s) effectuée(s) conduisent à un phénotype connu dont la sécurité sanitaire et environnementale est démontrée

que la procédure d'évaluation soit allégée et se limite après caractérisation moléculaire à une étude comparative de la composition de la plante (EFSA GMO Panel 2015), afin d'écarter tout effet pléiotrope inattendu sur celle-ci.

Le CES SANTVEG recommande que la littérature relative aux risques pour l'environnement, lorsqu'elle est disponible pour une plante présentant un caractère similaire (et obtenue par d'autres méthodes de sélection), soit également prise au mieux en compte dans l'évaluation des plantes issues de mutagenèse dirigée.

Considérant le manque de données sur les risques pour l'environnement à moyen et long termes associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée au moyen du système CRISPR-Cas, notamment pour des espèces de longues cultures (en arboriculture par exemple) ou en cas d'intensification de la culture de ce type de plantes NTG et de potentiels effets cumulés directs et indirects, y compris sur les pratiques culturales, le GT recommande la mise en place d'un plan de surveillance post-autorisation des risques environnementaux, par un organisme indépendant du pétitionnaire, quel que soit le référentiel d'évaluation utilisé. Ce plan de surveillance devra prendre en compte les impacts cumulés liés à la culture de différentes variétés issues de mutagenèse dirigée présentant un même caractère modifié ainsi que l'impact des autorisations de mise sur le marché des plantes issues de mutagenèse dirigée sur les pratiques culturales. Il devra en particulier contenir :

- dans le cas de plantes résistantes à un stress biotique, la surveillance de l'évolution de contournement chez les bio-agresseurs concernés ;
- la dispersion dans l'environnement de ces plantes ;
- le flux de gènes de ces plantes vers d'éventuelles plantes adventices ou sauvages compatibles ;
- une évaluation des impacts des caractères modifiés permettant notamment d'estimer les volumes d'intrants utilisés.

En cas d'impact environnemental négatif avéré, le GT recommande que le résultat du plan de surveillance conduise à réviser l'autorisation de mise sur le marché.

3.4. Proposition d'un référentiel d'évaluation des risques liés à la culture et à l'utilisation des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas dans l'alimentation humaine et animale

Sur la base des résultats et conclusions présentées aux sections 3.1 à 3.3, le GT propose un référentiel d'évaluation complet, au cas par cas, dont une représentation graphique sous forme d'arbre de décision est visible en **Figure 2**.

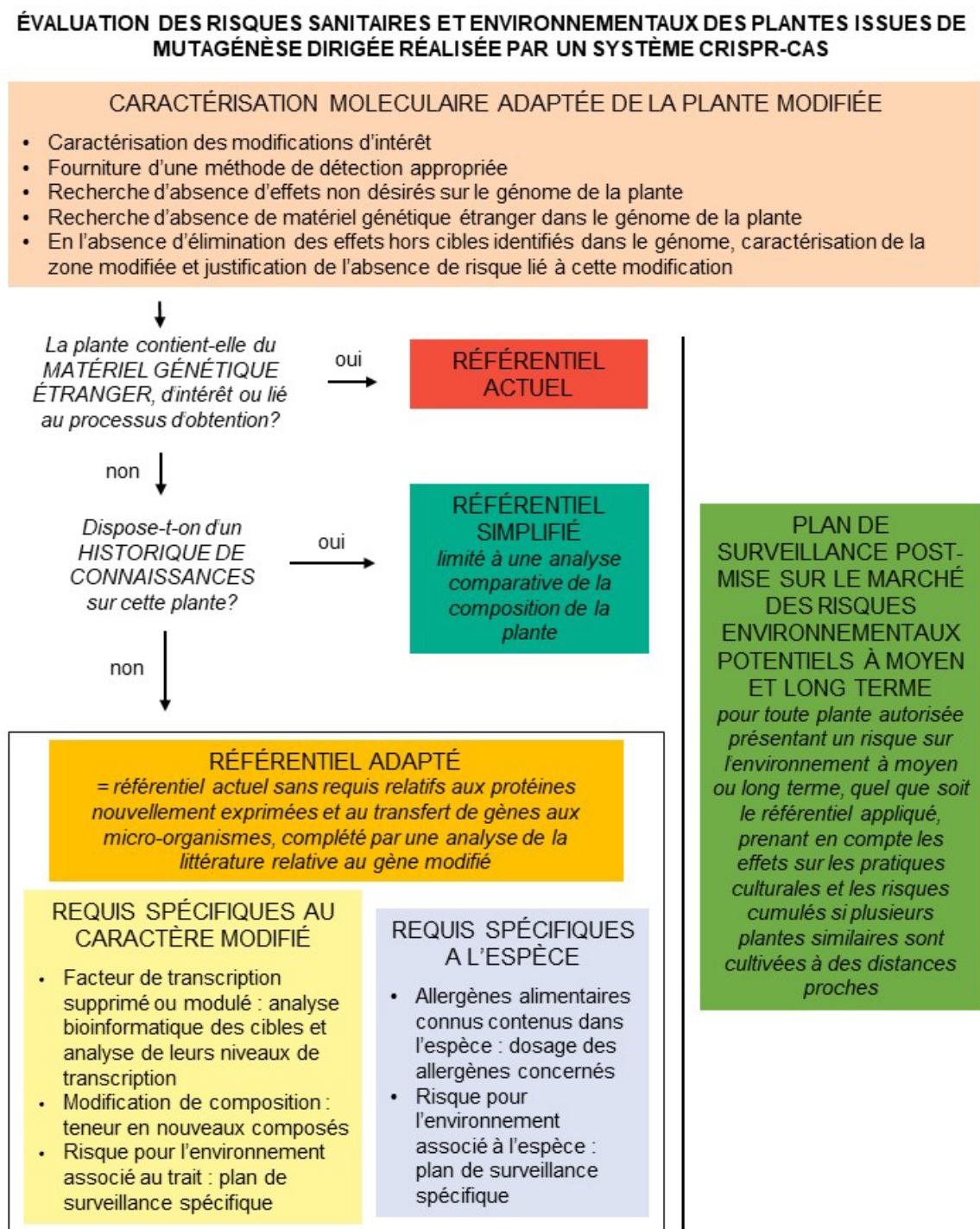


Figure 2. Arbre de décision relatif à l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée par un système CRISPR-Cas.

Le référentiel d'évaluation complet proposé par le GT prévoit, **pour toute nouvelle plante issue de mutagenèse dirigée, une caractérisation moléculaire de la plante modifiée**, incluant une caractérisation du site modifié, une recherche des effets non désirés sur le génome de la plante et une recherche d'absence de matériel génétique étranger éventuellement introduit lors de l'étape de transformation, selon les modalités décrites en section 3.2.2. Par ailleurs, si des effets non désirés sur le génome sont identifiés et que leur élimination n'est pas démontrée, le GT recommande qu'une caractérisation de la région concernée par l'effet non désiré soit effectuée et que l'absence de risques associés à la modification non désirée soit justifiée par le pétitionnaire.

Si l'absence de matériel génétique étranger dans la plante obtenue au moyen de NTG ne peut être démontrée, suite notamment à une phase d'expression stable du système CRISPR-Cas dans la plante afin d'obtenir la mutation désirée, **le GT recommande que la plante soit évaluée selon le référentiel actuel d'évaluation**, c'est-à-dire selon les dispositions prévues par la directive 2001/18/CE, le règlement (CE) n°1829/2003 et le règlement d'exécution (UE) n°503/2013, selon leurs domaines d'application respectifs.

Si l'absence de matériel génétique étranger est démontrée et que le pétitionnaire justifie d'un historique de connaissances (cf. section 3.3.4), le GT recommande un référentiel d'évaluation simplifié se limitant à une étude comparative de la composition de la plante.

Si l'absence de matériel génétique étranger est démontrée mais que le pétitionnaire ne peut justifier d'un historique de connaissances, le GT recommande que soit mis en place un référentiel adapté. Ce dernier correspond au référentiel d'évaluation actuel des plantes génétiquement modifiées, à l'exception des requis liés à l'expression d'une protéine nouvelle et des requis liés au risque de transfert de gènes vers des micro-organismes (cf. section 3.3.1), mais complété par des requis spécifiques liés à l'espèce ou au caractère modifié, selon les modalités décrites en section 3.3.4.

Enfin, le GT recommande la mise en place d'un plan de surveillance post-autorisation des risques environnementaux, sur toute la durée de l'autorisation, prenant en compte les impacts cumulés liés à la culture de différentes variétés issues de mutagenèse dirigée présentant un même caractère modifié ainsi que l'impact sur les pratiques culturales des autorisations de mise sur le marché des plantes issues de mutagenèse dirigée.

3.5. Enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus des NTG : filières et acteurs multiples

Une introduction de plantes ou produits obtenus au moyen de NTG pourrait avoir des impacts pour les filières agricoles concernées en France, de l'amont à l'aval de la chaîne de valeur. Le GT a identifié les différents secteurs d'activités et acteurs potentiellement concernés par les plantes issues de NTG et leurs produits dérivés à travers un descriptif de quatre filières agricoles (tomate, blé tendre, carotte et vigne), représentant diverses applications possibles des NTG et des situations technico-économiques différentes en termes de développement variétal, de production, de commercialisation et de consommation en France. Les enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus de NTG pour ces différentes filières et acteurs français ont ensuite été analysés à travers une revue systématique de la littérature. Cette revue de littérature a été complétée par une analyse des positionnements des acteurs, en se basant sur la littérature existante sur les controverses en lien avec les plantes issues

des NTG ainsi que sur des auditions de parties prenantes⁷. Sur cette base, le GT a analysé les implications socio-économiques potentielles d'une modification ou non de la réglementation concernant les plantes obtenues au moyen de NTG selon divers scénarios possibles.

3.5.1. Descriptif des filières agricoles potentiellement concernées par les plantes et produits issus de NTG

Le descriptif des filières agricoles potentiellement concernées par les plantes et produits issus de NTG a permis d'identifier les différents types d'acteurs impliqués dans ces filières et de percevoir les enjeux pour les filières d'une introduction de ces plantes et produits. Cependant, étant donnée l'absence actuelle de plantes issues de NTG ou de leurs produits dérivés en Europe, aucune analyse d'impacts de ces innovations sur les filières potentiellement concernées n'a pu être menée.

Les filières des variétés sélectionnées comme cas d'études (tomate, blé tendre, carotte et vigne) comportent six étapes : la création variétale, la production de semences et plants, la production de variétés, la transformation agro-alimentaire, la distribution des variétés ou des produits et leur consommation (Figure 3).

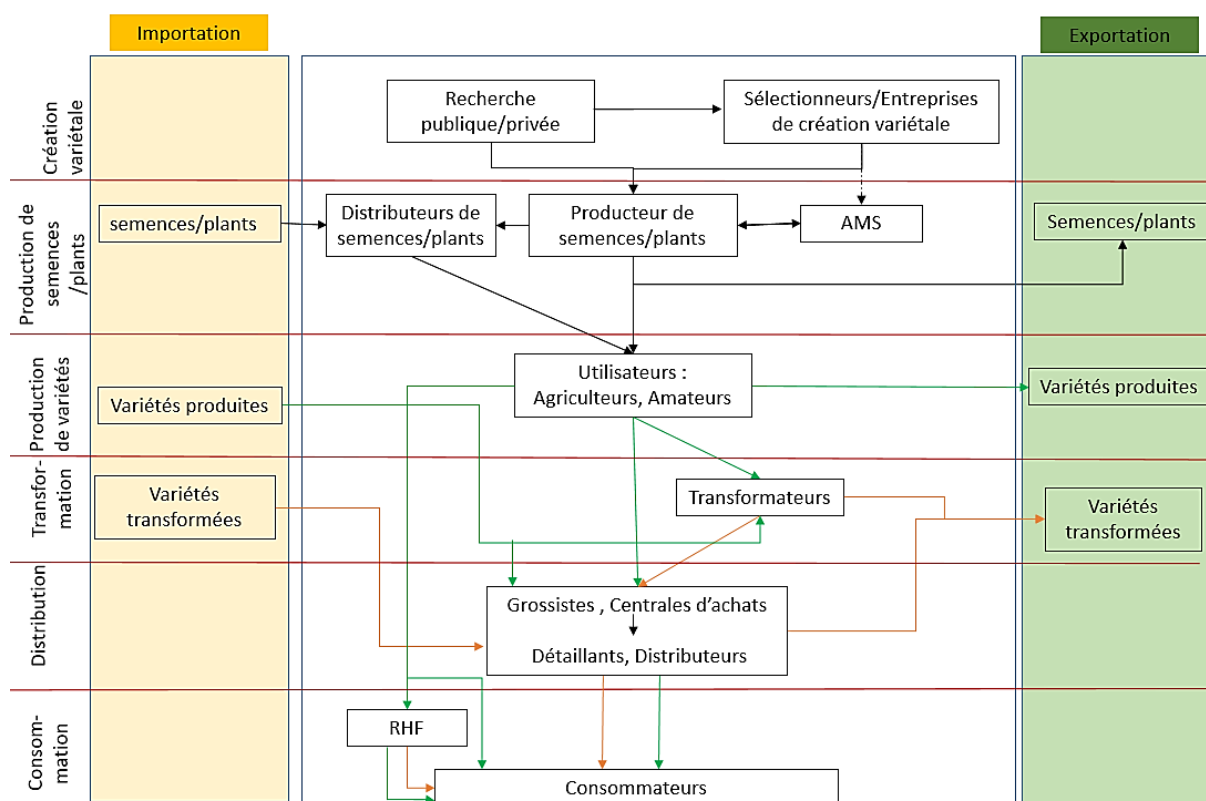


Figure 3. Schéma conceptuel de la chaîne de valeur des variétés sélectionnées. Les abréviations AMS et RHF désignent respectivement les « Agriculteurs-Multiplicateurs de Semences » et la « Restauration Hors Foyer ». Les flèches présentent les liens entre les différents groupes d'acteurs de l'amont de la production de la variété au dernier maillon de la chaîne de valeur. Les flèches noires représentent les transactions de semences, les flèches vertes les transactions de produits issus directement des semences et les flèches orange les transactions de produits transformés.

⁷ La liste des parties prenantes auditionnées est présentée dans le rapport d'expertise collective.

La création variétale est un secteur dynamique pour les quatre filières en France, bien qu'elle le soit dans une moindre mesure pour la filière carotte. Ce dynamisme ne se traduit pas toujours par un dynamisme dans la production. En effet, au cours de ces dernières années, la production de tomates tend à diminuer, les productions de blé tendre n'évoluent pas, celle du raisin fluctue sans qu'une tendance ne se dégage, et celle de la carotte, filière où la création variétale est la plus faible, augmente. Ces différentes évolutions sont à mettre en lien avec les choix stratégiques des producteurs (le choix de la haute qualité pour la tomate), les conditions météorologiques, les prix, les maladies (pour la vigne).

Les quatre filières ne sont pas dépendantes du commerce international de manière égale. Les filières tomate et carotte dépendent des importations pour répondre à la demande. Chacune importe deux fois plus qu'elle n'exporte. Or, la filière de la carotte importe presque exclusivement de l'Union européenne alors que la filière de la tomate dépend majoritairement de pays hors de l'Union européenne. Le Maroc représente à lui seul 66 % des volumes de tomates importés en France.

La filière viticole française est différemment intégrée au commerce international selon que le raisin est de table ou de cuve. Les importations de raisin de table sont importantes alors que celles de raisin de cuve sont inexistantes, selon les différentes institutions comptabilisant les échanges. La partie vinicole de la filière est néanmoins très intégrée au commerce international car elle exporte plus qu'elle n'importe ; les vins importés provenant en premier lieu de l'Italie, membre de l'Union européenne.

La filière du blé tendre est très bien intégrée dans les échanges internationaux et joue très favorablement dans le solde commercial français. L'exportation est 79 fois plus importante que l'importation de blé tendre.

Étant donné les spécificités de chaque filière, il est probable qu'une introduction de plantes ou produits issus de NTG dans l'Union européenne ne les affecterait pas de la même manière. Les effets pourraient être non négligeables pour les filières très intégrées dans le commerce international. Les filières dépendantes des importations comme celles de la tomate ou de la carotte pourraient être incitées à utiliser des variétés issues de NTG pour gagner en compétitivité. Quant aux filières avec un poids important dans le solde commercial de la France comme celles du blé tendre et de la vigne, l'introduction de plantes ou produits issus de NTG pourrait leur permettre de maintenir leurs parts de marché, voire d'en gagner. Enfin, les filières très dépendantes des pays situés à l'extérieur de l'Union européenne seraient plus ou moins impactées selon la réglementation des plantes issues de NTG.

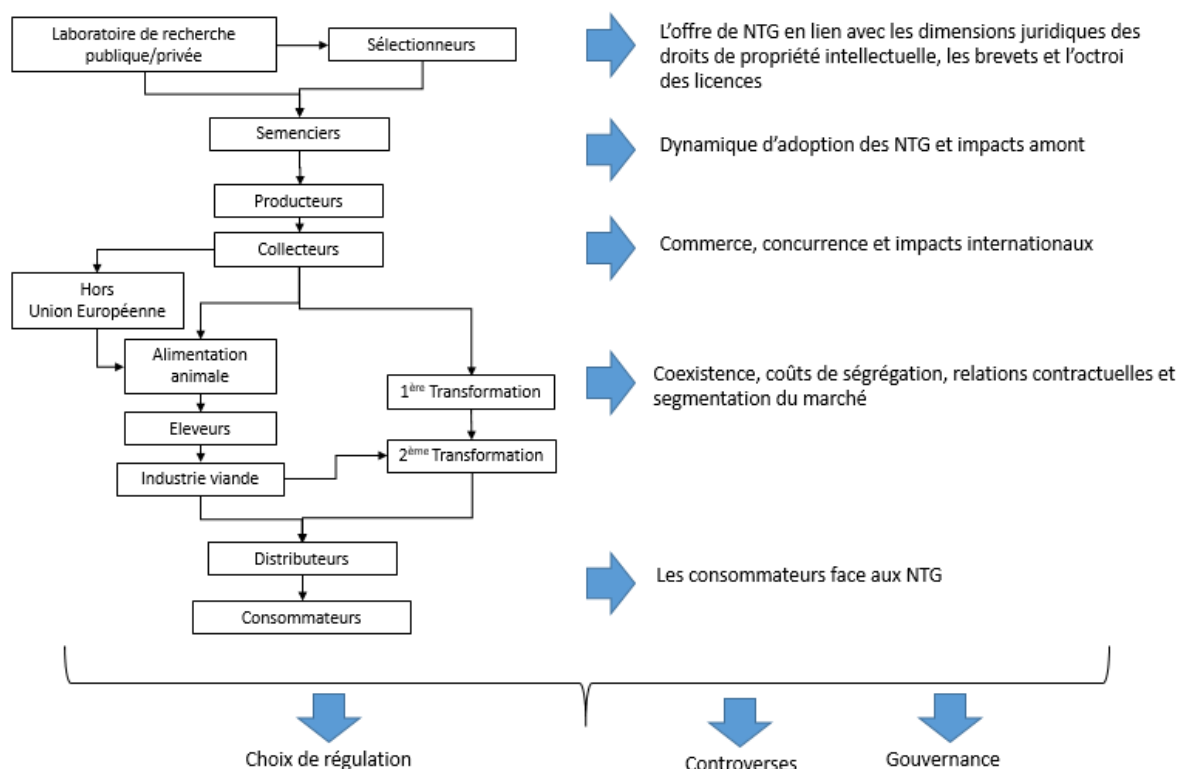
En dépit de l'intérêt que peuvent présenter les plantes obtenues au moyen des NTG à travers les différentes caractéristiques mises en avant dans les applications potentielles, l'adoption de ces innovations dans les diverses filières pourrait nécessiter des changements dans les cahiers des charges notamment pour l'agriculture biologique. Cela renvoie à de potentielles difficultés associées à la coexistence entre les filières NTG, conventionnelle et biologique.

3.5.2. Enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus des NTG

La **Figure 4** identifie les principaux points sur lesquels les impacts économiques et sociaux associés à l'introduction des plantes et produits obtenus au moyen de NTG doivent être considérés (partie droite de la figure). La littérature socio-économique disponible est assez limitée et largement composée de « *position papers* » portant sur les enjeux de ces

innovations plutôt que sur leurs impacts. Peu de travaux empiriques ont en effet été conduits à ce jour. Quelques articles reposent sur des données d'enquêtes et permettent dans une certaine mesure de préciser les impacts perçus par divers types d'acteurs, mais rares sont les travaux quantifiant les impacts réels des choix de régulation des plantes et produits obtenus au moyen de NTG sur les prix des semences, les prix agricoles et alimentaires, les coûts et les gains pour les filières, ou les risques économiques pour les différents types d'acteurs. Les évaluations quantitatives sont donc très partielles.

Comme les variétés de plantes issues de NTG ne sont pas présentes à ce jour sur le marché européen, les analyses sont prospectives et visent à évaluer les possibles impacts économiques et sociaux qui résulteraient des stratégies des acteurs et des choix publics de régulation. L'évaluation de ces possibles impacts présuppose que les plantes issues de NTG considérées ont fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (et donc d'une évaluation de risques sanitaires ou environnementaux si elles ne sont pas considérées comme équivalentes aux plantes conventionnelles). L'abondante littérature sur les OGM issus de transgénèse peut fournir des points de repère et illustrer certains mécanismes économiques. **Toutefois, la plupart des éléments issus de la littérature économique disponible sur les plantes et produits obtenus au moyen de NTG doivent être plutôt considérés comme des hypothèses qui restent à confirmer que comme des résultats démontrés.**



3.5.2.1. L'offre de plantes et produits obtenus au moyen de NTG en lien avec les dimensions juridiques des droits de propriété intellectuelle, les brevets et l'octroi des licences

L'analyse du paysage réglementaire concernant les plantes montre que, même si la réglementation des OGM (incluant les NTG) n'a pas d'impact direct sur la brevetabilité des plantes et produits issus de ces techniques, l'offre de ces plantes et produits peut cependant être indirectement impactée par la situation réglementaire. En effet, l'évolution de la réglementation peut influencer les décisions de dépôt de brevets selon qu'elle est perçue comme souple ou rigide par les entreprises de biotechnologies.

S'agissant des plantes, il existe deux titres de propriété industrielle qui s'appliquent en Europe. D'une part, les certificats d'obtention végétale (COV) qui confèrent uniquement des droits sur les produits, permettant ainsi aux sélectionneurs de reproduire les procédés pour obtenir d'autres variétés commercialisables. D'autres part, les brevets, qui s'appliquent sur des produits et sur des procédés, dont l'utilisation nécessite la négociation d'une licence auprès du détenteur. Dans le cadre européen, une variété végétale ne peut être protégée que par un COV (et non par un brevet) contrairement aux États-Unis, par exemple, où une variété végétale peut être protégée (y compris simultanément) par un COV et par un brevet. La portée de la réglementation concernant les brevets varie également selon les systèmes juridiques. Des exceptions appliquées dans la réglementation européenne permettent par exemple de protéger les caractères naturels des plantes par l'introduction d'un « *disclaimer* » (clause de non applicabilité) dans les brevets.

Selon la littérature, plusieurs solutions sont proposées pour encadrer le développement des brevets sur les NTG. Ces propositions vont de formes particulières de brevet (*Patent pools*, *clearinghouses*, *Licensing Pledges*, *Open source*) à une réforme législative du système avec différentes options possibles : abandon du brevet, révision profonde ou ajustements du droit des brevets. L'intérêt et l'utilisation de ces différents types de brevets (en phase de développement) dépendent du type d'acteurs/entreprises (petits sélectionneurs, grandes entreprises de biotechnologies, etc.) qui développent ces technologies.

La réglementation concernant la propriété intellectuelle liée aux brevets autour de la création variétale est un sujet majeur à considérer en lien avec l'évolution éventuelle de la réglementation OGM. Dans l'hypothèse où l'objectif serait de rendre possibles des dynamiques d'innovation variétale en limitant les déséquilibres entre acteurs en matière de partage de la valeur, le GT souligne l'importance d'une adaptation du cadre réglementaire actuel en matière de droit de propriété intellectuelle.

3.5.2.2. Dynamique d'adoption des NTG et impacts en amont des filières

En comparaison des autres méthodes de sélection disponibles, la plupart des publications scientifiques considèrent que les NTG augmentent la précision dans le ciblage des caractères à développer et la probabilité de succès dans les phases de Recherche et Développement (R&D). En conséquence, les NTG pourraient permettre de développer des variétés susceptibles d'atteindre le marché final à un moindre coût et dans un délai plus court que les plantes issues de transgénèse. Il en résulte que (i) les profils d'entreprises engagées dans la R&D paraissent, à ce stade, plus diversifiés dans le cas des NTG que dans celui des plantes transgéniques, avec une implication significative de petites et moyennes entreprises et d'organismes publics ; (ii) les NTG permettraient de réduire la taille de marché nécessaire pour assurer des investissements rentables pour ceux qui les utilisent ; (iii) les NTG permettraient

des innovations variétales plus diversifiées en matière de caractères recherchés et d'espèces couvertes.

L'industrie de la sélection variétale a connu une forte dynamique de concentration au niveau international, à laquelle ont contribué les stratégies des entreprises développées sur les applications de la transgénèse. Dans le cas des plantes obtenues au moyen de NTG, la question est de savoir dans quelle mesure leurs caractéristiques (précision dans la sélection des caractères recherchés, plus faible coût de développement, facilité d'utilisation, etc.), pourraient amplifier le processus de concentration dans le secteur de la sélection variétale et des semences, ou au contraire contribuerait à réduire les barrières à l'entrée sur ces marchés. A ce stade, la littérature disponible ne permet pas de répondre à cette question. Parmi les conséquences à étudier particulièrement, il faut citer celles relevant des effets sur les pouvoirs de marché des acteurs de la sélection variétale, sur le partage de la valeur au sein des filières ainsi que sur les prix des semences pour les producteurs.

La littérature analysée souligne également que les impacts économiques associés aux plantes et produits obtenus au moyen de NTG dépendront fortement des choix de régulation qui seront faits au niveau européen. Ceux-ci, en affectant les arbitrages économiques des différents types d'acteurs, influenceront directement sur les incitations à développer et adopter ces techniques. Ces choix de régulation pourront aussi influencer sur le degré de concentration du secteur et sur les décisions d'investissement et de localisation en R&D et auront des effets sur les capacités des entreprises européennes à intervenir sur les marchés à l'exportation.

La question de savoir dans quelle mesure les caractéristiques de la technologie de mutagenèse dirigée pourrait amplifier le processus de concentration du secteur de la sélection variétale et des semences, ou au contraire contribuerait à réduire les barrières à l'entrée sur ces marchés et favoriser l'implication d'entreprises de biotechnologies de petite et moyenne tailles, voire celle des acteurs de la recherche publique, reste une question ouverte. Il est clair néanmoins que l'impact du développement des plantes issues de NTG sur la concentration du secteur de la sélection variétale et des semences est un enjeu majeur vis-à-vis duquel la puissance publique devrait être vigilante dans l'hypothèse d'une évolution de la réglementation OGM, et être attentive aux éventuels abus de position dominante sur les marchés.

3.5.2.3. Commerce, concurrence et impacts internationaux

Sur la base du corpus bibliographique analysé, les publications sur le commerce international, la concurrence et les impacts internationaux se concentrent principalement sur les implications de différences entre les cadres réglementaires liées aux plantes et produits issus de NTG. La menace d'environnements commerciaux imprévisibles et restrictifs a été mise en évidence, en ce qu'ils peuvent conduire à la mise en place de barrières commerciales et avoir un impact sur la concurrence. Bien qu'aucun cas documenté de perturbation dans le commerce international de cultures ou de produits issus de l'édition du génome n'ait été observé, l'expérience des OGM issus de transgénèse est fréquemment évoquée pour anticiper de telles tensions.

Des études basées sur des scénarios montrent que les différences de réglementation pourraient affecter les échanges commerciaux et la compétitivité des agriculteurs de l'UE sur les marchés mondiaux qui utiliseraient des NTG. Ces études offrent des perspectives sur les défis et opportunités futurs du commerce international des produits dérivés de plantes issues des NTG. **Toutefois, ces études étant peu nombreuses, les perspectives qui en sont retirées doivent être interprétées avec prudence. Les opportunités liées à des barrières**

commerciales causées par des différences de choix réglementaires (de type protection des activités économiques nationales ou européennes, incitation au développement de technologies alternatives...) n'ont pas été étudiées.

3.5.2.4. Coexistence, coûts de ségrégation, relations contractuelles et segmentation du marché

Les impacts économiques de l'introduction des plantes obtenues au moyen de NTG sur les filières dépendront de la nature des caractères faisant l'objet d'innovations.

Un premier type d'innovation correspond à des innovations variétales visant à accroître l'efficacité et/ou l'efficacité de la production agricole et agro-industrielle. L'intérêt économique des producteurs et des niveaux amont des filières va être ici déterminant dans le développement et l'adoption de ces innovations. En présence d'une réglementation du type OGM, basée sur des règles strictes de coexistence et de ségrégation des produits, les surcoûts liés à ces règles risquent d'être plus élevés que les gains induits pour les acteurs de la filière, du fait d'une probable dévalorisation du produit par les consommateurs (comme les produits issus des NTG n'apportent rien de plus aux consommateurs que les produits conventionnels, les offreurs des produits issus des NTG ne pourraient donc entrer sur le marché qu'à un prix inférieur à celui des produits conventionnels). Comme pour les produits issus de la transgénèse, cela pourrait constituer un frein au développement de ces innovations variétales dans les secteurs de l'alimentation humaine.

Un deuxième type d'innovation variétale s'inscrit dans des stratégies de différenciation des produits de la part des entreprises (produits sans allergènes, qualités sensorielles et nutritionnelles différentes etc.). L'objectif est ici de tirer parti d'une éventuelle disposition à payer d'une fraction des consommateurs pour ces caractéristiques distinctives. Ce type de stratégie pourrait être envisagé, même dans le cas d'une réglementation contraignante en matière de coexistence, car les exigences de traçabilité et de ségrégation s'imposeraient, quoiqu'il en soit, pour des raisons de crédibilité commerciale vis-à-vis des consommateurs. Ceci impliquerait néanmoins de définir des objectifs de sélection de façon coordonnée entre acteurs de la filière, sur la base de relations contractuelles entre semenciers, producteurs et metteurs en marché du produit final. Compte-tenu des coûts additionnels et de la complexité des dispositifs de coordination à mettre en place, la condition première est celle d'une valorisation significative de la caractéristique distinctive par les consommateurs.

Un troisième type d'innovation concerne des innovations variétales visant à répondre à des enjeux environnementaux, sanitaires et/ou sociétaux, pour lesquels il n'y a pas nécessairement d'incitation économique à leur adoption (restauration de la biodiversité par exemple). Les coûts privés de ces innovations à visée environnementale ou sanitaire peuvent dépasser les bénéfices privés anticipés. Ceci soulèverait, si des bénéfices collectifs nets (balance coûts/bénéfices économiques ou risques/bénéfices environnementaux) étaient avérés, la question d'un éventuel soutien public pour inciter à leur adoption.

Si certaines caractéristiques de variétés issues de NTG (augmentation des rendements, produits sans allergènes, qualités sensorielles et nutritionnelles différentes, etc.) peuvent encourager les acteurs des filières à les développer, ce n'est pas forcément le cas pour certaines innovations qui, bien que répondant à des enjeux environnementaux et climatiques, ne génèrent ni gains de productivité ni croissance de la demande (disposition à payer additionnelle de la part des consommateurs pour ces caractéristiques notamment). **Dans ce cadre, en prenant en compte les préoccupations sanitaires, environnementales et**

sociales que ces innovations pourraient susciter, l'intervention publique, et tout particulièrement le soutien de la recherche publique, seraient déterminants pour garantir les capacités de développement d'innovations dans une perspective de plus grande durabilité du système agricole et alimentaire européen.

3.5.2.5. Les consommateurs face aux NTG

Concernant les comportements des consommateurs, la littérature consultée montre que, même si les produits alimentaires issus du génie génétique sont *a priori* moins bien acceptés et appréciés par les consommateurs que les produits conventionnels, il existerait une certaine hétérogénéité des perceptions entre différents profils de consommateurs et entre les pays, même au sein de l'Union européenne. Bien que des études montrent que les consommateurs ayant une bonne connaissance des technologies sont les plus averses et tendent à les rejeter, d'autres études soulignent que l'information disponible relative aux biotechnologies et aux différences entre la transgénèse et les NTG pourrait faire évoluer les positions de certains consommateurs d'un rejet vers une acceptation des produits alimentaires issus de celles-ci, et ceci d'autant plus que les produits issus de NTG sont associés à une baisse des prix. Par ailleurs, les études ne permettent pas d'identifier de manière catégorique si les consommateurs apprécient de façon différente les NTG selon leurs bénéfices potentiels (productivité, environnement, santé) apportés aux produits alimentaires ou procédés de production. Cependant, dans la mesure où les produits issus des NTG ne sont pas disponibles à l'heure actuelle pour les consommateurs, les décisions et comportements observés demeurent déclaratifs (intention plutôt qu'action). Enfin, aucune étude ne fait l'hypothèse de la non-traçabilité ou de l'absence d'étiquetage des produits issus de NTG. Dans ce sens, il subsiste une incertitude concernant la réaction des consommateurs si tout ou partie des aliments issus de plantes obtenues au moyen de NTG n'étaient pas tracés et étiquetés jusqu'au produit final.

De manière générale, l'acceptabilité et la disposition à payer pour les produits alimentaires issus de NTG les positionnent entre les produits OGM et les produits de l'agriculture conventionnelle, eux-mêmes moins bien perçus que les produits issus de l'agriculture biologique. Des études complémentaires, plus précises en termes de caractéristiques des produits proposés et des informations diffusées notamment, seraient nécessaires afin de mieux appréhender les mécanismes d'acceptation et de rejet. La question de l'intensité de cette information pourrait se poser.

Une des attentes des consommateurs est d'être informés sur la nature des produits qui leur sont proposés, en particulier en matière de technologies utilisées pour la sélection variétale. Cette préoccupation devrait aussi être prise en compte dans un objectif d'accroissement de la transparence globale sur ces produits. L'obligation faite au pétitionnaire, lors de toute demande d'autorisation de mise en marché d'une variété issue de NTG, de fournir une méthode de détection pourrait aider à la traçabilité des produits dérivés de ces plantes.

Des filières (biologiques en particulier) voulant mettre en avant le caractère non-NTG de leurs produits pourraient développer un étiquetage spécifique relevant d'une démarche volontaire. Toutefois, cette disposition pourrait requérir un renforcement de la traçabilité documentaire, déjà en place dans les filières avec labels, et se traduirait très certainement par une augmentation des coûts de suivi des produits pour les filières mais aussi les autorités de contrôle, d'autant plus en l'absence de méthodes

analytiques de détection normalisées. L'étiquetage des semences, mentionnant la technologie utilisée, serait un requis indispensable à la traçabilité.

3.5.2.6. Choix de régulation

Les publications analysées mettent en avant quatre caractéristiques importantes des NTG qui doivent être prises en compte pour discuter des enjeux en lien avec les choix de régulation : (i) la difficulté de tracer, sur la base des méthodes analytiques actuelles, les NTG dans les organismes (et produits) en résultant, qui soulève la question des conditions et des modalités des contrôles pour discriminer les produits sur les marchés ; (ii) la décentralisation des connaissances et des usages permis par un accès plus facile à la technologie, qui ouvrirait potentiellement le marché à des acteurs nouveaux, mais pourrait accroître de ce fait les risques (par exemple d'altérations hors-cibles non maîtrisées), si ces acteurs ont moins d'expérience que les acteurs traditionnels du marché de la sélection ; (iii) des incertitudes relatives aux altérations hors-cible (*off-targets*), qui imposent de combiner des procédures de régulation *ex ante* (avant le déploiement des innovations), délimitant le cadre d'application des NTG, et des procédures *ex post* (après leur déploiement, le cas échéant), basées sur des règles de responsabilité et d'indemnisation en cas d'effets non attendus ; (iv) une évolution rapide des connaissances et des technologies de sélection variétale, qui risque de rendre rapidement obsolètes certaines réglementations et rend nécessaire la mise en place de modes de gouvernance adaptés.

Un premier arbitrage discuté dans de nombreux articles concerne le choix entre des réglementations basées sur les procédés versus sur les produits. Dans le premier cas, ce sont les technologies mises en œuvre dans le processus de sélection qui déterminent la procédure d'autorisation de mise en marché de la nouvelle variété. Dans le second cas, la législation est basée sur le produit : ce sont les caractéristiques propres de la nouvelle variété qui déterminent la procédure d'autorisation (au cas par cas). Les deux cadres réglementaires ont des propriétés différentes : la réglementation basée sur les produits est plus flexible car elle peut être appliquée à n'importe quelle technologie, tandis que la réglementation basée sur les processus doit être ajustée chaque fois qu'une nouvelle technologie est introduite.

Un deuxième arbitrage concerne la possibilité de différencier les règles selon le niveau d'altération du génome initial associé à la technologie en établissant, par exemple, des exemptions pour les produits obtenus par les techniques SDN-1, voire SDN-2 (qui pourraient être assimilés à des produits conventionnels) et en gardant une réglementation basée sur le procédé pour les produits issus de SDN-3⁸ incluant des transgènes.

Un troisième arbitrage concerne la part des réglementations *ex ante* (par exemple, règles de coexistence au champ) et des règles de responsabilité, en cas de dommages *ex post*. Un point important ici est, dans l'hypothèse de l'introduction nouvelle sur le marché de variétés issues de NTG, celui de l'interaction entre les produits qui en sont issus et les produits répondant à des cahiers des charges qui excluent ces technologies, comme particulièrement l'agriculture biologique. Seront ainsi déterminantes les modalités d'identification (détection et étiquetage) des produits issus de variétés NTG sur les marchés et celles de leur coexistence avec les

⁸ On parle de mécanisme SDN-1 lorsque les résultats obtenus sont des mutations ponctuelles ou des insertions/délétions de fragments d'ADN (en général quelques paires de bases), en l'absence de séquence d'ADN ajoutée pour servir de matrice de réparation. Lorsqu'une séquence d'ADN est ajoutée comme matrice de réparation, les résultats obtenus sont soit une modification de la séquence d'un ou de plusieurs gène(s) (on parle alors de mécanisme SDN-2, la matrice n'est pas intégrée dans le génome), soit l'intégration de cette séquence dans le génome (on parle alors de mécanisme SDN-3).

produits issus de variétés non-NTG (qui influenceront sur les coûts de ségrégation, de contrôle et de préservation de l'identité des produits). Il n'y a pas, à ce jour, d'analyse spécifique de ce point dans la littérature économique sur les NTG, mais le parallèle avec les OGM issus de transgénèse pourrait fournir des éléments de réflexion.

3.5.2.7. Positionnement des acteurs et gouvernance des controverses autour des NTG

L'analyse des controverses liées aux NTG permet de montrer que le cadrage des problèmes à traiter ne fait pas l'unanimité : comme le débat est souvent focalisé sur les aspects techniques, de risque et d'efficacité, il laisse dans l'ombre les enjeux associés au contexte systémique, la propriété intellectuelle, les dynamiques marchandes, la question de justice et d'équité, et les enjeux éthiques. Par conséquent, une des lignes de tension visible est celle observée entre les différents systèmes et visées agricoles : d'un côté, une vision qui considère l'innovation technologique comme un garant pour davantage de précision, de rendement et de bénéfices économiques ; de l'autre, une vision qui critique ce système, en argumentant qu'il ne répond pas aux enjeux sociaux et écologiques, qu'il est trop basé sur la monoculture, les pesticides, et qu'il mobilise - comme c'était le cas au début du développement des OGM ou de la biologie de synthèse - toute une « économie de la promesse ». Une des critiques formulées notamment dans certaines des auditions réalisées (voir tableau 10 dans le rapport) est que les NTG ne peuvent résoudre que certains symptômes du changement climatique et des problèmes écologiques, mais ne sont pas capables de résoudre leurs causes profondes. L'analyse des controverses liées aux NTG met aussi en évidence la question du choix. Que ce soit à travers la traçabilité et/ou l'étiquetage, les études montrent que le consommateur a une préférence pour la mise en visibilité de la question de la modification génétique.

Les auditions réalisées dans le cadre du traitement de cette saisine montrent l'existence de nombreuses lignes de tension et d'incertitudes. Ceci est cohérent avec les résultats de la littérature montrant que différents publics - que ce soit les consommateurs ou les agriculteurs ou autres parties prenantes - ne forment pas des ensembles homogènes, et que placer le « public » dans une position de receveur d'informations risque de passer sous silence les valeurs, critiques, arguments, choix et questionnements politiques (notamment lorsqu'ils sont relatifs aux enjeux systémiques) des publics. Parmi les interrogations soulevées par les parties prenantes auditionnées, on peut mentionner : (i) l'attribution des coûts associés à un éventuel problème sanitaire ou de contamination et/ou déclassement d'un lot de produits biologiques à cause de produits NTG, (ii) l'implication de la profusion de nouveaux termes, comme « NTG », « NGT », « NBT » ou édition génomique - et la disparition parallèle de termes comme « OGM » - sur l'accessibilité des débats à différents publics, (iii) les conséquences potentielles du développement des plantes issues de NTG sur la diversification ou à la concentration du marché, (iv) les modalités d'un éventuel étiquetage de produits NTG et celles de la coexistence entre différents systèmes agricoles. En cas de révision de la réglementation actuelle, un nouveau nœud dans les controverses risque d'apparaître, relatif aux indicateurs utilisés pour tracer la frontière entre OGM et NTG (et déterminer une « équivalence » entre les produits conventionnels et les produits NTG), et deviendra probablement un sujet de vives contestations.

L'analyse de ces controverses conduite par le GT a permis d'identifier plusieurs points de tension. La technologie de mutagenèse dirigée crée un nouveau nœud dans les controverses, à savoir celui de l'existence, ou non, d'une frontière entre les

technologies dites « OGM » et « NTG », et celle des indicateurs utilisés pour tracer cette frontière et déterminer une éventuelle « équivalence » entre les produits conventionnels et les produits issus de mutagenèse dirigée (NTG). Les débats sur l'évolution de la réglementation soulèvent de potentiels problèmes de « dépendance de sentier », c'est-à-dire que les décisions prises aujourd'hui pourraient limiter les marges de manœuvre dans le futur. D'un côté, le choix, aujourd'hui, de ne pas recourir à la technologie de mutagenèse dirigée peut être vu comme limitant les capacités d'action en cas de difficulté à répondre, dans le futur, aux enjeux climatiques et environnementaux par le seul biais d'un changement des pratiques agricoles et des manières de produire. D'un autre côté, recourir à la technologie de mutagenèse dirigée peut être vu comme s'opposant à la nécessaire évolution du système agricole et alimentaire actuel vers un modèle agroécologique plus durable. Le rôle de la technologie, et en l'occurrence du génie génétique, dans la mise en place d'un modèle agroécologique de l'agriculture européenne est au cœur de ces débats.

Dans ce contexte, la question des dispositifs permettant de garantir dans le débat public une expression, argumentée sur des bases scientifiques, des oppositions et de leurs fondements, ainsi que les conditions de leur dépassement, est cruciale. Si la nécessité d'un dialogue public semble faire consensus, la façon dont ce dialogue doit être organisé et conduit, pour qu'il soit fécond et contribue à un dépassement de ces oppositions, est moins claire. L'étude des conditions et des modalités de la gouvernance de ces controverses dépassant le cadre de cette saisine, des travaux ultérieurs devraient y être consacrés.

3.5.2.8. Scénarios réglementaires s'appliquant aux plantes et produits obtenus au moyen de certaines NTG et enjeux socio-économiques associés

La question de l'évolution possible de la réglementation OGM, et de la nécessité de considérer de façon identique, ou non, les variétés issues de transgénèse et celles issues de mutagenèse dirigée, peut être abordée sur différents plans. On peut d'abord l'analyser sous l'angle des impacts qu'elle pourrait avoir sur les incitations des acteurs des filières à développer et utiliser les variétés issues de mutagenèse dirigée, sur les choix donnés aux consommateurs, et d'une façon générale sur les avantages et désavantages, en particulier économiques, que peuvent y trouver les différents types d'acteurs.

Mais, au-delà des effets de court terme des options envisageables, l'évolution de la réglementation soulève aussi des questions au regard des dynamiques de plus long terme du système agricole et alimentaire, et du rôle, par exemple, que doit y jouer l'innovation variétale basée sur le génie génétique, par rapport à des changements de pratiques agricoles dans un modèle agroécologique de l'agriculture européenne, de la nécessité de repenser les réglementation des brevets et d'octroi des licences à l'occasion du développement de la technologie de mutagenèse dirigée, ou encore sur la place des acteurs publics de recherche pour garantir des innovations variétales répondant aux enjeux de durabilité. Ces questions sont importantes mais dépassent le cadre de cette saisine. Elles mériteraient néanmoins d'être analysées et discutées de façon approfondie dans des travaux ultérieurs, et cela d'autant plus qu'elles sont à la racine de bon nombre de controverses.

Le GT s'est donc limité à examiner des scénarios « faisables » à court terme, en privilégiant une analyse des possibles impacts économiques. Il a néanmoins tenté de la relier aux

controverses identifiées, et ce faisant de la replacer par rapport à quelques enjeux de plus long terme.

Les scénarios considérés vont du statu quo (réglementation OGM actuelle) à un scénario de révision de la réglementation actuelle et donc d'une situation dans laquelle la probabilité du développement d'innovations variétales issues de technologie de mutagenèse dirigée est faible, à une situation où elle serait sensiblement plus élevée.

En résumé, concernant les impacts économiques possibles de différents scénarios réglementaires, une évolution de la réglementation, basée sur la distinction entre les plantes issues de mutagenèse dirigée qui relèveraient de dispositifs réglementaires similaires à celles des plantes issues de sélection conventionnelle et celles qui continueraient à relever de la réglementation actuelle sur les OGM, pourrait donc conduire à des impacts différents selon que l'innovation variétale se trouve dans l'une ou l'autre situation.

Un premier point concerne les critères sur lesquels se ferait cette distinction. Ces critères pourraient jouer un rôle important s'ils sont peu contraignants pour les entreprises de biotechnologies. Ils faciliteraient l'accès au marché des innovations variétales pour les plantes qui relèveraient de dispositifs réglementaires similaires à ceux des plantes issues de sélection conventionnelle et limiteraient le développement des innovations relevant de la réglementation actuelle. Le décideur public peut à travers le choix de ces critères orienter la dynamique des innovations dans un sens attendu par la collectivité. Il est à noter qu'en matière d'évaluation des risques, la proposition du GT exposée en première partie de cette conclusion est de maintenir, pour les variétés similaires à celles des plantes issues de sélection conventionnelle, une évaluation des risques, même allégée, pour obtenir une autorisation de mise en marché. Le GT préconise une approche au cas par cas, sans dispenser l'un ou l'autre type de NTG d'une évaluation des risques. En outre, en demandant la mise en place d'un dispositif de suivi des impacts environnementaux, cette proposition vise à s'assurer de la réversibilité des choix réglementaires en cas d'effets négatifs sur l'environnement non anticipés.

Un deuxième point concerne les effets sur les filières qu'aurait une évolution de la réglementation visant à considérer des plantes issues de mutagenèse dirigée comme des variétés conventionnelles. Dans le cadre de la réglementation des variétés conventionnelles, cela dispenserait les filières concernées des règles de ségrégation au champ, de coexistence et d'étiquetage, créant ainsi un contexte favorable à leur développement sur le sol européen. Cette orientation de la réglementation renforcerait les effets liés à la baisse des coûts de R&D permis par la technologie de mutagenèse dirigée. D'un côté, le fait de considérer des plantes issues de NTG comme des variétés conventionnelles rendrait possible l'usage de cette technologie, en complément d'autres leviers d'action, pour des innovations variétales d'intérêt agronomique et/ou environnemental. Un certain rapprochement avec les réglementations mises en place en dehors de l'Europe serait aussi rendu possible, ce qui limiterait les points de tension à l'import et permettrait aux entreprises européennes d'intervenir sur les marchés NTG à l'export. D'un autre côté, une telle évolution de la réglementation des OGM pourrait impacter fortement les filières non-NTG comme la filière biologique par exemple.

3.6. Conclusions du GT et des CES

Le GT et les CES⁹ considèrent que le référentiel actuel d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux des plantes génétiquement modifiées n'est que partiellement adapté à l'évaluation des plantes issues de mutagenèse dirigée obtenues au moyen du système CRISPR-Cas et recommandent que soit menée une évaluation spécifique, au cas par cas (Figure 2). En complément, le GT et les CES estiment qu'un plan de surveillance global doit être appliqué à chaque décision d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ce plan de surveillance post-AMM devrait permettre de recueillir des éléments environnementaux et socio-économiques sur les impacts *in situ* des plantes et produits issus de NTG autorisés. Sur le plan socio-économique, il devrait aider à contrôler les effets du développement des plantes issues de NTG notamment sur les pouvoirs de marché et le degré de concentration des entreprises de biotechnologies et du secteur de la sélection variétale en étant attentif aux éventuels abus de position dominante sur les marchés. La définition et la mise en œuvre d'un tel plan global devra engager l'ensemble des parties prenantes dans un cadre transparent et démocratique.

Compte tenu des incertitudes, d'ordre technique (sur la détection des plantes issues de NTG), économique et social, identifiées dans cette expertise et des controverses que soulève le développement des plantes issues de NTG, ce plan de surveillance devra s'appuyer sur un dispositif permettant d'assurer la traçabilité et le contrôle des plantes et produits issus de NTG et d'informer les citoyens sur leurs caractéristiques.

Le GT et les CES concluent en soulignant que ces travaux ont mis en évidence des enjeux socio-économiques importants du fait de l'existence des plantes et produits issus de NTG. Ces enjeux montrent que les décisions de développement et d'encadrement des futures innovations variétales obtenues au moyen de NTG sont des choix de société qui ne peuvent pas uniquement s'appuyer sur des arguments scientifiques et socio-économiques. Le GT et les CES considèrent que ces choix de société devraient faire l'objet d'une gouvernance structurée et démocratique.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

La saisine de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) visait à étudier les spécificités des plantes obtenues par certaines nouvelles techniques génomiques (NTG), en particulier la mutagenèse dirigée, et à proposer un référentiel adapté d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux, en partant du référentiel actuel d'évaluation des plantes OGM. Au-delà des risques potentiels des plantes ainsi modifiées, et en cohérence avec son champ de missions élargi depuis janvier 2022, l'Anses a également analysé les enjeux socio-économiques pour différents acteurs, associés au développement de ces plantes et de leurs produits dérivés. Ces travaux ont été commandités en raison du contexte d'intense activité législative au niveau européen autour de l'adaptation du dispositif applicable aux OGM depuis le début des années 2000 à l'encadrement de ces nouvelles techniques, dans leur champ d'application aux plantes. En effet, si les travaux actuels de la Commission européenne se limitent aux plantes, l'agence

⁹ GT « Nouvelles techniques génomiques », CES « Évaluation des risques biologiques dans les aliments », « Analyse socio-économique » et « Risques biologiques pour la santé des végétaux ».

souligne que, tout comme la transgénèse, les NTG sont déployées dans des domaines d'application variés (applications thérapeutiques, vaccinales, ...).

Cette expertise a été engagée alors que la proposition de règlement européen n'était pas encore parue. De ce fait, elle ne prend pas en compte le mécanisme proposé consistant à distinguer parmi les plantes NTG deux catégories, la première étant considérée comme équivalente aux techniques conventionnelles, en vue de leur appliquer des exigences différentes. Suite à la publication de la proposition de règlement en juillet 2023, l'Anses s'est autosaisie afin d'analyser dans un délai court les critères définissant les plantes NTG de catégorie 1. Ces travaux ont conclu au besoin de clarifier des définitions et des champs d'application, et ont identifié des limites dans la justification scientifique des critères d'équivalence, tout en notant « que le dispositif des critères d'équivalence prolonge de fait, pour les NTG, la ligne de partage entre les plantes soumises et non soumises à évaluation préalable » qui caractérise la réglementation des OGM (Anses 2023).

Concernant l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas, l'Anses endosse la conclusion des experts relatives à l'adéquation seulement partielle du référentiel actuel de caractérisation et d'évaluation des risques, et renvoie aux propositions faites à ces sujets dans le corps de l'avis.

L'Anses endosse également les conclusions et recommandations du GT et des CES en faveur d'une évaluation au cas par cas des risques sanitaires et environnementaux associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas. Elle retient également la possibilité, ouverte par les experts, d'une évaluation simplifiée pour des plantes génétiquement modifiées pour lesquelles l'historique de connaissances permet de justifier d'un moindre niveau de risque.

L'Agence rappelle que l'encadrement actuel des OGM par le dispositif législatif issu de la directive 2001/18/CE établit une distinction entre les plantes soumises et non soumises à évaluation préalable qui est fondée sur la technique utilisée et non sur la nature de la plante obtenue. Les experts recommandent une évaluation des risques *ex ante* prenant à la fois en compte la technique utilisée et les caractéristiques de la plante ainsi obtenue. Ce choix relève des décisions politiques à prendre au vu de l'ensemble des enjeux que recouvrent les OGM en général, dont la panoplie s'enrichit avec les NTG.

L'Anses partage le constat des experts que certains risques identifiés pour les plantes issues de mutagenèse dirigée sont similaires à ceux déjà identifiés pour les plantes issues de transgénèse, mais que l'exposition à ces risques pourrait augmenter en fonction du développement du recours à la mutagenèse dirigée et de l'ampleur du marché de ces plantes, d'autant que des travaux sur des plantes de large diffusion, aujourd'hui non concernées par la transgénèse, sont engagés.

De ce fait, l'Anses souligne toute l'importance de la surveillance post-mise en marché et considère qu'un poids accru doit lui être donné. Elle endosse donc la recommandation d'un mécanisme global de suivi de la mise en œuvre de plantes obtenues au moyen de NTG consécutivement à leur mise sur le marché, tant sur le plan environnemental que socio-économique, par exemple en suivant l'évolution des pratiques culturales. Du fait de la nature et de la variété des attendus, un tel mécanisme peut nécessiter la combinaison de plusieurs outils différents : plans de surveillance des risques, actions de type observatoire des pratiques, suivi des résultats par les agences sanitaires et environnementales. Une telle surveillance permettrait à la fois de compléter les connaissances, encore limitées, sur les plantes et

produits issus de NTG et d'entreprendre des actions correctives en cas d'identification d'effets indésirables suite à la mise en culture ou sur le marché.

En clôture de ce volet relatif à l'examen des risques, l'Anses considère qu'il sera majeur, une fois que les requis réglementaires européens auront été définis, que des lignes directrices précises d'évaluation des risques soient élaborées afin d'éviter ou de limiter les disparités d'appréciation d'un pays à l'autre. Pour sa part, elle s'investira auprès de l'Efsa pour la construction de lignes directrices partagées.

S'agissant des enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus de NTG, l'Anses endosse également les résultats des travaux du GT et des CES. Elle pointe l'intérêt du schéma de la chaîne de valeur qui a permis de déployer l'analyse correspondante et salue la disponibilité des parties prenantes pour les auditions conduites par les experts pour alimenter ce volet.

L'Agence souligne la diversité des motivations qui peuvent conduire au développement d'innovation variétales dont trois grandes familles sont décrites dans l'avis : l'accroissement de l'efficacité ou de l'efficience de la production agricole et agro-industrielle, les stratégies de différenciation sur les produits, la réponse à des enjeux sanitaires, environnementaux ou sociétaux. Chaque innovation peut relever d'une ou plusieurs de ces familles. Ces diverses motivations pourraient être traitées de façon différente dans le dispositif législatif et réglementaire à venir. Ceci imposerait de s'interroger sur la meilleure façon d'atteindre les objectifs à privilégier, en tenant compte des préoccupations sanitaires, environnementales et sociales que ces différents types d'innovations seraient susceptibles d'introduire, et des rôles respectifs de la recherche publique et des mécanismes de marché.

L'Anses mentionne également l'importance d'adapter le cadre réglementaire actuel en matière de droit de propriété intellectuelle à ces innovations variétales et de prendre en compte les préoccupations des différents groupes d'acteurs concernés, y compris les consommateurs au titre de l'information sur la nature des produits qui leur sont proposés. Certaines des attentes situées en aval de la chaîne de valeur sont d'ailleurs porteuses de contraintes fortes pour l'amont, en particulier en matière de traçabilité ou de détectabilité.

Au vu de la rareté des données, très peu de ces innovations étant actuellement commercialisées, l'agence souligne la nécessité de mener des recherches scientifiques pour mieux caractériser les enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus de NTG.

Enfin, les travaux sur le volet socio-économique montrent que les controverses liées aux plantes et produits issus des NTG excèdent les problématiques scientifiques et techniques pouvant leur être associées et s'étendent à un ensemble beaucoup plus large de préoccupations relatives aux modèles de production agricole et à la place des technologies génomiques dans un objectif de transition agroécologique. Ces préoccupations dépassent le champ de la sécurité sanitaire. Chacun des scénarios d'évolution réglementaire possibles repose sur des choix qui dépassent la seule question du risque sanitaire, et qui peuvent générer des impacts économiques et sociaux potentiellement très différents pour les différents acteurs concernés. Aussi, l'Anses considère que la mise en discussion des enjeux correspondants doit s'opérer au sein d'institutions dont c'est le rôle, comme le CESE ou le CCNE puis, bien entendu, dans les instances parlementaires.

Cette même diversité d'enjeux et de préoccupations conduit l'Anses à recommander que, dans les choix à venir, la question des risques sanitaires, y compris dans une approche très globale de la santé, soit considérée comme un facteur nécessaire mais non suffisant de décision dans les choix structurels qui seront opérés.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

Nouvelles techniques génomiques, nouvelles techniques de sélection, organismes génétiquement modifiés, plantes, mutagenèse dirigée, CRISPR-Cas, évaluation des risques, analyse socio-économique

New genomic techniques, new breeding techniques, genetically modified organisms, plants, directed mutagenesis, CRISPR-Cas, risk assessment, socio-economic analysis

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux et des enjeux socio-économiques associés aux plantes obtenues au moyen de certaines nouvelles techniques génomiques (saisine 2021-SA-0019). Maisons-Alfort : Anses, 34 p.

**Méthodes d'évaluation des risques sanitaires et
environnementaux et des enjeux socio-économiques
associés aux plantes obtenues au moyen de certaines
nouvelles techniques génomiques (NTG)**

Saisine n° 2021-SA-0019

**RAPPORT
d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques biologiques dans les
aliments »**

Comité d'experts spécialisé « Analyse socio-économique »

Comité d'experts spécialisé « Risques biologiques pour la santé des végétaux »

Groupe de travail « Nouvelles techniques génomiques »

Décembre 2023

Citation suggérée

Anses. (2023). Évaluation des risques sanitaires et environnementaux et des enjeux socio-économiques associés aux plantes obtenues au moyen de certaines nouvelles techniques génomiques. (saisine 2021-SA-0019). Maisons-Alfort : Anses, 287 p.

Mots clés

Nouvelles techniques génomiques, nouvelles techniques de sélection, organismes génétiquement modifiés, plantes, mutagenèse dirigée, CRISPR-Cas, évaluation des risques, analyse socio-économique

New genomic techniques, new breeding techniques, genetically modified organisms, plants, directed mutagenesis, CRISPR-Cas, risk assessment, socio-economic analysis

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Michel GAUTIER – Professeur (Institut Agro centre de Rennes/Angers) – Génie génétique, écologie microbienne

Membres

M. Guillaume FRIED – Chargé de projet recherche (Anses) – Écologie des communautés, suivi de la biodiversité dans les agrosystèmes, évaluation des risques associés aux plantes exotiques envahissantes

Mme Thaura GHNEIM-HERRERA – Responsable scientifique, Montpellier Advanced Knowledge Institute on Transitions (MAK'IT), Université de Montpellier - Génie génétique, biologie moléculaire et cellulaire, amélioration des plantes.

M. Florian GUILLOU – Directeur de recherche (INRAe) – Génie génétique, santé animale

Mme Valérie LE CORRE – Chargée de Recherches (INRAe) – Évolution et écologie des plantes adventices et envahissantes, agronomie

Mme Charlotte LÉCUREUIL – Enseignante-chercheuse (Université de Tours) – Écotoxicologie et entomologie, évaluation des risques environnementaux sur les insectes cibles et non cibles

M. Youenn LOHEAC – Enseignant-chercheur (Rennes School of Business) – Économie des comportements, consommation alimentaire, économie expérimentale

M. David MAKOWSKI – Directeur de recherche (INRAe) - Statistique, Méta-analyse, Agronomie

Mme Julie MALLET – Chargée de projet recherche / Responsable de l'équipe détection des OGM au sein de l'unité BVO, Laboratoire de la Santé des végétaux (Anses) – Biologie moléculaire, méthodes de détection

Mme Marianne MAZIER – Ingénieur de recherche (INRAe) – Transgénèse végétale et nouvelles techniques génomiques, biologie moléculaire et cellulaire, amélioration des plantes

M. Morgan MEYER – Directeur de recherche (CNRS) – Sociologie des sciences, analyse des controverses

M. François MOREAU-GAUDRY – PU-PH, Responsable d'équipe (Université de Bordeaux) – Techniques d'édition du génome, thérapie génique

M. Sergio OCHATT – Chargé de Recherches (INRAe), chargé de mission retraité - Biologie cellulaire et moléculaire, transgénèse, sélection *in vitro*, métabolites secondaires, génétique, amélioration des plantes

M. Pierre ROUGÉ – Professeur émérite (Université Toulouse III) – Allergologie

M. Louis-Georges SOLER – Directeur de recherche (INRAe) - Economie des filières et de la consommation alimentaire

Mme Paule VASSEUR – Professeur de Toxicologie émérite, Université de Lorraine - compétences en Toxicologie

RAPPORTEURS EXTERNES AU GT

Mme Karine ADEL-PATIENT – Directrice de recherche (INRAe) – Allergologie

Mme Élisabeth BAÉZA-CAMPONE – Ingénieur de recherche (INRAe) – Agronomie, zootechnie, alimentation et nutrition des volailles

M. Jean DEMARQUOY – Professeur des Universités (Université de Bourgogne) – Physiologie métabolique, alimentation, nutrition

M. Luc FERRARI – Professeur des Universités (Université de Lorraine) – Toxicologie, génotoxicologie

Mme Nolwenn HYMERY – Enseignante-chercheuse (Université de Bretagne occidentale) – Toxicologie alimentaire, mycotoxines

M. Michel LESSIRE – Retraité (INRAe) – Composition des aliments, nutrition animale et zootechnie des volailles

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport, ont été suivis et adoptés par les CES suivants :

- CES « Évaluation des risques biologiques dans les aliments » (2018 – 2022) – 18 mai 2022

Président

M. Philippe FRAVALO – Conservatoire National des Arts et Métiers, Professeur. Hygiène et microbiologie des aliments, méthodes de détection, de quantification et de caractérisation des micro-organismes, écologie des écosystèmes microbiens en agro-alimentaire.

Membres

M. Frédéric AUVRAY – École nationale vétérinaire de Toulouse, Ingénieur de recherche. Biologie moléculaire, génétique microbienne, bactériologie.

M. Mickaël BONI (arrivé juin 2021) Institut de recherche biomédicale des armées, Vétérinaire en chef – Chef d'unité. Microbiologie, hygiène, salubrité et qualité des aliments, sûreté sanitaire des aliments et de l'eau, inspection en sécurité sanitaire des aliments, traitement et contrôle sanitaire des EDCH

M. Frédéric CARLIN – INRAe, Directeur de recherche. Bactéries sporulées, produits végétaux, microbiologie prévisionnelle.

Mme Catherine CHUBILLEAU – Centre hospitalier de Niort, Chef de service. Epidémiologie, évaluation des risques sanitaires, hygiène, risques hydriques.

Mme Florence DUBOIS-BRISSONNET – AgroParisTech, Professeur des universités. Microbiologie des aliments, biofilms, mécanismes d'adaptation des microorganismes au stress (conservateurs, désinfectants).

M. Steven DURET – INRAe, Ingénieur de recherche. Modélisation, génie des procédés, transfert thermique.

M. Michel FEDERIGHI – ONIRIS, Professeur des universités. Microbiologie, hygiène et qualité des aliments, analyse des dangers.

M. Michel GAUTIER – Agrocampus Ouest, Professeur des universités. Microbiologie et hygiène des aliments, biologie moléculaire, bactériophages, aliments fermentés.

Mme Michèle GOURMELON (arrivée juin 2021) – IFREMER, Chargée de recherche. Bactériologie, biologie moléculaire, écologie microbienne – *Campylobacter*, bactéries du continuum terre-mer et bactéries marines.

M. Stéphane GUYOT – AgroSup Dijon, Maître de conférences. Procédés de destruction des bactéries pathogènes, mécanismes d'adaptation aux stress environnementaux.

Mme Nathalie JOURDAN-DA SILVA – Santé publique France, Chargée de projet scientifique. Épidémiologie des maladies entériques et zoonoses.

M. Renaud LAILLER – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments, Chef de projet. Surveillance, *Salmonella*, hygiène des aliments.

M. Bertrand LOMBARD (arrivé juin 2021) – Anses, Direction de la Stratégie et des Programmes, Chef de projet. Analyse microbiologique des aliments, activités de référence, normalisation.

Mme Sandra MARTIN-LATIL – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments, Chargée de projet scientifique. Virologie, méthodes de détection.

Mme Jeanne-Marie MEMBRÉ – INRAe, Ingénieur de recherche. Appréciation quantitative du risque microbiologique, statistiques appliquées.

M. Eric OSWALD – CHU Toulouse, Professeur des universités. Infectiologie clinique, écologie microbienne, *E. coli*.

M. Pascal PIVETEAU (arrivé juin 2021) – INRAe, Chargé de recherche. Ecologie microbienne, Ecologie des bactéries pathogènes dans les agroenvironnements

Mme Sabine SCHORR-GALINDO – Université Montpellier, Professeur des universités. Mycologie, écologie microbienne, biotechnologie.

Mme Nalini RAMA RAO – INRAe, Directrice de recherche. Microbiologie, interaction hôte/pathogène, microbiote intestinal.

Mme Régine TALON – INRAe, Directrice de recherche. Microbiologie des aliments, écologie microbienne, aliments fermentés d'origine animale.

Mme Muriel THOMAS – INRAe, Directrice de recherche. Microbiote intestinal et santé humaine, physiologie.

Mme Isabelle VILLENA – CHU Reims, Professeur des universités. Parasitologie, infectiologie.

- CES « Évaluation des risques biologiques dans les aliments » (2022-2026) – 24 octobre 2022, 23 janvier 2023, 18 avril 2023, 21 juin 2023, 23 octobre 2023, 13 novembre 2023, 11 décembre 2023

Président

M. Philippe FRAVALO – Conservatoire National des Arts et Métiers, Professeur. Microbiologie des aliments, filières viandes, dangers bactériens, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria*

monocytogenes, méthodes (dont métagénomique 16S des contenus digestifs et des surfaces, caractérisation moléculaire des dangers), élevage /abattage.

Membres

M. Frédéric AUVRAY – École nationale vétérinaire de Toulouse – Ingénieur de recherche. Microbiologie des aliments et écologie microbienne, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, bactéries pathogènes zoonotiques, microbiote, bactériophages, diagnostic microbiologique et séquençage de génomes.

M. Mickaël BONI – Institut de recherche biomédicale des armées – Vétérinaire en chef, chef d'unité. Microbiologie, hygiène, salubrité et qualité des aliments, sûreté sanitaire des aliments et de l'eau, inspection en sécurité sanitaire des aliments, traitement et contrôle sanitaire des EDCH, épidémiologie des eaux usées.

M. Frédéric BORGES – Université de Lorraine – Maître de conférences. *Listeria*, génie génétique, biopréservation, écosystèmes alimentaires fermentés, génotypage, phénotypage, HACCP.

M. Gilles BORNERT – Service de santé des armées de Rennes – Vétérinaire en chef. Microbiologie des aliments et des eaux, écologie microbienne, réglementation, sécurité sanitaire des aliments, HACCP, filière eau et restauration collective.

M. Frédéric CARLIN (*jusqu'en mars 2023*) – INRAE – Directeur de recherche. Bactéries sporulées, *Bacillus*, *Clostridium*, effets des procédés, microbiologie prévisionnelle, produits végétaux.

Mme Catherine CHUBILLEAU – Centre hospitalier de Niort – Chef de service. Hygiène des aliments, épidémiologie, microbiologie des aliments, plan de maîtrise sanitaire, EDCH.

Mme Monika COTON – Université de Brest – Professeur des universités. Microbiologie des aliments, produits fermentés, mycologie, écologie microbienne, métabolites secondaires (dont mycotoxines, amines biogènes, composés volatils), méthodes analytiques, biologie moléculaire.

M. Georges DAUBE – Université de Liège – Professeur des universités. Microbiologie des aliments, évaluation quantitative de risques microbiologiques, HACCP, Bonnes Pratiques d'Hygiène, filière viande et lait.

Mme Noémie DESRIAC – Université Bretagne occidentale – Maître de conférences. Microbiologie des aliments, bactéries sporulées, mécanismes d'adaptation des microorganismes au stress, microbiologie prévisionnelle.

Mme Florence DUBOIS-BRISSONNET – AgroParisTech – Professeur. Microbiologie des aliments, biofilms, mécanismes d'adaptation bactérienne au stress (dont conservateurs, désinfectants, réfrigération), biochimie membranaire, *Listeria monocytogenes*.

M. Michel FEDERIGHI – École Nationale Vétérinaire d'Alfort – Professeur. Microbiologie des aliments, hygiène et qualité des aliments, analyse des dangers, HACCP, filières et technologies alimentaires des viandes et des produits transformés.

M. Michel GAUTIER – Institut Agro – Professeur. Microbiologie alimentaire, biologie moléculaire, OGM microbiens, bactériophages, aliments fermentés, bactéries pathogènes.

Mme Michèle GOURMELON – IFREMER – Chargée de recherche. Bactériologie et biologie moléculaire, écologie microbienne des milieux marins côtiers dont coquillages et zones conchylicoles et du continuum terre-mer, bactéries environnementales et d'intérêt sanitaire, *Campylobacter*.

Mme Sandrine GUILLOU – ONIRIS – Ingénieur de recherche. Évaluation des risques sanitaires, microbiologie et écologie microbienne des aliments, modélisation, *Campylobacter*, procédés de décontamination, méthode de détection, mécanismes d'adaptation aux stress environnementaux, filière volaille.

M. Stéphane GUYOT – Institut Agro Dijon – Maître de conférences. Microbiologie des aliments, poudres alimentaires, pathogènes, bactéries, virus, procédés de décontamination, mécanismes d'adaptation aux stress environnementaux.

M. Didier HILAIRE – Direction générale pour l'armement – Ingénieur, adjoint innovation ouverte ; architecte décontamination et contre-mesures médicales NRBC. Toxines bactériennes et végétales, toxines botuliques, risques biologiques, décontamination et identification des agents biologiques.

Mme Nathalie JOURDAN-DA SILVA – Santé publique France – Médecin épidémiologiste, chargée de projet scientifique. Épidémiologie des maladies entériques et zoonoses, investigations.

Mme Claire LE HENAFF-LE MARREC – Bordeaux INP, INRAe – Professeur des universités. Microbiologie des aliments, écologie microbienne, bactéries lactiques, bactériophages, fermentation malo-lactique.

Mme Sandra MARTIN-LATIL – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments – Directrice de recherche. Virologie alimentaire, méthodes de détection, procédés de décontamination.

Mme Jeanne-Marie MEMBRÉ – INRAe – Ingénieure de recherche. Appréciation quantitative du risque microbiologique, modélisation, microbiologie prévisionnelle, évaluation risque-bénéfices et multicritères, statistiques appliquées.

M. Eric OSWALD – CHU Toulouse - Université de Toulouse – Professeur des universités-Praticien hospitalier. Pathogénicité bactérienne, Toxines, *Escherichia coli*, antibiorésistance, génomique microbienne, microbiote, One health, infectiologie.

Mme Nadia OULAHAL – Université Claude-Bernard Lyon 1 – Maître de conférences. Microbiologie des aliments, hygiène des aliments, interactions biomolécules antimicrobiennes - aliments, écosystème microbien alimentaire, biofilms, Biopréservation.

M. Pascal PIVETEAU – INRAe – Directeur de recherche. *Listeria monocytogenes* ; écologie microbienne, écologie des bactéries pathogènes dans les agroenvironnements, systèmes alimentaires, filière végétaux.

Mme Sabine SCHORR-GALINDO – Université Montpellier – Professeur des universités. Sécurité sanitaire des aliments, microbiologie alimentaire et industrielle, mycologie, mycotoxines, écologie microbienne, technologie alimentaire, HACCP, biotechnologie, filières fruits, café et cacao.

Mme Régine TALON – INRAe – Directrice de recherche, chargée de mission. Sciences des aliments, écologie microbienne, produits fermentés, ferments, bactéries pathogènes, filières viande et lait.

Mme Isabelle VILLENA – CHU Reims, Université Reims Champagne-Ardenne – Professeur des universités-Praticien Hospitalier, Chef de service Hôpital Reims, Directeur du CNR de la Toxoplasmose. Evaluation des risques sanitaires, parasitologie, mycologie médicale, infectiologie clinique, épidémiologie, biologie moléculaire.

- CES « Analyse socio-économique » – 20 juin 2022, 20 octobre 2022, 08 décembre 2022, 19 janvier 2023, 07 mars 2023, 11 septembre 2023, 05 octobre 2023, 09 novembre 2023, 07 décembre 2023

Président

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche (CNRS) – Socio-économie, risques chimiques, incertitude

Membres

Mme Bénédicte APOUEY – Chargée de recherche (CNRS - École d'Économie de Paris) – Économie de la santé, inégalités sociales de santé

M. Luc BAUMSTARK – Maître de conférence (Université Lyon 2) – Économie publique, économie de l'environnement, économie de la santé, calcul économique public

Céline BONNET – Directrice de recherche (INRAe) – Économie industrielle, analyse des politiques alimentaires et environnementales

M. Thierry BRUNELLE – Chargée de recherche (Cirad) – Modélisation, usages des sols, sécurité alimentaire, biodiversité, changement climatique

Mme France CAILLAVET – Directrice de recherche (INRAe) – Déterminants socio-économiques des décisions alimentaires, inégalités, analyse des politiques alimentaires

M. Alain CARPENTIER – Directeur de recherche (INRAe) – Analyse des systèmes de production agricole, politique agro-environnementale, usage d'intrants chimiques

M. Thomas COUTROT – retraité – Statistiques du travail, évaluation économique, organisation du travail

Mme Cécile DETANG-DESSENDRE – Directeur scientifique adjoint (INRAe) – Économie des espaces ruraux, marché du travail agricole

M. Serge GARCIA – Directeur de recherche (INRAe) – Économie des ressources naturelles, eau, forêt, services écosystémiques, politiques publiques environnementales

M. Julien GAUTHEY – Chargé de mission Recherche (OFB) – Sociologie, socio-économie, biodiversité, agroécologie, économie circulaire, micropolluants

Mme Emmanuelle LAVAINÉ – Enseignant chercheur (Université de Montpellier) – Économie appliquée en santé-environnement, évaluation des externalités environnementales de santé

M. Marc LEANDRI – Maître de Conférences (Université Versailles-Saint Quentin) – Économie du risque et de l'information, économie de la pollution, services écosystémiques, développement durable

Mme Christine LE CLAINCHE – Professeure des universités (Université de Lille) – Santé-travail, inégalités sociales de santé, prévention, équité et redistribution, économie comportementale

M. Youenn LOHEAC – Enseignant-chercheur (Rennes School of Business) – Économie expérimentale et comportementale, analyse des comportements alimentaires

M. Selim LOUAFI – Directeur adjoint (UMR AGAP- Cirad) – Sciences sociales, biodiversité, biotechnologies, développement durable, sécurité alimentaire, décision publique

M. Eric PLOTTU – Coordinateur scientifique (Ademe) – Théorie de la décision, méthodologie d'évaluation et aide multicritère à la décision, approches participatives, évaluation socio-économique et environnementale de projets

Mme Élodie ROUVIERE – Maître de Conférences (AgroParisTech) – Organisation industrielle, économétrie appliquée, filières agroalimentaires

Mme Maïder SAINT JEAN – Enseignante-chercheuse (Université de Bordeaux) – Économie de l'innovation, éco-industrielle, l'économie de l'environnement, transition sociotechnique

M. Denis SALLES – Sociologue, Chargé de mission retraité (INRAe) – Sociologie de l'environnement et de l'action publique, gestion des ressources en eau

M. Louis-Georges SOLER – Directeur scientifique adjoint (INRAe) – Économie des filières agricoles et agroalimentaires, politiques nutritionnelles

Mme Léa TARDIEU – Chargée de recherche (INRAe) – Services écosystémiques, justice environnementale, biodiversité, analyses spatialisées

M. Jean-Christophe VERGNAUD – Directeur adjoint (Centre d'économie de la Sorbonne - École d'Économie de Paris) – Économie publique appliquée en santé-environnement, théorie de la décision, économie expérimentale, REACH

- CES « Risques biologiques pour la santé des végétaux » – 14 septembre 2022, 22 novembre 2022, 31 janvier 2023, 28 mars 2023, 23 mai 2023, 4 juillet 2023, 29 novembre 2023

Président

M. Thomas LE BOURGEOIS – Directeur de recherche, CIRAD, UMR Botanique et Modélisation de l'Architecture des Plantes et des végétations

Membres

M. Philippe CASTAGNONE – Directeur de recherche, INRAe, Centre PACA, Institut Sophia Agrobiotech

M. Thierry CANDRESSE – Directeur de recherche, INRAe, Centre Nouvelle-Aquitaine-Bordeaux

M. Nicolas DESNEUX – Directeur de recherche, INRAe, Centre PACA, Institut Sophia Agrobiotech

Mme Sandrine EVEILLARD – Chargée de recherche, INRAe, Centre Nouvelle-Aquitaine-Bordeaux

Mme Florence FONTAINE – Professeure des Universités, Université Reims-Champagne-Ardenne

M. Pascal GENTIT – Chef de l'Unité Bactériologie, Virologie et détection des OGM, Laboratoire de la santé des végétaux, Anses

M. Martin GODEFROID – Post-doctorant, CSIC, Espagne (Madrid)

Mme Lucia GUERIN – Maître de conférences, Bordeaux Sciences Agro, Bordeaux

M. Bruno HOSTACHY – Retraité, Anses

M. Hervé JACTEL – Directeur de recherche, INRAe, Centre Nouvelle-Aquitaine-Bordeaux, UMR Biodiversité, Gènes & Communautés

Mme Eleni KAZAKOU – Professeure, SupAgro Montpellier

M. Christophe Le MAY – Maître de Conférences, Agrocampus Ouest, Rennes

M. Eric LOMBAERT – Ingénieur de recherche, INRAE, Centre PACA, Institut Sophia Agrobiotech

M. David MAKOWSKI – Directeur de recherche, INRAE, Centre Ile-de-France-Versailles, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, UMR MIA

M. Charles MANCEAU – Retraité, INRAE

M. Benoit MARÇAIS – Directeur de recherche, INRAE, Centre Grand-Est-Nancy

M. Arnaud MONTY – Enseignant-chercheur, Université de Liège - Département Biodiversité et Paysage

Mme Maria NAVAJAS – Directrice de recherche, INRAE, Centre Occitanie-Montpellier, UMR CBGP Centre de biologie pour la gestion des populations

Mme Cécile ROBIN – Directrice de recherche, INRAE, Centre Nouvelle-Aquitaine-Bordeaux

M. Aurélien SALLE – Maître de conférences, Université d'Orléans

M. Frédéric SUFFERT – Ingénieur de recherche, INRAE, Campus Agro Paris-Saclay

M. Stéphan STEYER – Attaché scientifique, Centre wallon de Recherches Agronomiques, Département Sciences du Vivant, Responsable Virologie Végétale

M. Pierre-Yves TEYCHENEY – Directeur de recherche, Cirad, La Réunion

M. Éric VERDIN – Ingénieur de recherche, INRAE, Centre PACA Avignon, Unité de pathologie végétale

M. François VERHEGGEN – Enseignant-chercheur, Université de Liège - Unité Entomologie fonctionnelle et évolutive

Le GT « Biotechnologie » a également été informé et consulté aux différentes étapes d'avancement des travaux, les 16 décembre 2021, 20 janvier 2022, 21 avril 2022, 22 septembre 2022, 15 décembre 2022, 13 mars 2023, 12 avril 2023, 6 juin 2023, 19 septembre 2023, 17 octobre 2023, 22 novembre 2023.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Dylan CHERRIER – Coordinateur d'expertise scientifique – DER (Direction de l'Évaluation des Risques) – Anses

M. Legrand SAINT-CYR – Chargé de projet agro-économiques - DISSES (Direction Sciences Sociales, Économie et Société) – Anses

Mme Emmanuelle PIC – Coordinatrice d'expertise scientifique (jusqu'en août 2023) – DER (Direction de l'Évaluation des Risques) – Anses

M. Alexis LAROUSSE – Chargé d'analyse socio-économique en économie industrielle – DISSES (Direction Sciences Sociales, Économie et Société) - Anses

M. Mathieu BAUDRIN – Chargé de projets en sciences sociales – DISSES (Direction Sciences Sociales, Économie et Société) - Anses

Mme Lucie EYRAUD – Coordinatrice d'expertise scientifique – DER (Direction de l'Évaluation des Risques) – Anses

Mme Karine FIORE – Directrice adjointe de la DISSES (Direction Sciences Sociales, Économie et Société) – Anses

M. Youssef EL OUADRHIRI – Chef de Mission – DER (Direction de l'Évaluation des Risques) – Anses

Secrétariat administratif

Mme Angélique LAURENT – Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Les personnes mentionnées dans le ci-dessous ont été auditionnées par le groupe de travail. Les experts du groupe de travail remercient l'ensemble des personnes consultées pour la qualité des échanges. Les informations transmises dans ce cadre ont été prises en compte lors de l'élaboration du rapport.

Avertissement : la mention des personnes dans le tableau ci-dessous ne signifie pas qu'elles endossent les conclusions du présent rapport.

Liste des personnes auditionnées

Nom	Fonction	Institution	Date d'audition
LEMARIE Stéphane	Directeur de recherche	INRAe	24 janvier 2022
GIRARD Fabien	Maître de conférences, droit privé	Université Grenoble Alpes	
VASSANT Charlotte	Agricultrice	FNSEA	21 juin 2023
BERNARD André	Agriculteur et président de l'interprofession tomates industrie		
GIOVINAZZO Robert	Directeur de SONITO		
BIZOT-ESPIARD Melchior	Chargé de mission innovation et prospective à la FNSEA		
COHAN Jean-Pierre	Chef du service Adaptation des cultures aux agro-climats, génétique et phénotypage d'ARVALIS	FNE	28 juin 2023
BERTHEAU Yves	Conseiller scientifique biotechnologies FNE		
JACQUEMART Frédéric	Co-pilote de la mission Biotechnologies à FNE		
LE MEUR Hervé	Conseiller scientifique biotechnologies FNE		

MEUNIER Éric	Conseiller scientifique biotechnologies FNE		
DESENCÉ Lionel	Directeur qualité en charge des affaires scientifiques et réglementaires, Groupe Carrefour	FCD	30 juin 2023
TAFournEL Émilie	Directrice qualité à la FCD		
LIGNON Bernard	Directeur qualité et réglementation développement de SYNABIO	SYNABIO	30 juin 2023
Guy KASTLER	Membre de la Commission « OGM et semences » de la Confédération paysanne	Confédération paysanne	04 juillet 2023
Nicolas LE BOËDEC	Animateur à la Confédération paysanne, en charge des commissions OGM/semences		
DESPREZ François	Président de Semae	SEMAE	06 juillet 2023
GAUTIER Jacques	Président de la société familiale des Semences GAUTIER		
EVAIN Daniel	Référent biotechnologie et OGM à la FNAB	FNAB	6 juillet 2023
LEONARD Julien	Président du CNAFAL	CNAFAL	12 juillet 2023
LE MEUR Hervé	Conseiller scientifique CNAFAL		
BLANCHEMANCHE Sandrine	Directrice Pôle Alimentation saine, sûre et durable	ANIA	17 juillet 2023
DESPOUY Anne	Directrice du pôle betteravier au Syndicat national des fabricants de sucre		
CONTAMINE Anne-Céline	Directrice de l'Association nationale de la meunerie française		
JACQUELIN Paul	Responsable Affaires Publiques chez Tereos		

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations.....	17
Liste des tableaux	21
Liste des figures.....	22
Propos liminaire	25
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	26
1.1 Contexte	26
1.2 Objet de la saisine	28
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	29
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts	29
2 Introduction.....	30
2.1 OGM et méthodes d'obtention	30
2.2 Évaluation, autorisation et utilisation des OGM	32
2.2.1 Procédure d'autorisation de mise sur le marché d'OGM ou produits contenant ou consistant en de tels organismes, pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine ou animale	32
2.2.2 Procédure d'autorisation de mise sur le marché d'OGM destinés à des usages non alimentaires.....	33
2.2.3 Procédure d'autorisation de mise sur le marché de plantes génétiquement modifiées à des fins de culture	34
2.2.4 Procédure d'autorisation d'essais au champ de plantes génétiquement modifiées	35
2.2.5 Procédures communes.....	35
2.3 Proposition législative sur les plantes obtenues au moyen de certaines nouvelles techniques de modification du génome	36
3 Identification des applications de NTG les plus susceptibles d'aboutir à des variétés commerciales à court terme.....	38
3.1 Techniques considérées	38
3.2 Espèces végétales et caractères conférés aux plantes.....	39
3.3 Plantes obtenues au moyen du système CRISPR-Cas en cours de développement ou disponibles sur le marché	41
3.4 Plantes obtenues au moyen de NTG présentes sur le marché	43
4 Mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas	45
4.1 Description du système CRISPR-Cas.....	45
4.2 Étapes d'obtention d'une variété par mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas.....	47
4.3 Effets non désirés potentiels au niveau du génome de la plante modifiée au moyen de CRISPR-Cas	49

4.3.1	Revue systématique de la littérature sur les effets non désirés liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas sur le génome d'une plante d'intérêt : la tomate	50
4.3.2	Revue systématique de la littérature sur les effets non désirés liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas sur le génome de l'ensemble des plantes pour lesquelles des applications sont documentées	52
4.3.3	Recommandations du GT en matière de caractérisation moléculaire des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas	58
5	Risques sanitaires et environnementaux liés à l'utilisation des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas.....	60
5.1	Référentiel actuel d'évaluation des plantes génétiquement modifiées et adéquation pour l'évaluation des plantes issues de mutagenèse dirigée par CRISPR-Cas	60
5.1.1	Évaluation comparative.....	60
5.1.2	Évaluation toxicologique	61
5.1.3	Évaluation de l'allergénicité	62
5.1.4	Évaluation nutritionnelle.....	63
5.1.5	Évaluation des risques pour l'environnement.....	63
5.1.6	Synthèse sur l'analyse du référentiel actuel d'évaluation	64
5.2	Risques pour la santé et l'environnement associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen de CRISPR-Cas et proposition de méthodes d'évaluation adaptées 67	
5.2.1	Revue systématique de la littérature	67
5.2.2	Études de cas	75
5.2.3	Recommandations en matière d'évaluation des risques identifiés	87
6	Proposition d'un référentiel d'évaluation des risques liés à la culture et à l'utilisation des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas dans l'alimentation humaine et animale	90
7	Enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus des NTG : filières et acteurs multiples	92
7.1	Identification des filières potentiellement concernées par des applications de plantes NTG	93
7.2	Descriptif des filières agricoles potentiellement concernées par les plantes et produits issus de NTG	95
7.2.1	Cadre général de l'analyse des filières	95
7.2.2	Catégorie « variétés potagères et florales » : descriptif des filières de la tomate et de la carotte en France:	100
7.2.3	Descriptif de la filière du blé tendre en France.....	112
7.2.4	Descriptif de la filière de la vigne en France.....	119
7.2.5	Conclusion concernant le descriptif des filières en France	125
7.3	Méthode d'analyse des enjeux socio-économiques associés aux plantes issues des NTG	126

7.4	Enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus des NTG	128
7.4.1	Mécanismes socio-économiques en jeu concernant les NTG	129
7.4.2	Scénarios réglementaires des plantes et produits obtenus au moyen de certaines NTG et enjeux socio-économiques associés	182
8	Conclusions du groupe de travail	198
9	Bibliographie	209
9.1	Publications	209
9.2	Normes	224
9.3	Législation et réglementation	224
Annexe 1 : Lettre de saisine		226
Annexe 2 : Liste des plantes issues de mutagenèse dirigée au moyen du système CRISPR-Cas identifiées par le GT et susceptibles d'arriver sur le marché		229
Annexe 3 : Méthodologie de recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés du système CRISPR-Cas sur le génome de la tomate		230
Annexe 4 : Tableau d'extraction des données contenues dans les articles retenus dans le cadre de la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés du système CRISPR-Cas sur le génome de la tomate		232
Annexe 5 : Méthodologie de recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés du système CRISPR-Cas sur le génome de l'ensemble des plantes pour lesquelles des applications sont documentées		233
Annexe 6 : Rapports d'évaluation AMSTAR-2 des revues systématiques identifiées par le GT relatives aux effets non désirés du système CRISPR-Cas sur le génome des plantes		236
Annexe 7 : Tableau d'extraction des données contenues dans les articles retenus dans le cadre de la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés du système CRISPR-Cas sur le génome de l'ensemble des plantes pour lesquelles des applications sont documentées		252
Annexe 8 : Méthodologie de recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les risques pour la santé et l'environnement associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas		253
Annexe 9 : Méthodologie de recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les enjeux socio-économiques associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas		256
Annexe 10 : Questionnaires de l'audition sur l'offre des plantes obtenues au moyen des Nouvelles Techniques Génomiques (NTG) en lien avec les dimensions juridiques des droits de propriété intellectuelle, les brevets et l'octroi de licences		260
Annexe 11 : Compte rendu d'audition sur l'offre des plantes obtenues au moyen des Nouvelles Techniques Génomiques (NTG) en lien avec les dimensions juridiques des droits de propriété intellectuelle, les brevets et l'octroi de licences		262

Annexe 12 : Questionnaire des auditions de parties prenantes sur les enjeux socio-économiques associés aux plantes issues de mutagénèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas.....	277
Annexe 13 : Verbatim des auditions de parties prenantes sur les enjeux socio-économiques associés aux plantes issues de mutagénèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas.....	282
Annexe 14 : Historiques des plantes issues de transgénèse sur le marché : résultats des méta-analyses existantes	283
Annexe 15 : Descriptif de la transformation de tomates	287

Sigles et abréviations

AB	: Agriculture biologique
ADLC	: Autorité de la concurrence
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMAP	: Association pour le maintien d'une agriculture paysanne
AMS	: Agriculteurs multiplicateurs de semences
ANIA	Association nationale des industries alimentaires
Anifelt	: Interprofession des fruits et légumes
ANMF	: Association nationale de la meunerie française
Anses	: Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation de l'environnement et du travail
AOP	: Appellation d'origine protégée
ARN	: Acide ribonucléique
ASE	: Analyse socio-économique
BIORISK	: Évaluation des risques biologiques dans les aliments
BIOT	: Biotechnologies
CAP	: Consentement à payer
Cas	: <i>CRISPR associated protein</i>
CE	: Communauté européenne
CEE	: Communauté économique européenne
CES	: Comité d'experts spécialisé
CJUE	: Cour de justice de l'Union européenne
CNAFAL	: Conseil national des associations familiales laïques
COV	: Certificat d'obtention variétale
CPVADAAA	: Comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et de l'alimentation animale
CRISPR	: Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées (<i>clustered regularly interspaced short palindromic repeats</i>)
CRISPRa	: Activation CRISPR
CRISPRi	: CRISPR interférence
crRNA	: ARN CRISPR

CTPS	: Comité technique permanent de la sélection
dCas	: Cas inactive (<i>dead Cas</i>)
DER	: Direction de l'évaluation des risques
DGAI	: Direction générale de l'alimentation
DGPR	: Direction générale de la prévention des risques
DHS	: Distinction, homogénéité, stabilité
DISSES	: Direction sciences sociales, économie et société
DSB	: Coupure double-brin (<i>double-strand break</i>)
Efsa	: Autorité européenne de sécurité des aliment (<i>European food safety authority</i>)
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ERA	: Évaluation des risques pour l'environnement (<i>environmental risk assessment</i>)
FCD	: Fédération du commerce et de distribution
FMI	: Fonds monétaire international
FNAB	: Fédération nationale d'agriculture biologique
FNE	: France Nature Environnement
FNSEA	: Fédération nationale des syndicats d'exploitants agricoles
GABA	: Acide gamma-aminobutyrique
GEVES	: Groupe d'étude et de contrôle des variétés et des semences
GT	: Groupe de travail
HR	: Recombinaison homologue (<i>homologous recombination</i>)
IFV	: Institut français de la vigne et du vin
IG	: Indications géographiques
IGP	: Indications géographiques protégée
Indel	: Insertion ou délétion
INRAE	: Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
ISF	: <i>International seed federation</i>
ITAB	: Institut technique de l'agriculture biologique
IUF	: Institut universitaire de France
JRC	: Centre commun de recherche de la Commission européenne (<i>Joint research center</i>)

LC-MS/MS	: Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (<i>liquid chromatography tandem mass spectrometry</i>)
MDD	: Marque de distributeur
MDF	: Marque de fabricant
nCas	: Cas nickase (<i>nicking Cas</i>)
NGT	: Nouvelles techniques génomiques (<i>new genomic techniques</i>)
NHEJ	: Jonction d'extrémités non homologue (<i>non-homologous end-joining</i>)
nsLTP	: <i>Non-specific lipid transfer proteins</i>
NTG	: Nouvelles techniques génomiques
OCDE	: Organisation de coopération et de développement économiques
ODM	: Mutagenèse dirigée à l'aide d'oligonucléotides (<i>oligonucleotide directed mutagenesis</i>)
OEB	: Office européen des brevets
OGM	: Organisme génétiquement modifié
ONG	: Organisation non gouvernementale
OP	: Organisation de producteurs
PACA	: Provence-Alpes-Côte d'Azur
PAM	: <i>Protospacer-adjacent motif sequence</i>
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase (<i>polymerase chain reaction</i>)
RdDM	: Méthylation de l'ADN dirigée par l'ARN (<i>RNA-directed DNA methylation</i>)
R&D	: Recherche et développement
RHF	: Restauration hors foyer
RP	: Regroupement de producteurs
RP 1	: Regroupement de producteurs de premier degré
RP 2	: Regroupement de producteurs de second degré
SANTVEG	: Risques biologiques pour la santé des végétaux
SDN	: Nucléase dirigée (<i>site-directed nuclease</i>)
SDS-PAGE	: Électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium (<i>sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis</i>)
SEMAE	: Groupement national interprofessionnel des semences et plants
sgRNA	: ARN guide (<i>single guide RNA</i>)
SONITO	: Société nationale interprofessionnelle de la tomate

Synabio	: Syndicat des entreprises bio agroalimentaires
TALEN	: <i>Transcription activator-like effector nuclease</i>
tracrRNA	: ARN CRISPR trans-activant
UE	: Union européenne
UMB	: Mission biotechnologies
Unilet	: Interprofession qui représente et développe la filière des légumes en conserve et surgelés en France
uORF	: Cadre de lecture ouvert en amont (<i>upstream open reading frame</i>)
UPOV	: Union internationale pour la protection des obtentions végétales
USDA	: Département de l'agriculture des États-Unis (<i>United States Department of Agriculture</i>)
VATE	: Valeur agronomique, technologique et environnementale
VED	: Variété essentiellement dérivée
VMG	: Vignes-mères de greffons
VMPG	: Vignes-mères de porte-greffes
ZFN	: Nucléase à doigt de zinc (<i>zinc finger nuclease</i>)

Liste des tableaux

Tableau 1. Structure PICO de la recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés liés à l'utilisation de CRISPR-Cas sur le génome de la tomate.....	50
Tableau 2. Structure PICO de la recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés liés à l'utilisation de CRISPR-Cas sur le génome des plantes pour lesquelles des applications sont documentées.	52
Tableau 3. Applicabilité et limites du référentiel actuel d'évaluation des plantes génétiquement modifiées pour les plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée à l'aide d'un système CRISPR-Cas.	66
Tableau 4. Structure PICO de la recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les risques pour la santé ou l'environnement associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen de CRISPR-Cas.....	67
Tableau 5. Risques pour la santé et l'environnement identifiés dans les études de cas.	87
Tableau 6. Types de caractères recherchés dans les applications de NTG pour les filières agricoles sélectionnées dans ce travail	95
Tableau 7. Structure de marché de la meunerie française (données issues de l'ANMF)	117
Tableau 8. Production viticole française en 2021 et 2022 en France (issu de l'Agreste).....	124
Tableau 9. Brevetabilité de procédés et de produits selon la technique de modifications du génome utilisée (adapté de Collonnier, 2021).	136
Tableau 10: Principaux points soutenus par les parties prenantes concernées par les plantes et produits issus des NTG	177

Liste des figures

Figure 1. Proportions des différentes techniques NTG utilisées pour la modification du génome de plantes (adapté de Centre commun de recherche (2021)).....	39
Figure 2. Groupes de plantes modifiées au moyen de NTG (adapté de Centre commun de recherche (2021)).....	40
Figure 3. Caractères conférés aux plantes obtenues au moyen de NTG (adapté de Centre commun de recherche (2021))	41
Figure 4. Espèces végétales concernées par les applications faisant intervenir un système CRISPR-Cas (analyse allant jusqu'au 21/12/2022).	42
Figure 5. Caractères conférés aux plantes au moyen du système CRISPR-Cas.	42
Figure 6. Représentation schématique du mécanisme moléculaire du système CRISPR-Cas9 (issu de Janik et al. (2020)).	45
Figure 7. Représentation schématique des mécanismes SDN-1, SDN-2 et SDN-3 (issu de EFSA GMO Panel (2012)).	47
Figure 8. Pourcentage d'observation des effets hors cible en fonction du nombre de mésappariements entre l'ARN guide et la séquence sur laquelle l'effet est recherché (issu de Modrzejewski et al. (2020)).....	55
Figure 9. Espèces végétales concernées par la revue systématique de la littérature (2021 – juin 2023) sur les effets non désirés liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas sur le génome des plantes.	56
Figure 10. Recommandations du GT relatives à la caractérisation moléculaire des plantes issues de mutagenèse dirigée obtenues au moyen du système CRISPR-Cas.	59
Figure 11. Arbre de décision correspondant à la proposition du GT NTG relative à l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée par un système CRISPR-Cas.....	91
Figure 12. Schéma conceptuel de la chaîne de valeur des variétés sélectionnées.....	95
Figure 13. Évolution des prix à la production et à la consommation (issu des indices de l'Insee, base 100 en 2015)	98
Figure 14. Évolution du nombre de variétés de tomates autorisées annuellement entre 1965 et 2022 (issu du catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France – GEVES).....	101
Figure 15. Surfaces agricoles destinées à la production de semences de tomates au champ en France (issu du site internet de SEMAE).....	101
Figure 16. Évolution de la production de tomates (hors jardin) en France entre 2016 et 2021 (issu de l'Agreste).....	103
Figure 17. Surfaces de production de tomates en France entre 2016 et 2021 (issu de l'Agreste)	103
Figure 18. Balance commerciale française de la tomate de bouche entre 2013 et 2021 (issu de FranceAgriMer)	105
Figure 19. Évolution des exportations et importations de tomates (en millions d'euros) en France entre 2017 et 2021 (issu de l'International Trade Center)	105

Figure 20. Évolution de la transformation et consommation des dérivés de tomate (en tonnes) en France entre 1998 et 2019 (issu de SONITO)	106
Figure 21. Évolution du nombre de variétés de carottes autorisées annuellement entre 1965 et 2022 (issu du catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France – GEVES).....	108
Figure 22. Surfaces agricoles destinées à la multiplication de semences de carottes en France (issu de SEMAE)	108
Figure 23. Surfaces destinées à la multiplication de semences de carottes en France selon le type de variété (issu de la note de conjoncture indicateurs 2022, SEMAE)	109
Figure 24. Surfaces de production de carottes en hectares en France (issu de SAA 2022).....	110
Figure 25. Production récoltée de carottes en France (issu de FranceAgriMer).....	110
Figure 26. Balance commerciale française de la carotte entre 2017 et 2021 (issu de FranceAgriMer)	111
Figure 27. Évolution du nombre cumulé de variétés de blé tendre autorisées annuellement entre 1965 et 2022 (issu du catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France – GEVES).....	112
Figure 28. Surfaces agricoles destinées à la multiplication de semences de blé tendre en France (issu du site internet de SEMAE, consulté le 27/11/2023)	113
Figure 29. Surfaces de production de blé tendre en France entre 2016 et 2022 (issu de l'Agreste).....	114
Figure 30. Évolution de la production de blé tendre en France entre 2016 et 2022 (issu de l'Agreste).....	114
Figure 31. Balance commerciale française du blé tendre entre 2018 et 2022 (issu du bulletin de FranceAgrimer)	115
Figure 32. Utilisations de blé tendre en France en 2022 (issu de FranceAgriMer).....	116
Figure 33. Production de farine et nombre de moulins en France de 2015 à 2022 (issu de l'ANMF)	116
Figure 34. Importations et exportations françaises de farine de blé tendre entre 2017 et 2022 (issu de l'ANMF).....	117
Figure 35. Évolution du nombre cumulé de variétés de vigne autorisées annuellement entre 1975 et 2022 (issu du catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France – GEVES).....	119
Figure 36. Nombre de professionnels inscrits au contrôle des bois et plants de vigne entre 2019 et 2022 en France (issu de FranceAgrimer).....	120
Figure 37. Évolution de la superficie (ha) en vignes-mères de porte-greffe en France (issu de FranceAgrimer, les chiffres clefs de la filière de la pépinière viticole 2022).....	121
Figure 38. Évolution de la superficie (ha) en vignes-mères de greffons (issu de FranceAgrimer, les chiffres clefs de la filière de la pépinière viticole 2022).....	121
Figure 39. Surfaces de production de raisins en France entre 2016 et 2022 (issu de l'Agreste)	122
Figure 40. Évolution de la production de raisins en France entre 2016 et 2022 (issu de l'Agreste).....	123

Figure 41. Balance commerciale française du vin entre 2018 et 2022 (issu du bulletin de FranceAgriMer)	124
Figure 42. Schéma conceptuel de l'analyse des enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus de NTG.....	131
Figure 43. Nombre de demandes de brevets (par année) relatives aux technologies CRISPR-Cas présentant un intérêt pour les plantes (adapté de Kock, 2021).....	134
Figure 44. Illustration de la combinaison d'une variété conventionnelle et un caractère nouveau issu de transgénèse sur le marché (issu de Lemarié, 2023).....	141
Figure 45. Efforts de recherche sur les NTG selon les espèces végétales cibles des semenciers dans l'Union européenne (adapté de Jorasch, 2020)	143
Figure 46. Efforts de recherche sur les NTG selon les types de caractères recherchés (adapté de Jorasch, 2020).....	144
Figure 47. Statu Quo : réglementation OGM non modifiée pour les NTG	183
Figure 48. Statu Quo, avec modification de l'évaluation des risques	188
Figure 49. Scénario 3a : « Modification de la réglementation ».....	189
Figure 50. Scénario 3b : « Modification de la réglementation, sans évaluation des risques sur une partie des variétés issues de mutagenèse dirigée »	194

Propos liminaire

Depuis le 1^{er} janvier 2022, conformément à l'ordonnance n° 2021-1325 du 13 octobre 2021 et au décret n° 2021-1905 du 30 décembre 2021, l'Anses reprend les missions du Haut conseil des biotechnologies (HCB) concernant l'évaluation des risques pour l'environnement de l'ensemble des utilisations de biotechnologies en milieu ouvert, et les impacts socio-économiques.

L'Anses a été saisie dans le cadre de ces nouvelles missions par la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et la Direction générale de l'alimentation (DGA) sur l'utilisation des nouvelles techniques génomiques (NTG) sur les végétaux.

Les autres instances ayant repris les missions du HCB, à savoir le Conseil économique, social et environnemental (CESE) et le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), ont également été sollicités sur cette question sur les périmètres correspondant respectivement aux questions sociétales et éthiques. Par ailleurs, il convient de noter que de nombreux acteurs institutionnels publics, organisations professionnelles et syndicales ont également produit des rapports sur les NTG.

Le rapport d'expertise collective est réalisé dans le périmètre des missions de l'Anses sur les biotechnologies, incluant l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux et les impacts socio-économiques. Il vise à éclairer les demandeurs sur ce périmètre qui couvre seulement une partie des enjeux liés à l'utilisation des NTG dans le domaine de la sélection végétale. Les questions instruites dans ce rapport sont donc limitées à ce périmètre et les conclusions devront être prises en compte uniquement dans ce cadre et mises en perspective avec les avis des autres instances sollicitées.

Il convient de noter que cette expertise a été engagée avant la proposition de règlement de la Commission du 5 juillet 2023¹. Suite à sa publication, l'Anses a décidé de s'autosaisir afin de mener une analyse des critères définissant les plantes NTG de catégorie 1, considérées comme équivalentes aux plantes conventionnelles, exposés dans l'annexe 1 et justifiés par une note technique diffusée par la Commission européenne en octobre (Anses 2023). Cette analyse a été réalisée en parallèle et ses conclusions n'ont donc pas été prises en compte dans le présent travail d'expertise, réalisé dans le cadre du périmètre défini précédemment, qui ne fait pas la distinction entre les plantes NTG de catégorie 1 et 2.

¹ https://food.ec.europa.eu/system/files/2023-09/gmo_biotech_ngt_proposal_2023-411_fr.pdf et https://food.ec.europa.eu/system/files/2023-09/gmo_biotech_ngt_proposal_2023-411_annex_fr.pdf (consultés le 12/10/2023)

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

Les « *New Genomic Techniques* » (NGT), en français « Nouvelles techniques génomiques » (NTG), constituent un ensemble hétérogène de techniques de modification du génome, qui mettent en œuvre différents mécanismes (mutations, insertions/délétions, extinction de gènes, etc.). Certaines de ces techniques visent à modifier de façon précise et ciblée une séquence génétique (mutagenèse dirigée ou ciblée), offrant un champ d'application très large, notamment dans le domaine de la sélection variétale. Ces techniques de modification du génome, notamment celles basées sur le système CRISPR-Cas, se sont développées très rapidement, et certaines variétés végétales obtenues à l'aide de ces NTG sont d'ores et déjà disponibles sur le marché dans certains pays, notamment aux États-Unis et au Canada. Aucune plante obtenue par ces NTG n'est néanmoins encore autorisée sur le marché communautaire européen.

A la suite d'un recours de la Confédération paysanne et d'autres organisations auprès du Conseil d'État, qui saisira à son tour la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) dans le cadre de questions préjudicielles, l'arrêt de la CJUE du 25 juillet 2018 (affaire C-528/16)² conclut que ne sont exclus du champ d'application de la directive 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement « que les organismes obtenus au moyen de techniques/méthodes de mutagenèse qui ont été traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps ». Il en résulte que les plantes obtenues par ces NTG doivent respecter le cadre réglementaire actuel prévu pour l'autorisation des organismes génétiquement modifiés (OGM), notamment en matière d'évaluation des risques, de procédure d'autorisation, de traçabilité, d'étiquetage et de contrôle. Le Conseil de l'Union européenne, considérant que des questions pratiques se posaient afin d'assurer la conformité avec la directive 2001/18/CE, notamment dans la mesure où les méthodes actuelles pouvaient ne pas permettre de distinguer les produits obtenus au moyen de nouvelles techniques de mutagenèse dirigée de ceux nés d'une mutation naturelle, a demandé en novembre 2019 à la Commission européenne de réaliser une étude concernant le statut des NTG dans le droit de l'Union et, le cas échéant, de remettre une proposition législative tenant compte des résultats et conclusions de cette étude.

Dans le cadre de cette étude, la Commission européenne a notamment donné mandat à l'Efsa de mener des travaux visant à évaluer l'adéquation des documents guides actuels, pour évaluer les risques associés à l'utilisation des organismes obtenus au moyen de NTG. L'Efsa conclut, dans son avis du 14 octobre 2020 (EFSA GMO Panel 2020), que ses documents guides relatifs à l'évaluation des risques associés à l'utilisation des aliments pour animaux et des denrées alimentaires issus de plantes génétiquement modifiées et à l'évaluation des risques environnementaux des plantes génétiquement modifiées permettent de couvrir les risques lorsque ces plantes sont obtenues au moyen de NTG. Cependant, l'Efsa estime que

²<https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=198532&pageIndex=0&doclang=FR&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1663321> (consulté le 12/10/2023)

ses documents guides ne sont qu'en partie applicables, considérant que les exigences relatives à la présence d'un transgène ne sont pas adaptées pour ce type de plantes.

Par ailleurs, la Commission européenne a rendu son étude concernant les NTG le 29 avril 2021³, concluant que la réglementation actuelle relative aux OGM ne lui paraissait pas adaptée pour des plantes obtenues au moyen de certaines NTG. Pour les autres organismes (animaux et micro-organismes), la Commission estime qu'il faut continuer à construire les connaissances scientifiques nécessaires et maintenir à ce stade les produits issus de NTG dans la réglementation actuelle relative aux OGM.

L'étude de la Commission européenne pointe également des incertitudes juridiques, des difficultés de mise en œuvre, concernant notamment les contrôles, et le manque de flexibilité de la réglementation actuelle. L'étude conclut également que certains végétaux obtenus au moyen de NTG pourraient présenter des bénéfices pour la société et répondre aux enjeux de résilience et de durabilité du système alimentaire de la stratégie « de la ferme à la table ». L'étude met également en avant un certain nombre d'enjeux forts, relatifs notamment à la propriété intellectuelle, à la traçabilité et au contrôle, à l'information des consommateurs via l'étiquetage, à la compétitivité des entreprises et du secteur agricole, aux échanges commerciaux ou encore à l'acceptabilité de ces produits par la société.

Dans la lettre adressée le 29 avril 2021 à la Présidence portugaise du Conseil de l'Union européenne⁴, la Commission indique qu'à la lumière des résultats de l'étude, elle a l'intention de lancer une initiative législative pour les plantes issues de mutagenèse dirigée et de cisgénèse⁵. Il s'agirait d'adapter les requis réglementaires actuels en termes d'évaluation des risques, de procédures d'autorisation, ainsi que d'étiquetage et de traçabilité, tout en maintenant un haut niveau de protection de l'environnement et de la santé humaine et animale, et en prenant en compte la contribution potentielle de ces plantes et des produits qui en sont issus à la durabilité du système alimentaire.

Dans ce contexte, la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et la Direction générale de l'alimentation (DGAI) ont saisi l'Anses, afin de disposer d'un avis scientifique dans le périmètre des missions de l'Anses, pour se préparer aux discussions à venir au niveau européen.

Depuis cette saisine, la Commission européenne a rendu publique, le 5 juillet 2023, sa proposition de règlement concernant les végétaux obtenus au moyen de certaines nouvelles techniques génomiques et les denrées alimentaires et aliments pour animaux qui en sont dérivés. Les éléments contenus dans cette proposition réglementaire n'ont pas fait l'objet d'une analyse critique détaillée dans le cadre de ce rapport, mais seront présentés pour information et analysés sous l'angle de leurs impacts socio-économiques. Par ailleurs, l'Anses a décidé de s'autosaisir afin de mener en parallèle une analyse scientifique des critères proposés pour définir et classer les plantes NTG en deux catégories (Anses 2023).

³ https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-04/gmo_mod-bio_ngt_eu-study.pdf (consulté le 12/10/2023)

⁴ https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-04/gmo_mod-bio_ngt_letter.pdf (consulté le 12/10/2023)

⁵ La cisgénèse correspond à l'introduction dans le génome d'une plante, par transgénèse classique ou *via* l'utilisation de nucléases site-spécifiques (SDN3), d'un transgène qui provient intégralement et sans réarrangement de la même espèce ou d'une espèce sexuellement compatible. Il peut s'agir de la partie codante d'un gène ou d'un gène entier, comprenant ses séquences de régulation. Des séquences régulatrices d'expression peuvent aussi être apportées, volontairement ou non, par le site d'insertion du transgène dans le génome de la plante.

1.2 Objet de la saisine

Les deux principaux objectifs de l'expertise (pour laquelle la lettre de saisine figure en **Annexe 1**) ont été établis comme suit :

- déterminer si des adaptations pourraient être apportées aux requis réglementaires actuels de l'évaluation des risques (sanitaires et environnementaux) des plantes génétiquement modifiées lorsque l'évaluation porte sur des plantes issues de mutagenèse dirigée (ou ciblée) ;
- documenter et analyser les enjeux socio-économiques associés aux NTG.

Concernant les aspects relatifs aux risques sanitaires et environnementaux, le périmètre de la saisine a été restreint aux plantes issues de mutagenèse dirigée obtenue au moyen du système CRISPR-Cas, ces derniers représentant respectivement le type d'application et l'outil les plus communément mis en œuvre.

Ces deux objectifs ont été déclinés en six questions à instruire (questions 1 à 4 pour le premier objectif et questions 5 et 6 pour le second objectif) :

- *Question 1* : établir un état des connaissances sur les effets non désirés potentiels au niveau du génome, à la cible et hors cible, en cas de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas⁶ ;
- *Question 2* : déterminer les requis spécifiques en termes d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux pour les plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas ;
- *Question 3* : déterminer, pour les plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas, à quels requis réglementaires actuels de l'évaluation des plantes génétiquement modifiées il est possible de déroger ;
- *Question 4* : selon l'état d'avancement des questions précédentes, déterminer comment le référentiel actuel d'évaluation des OGM pourrait être adapté pour les plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas ;
- *Question 5* : établir un descriptif de la filière ou des filières concernées par l'utilisation de plantes obtenues au moyen de NTG et les produits issus de ces plantes, de l'amont vers l'aval de la chaîne de valeur ;
- *Question 6* : sur cette base, documenter et analyser les enjeux socio-économiques associés, en premier lieu pour les entreprises et opérateurs économiques concernés, s'agissant notamment de la compétitivité et de la capacité d'innovation, et en second lieu et selon l'état des données disponibles, pour les consommateurs et les autorités de contrôle.

Pour les questions 2 et 3, l'ensemble du processus d'obtention d'une variété issue de mutagenèse dirigée sera comparé à celui d'une variété obtenue par une méthode de sélection classique (question 2) et à celui d'une variété obtenue par transgénèse (question 3). Par ailleurs, l'analyse sera limitée aux applications les plus susceptibles d'aboutir à des variétés commerciales à court terme, qui seront identifiées en amont du traitement des questions.

⁶ *Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)-CRISPR-associated protein (Cas)*. Les techniques mettant en œuvre Cas 9 ou une autre protéine Cas (exemple : Cas12) et les techniques de base-editing (cf. section 4) seront prises en compte dans le cadre de cette saisine. L'utilisation de bases modifiées (xanthine, hypoxanthine, alkyl adénines, etc.), qui relève plutôt de la biologie de synthèse, est hors champ de la présente saisine.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au groupe de travail (GT) *ad hoc*, nommé ci-après GT « NTG », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques biologiques liés aux aliments » (BIORISK) l'instruction de cette saisine. Le CES BIORISK est chargé d'endosser l'ensemble des travaux.

Les travaux d'expertise relèvent des domaines de compétences du GT « Biotechnologie » (BIOT), du CES « Analyse Socio-économique » (ASE), du CES « Risques biologiques pour la santé des végétaux » (SANTVEG) et du CES BIORISK. Le CES ASE est chargé de la validation des travaux relatifs aux sciences économiques et sociales et le CES SANTVEG de la validation des travaux relatifs aux risques environnementaux.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au GT BIOT et aux différents CES concernés (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le GT NTG tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du GT BIOT et des différents CES concernés.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) »

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2 Introduction

2.1 OGM et méthodes d'obtention

Les premières initiatives visant à encadrer l'utilisation des OGM datent du début des années 1990. Au niveau international, la Convention sur la diversité biologique, adoptée le 5 juin 1992, a offert un cadre pour le développement du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques, qui constitue le premier accord instituant un cadre réglementaire à l'échelle internationale pour concilier les objectifs commerciaux et la protection de l'environnement eu égard à l'utilisation croissante des biotechnologies.

En Europe, un premier cadre réglementaire a également été mis en place dès le début des années 1990, notamment avec la directive 90/220/CEE du Conseil du 23 avril 1990 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement.

La réglementation européenne sur les OGM a évolué et repose aujourd'hui principalement sur :

- la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la Directive 90/220/CEE du Conseil ;
- le règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés.

Au début des années 2000, il existe différentes méthodes pouvant permettre le développement de nouvelles variétés végétales, dont trois grandes familles principales de techniques :

- **la sélection classique** (il peut s'agir par exemple de croisements ou de techniques d'hybridation conventionnelles) ;
- **la mutagenèse aléatoire** (des mutants sont générés sur un organisme par irradiation ou par application de composés chimiques mutagènes, puis les mutants ayant obtenu le caractère désiré sont sélectionnés) ;
- **la transgénèse** (un gène d'origine étrangère est introduit dans le génome de l'organisme afin qu'il exprime, par exemple, une nouvelle protéine, qui lui conférera le caractère désiré).

Selon la directive 2001/18/CE, un OGM est défini comme « *un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou recombinaison naturelle* ». Les organismes obtenus par sélection classique ne sont donc pas considérés comme OGM.

Cette définition est accompagnée d'une liste de techniques considérées comme entraînant une modification génétique (annexe IA, première partie, de la directive 2001/18/CE) et une liste de techniques qui ne sont pas considérées comme entraînant une modification génétique (annexe IA, deuxième partie). Elle précise également les exemptions, c'est-à-dire les organismes génétiquement modifiés auxquels les exigences, notamment en matière

d'évaluation des risques, prévues par la directive ne s'appliquent pas. La mutagenèse fait partie de la liste des techniques concernées par cette exemption (annexe IB)⁷.

Parmi les techniques de modification génétique considérées par l'annexe IA, première partie, de la directive 2001/18/CE, sont retrouvées :

- **les techniques de transgénèse**, définies comme « des techniques de recombinaison de l'acide désoxyribonucléique impliquant la formation de nouvelles combinaisons de matériel génétique par l'insertion de molécules d'acide nucléique, produit de n'importe quelle façon hors d'un organisme, à l'intérieur de tout virus, plasmide bactérien ou autre système vecteur et leur incorporation dans un organisme hôte à l'intérieur duquel elles n'apparaissent pas de façon naturelle, mais où elles peuvent se multiplier de façon continue » ;
- les techniques impliquant l'incorporation directe dans un organisme de matériel héréditaire préparé à l'extérieur de l'organisme, y compris la micro-injection, la macro-injection et la microencapsulation ;
- les techniques de fusion cellulaire ou d'hybridation dans lesquelles des cellules vivantes présentant de nouvelles combinaisons de matériel génétique héréditaire sont constituées par la fusion de deux cellules ou davantage, au moyen de méthodes qui ne sont pas mises en œuvre de façon naturelle.

Depuis l'adoption de cette directive, un ensemble de techniques dites « nouvelles techniques génomiques (NTG) » de modification ciblée du génome se sont développées, en particulier grâce à la découverte du système CRISPR-Cas, parfois nommé « ciseaux moléculaires ». Il s'agit notamment de techniques dites de **mutagenèse dirigée**, puisqu'elles permettent la délétion, l'insertion ou le remplacement précis d'une ou plusieurs paires de bases à des sites spécifiques du génome.

Ces NTG peuvent être classées en quatre groupes (Centre commun de recherche 2021) :

(1) les techniques induisant une modification de la séquence du génome en créant une cassure du double brin d'ADN grâce à des nucléases dirigées (SDN : *site directed nuclease*) : méganucléases, *Zinc Finger* nucléases (ZFN), TALE nucléases (*Transcription activator-like effector nuclease*), et les systèmes dérivés de CRISPR-Cas. Ces techniques peuvent conduire à des événements de mutagenèse dirigée, mais aussi de cisgénèse, d'intragenèse et de transgénèse, tous ciblés dans un génome donné ;

⁷ Cette exclusion des techniques de mutagenèse du cadre réglementaire européen OGM a donné lieu à deux contentieux successifs concernant le statut de ces dernières, notamment dans la mesure où la rédaction de la directive 2001/18/CE se limite à faire mention de « mutagenèse », sans autre précision (cf. également section 1.1). En 2018, suite à un premier contentieux (*Confédération paysanne e.a./Premier ministre et ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt*, C-528/16), la Cour de justice de l'Union européenne décide dans un premier arrêt (Arrêt de la Cour de justice du 25 juillet 2018) que, puisque la mutagenèse n'est pas incluse dans la liste exhaustive des techniques n'entraînant pas de modifications génétiques (annexe IA, deuxième partie de la directive 2001/18/CE), les organismes obtenus par mutagenèse sont des OGM, et que ne peuvent être exclus du champ d'application de la directive que les organismes obtenus à l'aide de techniques dont la sécurité est avérée depuis longtemps, et ne peuvent donc pas être exclues les techniques apparues après l'adoption de la directive. Cette décision aboutit à un second contentieux, visant à définir si les OGM obtenus par mutagenèse aléatoire *in vitro* doivent être exclus ou non des requis spécifiques aux OGM. Le 7 février 2023, la Cour de justice de l'Union européenne conclut dans un second arrêt que les OGM obtenus par mutagenèse aléatoire *in vitro* sont exemptés des requis spécifiques aux OGM de la directive 2001/18/CE.

- la cisgénèse correspond à l'introduction, dans le génome d'une plante, d'un transgène qui provient intégralement et sans réarrangement de la même espèce ou d'une espèce sexuellement compatible. Il peut s'agir de la partie codante d'un gène ou d'un gène entier, comprenant ses séquences de régulation ;
- l'intragenèse correspond à l'introduction dans le génome d'une plante d'un transgène construit à partir d'une combinaison de différentes séquences provenant de la même espèce ou d'une espèce sexuellement compatible ;
- la transgénèse correspond à l'introduction dans le génome d'une plante d'un transgène qui provient d'une autre espèce, non sexuellement compatible à celle modifiée.

(2) les techniques induisant une modification de la séquence du génome par une cassure simple brin ou sans cassure induite de l'ADN, telles que la mutagénèse dirigée par oligonucléotide (ODM), les systèmes de « *base editing* » (nucléase Cas inactive fusionnée à une cytidine désaminase par exemple) et le « *prime editing* » (nucléase Cas inactive fusionnée à une transcriptase inverse)⁸ ;

(3) les techniques n'induisant pas de modification de la séquence du génome mais agissant sur l'expression des gènes, incluant les modifications épigénétiques telles que la méthylation d'ADN dirigée par l'ARN (RdDM), le principe d'interférence et l'utilisation de « *site-directed effectors* » (nucléase Cas inactive fusionnée à des inhibiteurs ou activateurs d'expression (CRISPRi/CRISPRa) ;

(4) les techniques d'édition qui agissent directement sur l'ARN (« *RNA editing* »).

Seules les techniques des groupes (1) et (2) conduisent à l'obtention d'OGM, au sens de la définition donnée par l'article 2 de la directive 2001/18/CE⁹.

2.2 Évaluation, autorisation et utilisation des OGM

La réglementation européenne prévoit qu'un OGM ne peut être mis sur le marché ou disséminé dans l'environnement sans autorisation préalable. Cette autorisation ne peut être délivrée par la Commission qu'après une évaluation des risques pour la santé et l'environnement au cas par cas.

2.2.1 Procédure d'autorisation de mise sur le marché d'OGM ou produits contenant ou consistant en de tels organismes, pour l'importation, la transformation et l'utilisation en alimentation humaine ou animale

Les autorisations de mise sur le marché d'OGM ou produits en contenant ou consistant en de tels organismes, pour l'importation, la transformation, et l'utilisation en l'alimentation humaine ou animale sont délivrées au niveau européen, par la Commission européenne. Elles ne peuvent être délivrées qu'après une procédure d'évaluation décrite au niveau du cadre réglementaire européen OGM (règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil) et précisée par le règlement d'exécution (UE) n° 503/2013 de la Commission du 3

⁸ Les techniques de « *base editing* » et de « *prime editing* » permettent ainsi la modification d'une seule base, par réaction enzymatique ou par transcription inverse d'un ARN guide spécifique.

⁹ Est considéré comme OGM « un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle ».

avril 2013 relatif aux demandes d'autorisation de mise sur le marché de denrées alimentaires et d'aliments pour animaux génétiquement modifiés. Ce dernier détaille notamment les informations et études que le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché doit fournir pour son évaluation scientifique.

Chaque demande d'autorisation de mise sur le marché d'un OGM au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 est rendue publique sur le site de la Commission européenne¹⁰ (période de consultation publique de 30 jours) et est évaluée par l'Efsa, qui rend un avis à la Commission européenne. Cet avis est publié et un vote des États membres sur le projet de décision d'autorisation est organisé au Comité permanent des végétaux, des animaux, des denrées alimentaires et des aliments pour animaux (CPVADAAA), section OGM.

La décision d'autorisation est valable pour une durée maximale de 10 ans, des renouvellements successifs pouvant ensuite être demandés, par période de 10 ans également. Si un État membre considère, sur la base de nouvelles informations, qu'un OGM est susceptible de présenter un risque pour la santé humaine ou l'environnement, il peut recourir à la clause de sauvegarde prévue par la directive 2001/18/CE pour restreindre ou interdire provisoirement la mise sur le marché de l'OGM. La nécessité du maintien de la mesure nationale ou de l'adoption d'une mesure européenne est ensuite examinée au niveau européen.

La mise sur le marché d'un OGM destiné à l'alimentation humaine et animale est également soumise à des obligations en matière d'étiquetage. L'étiquetage des OGM et des produits dérivés d'OGM est obligatoire, sauf dans certains cas de présence accidentelle (un seuil d'exemption d'étiquetage est ainsi fixé à 0,9 %).

2.2.2 Procédure d'autorisation de mise sur le marché d'OGM destinés à des usages non alimentaires

Les autorisations pour des usages non alimentaires d'OGM (par exemple dans le cas de plantes ornementales) sont délivrées au niveau européen après une procédure d'autorisation décrite par la directive 2001/18/CE (Partie C).

Un pétitionnaire qui prévoit de commercialiser un tel OGM doit faire sa demande d'autorisation auprès de l'Autorité nationale compétente de l'État membre où le produit doit être commercialisé pour la première fois. Le dossier rattaché à cette demande doit contenir les données permettant l'évaluation des risques pour la santé humaine et l'environnement relatifs à la dissémination de cet OGM.

L'évaluation du dossier est conduite par l'État membre notifié, qui doit établir un rapport d'évaluation. Ce rapport est partagé à la Commission européenne et aux autres États membres de l'Union, qui ont la possibilité d'émettre des objections à la mise sur le marché. Le demandeur d'autorisation est également rendu public sur le site de la Commission européenne (période de consultation publique de 30 jours). En l'absence d'objection, l'État membre notifié accorde l'autorisation de mise sur le marché. S'il y a des objections, la décision est prise au niveau européen par la Commission, suite à la procédure de vote du projet de décision au CPVADAAA.

¹⁰ https://food.ec.europa.eu/plants/genetically-modified-organisms/public-consultations_en (consulté le 20/11/2023)

La décision d'autorisation est valable pour une durée maximale de 10 ans. Si un État membre considère, sur la base de nouvelles informations, qu'un OGM est susceptible de présenter un risque pour la santé humaine ou l'environnement, il peut recourir à la clause de sauvegarde prévue par la directive 2001/18/CE pour restreindre ou interdire provisoirement la mise sur le marché de l'OGM. La nécessité du maintien de la mesure nationale ou de l'adoption d'une mesure européenne est ensuite examinée au niveau européen.

2.2.3 Procédure d'autorisation de mise sur le marché de plantes génétiquement modifiées à des fins de culture

Les autorisations de mise sur le marché à des fins de culture d'un OGM ne peuvent être délivrées qu'après une procédure d'autorisation décrite par la directive 2001/18/CE (Partie C) ou par le règlement (CE) n° 1829/2003 (si le périmètre de la demande recouvre aussi la demande de mise sur le marché pour l'alimentation humaine et animale). Les procédures d'évaluations des risques décrites aux sections 2.2.1 et 2.2.2 sont donc applicables et les durées d'autorisation inchangées, en fonction de la demande.

Les États membres peuvent demander à être exclus de la portée géographique d'une demande d'autorisation qui concerne la mise en culture d'un OGM, sans aucune justification nécessaire. Cette disposition est prévue par l'article 26ter de la directive 2001/18/CE.

Deux hypothèses sont en effet prévues par cet article :

- **première hypothèse** : si la requête est communiquée à la Commission, au cours de la procédure d'autorisation d'un OGM ou au cours du renouvellement d'une autorisation au plus tard 40 jours après la diffusion du rapport d'évaluation de l'OGM concerné ou à compter de la réception de l'avis de l'Efsa, la Commission la soumet au notifiant, ainsi qu'aux autres États Membres, et à disposition du public par voie électronique. Le pétitionnaire a alors 30 jours à compter de cette soumission pour modifier ou confirmer la portée géographique de sa demande initiale. En l'absence de confirmation, la modification demandée par l'État Membre est mise en œuvre dans l'autorisation écrite délivrée et la décision d'autorisation de culture de l'OGM. C'est une procédure amiable, d'autorisation tacite. Les motifs à préciser pour la requête doivent être autres que ceux inclus dans le rapport de l'Efsa ;
- **seconde hypothèse** : si aucune requête n'a été soumise conformément à la première hypothèse ou si le pétitionnaire a confirmé la portée géographique de sa demande initiale, l'État Membre peut adopter des mesures restreignant ou interdisant, sur tout ou partie de son territoire, la culture d'un OGM ou d'un groupe d'OGM définis par culture conformément à la partie C de la directive 2001/18/CE ou au règlement n° 1829/2003 (denrées alimentaires ou aliments pour animaux génétiquement modifiés), à condition que ces mesures soient conformes au droit de l'Union, motivées, proportionnées et non discriminatoires. Les motifs sérieux pouvant être invoqués dans cette hypothèse sont ceux liés à des objectifs de politique environnementale, à l'aménagement du territoire, à l'affectation des sols, aux incidences socio-économiques, à la volonté d'éviter la présence d'OGM dans d'autres produits, à des objectifs de politique agricole, à l'ordre public.

2.2.4 Procédure d'autorisation d'essais au champ de plantes génétiquement modifiées

Les autorisations pour des essais au champ de plantes génétiquement modifiées, notamment dans un contexte de recherche et développement, sont délivrées au niveau national et soumises à une procédure fixée par la directive 2001/18/CE. La culture est alors autorisée pour la durée de l'essai.

En France, le Ministère en charge de l'Agriculture délivre ces autorisations, sous condition d'une évaluation des risques pour l'environnement favorable de l'Anses, et de l'accord du Ministre chargé de l'Environnement.

2.2.5 Procédures communes

Quelle que soit la demande et la procédure en résultant, les OGM ou produits issus d'OGM font l'objet d'une évaluation des risques pour la santé et l'environnement avant toute autorisation de mise sur le marché ou de mise en culture. La réglementation européenne prévoit également que tout OGM autorisé à la mise sur le marché dans l'Union européenne doit être accompagné d'une méthode de détection validée, avant autorisation de l'OGM, par le laboratoire de référence de l'UE.

Par ailleurs, pour qu'une semence de toute nouvelle variété (génétiquement modifiée ou non) puisse être commercialisée et cultivée en France, elle doit être inscrite au Catalogue officiel des espèces et variétés. L'inscription est décidée par le Ministère en charge de l'Agriculture sur la base des propositions faites par le Comité technique permanent de la sélection (CTPS). Une variété est inscrite pour 10 ans, puis prolongée par période de 5 ans sans que de nouvelles études ne soient demandées (sauf pour les variétés fourragères où la prolongation est décidée en fonction de ses performances).

Pour être inscrites en liste A (multiplication et commercialisation en France, et par extension en Europe), les variétés doivent passer les épreuves DHS (distinction, homogénéité, stabilité) et VATE (valeur agronomique, technologique et environnementale). Pour les listes B (multiplication en France pour une commercialisation hors Union européenne) et C (variétés de conservation cultivées traditionnellement dans des régions spécifiques), les épreuves DHS sont suffisantes¹¹.

- **Les études de distinction, homogénéité, stabilité** permettent de vérifier que la variété est distincte des variétés notoirement connues et qu'elle conserve ses caractéristiques phénotypiques de génération en génération. Les caractères étudiés sont spécifiques aux espèces, à leur structure génétique et mode de reproduction. Ces études sont harmonisées au niveau européen et mondial (protocole du *Community plant Variety Office*).
- **Les études de valeur agronomique, technologique et environnementale** permettent de décrire la valeur culturale de la variété dans les principaux contextes pédoclimatiques qu'elle rencontrera en France ainsi que la valeur d'usage des produits de récolte issus de la variété. Pour être proposée à l'inscription, la variété nouvelle doit apporter un progrès par rapport aux variétés actuelles, elle est donc comparée à des témoins références du marché. Les caractères évalués sont notamment le niveau de

¹¹ <https://www.geves.fr/qui-sommes-nous/sev/etudes-dhs-vate/> (consulté le 12/10/2023)

rendement, la valeur d'utilisation (composition en protéines, valeur en alimentation animale, teneur en huile...), la résistance aux stress biotiques et abiotiques et la précocité de la plante. Pour cela, des essais couvrant la gamme des environnements que pourra rencontrer la variété sont menés pendant au moins 2 ans afin de prendre en compte la variabilité climatique, dans des conditions représentatives des pratiques agricoles. Certains essais sont également menés dans des milieux contrôlés (laboratoires et serres).

Dans l'Union européenne, il existe un catalogue commun des variétés¹², établi sur la base des catalogues nationaux des États membres (directive 2002/53/CE du Conseil).

2.3 Proposition législative sur les plantes obtenues au moyen de certaines nouvelles techniques de modification du génome

Selon l'étude de la Commission sur le statut des NTG du 29 avril 2021, la législation actuelle de l'Union sur les OGM n'est pas adaptée à la réglementation des végétaux obtenus au moyen de certaines NTG, et notamment ceux issus de mutagenèse dirigée, et des produits (y compris les denrées alimentaires et les aliments pour animaux) qui en sont dérivés. La Commission européenne avance les problèmes suivants :

- les exigences en matière d'évaluation des risques et la procédure d'autorisation prévue par la législation actuelle sur les OGM ne seraient pas adaptées à la variété des produits végétaux potentiels issus de mutagenèse dirigée ou de cisgénèse et, par conséquent, sont disproportionnées ou inadéquates dans certains cas ;
- la législation actuelle sur les OGM serait difficile à mettre en œuvre et à faire respecter pour certains végétaux issus de mutagenèse dirigée ou de cisgénèse, en particulier ceux pour lesquels il n'est pas possible de fournir une méthode de détection précise ;
- l'application de la législation actuelle sur les OGM aux végétaux obtenus au moyen de NTG ne serait pas propice à la mise au point de produits innovants potentiellement bénéfiques pour les obtenteurs (personne ou entreprise ayant développé la nouvelle variété), les agriculteurs, les exploitants du secteur alimentaire, les consommateurs et l'environnement.

Par conséquent, la Commission a conclu que le cadre réglementaire de l'Union devrait être adapté pour que les végétaux obtenus au moyen de NTG soient soumis à un niveau approprié de surveillance réglementaire.

Le 5 juillet 2023, la Commission européenne a adopté une proposition de règlement relatif aux nouvelles techniques génomiques, visant à apporter une réponse aux questions soulevées par l'émergence de ces nouvelles techniques et au caractère inadapté de la législation les encadrant. Cette proposition législative consiste en une *lex specialis*¹³, qui crée pour les plantes et produits de plantes obtenues au moyen de certaines NTG des procédures spécifiques de demande d'essais au champ et de demande d'autorisation de mise sur le marché. Parmi les plantes obtenues au moyen de NTG, le règlement proposé concerne uniquement les plantes issues de mutagenèse dirigée et/ou cisgénèse (y compris l'intragenèse). Parmi celles-ci, deux catégories sont distinguées.

¹² <https://ec.europa.eu/food/plant-variety-portal/> (consulté le 12/10/2023)

¹³ Loi visant à ne pas modifier le cadre commun mais à créer un régime spécifique applicable, dans le cas présent, à certaines catégories de plantes génétiquement modifiées.

La catégorie 1 de végétaux NTG inclut les plantes dont il est revendiqué qu'elles pourraient être aussi obtenues naturellement ou par sélection conventionnelle, et qui remplissent les critères dits d'équivalence aux végétaux conventionnels.

L'équivalence est définie dans l'annexe I de la proposition de règlement comme une différence du végétal récepteur/parental « *d'un maximum de 20 modifications génétiques dans toute séquence d'ADN partageant une similarité de séquence avec le site ciblé* », les « *modifications génétiques* » pouvant correspondre à :

- la substitution ou l'insertion d'un maximum de 20 nucléotides ;
- la délétion de tout nombre de nucléotides ;
- l'insertion ciblée d'une séquence d'ADN contiguë existant dans le pool génétique de l'obteneur¹⁴ ou la substitution ciblée d'une séquence d'ADN contiguë existant dans le pool génétique de l'obteneur à une séquence d'ADN endogène, à condition que la modification génétique n'interrompe pas un gène endogène ;
- l'inversion ciblée d'une séquence de tout nombre de nucléotides ou toute autre modification ciblée de toute taille, à condition que les séquences d'ADN qui en résultent soient déjà présentes dans une espèce du pool génétique des obtenteurs.

La reconnaissance du statut de catégorie 1 s'obtiendrait par une procédure de vérification unique, soit auprès de l'autorité compétente de l'un des États membres sur les territoires desquels une dissémination à toute autre fin que la mise sur le marché est demandée, soit auprès de l'Efsa en cas de demande d'AMM communautaire.

Dès lors que ce statut est reconnu, les plantes et produits de plantes NTG de catégorie 1 ne seraient pas soumis aux exigences de la législation de l'Union européenne sur les OGM, mais réglementées comme des plantes conventionnelles (elles seraient toutefois exclues de la filière biologique, et un étiquetage des semences serait obligatoire).

La catégorie 2 de plantes NTG inclut les plantes qui ne sont pas de catégorie 1. Les plantes et produits de plantes NTG de catégorie 2 seraient soumis à la législation OGM de l'Union européenne dans la limite des dispositions spécifiques et dérogations prévues par le Règlement. Les procédures de demandes d'autorisation de dissémination dans l'environnement et de mise sur le marché prévues par la directive 2001/18/CE et le règlement (CE) n° 1829/2003 s'appliqueraient de façon adaptée. Ainsi, l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux serait adaptée selon de nouveaux principes et critères et le demandeur pourrait proposer de ne pas soumettre de plan de surveillance environnementale post-commercialisation sur justification d'une absence de pertinence. Par ailleurs, les modalités de respect des exigences de détection pourraient être adaptées en cas d'impossibilité de fournir une méthode analytique. Enfin, des incitations sont prévues pour les végétaux NTG de catégorie 2 « ayant des traits en rapport avec la durabilité ». Il s'agit notamment d'un délai resserré d'examen de la demande de mise sur le marché et de la possibilité de recevoir des conseils de l'Efsa sur les hypothèses de risques identifiées par le pétitionnaire. Les plantes présentant une résistance à un herbicide sont exclues de ce dispositif incitatif.

Les éléments contenus dans cette proposition réglementaire ont fait l'objet d'une analyse critique détaillée dans le cadre d'une note d'appui scientifique et technique de l'Anses (Anses 2023).

¹⁴ Le pool génétique de l'obteneur (ou sélectionneur) est défini dans la proposition législative de la Commission européenne comme la totalité des informations génétiques disponibles dans une espèce et d'autres espèces taxonomiques avec lesquelles elle peut être croisée, y compris au moyen de techniques avancées telles que le sauvetage d'embryons, la polyploïdie induite et les croisements par pont.

3 Identification des applications de NTG les plus susceptibles d'aboutir à des variétés commerciales à court terme

Les sections 3.1 et 3.2 sont fondées sur l'analyse de trois revues de la littérature : les publications de (Brinegar et al. 2017) et (Modrzejewski et al. 2019) ainsi que le rapport du (Centre commun de recherche 2021). Elles visent à donner des informations générales sur les plantes obtenues au moyen de NTG, toutes techniques confondues.

La section 3.3 est le résultat d'un travail d'analyse du GT « NTG » concernant uniquement les techniques CRISPR-Cas. Ce travail n'étant pas issu d'une revue systématique de la littérature et des brevets, il demeure une incertitude quant à l'exhaustivité des informations présentées ci-dessous.

3.1 Techniques considérées

Le Centre commun de recherche¹⁵ (JRC – *Joint Research Center*) de la Commission européenne a publié en 2021 un rapport relatif à la mise sur le marché, en cours ou attendue au niveau mondial, d'organismes et de produits issus de NTG (Centre commun de recherche 2021). Dans ce rapport, les NTG sont toutes les techniques capables de modifier le génome d'un organisme qui ont été développées après la publication de la directive 2001/18/CE, et jusqu'à date de publication du rapport. Le rapport du JRC inclut des techniques de modifications épigénétiques et d'édition de l'ARN, sur l'ensemble des organismes cibles (incluant les animaux, les micro-organismes et les applications en santé humaine). Son champ est plus large que celui de la présente saisine. Dans le cadre de ses travaux, le GT « NTG » n'a pris en compte dans ce rapport que les techniques de mutagenèse dirigée et de cisgénèse, appliquées aux plantes.

Dans le rapport du JRC, les applications de NTG sont classées dans quatre catégories : recherche et développement (R&D) fondamentale, R&D avancée, pré-commercialisation et commercialisation. Le délai nécessaire au passage du stade R&D avancée ou pré-commercialisation au stade de la commercialisation étant très variable, des applications au stade R&D avancée pourraient arriver sur le marché avant des applications qui sont aujourd'hui au stade pré-commercialisation (JRC, communication personnelle).

En ce qui concerne les plantes obtenues au moyen de NTG, le JRC a identifié 426 applications à visée commerciale. Parmi ces applications, en 2020, 17 étaient au stade de la pré-commercialisation ou de la commercialisation, dont 7 obtenues à l'aide d'un système CRISPR-Cas. Par ailleurs, parmi les applications pour lesquelles l'outil de modification du génome est connu (382 applications sur 426), 90,2 % (305/382) font intervenir une cassure double-brin de l'ADN à l'aide d'une nucléase site-spécifique (CRISPR-Cas, *Transcription activator-like effector nucleases* (TALEN), méganucléases et *Zinc-finger nucleases* (ZFN)), CRISPR-Cas représentant 78,8 % des cas (**Figure 1**).

¹⁵ Le Centre commun de recherche est un service de la Commission européenne chargé de produire et fournir des connaissances scientifiques indépendantes en soutien à la décision pour l'Union européenne.

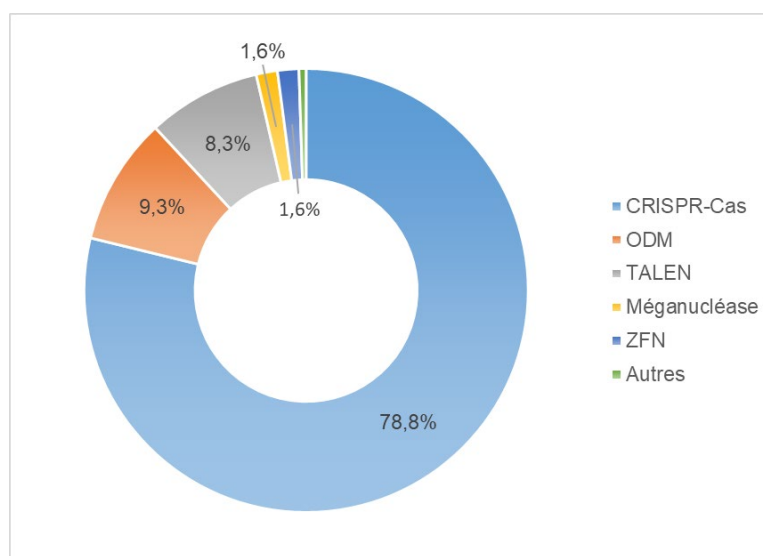


Figure 1. Proportions des différentes techniques NTG utilisées pour la modification du génome de plantes (adapté de Centre commun de recherche (2021)) (n=382). CRISPR-Cas : *Clustered regularly interspaced short palindromic repeats – CRISPR associated protein*, ODM : *oligonucleotide-directed mutagenesis*, TALEN : *Transcription activator-like effector nuclease*, ZFN : *Zinc-finger nuclease*

Le rapport du JRC indique, sans chiffrage, que c'est un mécanisme de délétion ou d'insertion de quelques paires de bases, lors de la réparation de l'ADN par le système cellulaire de jonction d'extrémités non homologues (NHEJ, *non-homologous end-joining*), qui est mis en œuvre dans la grande majorité des cas.

Les deux autres revues (Brinegar et al. 2017 ; Modrzejewski et al. 2019) confirment la prédominance de l'utilisation du système CRISPR-Cas parmi les NTG, tant en nombre d'applications publiées dans la littérature que de brevets déposés aux États-Unis (Brinegar et al. 2017).

3.2 Espèces végétales et caractères conférés aux plantes

Le rapport du JRC présente les espèces végétales obtenues au moyen des NTG, ainsi que les caractères conférés aux plantes à la suite de la modification génétique.

S'agissant des espèces végétales concernées, 38 % sont des céréales, 17 % sont des plantes oléagineuses ou à fibres, 12 % sont des légumes¹⁶ et 11 % sont des tubercules et légumes-racines (**Figure 2**). Si l'on considère uniquement les applications qui sont au stade R&D avancée, pré-commercialisation et commercialisation, 28 % concernent des céréales, 22 % des plantes oléagineuses ou à fibres, 16 % des tubercules et des légumes-racines, et 12 % des légumes.

¹⁶ La tomate, qui fait l'objet d'un développement dans ce rapport, fait partie des légumes dans le rapport du JRC.

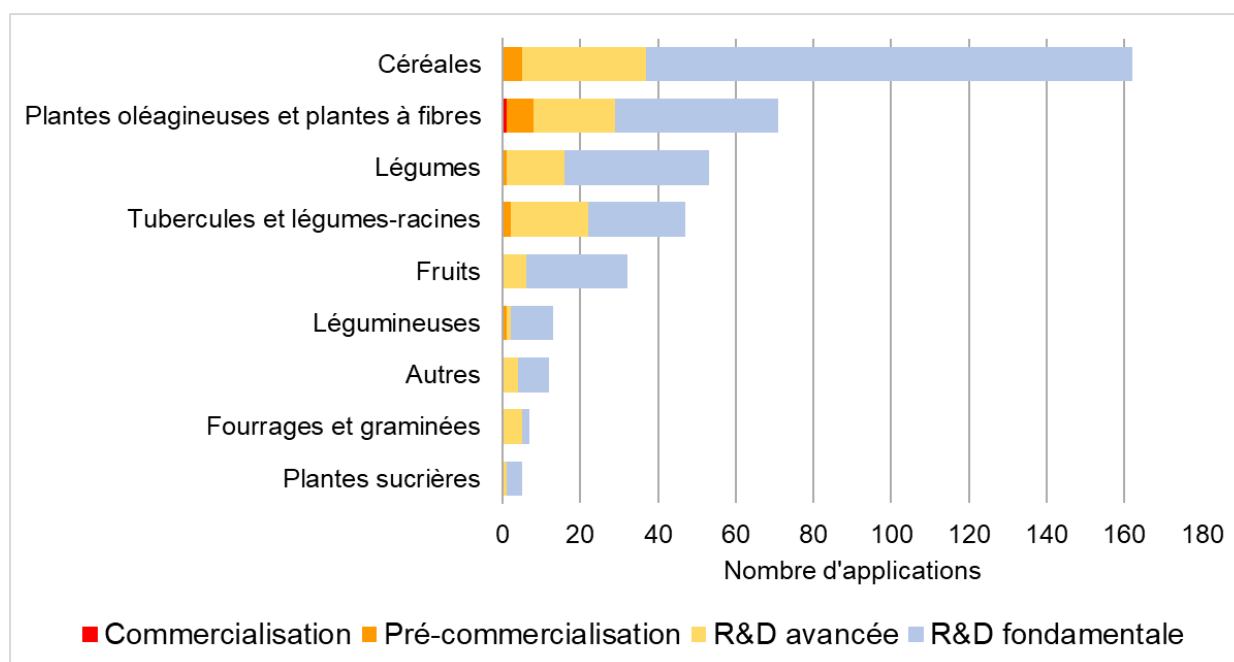


Figure 2. Groupes de plantes modifiées au moyen de NTG (adapté de Centre commun de recherche (2021))

Les NTG sont appliquées à une plus large variété d'espèces que celles faisant l'objet de la majorité des demandes d'autorisation de mise sur le marché au titre du règlement (CE) n° 1829/2003¹⁷ et issues de transgénèse (maïs, soja, colza, cotonnier et betterave). Des espèces qui étaient peu ou pas concernées par la transgénèse, comme le bananier, le cacaoyer ou le pois chiche, font partie des espèces identifiées dans ce rapport.

Le panel d'espèces végétales utilisées pour produire des variétés NTG est donc large et susceptible de s'accroître, en lien avec l'accessibilité et le faible coût des techniques CRISPR-Cas, et la connaissance des génomes des plantes. Néanmoins, l'application de CRISPR-Cas à certaines espèces récalcitrantes ou réfractaires à la transgénèse (légumineuses ou pois par exemple) reste difficile, une étape d'insertion du système CRISPR-Cas dans le génome de la plante avant son élimination étant communément utilisée pour l'obtention de plantes NTG.

La diversité des pays à l'origine du développement de ces variétés (pays d'Afrique, d'Asie, etc.) pourrait également être plus large que celle des pays producteurs de variétés issues de transgénèse. L'arrivée sur le marché, y compris européen, de ces nouvelles variétés et des produits qui en sont dérivés, est envisageable à court ou moyen terme, selon la réglementation qui sera adoptée.

S'agissant des types de caractères conférés aux plantes issues de NTG, les trois principaux sont une modification de la composition biochimique de la plante, une tolérance à un stress biotique et une modification du rendement et/ou de l'architecture des plantes (**Figure 3**). Ces trois catégories restent majoritaires si l'on considère uniquement les applications qui sont au stade R&D avancée, pré-commercialisation ou commercialisation.

Par ailleurs, il est intéressant de constater que la tolérance à des herbicides ne concerne que moins de 7 % des applications, alors que ce type de caractère est plus fréquent parmi les plantes issues de transgénèse.

¹⁷ <https://webgate.ec.europa.eu/dyna2/gm-register/> (consulté le 12/10/2023)

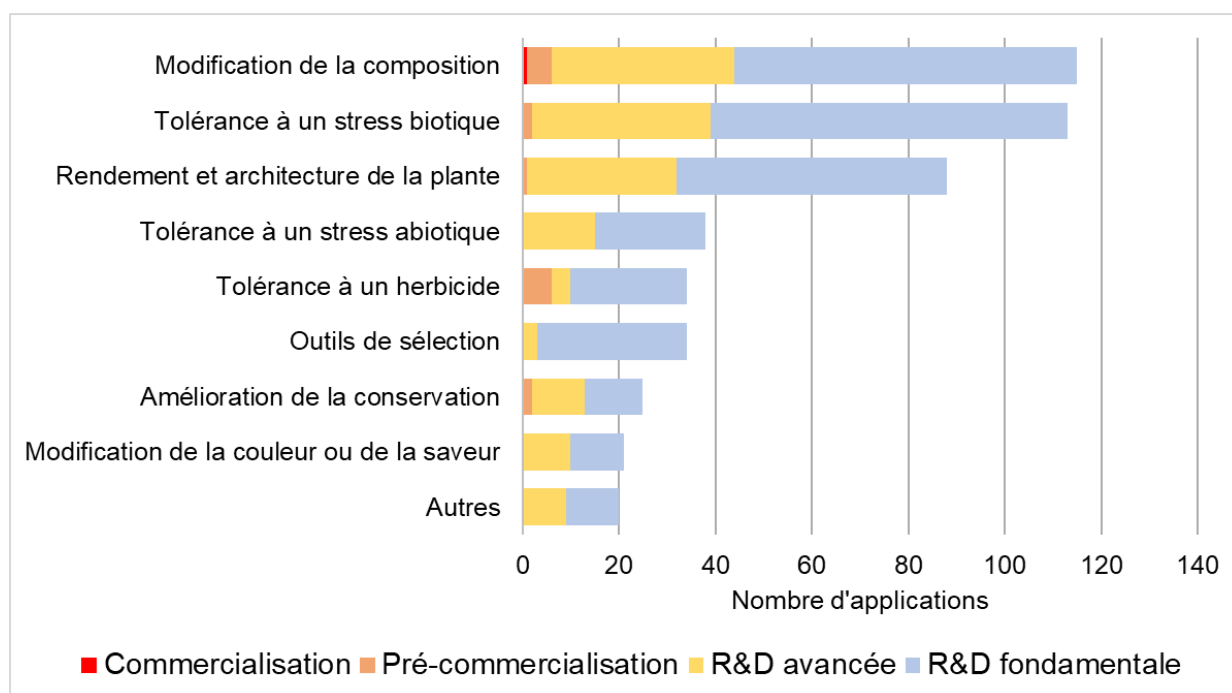


Figure 3. Caractères conférés aux plantes obtenues au moyen de NTG (adapté de Centre commun de recherche (2021))

3.3 Plantes obtenues au moyen du système CRISPR-Cas en cours de développement ou disponibles sur le marché

Afin d'identifier les plantes les plus susceptibles d'aboutir à des variétés commerciales à court terme ou ayant déjà abouti à des variétés commercialisées et obtenues au moyen du système CRISPR-Cas (apparaissant comme le système le plus utilisé, cf. section 3.1), le GT « NTG » a constitué une base de données des applications développées chez les plantes obtenues au moyen de ces techniques (**Annexe 2**).

Les informations ont été extraites des publications de Brinegar et al. (2017), Détain et al. (2022), Modrzejewski et al. (2019), du rapport du Centre commun de recherche (2021), de bases de brevets internationaux et des bases de données de la banque mondiale et du FMI (consultées le 21/12/2022), en ne retenant que les plantes obtenues au moyen de CRISPR.

Cent vingt-et-une applications ont été identifiées. Elles concernent une très grande variété d'espèces, parmi lesquelles les plus représentées sont le riz, la tomate et le maïs. (**Figure 4**).

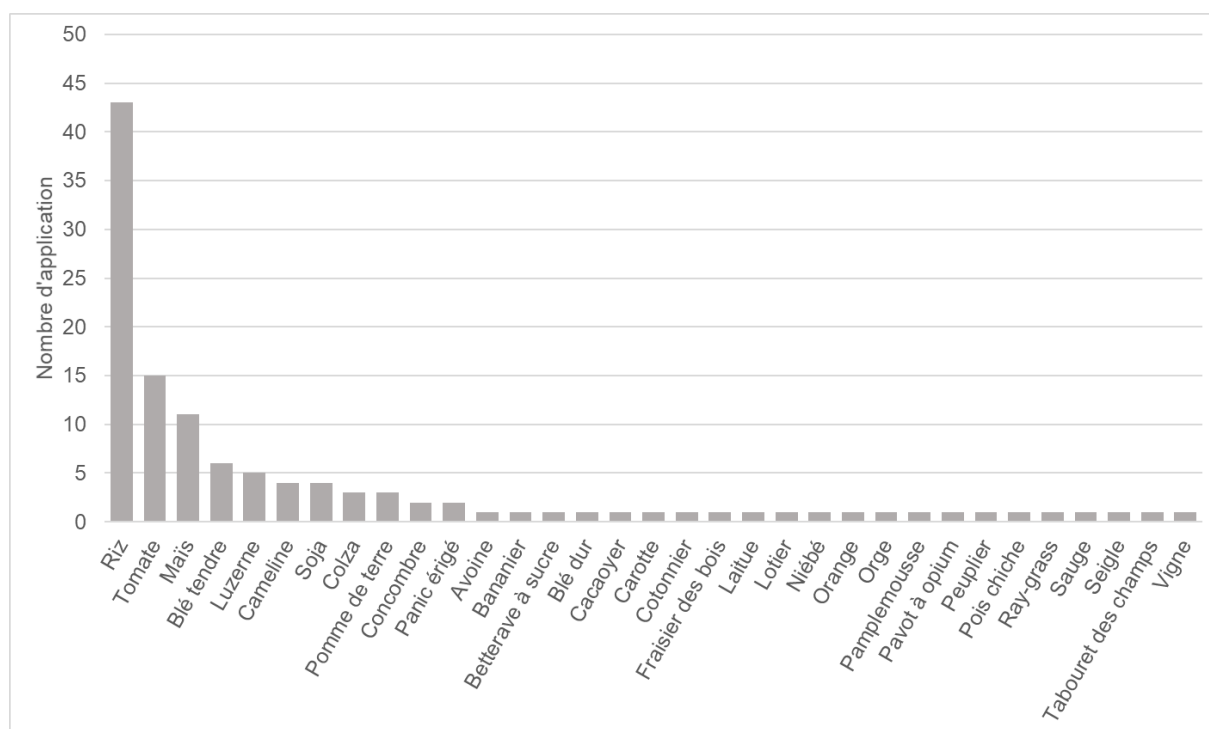


Figure 4. Espèces végétales concernées par les applications faisant intervenir un système CRISPR-Cas (analyse allant jusqu'au 21/12/2022).

Concernant les caractères conférés aux plantes modifiées génétiquement au moyen de CRISPR-Cas (**Figure 5**), les modifications de la composition biochimique sont les plus nombreuses. Elles sont suivies par les modifications de l'architecture des plantes et/ou l'amélioration du rendement, les tolérances à des stress biotiques et les outils de sélection (exemple : stérilité mâle favorisant la production d'hybrides). Les tolérances à des herbicides ne représentent que 5 % des applications obtenues à l'aide de CRISPR, alors que ce type de caractère est plus fréquent parmi les plantes issues de transgénèse.

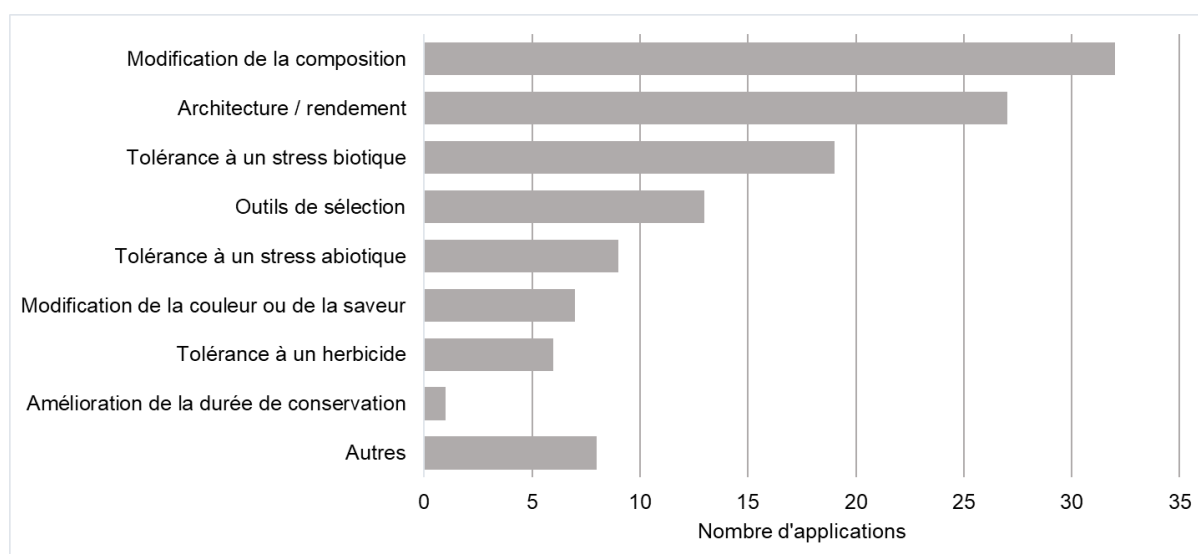


Figure 5. Caractères conférés aux plantes au moyen du système CRISPR-Cas.

3.4 Plantes obtenues au moyen de NTG présentes sur le marché

Il n'existe pas de base de données recensant les produits commercialisés obtenus au moyen de NTG. Sur la base de leurs connaissances, les experts du GT « NTG » ont identifié quatre plantes issues de mutagenèse dirigée disponibles sur le marché, dans des pays situés hors de l'Union européenne :

- un soja développé par la société Calyxt, de nom commercial Calyno™, est autorisé aux États-Unis¹⁸. Ce soja a été modifié génétiquement pour lui conférer une haute teneur en acide oléique avec des délétions dans les gènes de trois désaturases (FAD2-1A, FAD2-1B et FAD3A), altérant la fonction de ces protéines. L'huile obtenue à partir de ce soja est destinée à l'alimentation humaine, avec une allégation de bénéfice pour la santé. Ce soja a été obtenu au moyen d'un système TALEN ;
- une tomate, modifiée génétiquement au moyen de CRISPR-Cas9 pour lui conférer une teneur élevée en acide gamma-aminobutyrique (Nonaka et al. 2017 ; **Annexe 2**), est disponible sur le marché japonais depuis 2021. La modification génétique consiste en une délétion de domaines autoinhibiteurs de 2 protéines (SIGAD2 et SIGAD3) impliquées dans la synthèse d'acide gamma-aminobutyrique. Destinée à l'alimentation humaine avec une allégation de bénéfice pour la santé, cette tomate est commercialisée sous le nom de *Sicilian Rouge High GABA* (acide γ -aminobutyrique) par la société Sanatech Seed ;
- des carottes modifiées génétiquement au moyen de CRISPR-Cas ou TALEN pour leur conférer une teneur élevée en caroténoïdes (lycopène et lutéine en particulier) ont été développées conjointement par la société OTERRA et l'USDA de Madison (**Annexe 2**). Ces carottes génétiquement modifiées sont destinées à la production de colorants alimentaires, utilisés principalement dans des préparations de viandes (saucisses, burgers, etc.). Des produits contenant des caroténoïdes issus de ces carottes génétiquement modifiées sont commercialisés dans plusieurs pays (continent américain, Australie, Israël, Japon) depuis 2018 ;
- un cotonnier génétiquement modifié dont la croissance racinaire est améliorée en conditions azotées limitantes est commercialisé en Chine¹⁹.

Concernant les carottes et le cotonnier génétiquement modifiés, il n'a pas été possible d'accéder à des informations détaillées concernant la nature des mutations réalisées.

Dans la mesure où :

- l'utilisation du système CRISPR-Cas apparaît comme largement dominante dans les applications de NTG susceptibles d'aboutir à des variétés commerciales à court terme, probablement parce que cette technique est moins onéreuse, plus facile à mettre en œuvre, plus rapide et plus efficace que les autres nucléases site-spécifiques (Gaj, Gersbach, et Barbas 2013) ;
- l'utilisation du système CRISPR-Cas concerne des applications déjà disponibles sur le marché en dehors de l'Union européenne ;

¹⁸ <https://www.fda.gov/media/120707/download>

https://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/reg_loi/brs_response_collectis_air_fad2k0_soy_cbidel.pdf

¹⁹ Voir le rapport de l'OPECS (2021) sur « Les nouvelles techniques de sélection végétale en 2021 : avantages, limites, acceptabilité », page 105. <https://www.senat.fr/rap/r20-671/r20-6711.pdf>

- la cisgénèse apparaît comme encore peu utilisée, et la grande majorité des applications observées reposent sur des mécanismes d'insertion ou de délétion de quelques paires de bases ;

le GT « NTG » a décidé de mener ses travaux d'expertise relatifs aux risques sanitaires et environnementaux (sections 4 à 6) en priorité sur les plantes issues de mutagenèse dirigée, réalisée avec le système CRISPR-Cas.

4 Mutagénèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas

4.1 Description du système CRISPR-Cas

Le système CRISPR-Cas est un complexe formé d'une enzyme capable de couper l'ADN (endonucléase), la Cas, et d'un brin d'ARN guide, de séquence complémentaire à celle de l'ADN ciblé pour la mutation. Le système CRISPR-Cas est utilisé pour créer une cassure double brin de l'ADN à un site spécifique, et activer en conséquence les mécanismes intracellulaires de réparation de l'ADN. Ces mécanismes étant plus ou moins sujets aux erreurs, des modifications du génome peuvent alors apparaître.

CRISPR-Cas9 (**Figure 6**) est l'outil le mieux décrit, et le plus connu. Ce système est basé sur un mécanisme de défense existant naturellement chez les bactéries.

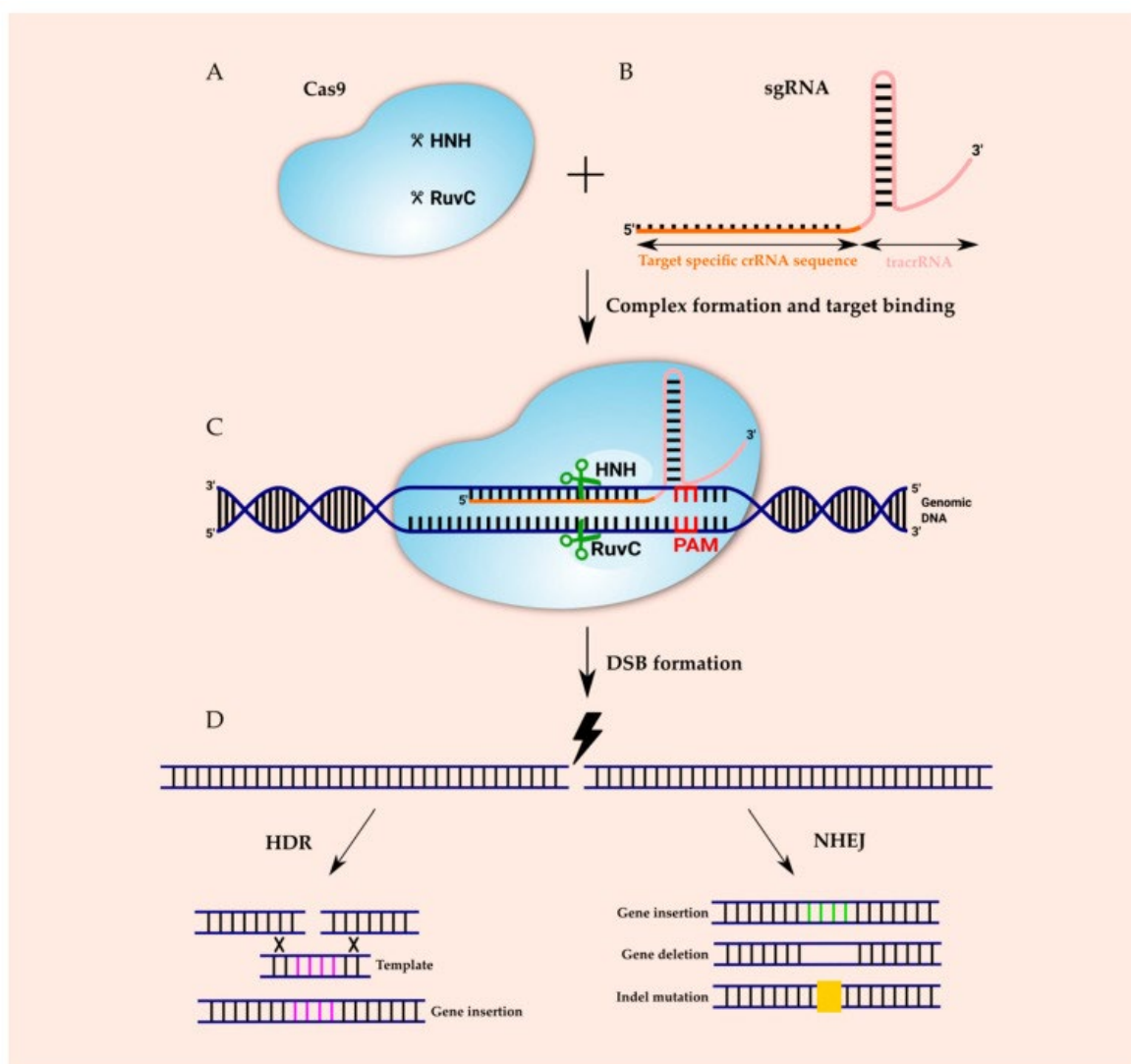


Figure 6. Représentation schématique du mécanisme moléculaire du système CRISPR-Cas9 (issu de Janik et al. (2020)). PAM : *Protospacer-adjacent motif sequence* ; DSB : *double-strand break* (coupure double brin) ; HDR : *homology directed repair* (réparation homologue) ; NHEJ : *non-homologous end joining* (jonction d'extrémités non homologues).

L'endonucléase Cas9 est constituée de deux domaines catalytiques : le domaine RuvC, qui clive le brin d'ADN complémentaire de la séquence à laquelle se fixe l'ARN guide, et le domaine HNH, qui clive les brins d'ADN complémentaires de l'ARN guide (A). L'ARN guide (sgRNA) est constitué de deux régions : l'ARN CRISPR trans-activant (tracrRNA), qui forme une structure en épingle à cheveux, et l'ARN CRISPR (crRNA), composé d'un élément « protospacer » de 20 nucléotides, dont la séquence est spécifique et complémentaire à la séquence cible (B).

L'ARN guide s'associe à la protéine Cas9, formant le complexe Cas9/sgRNA. Ce complexe déroule l'ADN double-brin du génome ciblé et le crRNA s'ancre de façon complémentaire à l'un des brins d'ADN. Lors de cet ancrage, les domaines endonucléasiques de la Cas9 clivent les deux brins d'ADN, 3 bases en amont d'une séquence PAM (*protospacer-adjacent motif sequence*) (C). La protéine Cas9 reconnaît les séquences PAM riches en guanine (5'-NGG-3') (Janik et al. 2020).

A la suite de cette cassure double-brin de l'ADN (*double-strand break*, DSB), les mécanismes intracellulaires de réparation s'activent et plusieurs voies sont possibles (**Figure 7**).

- En l'absence de séquence d'ADN ajoutée pour servir de matrice de réparation, la voie de réparation impliquée est dite par réparation non homologue (NHEJ). Les résultats obtenus sont des mutations ponctuelles ou des insertions/délétions de fragments d'ADN (mécanisme SDN-1) ; ces mutations vont, en général, conduire à l'inactivation du gène. Le site de la mutation est prédéterminé mais les types de modifications obtenus ne le sont pas. Par ailleurs, plusieurs ARN guides peuvent être utilisés conjointement afin de viser plusieurs régions du génome et ainsi obtenir autant de modifications, de façon simultanée. On parle dans ce cas de multiplexage.
- Lorsqu'une séquence d'ADN est ajoutée comme matrice de réparation, la voie de réparation impliquée est dite « par homologie » (HR). Les résultats obtenus sont soit une modification de la séquence d'un ou de plusieurs gène(s) (mécanisme SDN-2, la matrice n'est pas intégrée dans le génome), soit l'intégration de cette séquence dans le génome (mécanisme SDN-3). Le site et la nature de la mutation sont prédéterminés. La matrice ADN « de réparation » a des extrémités identiques aux deux régions adjacentes du site de coupure choisi. Même en présence de cette matrice, la coupure peut, comme toute coupure double brin de l'ADN, aussi être réparée par NHEJ et donc ne pas aboutir à la modification souhaitée.

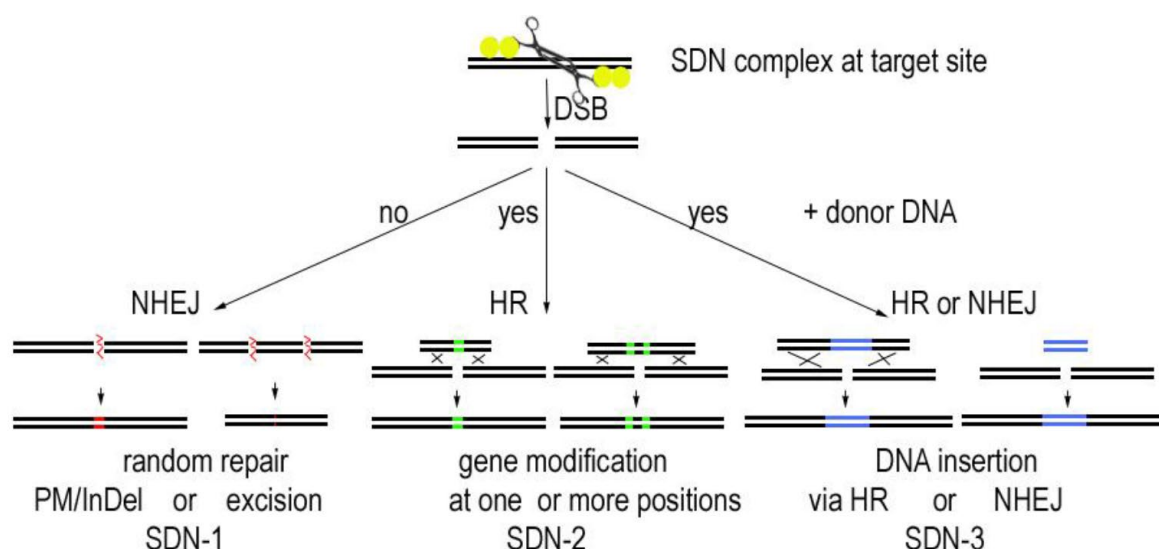


Figure 7. Représentation schématique des mécanismes SDN-1, SDN-2 et SDN-3 (issu de EFSA GMO Panel (2012)). *PM*: *point mutation* (mutation ponctuelle), *InDel*: *insertions/deletions* (insertions/délétions).

Le mécanisme SDN-3 ne correspond pas à de la mutagenèse dirigée mais à de la transgénèse, de la cisgénèse ou de l'intragenèse. Il a par conséquent été exclu de l'analyse.

Plus récemment décrit, le système CRISPR-Cas12 peut également être utilisé pour réaliser une mutagenèse dirigée. La protéine Cas12 est constituée de plusieurs domaines, dont les domaines RuvC et NUC permettant l'activité de clivage de l'endonuclease. Comme pour la Cas9, la Cas12 clive le brin d'ADN à côté d'une séquence PAM. Elle reconnaît des séquences PAM « 5'-YTN-3' » (NTN ou TTN). Contrairement à la Cas9, la protéine Cas12 génère des coupures double-brin décalées (extrémités cohésives), ce qui favorise le mécanisme de réparation par homologie (HR) (Castagné et al. 2018 ; Hillary et Caesar 2022).

Enfin, le système CRISPR-Cas peut être modifié par ingénierie génétique afin d'obtenir de nouveaux outils, dont les applications peuvent varier. Ainsi, des systèmes CRISPR-Cas modifiés, associés ou non à d'autres protéines, permettent d'obtenir des cassures simple brin de l'ADN. On parle alors de nickases (ou nCas9), avec des applications telles que le « *base editing* » ou le « *prime editing* ».

Il est également possible de produire des systèmes CRISPR-Cas ne provoquant pas de coupure de l'ADN. On parle alors de « *dead-Cas9* » (dCas9), qui permettent de bloquer l'expression de gènes ciblés (CRISPR-interférence) ou de générer des modifications épigénétiques (modification d'histones, méthylation de l'ADN, etc.). Puisqu'aucune coupure n'est effectuée dans le génome, les dCas ne permettent pas la mutagenèse dirigée. Leur utilisation et leurs applications ne seront donc pas évaluées dans le cadre de ce rapport.

4.2 Étapes d'obtention d'une variété par mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas

L'étape de mutagenèse dirigée par CRISPR-Cas est nécessairement précédée par une étape de délivrance et d'expression du système CRISPR-Cas, dont les modalités peuvent largement

varier. Celle-ci peut aussi être suivie d'étapes de régénération *in vitro* puis de ségrégation du transgène, de rétrocroisement ou d'excision.

Concernant la délivrance et l'expression du système CRISPR-Cas, on peut distinguer deux types de modalités : celles conduisant à l'expression stable du système, et celles aboutissant à une expression transitoire de CRISPR-Cas. On parle d'expression stable de CRISPR-Cas lorsque le matériel génétique permettant l'expression des ARN guides et de la nucléase Cas est intégré dans le génome de la plante à modifier. A l'inverse, on parle d'expression transitoire lorsqu'il n'y a pas intégration de matériel génétique étranger dans le génome de la plante, et que les ARN guides comme la nucléase ne sont pas exprimés de façon pérenne dans la plante.

Pour chacune de ces deux modalités, différentes techniques peuvent être employées.

- L'expression stable du système CRISPR-Cas est obtenue par transgénèse. L'ensemble des techniques connues permettant la transgénèse peuvent donc être appliquées ici, et en particulier la biolistique²⁰ ou les méthodes de transformation réalisées à l'aide d'*Agrobacterium tumefaciens*²¹.
- L'expression transitoire peut être obtenue par délivrance de matériel génétique ne s'intégrant pas dans le génome, ou par délivrance de ribonucléoparticules contenant directement la nucléase sous forme protéique ainsi que les ARN guides. La délivrance des ribonucléoparticules peut être obtenue par une variété de techniques physiques ou *via* des vecteurs synthétiques (particules pseudo-virales, vésicules extracellulaires, vecteurs lipidiques...). En arboriculture ou en horticulture, l'utilisation d'un porte-greffe (Zaman et al. 2023) présentant une expression stable du système CRISPR-Cas a également été décrite. Ce système permet la délivrance du système CRISPR-Cas dans le greffon non génétiquement modifié, afin d'y réaliser une mutagenèse dirigée sans intégration de matériel génétique externe dans le génome du greffon.

Les méthodes de régénération *in vitro* par organogénèse ou embryogénèse²² sont nécessaires en cas d'expression stable du système CRISPR-Cas par transgénèse. Pour certaines espèces dites récalcitrantes ou réfractaires à la transgénèse ou à la régénération de plantes transformées, dont les légumineuses sont un exemple et le pois l'archétype, l'utilisation de CRISPR-Cas avec expression stable du système n'est donc pas aisée.

Une fois le système CRISPR-Cas délivré et la mutation ciblée effective, des étapes complémentaires d'excision, de ségrégation du transgène ou de rétrocroisement peuvent être mises en place par le sélectionneur. L'excision consiste, en cas d'expression stable du système CRISPR-Cas consécutive à son intégration au niveau d'un site spécifique de type Cre/lox, à la suppression de cette séquence génétique au niveau du génome. Le rétrocroisement consiste quant à lui à croiser la plante génétiquement modifiée nouvellement obtenue avec une plante parentale non génétiquement modifiée. Dans le cas d'une expression stable de CRISPR-Cas, une étape de ségrégation du transgène ou un rétrocroisement permettent également l'élimination du matériel génétique associé, selon des proportions

²⁰ Méthode de transformation consistant à projeter à très grande vitesse des microbilles de métal enrobées d'ADN sur les cellules à transformer.

²¹ Lors d'une transformation par *Agrobacterium tumefaciens*, un gène d'intérêt est inséré dans un plasmide d'*Agrobacterium*, bactérie du sol capable d'infecter naturellement les plantes et de leur transférer du matériel génétique. La bactérie modifiée est mise au contact d'une plante. Des cellules de la plante sont alors mise en culture jusqu'à la formation de cals (amas cellulaires). Les cals transformés sont utilisés pour régénération de la plante complète.

²² L'embryogénèse consiste en l'ensemble des étapes permettant le passage d'une cellule-œuf à un organisme autonome. L'organogénèse, étape de l'embryogénèse, consiste en la formation des tissus et organes de l'embryon.

mendéliennes. Que l'expression de CRISPR-Cas soit stable ou transitoire, le rétrocroisement peut néanmoins également permettre d'éliminer tout éventuel effet non désiré sur le génome de la plante (cf. section 4.3) ou d'introduire la modification dans une variété élite de l'espèce modifiée si la modification a été effectuée dans une autre variété (plus adaptée à la transgénèse par exemple).

4.3 Effets non désirés potentiels au niveau du génome de la plante modifiée au moyen de CRISPR-Cas

Bien que la spécificité du système CRISPR-Cas pour sa séquence cible dans le génome soit régulée, d'une part, par la séquence spécifique « protospacer » de 20 nucléotides de l'ARN guide (complémentaire à la séquence ADN cible) et d'autre part, par la reconnaissance par la protéine Cas d'une séquence PAM définie, un clivage hors cible par la nucléase Cas dans le génome reste possible. En effet, concernant l'ARN guide, alors que l'hybridation des nucléotides les plus proches de la séquence PAM est stricte, celle des nucléotides situés en 5' de l'ARN n'a pas besoin d'être parfaite pour qu'il y ait coupure par la nucléase Cas (Trembley, 2015). Cela peut conduire à l'association de l'ARN guide avec d'autres régions du génome que la cible visée. Les coupures hors cible qui en résultent peuvent être alors associées à des mutations, par l'activation des mécanismes intracellulaires de réparation (section 4.1).

Les coupures à la cible par le système CRISPR-Cas peuvent également conduire dans certains cas à des modifications du génome non désirées, comme de plus larges délétions ou insertions sur de grandes régions chromosomiques, des réarrangements chromosomiques (translocations, inversions, aneuploïdie), ou encore la conversion des gènes d'un chromosome afin qu'ils correspondent à la séquence de l'autre chromosome (perte d'hétérozygotie), comme déjà observé chez les animaux (Lackner et al. 2023).

Dans ces deux cas de figure, on parle alors d'effets non désirés, à la cible ou hors cible, associés à l'utilisation de CRISPR-Cas.

Afin d'évaluer la nature et la fréquence des effets non désirés sur le génome des plantes, à la cible ou hors cible, le GT a choisi dans un premier temps de se concentrer sur une espèce végétale pour laquelle des variétés obtenues au moyen de CRISPR-Cas pourraient apparaître sur le marché européen à court terme. C'est la tomate qui a été retenue par le GT, en raison de l'importante proportion d'applications obtenues au moyen de CRISPR-Cas recensées dans la littérature concernant cette espèce, de son caractère original par rapport aux espèces transgéniques autorisées en Union européenne (principalement des céréales ou des oléagineuses, peu riches en eau) et de la présence déjà effective d'une tomate modifiée obtenue au moyen du système CRISPR-Cas sur le marché extra-communautaire, notamment au Japon (Waltz 2021). Cette analyse a ensuite été élargie à l'ensemble des plantes, par l'analyse de revues systématiques déjà existantes dans la littérature scientifique, et par la revue systématique des articles originaux publiés sur la période 2021-2023, non couverte par les revues systématiques identifiées.

4.3.1 Revue systématique de la littérature sur les effets non désirés liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas sur le génome d'une plante d'intérêt : la tomate

Les effets non désirés potentiels, au niveau de la cible et ailleurs dans le génome (hors cible), du système CRISPR-Cas sur la tomate ont été analysés en effectuant une revue de la littérature, réalisée selon la méthode décrite dans le guide de l'Anses relatif à la recherche bibliographique sur une période allant jusqu'à décembre 2022 (**Annexe 3**).

Les éléments relatifs à la structure PICO²³ utilisée dans le cadre de cette revue systématique sont rappelés dans le **Tableau 1**.

Thématique	Mots-clés issus de thésaurus
<u>Population</u> (ou sujets étudiés)	Tomate
<u>Intervention</u> ciblée (peut désigner une technologie, un médicament, un mode d'intervention ou un programme)	Mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
<u>Comparateur</u> (scénario de référence contre lequel la population exposée est comparée)	Tomate non issue de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
<u>Outcome</u> (résultat d'intérêt, événement mesuré, critère de jugement. <i>Ex</i> : mortalité, effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions, résultats économiques)	Effets non désirés à la cible et hors cible
Temporalité (Périodes de recherche)	∞ - 15/12/2022

Tableau 1. Structure PICO de la recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés liés à l'utilisation de CRISPR-Cas sur le génome de la tomate.

L'interrogation de 3 bases de données bibliographiques (Scopus, Pubmed, CAB Abstracts) a permis d'identifier 904 références, dont 409 doublons qui ont été éliminés. Parmi les 495 références originales restantes, 294 ont été retenues après un tri sur titre et résumé, pour une analyse sur texte intégral. Les articles n'apportant pas d'information sur les effets non désirés de CRISPR-Cas au niveau du génome, à la cible et hors cible, ou pour lesquels la présence ou l'absence de ces effets n'a pas été validée expérimentalement, ont alors été exclus. Ainsi, 61 références ont été retenues et analysées de manière approfondie et utilisées pour réaliser une synthèse. Le tableau d'analyse des articles inclus est disponible en **Annexe 4**.

²³ La méthode PICO est destinée à la formulation claire des questions de recherche documentaire, et consiste à définir les principaux éléments clés de cette recherche : population, intervention, comparateur, résultat d'intérêt (outcome).

Dans les publications analysées, les effets non désirés hors cible sont recherchés de deux manières :

- par prédiction, à l'aide d'outils bioinformatiques, des zones qui pourraient être modifiées en plus de la (des) séquence(s) visée(s) au départ (essentiellement des zones présentant une certaine homologie de séquence avec les ARN guides), suivie d'une amplification par PCR et d'une analyse par séquençage de ces zones ;
- par séquençage complet du génome et comparaison de ce dernier avec un génome de référence.

Ces deux approches correspondent respectivement à des approches dites biaisée et non biaisée.

La recherche d'effets non désirés a été réalisée selon la première approche (bioinformatique) dans 58/61 (soit 95 %) des articles analysés. Des effets hors cible sont décrits dans quatre de ces publications. La deuxième approche (séquençage complet du génome) a été utilisée dans quatre références et aucun effet non désiré n'a été détecté.

Par ailleurs, le séquençage systématique (généralement après PCR) de la zone visée par la mutagenèse permet d'une part de s'assurer que la modification souhaitée a bien été obtenue, et d'autre part de vérifier l'absence d'effet non désiré au niveau de la cible.

L'utilisation d'outils bioinformatiques performants pour le design des ARN guides, sur la base d'une séquence de qualité du génome de référence, explique probablement le nombre réduit d'effets non désirés hors cible constaté dans le cadre de cette revue de la littérature.

Concernant les quatre publications dans lesquelles des effets hors cible sont décrits :

- dans l'article de Jacobs et al. (2017), ces effets hors cible peuvent s'expliquer par l'utilisation simultanée de 165 ARN guides, et la qualité insuffisante de la séquence génomique de la tomate disponible à l'époque ;
- dans les travaux de Shimatani et al. (2017), qui correspondent à la première utilisation de l'outil cytidine désaminase (« *base editing* ») chez la tomate, une analyse par séquençage profond a permis d'estimer que la fréquence des mutations dues à l'utilisation de CRISPR-Cas aux sites hors cible les plus probables est comprise entre 0,14 % et 0,38 %, ce qui est considéré comme faible par les auteurs de cet article ;
- dans les publications de Tran et al. (2021) et Veillet et al. (2019), le design des ARN guides était très contraint, car l'objectif était d'obtenir des délétions précises de certains domaines protéiques ou la mutation d'un acide aminé donné. Les ARN guides utilisés ne présentaient pas une spécificité suffisante pour éviter tout effet hors cible. Cependant, les travaux de Veillet et al. (2019) montrent qu'il est possible de réduire l'occurrence des modifications hors cible de 88 % à 16 % en limitant le temps d'activité de CRISPR-Cas9 dans les cellules.

Bien que ces résultats ne puissent pas être généralisés à toutes les plantes, notamment en cas de séquençage incomplet du génome, le GT conclut de cette analyse de la littérature que dans le cas de la tomate, moyennant (i) une bonne maîtrise de cette technique (design des ARN guides ou temps d'activité du système CRISPR-Cas dans les cellules par exemple), (ii) le séquençage de la zone visée par la mutagenèse et (iii)

un contrôle *a posteriori* des potentiels effets non désirés, à la cible et hors cible (par prédiction bioinformatique suivie d'un séquençage des zones identifiées ou par séquençage complet du génome), il est possible de produire des plants de tomate génétiquement modifiés ne comportant que la modification désirée, au site visé (ou contenant un nombre limité d'effets hors cible non détectés). Le GT estime par ailleurs que, dans le cas de la tomate, si des effets hors cible étaient mis en évidence, des étapes de ségrégation pourraient être mises en œuvre afin de les éliminer dans les générations suivantes.

4.3.2 Revue systématique de la littérature sur les effets non désirés liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas sur le génome de l'ensemble des plantes pour lesquelles des applications sont documentées

4.3.2.1 Méthodologie

Afin d'étendre la caractérisation des effets non désirés sur le génome dus à l'utilisation du système CRISPR-Cas à l'ensemble des plantes pour lesquelles des applications sont décrites dans la littérature, le GT a réalisé une nouvelle revue systématique de la littérature, selon la méthode décrite dans le guide de l'Anses relatif à la recherche bibliographique (**Annexe 5**).

Les éléments relatifs à la structure PICO utilisée dans le cadre de cette revue systématique sont rappelés dans le **Tableau 2**.

Thématique	Mots-clés issus de thésaurus
Population (ou sujets étudiés)	Plantes
Intervention ciblée (peut désigner une technologie, un médicament, un mode d'intervention ou un programme)	Mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
Comparateur (scénario de référence contre lequel la population exposée est comparée)	Plante non issue de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
Outcome (résultat d'intérêt, événement mesuré, critère de jugement. <i>Ex</i> : mortalité, effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions, résultats économiques)	Effets non désirés à la cible et hors cible
Temporalité (Périodes de recherche)	∞ - 01/06/2023

Tableau 2. Structure PICO de la recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés liés à l'utilisation de CRISPR-Cas sur le génome des plantes pour lesquelles des applications sont documentées.

Afin de cibler spécifiquement les publications d'intérêt dans cette analyse, la mention des termes « off-target » et/ou « on-target » dans le titre, le résumé ou les mots-clés ont été ajoutés à l'équation de recherche. Le GT considère qu'il s'agit d'une limite mineure à l'exhaustivité de

la recherche, et estime que l'équation de recherche telle que formulée permet une couverture suffisante et non biaisée des références portant sur ce sujet.

L'interrogation de 3 bases de données bibliographiques (Scopus, Pubmed, CAB Abstracts) a permis d'identifier 1861 références uniques dont 426 ont été retenues après tri sur titre et résumé et tri sur texte intégral. Notons ici que cette recherche a été effectuée dans un premier temps aussi bien sur articles originaux que sur revues. Au cours de l'étape de tri sur texte intégral, quatre revues systématiques de la littérature, portant sur les effets non désirés et couvrant une large période et un nombre important d'applications, ont ainsi pu être identifiées (Chu et Agapito-Tenfen 2022 ; Modrzejewski et al. 2019 ; Modrzejewski et al. 2020 ; Sturme et al. 2022).

Afin d'évaluer leur qualité, le GT a utilisé la dernière version de la grille d'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques AMSTAR²⁴-2. Cette grille se base sur des critères relatifs à la bonne construction méthodologique des études (Shea et al. 2017). Les rapports d'évaluation de la qualité de ces revues selon AMSTAR-2 sont disponibles en **Annexe 6**. Sur les quatre revues identifiées, trois (Modrzejewski et al. 2019 ; Modrzejewski et al. 2020 ; Sturme et al. 2022) ont ainsi obtenu une note supérieure à 9/12, et ont donc été retenues pour l'analyse des effets non désirés sur le génome des plantes (section 4.3.2.2).

Il convient cependant de noter que ces revues couvrent une période d'analyse allant jusqu'en 2020. Afin de couvrir la période la plus récente possible, le GT a décidé de compléter cette analyse des trois revues systématiques par l'analyse d'articles originaux publiés entre 2021 et juin 2023 résultant de la même équation recherche (section 4.3.2.3). 82 articles ont été retenus pour analyse et extraction des données relatives aux effets non désirés sur le génome des plantes. Le tableau d'analyse de ces articles est disponible en **Annexe 7**.

4.3.2.2 Analyse des revues systématiques pré-existantes

Cette section est fondée sur l'analyse des revues de la littérature (Modrzejewski et al. 2019 ; Modrzejewski et al. 2020 ; Sturme et al. 2022), évaluées comme étant de très bonne qualité pour être représentatives de l'état de l'art sur la période couverte. Elle vise donc à établir un état des lieux des effets non désirés observés liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas sur le génome des plantes.

4.3.2.2.1 *Analyse de Modrzejewski et al. (2019)*

Dans une revue publiée en 2019, Modrzejewski et collaborateurs ont recherché toutes les études réalisées entre janvier 1996 et mai 2018 sur les effets hors cible potentiels, en fonction des différentes NTG. Cette revue analyse au total 161 articles scientifiques, relatant 252 études distinctes (espèce végétale ou outil de modification du génome). Sur les 252 études référencées, 228 (90 %) portent sur le système CRISPR-Cas.

Seuls les résultats concernant le système CRISPR-Cas ont été pris en compte par le GT de façon détaillée dans les paragraphes suivants.

²⁴ AMSTAR : a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews

Même si une diversification importante est observée au niveau des espèces utilisées, en lien avec le système CRISPR-Cas, 32 espèces différentes de plantes étant répertoriées dans la revue, 13 de ces espèces n'ont été utilisées que dans une étude et huit autres espèces sont utilisées dans trois études au plus. Plus de la moitié des études (130/228) se répartissent sur trois espèces avec le riz en tête (82 études), la tomate (25 études) et l'arabette des dames, espèce modèle en biologie végétale (23 études).

Pour étudier les effets hors cible, deux types de stratégie de détection ont été considérées.

Le premier type est une détection dite biaisée, portant sur la connaissance *a priori* des sites les plus susceptibles d'être modifiés soit par des connaissances d'homologies de séquences (en cas de familles multigéniques par exemple), soit par prédictions bioinformatiques. Il s'agit de la grande majorité des études (211/228). Les effets hors cible sont alors généralement recherchés en amplifiant par PCR les régions homologues à la cible et en recherchant après séquençage des variations par rapport à une séquence de référence. Si l'on considère toutes les études portant sur le système CRISPR-Cas, 1738 sites hors cible potentiels ont été analysés et des effets hors cible ont été identifiés sur 55 de ces sites, soit 3 % des sites analysés.

L'autre type de détection dite non biaisée porte sur l'analyse d'un séquençage systématique de l'ensemble du génome. Neuf études sur les 228 analysées (3,9 %) ont opté pour cette stratégie et aucune n'a mis en évidence d'effets hors cible.

En conclusion, les auteurs soulignent néanmoins la grande hétérogénéité constatée entre les études, notamment en termes de prédiction et sélection des sites hors cible à étudier (15 outils bioinformatiques de prédiction différents utilisés), de méthode de détection et d'espèce modifiée, ainsi que le manque d'informations détaillées dans plusieurs articles, et indiquent que ces deux aspects peuvent potentiellement influencer sur les résultats de cette revue.

4.3.2.2.2 Analyse de Modrzejewski et al. (2020)

Dans une autre revue du même auteur publiée en 2020, Modrzejewski et collaborateurs ont étendu leur recherche bibliographique sur les travaux mentionnant la recherche d'effets hors cible jusqu'à mars 2019. Cette revue analyse un total de 468 articles couvrant la période entre janvier 1996 et mars 2019 et est centrée uniquement sur le système CRISPR-Cas.

L'objectif de cette revue n'est pas, comme dans la première, d'étudier l'existence d'éventuels effets hors cible et d'en évaluer les fréquences, mais de chercher à déterminer, à partir d'une analyse systématique de la littérature, les facteurs susceptibles d'influer sur leur apparition. Le détail de la méta-analyse et des différentes variables passées au crible ne seront pas donnés ici.

Parmi les facteurs examinés, le nombre de mésappariements (*mismatch*, nombre minimal de bases différentes entre la séquence ciblée et une autre séquence potentiellement hors cible) semble être le facteur le plus déterminant (**Figure 8**). La probabilité d'effet hors cible décroît lorsque le nombre de mésappariements augmente, avec une probabilité d'obtention quasi nulle d'effets hors cible au-dessus de 4 mésappariements. La localisation de ces mésappariements par rapport au site PAM a aussi un effet, avec plus de risques d'effets hors cible si les mésappariements sont localisés à distance (17 à 21 nucléotides) du site PAM.

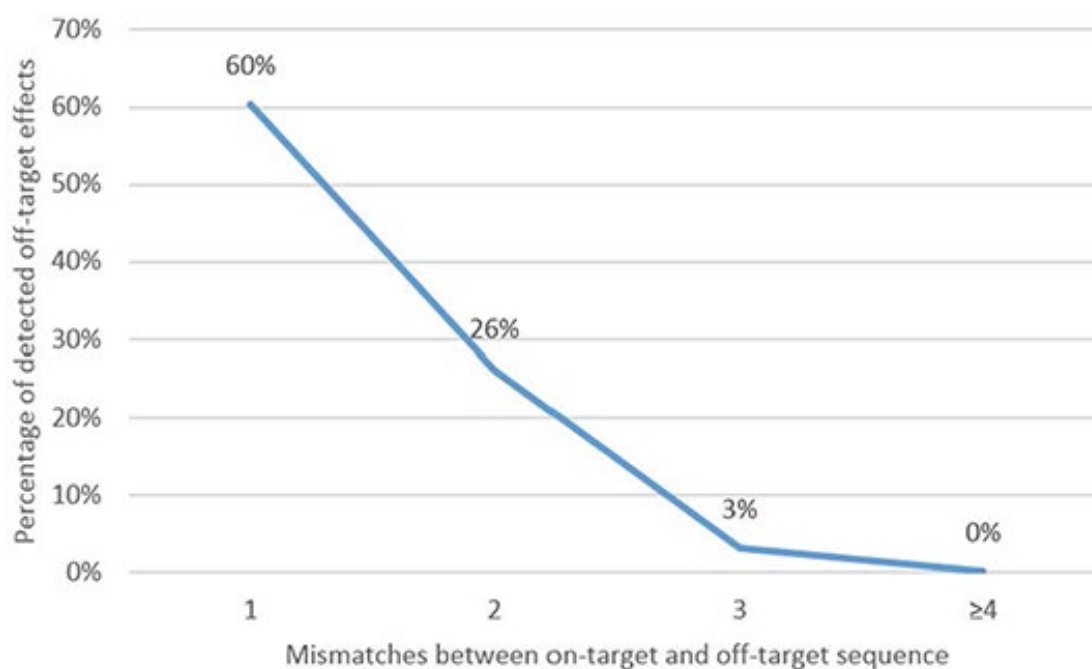


Figure 8. Pourcentage d'observation des effets hors cible en fonction du nombre de mésappariements entre l'ARN guide et la séquence sur laquelle l'effet est recherché (issu de Modrzejewski et al. (2020)).

4.3.2.2.3 Analyse de Sturme et al. (2022)

Cette revue, publiée en 2022 par Sturme et collaborateurs, a pour objectif de rassembler les informations obtenues concernant les effets hors cible observés dus à l'utilisation du système CRISPR-Cas. Elle se base sur l'analyse de 107 publications retenues. Une majorité de ces publications rapportent une recherche d'effet hors cible par une approche biaisée (97/107). Un faible nombre d'articles (7/107) mentionnent une approche non biaisée. Parmi les 107 publications retenues, 28 rapportent au moins un effet hors cible observé. Les principaux effets hors cible observés sont des petites insertions ou délétions (1-22 paires de bases (pb)) ou une substitution d'un nucléotide au site de coupure double-brin.

Il a été notamment observé, comme pour les études de Modrzejewski et collaborateurs (Modrzejewski et al. 2019 ; Modrzejewski et al. 2020) que des effets hors cible sont mis en évidence lorsque le nombre de mésappariements entre le site hors cible et l'ARN guide se situait entre 1 et 3. De même, les séquences hors cible se situent généralement dans des régions codantes et chez des gènes homologues du gène étudié. Une étude (Arndell et al. 2019) mentionne également l'insertion d'ADN de transfert ce qui selon les auteurs est un élément important à prendre en compte dans l'évaluation des risques.

Les auteurs de cette revue rapportent également que la plupart des études mentionnant des recherches d'effets non désirés hors cible ne proposent pas de caractérisation moléculaire plus poussée par la suite, et ne précisent notamment pas la nature de la modification observée. Ils constatent également que leurs résultats sont en accord avec ceux observés dans l'analyse réalisée par Modrzejewski et al. (2019). Les auteurs mentionnent qu'il existe un grand nombre de publications optant pour une approche biaisée pour la recherche d'effet hors cible. Cependant, ils précisent dans leur conclusion qu'une approche non biaisée par séquençage de génome entier serait préférable pour détecter les mutations hors cible non prédites *in silico*.

4.3.2.3 Analyse systématique des effets non désirés liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas sur le génome des plantes (années 2021 à 2023)

Les trois revues systématiques analysées précédemment par le GT (section 4.3.2.2) couvrant l'analyse des effets non désirés observés dans la littérature jusqu'en 2020, le GT a complété cette analyse de la littérature pour la période allant de 2021 à juin 2023. Pour cette analyse, 82 articles faisant mention d'une recherche d'effets non désirés sur le génome des plantes ont été retenus.

Dans ces 82 articles, un certain nombre d'espèces végétales sont mentionnées (**Figure 9**). Le GT observe que les espèces cultivées citées sont les mêmes que celles présentées dans la revue de Modrzejewski et al. (2019), dont en premier lieu : le riz et la tomate. Cela montre un intérêt maintenu pour ces espèces au cours du temps.

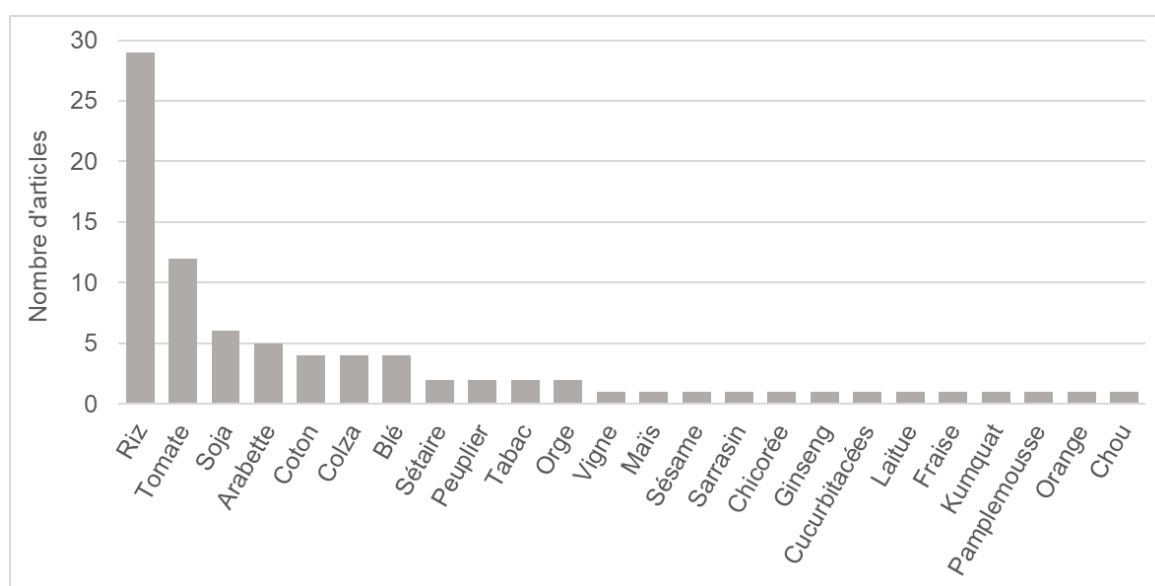


Figure 9. Espèces végétales concernées par la revue systématique de la littérature (2021 – juin 2023) sur les effets non désirés liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas sur le génome des plantes.

Parmi ces 82 articles, 64 (78 %) articles mentionnent une recherche biaisée des effets non désirés, 15 (18 %) articles mentionnent une recherche non biaisée et trois (4 %) articles mentionnent une combinaison de recherche biaisée et non biaisée. Le GT observe le recours plus fréquent à une recherche non biaisée, en comparaison avec la revue de Modrzejewski et al. (2019) (18 % dans l'analyse du GT, contre 9/228, soit 3,4 %). Le GT considère que cette évolution pourrait s'expliquer par les progrès réalisés au niveau des techniques de séquençage (étant à la fois des techniques de plus en plus robustes et puissantes, de moins en moins coûteuses, et présentant des profondeurs de séquençages plus élevées) ainsi que par la diminution des coûts de ces analyses. De plus, alors qu'aucune étude par recherche biaisée ne permet la mise en évidence d'effets non désirés hors cible dans la revue de Modrzejewski et al. (2019), 8 publications sur les 15 rapportant l'utilisation d'une recherche non biaisée mettent en évidence des effets hors cible dans la présente revue de littérature couvrant la période allant de 2021 à juin 2023. Cette différence peut probablement s'expliquer

par la multiplication de cet usage associé à une meilleure disponibilité et maîtrise des techniques de séquençage au cours de ces dernières années.

Au total, sur les 82 articles analysés, 28 (34 %) décrivent un effet hors cible non désiré. Parmi ces derniers, 18 (64 %) ont été mis en évidence par recherche biaisée, 8 (29 %) par recherche non biaisée et 2 (7 %) par utilisation en parallèle des deux approches.

Parmi les 837 séquences qui ont été analysées pour la recherche d'effet non désirés hors cible par une approche biaisée (amplification et séquençage des produits d'amplification), seules 60 d'entre elles montrent une mutation hors cible, soit 7 % des séquences analysées. Une augmentation est donc observée comparativement à l'étude de Modrzejewski et al. (2019) (3 % des séquences analysées montraient un effet hors cible avéré), mais le pourcentage d'effets hors cible rapportés reste faible.

Bien que le type de mutations non désirées observé ne soit pas souvent décrit dans les articles analysés, il s'agit pour une grande majorité des cas décrits de courtes délétions ou insertions (Jedličková et al. 2022 ; Liu et al. 2022 ; Narushima et al. 2022 ; Wang et al. 2021 ; You et al. 2022).

La plupart des effets non désirés observés sont des effets hors cible dus à des ARN guides assez peu spécifiques, qui ont la plupart du temps un nombre de mésappariements avec la séquence hors cible inférieur ou égal à 3. Sont également souvent observés des effets hors cible sur les séquences homologues au gène ciblé (Acha et al. 2021 ; Aesaert et al. 2022 ; Jedličková et al. 2022 ; Shin et al. 2022 ; Shin et Park 2023). Le design des ARN guides est donc important pour limiter ces effets hors cible, bien qu'il puisse se révéler complexe en cas d'homologies de séquences dans le génome. De plus, le choix entre plusieurs ARN guides pour la zone ciblée n'est pas toujours possible, puisqu'il dépend de la présence d'un site PAM au niveau de la cible.

Parmi les publications mentionnant la mise en évidence d'effets hors cible, notamment par recherche non biaisée, ou par utilisation en parallèle des deux approches, plusieurs consistent en la mise au point de nouveaux outils dérivés de CRISPR-Cas et en leur mise à l'épreuve, tant en termes d'efficacité que d'occurrence d'effets hors cible. Il s'agit en particulier de mises au point de systèmes de « *base editing* » ou d'autres nucléases (Li S. et al. 2022 ; Ren et al. 2021 ; Wu et al. 2022 ; Zhang et al. 2022). Ces travaux reflètent la très grande dynamique en cours dans le domaine du développement d'outils innovants de modification du génome. Une grande variabilité entre les outils testés est néanmoins observée, pour ce qui est de la précision des modifications, de l'efficacité et de la réduction des effets hors cible. Des potentialités d'amélioration apparaissent, et de nouveaux outils de modification pourraient continuer à apparaître. Ces options d'amélioration ont également été mises en évidence par des recherches biaisées, démontrant la présence d'effet hors cible à faible fréquence (Tan et al. 2022 ; Yan et al. 2021 ; Zong et al. 2022).

Parmi les effets non désirés identifiés, des insertions hors cible, de provenance non identifiée (une insertion de 35 pb chez la vigne (Wang et al. 2021)) et une insertion d'ADN provenant du vecteur utilisé à la cible chez le soja (Adachi et al. 2021), ont été observées.

Les auteurs considèrent que ces insertions pourraient être dues aux systèmes de réparation naturels des cellules végétales, connus pour être source d'erreur, qui interviennent après la

cassure d'ADN double brin réalisée par le système CRISPR-Cas. De larges délétions ont également été observées chez la tomate et le riz dans les études de Li R. et al. (2022) et Zhang et al. (2022), où sont rapportées une large délétion de 3200 pb et de 1525 pb, respectivement.

Comme observé dans la revue de Sturme et al, 2022, au moins 5 publications mentionnent l'utilisation de la nucléase Cas12. L'intérêt pour cette nucléase est lié à une efficacité plus importante, associée à une fréquence d'effets hors cible réduite. Cependant, même s'il s'agit d'un événement rare, une délétion non désirée de 1525 pb a été observée chez le riz après utilisation de cette nucléase (Zhang et al. 2022).

L'augmentation du nombre d'études utilisant le séquençage NGS avec forte profondeur révèle également, en plus des effets hors cible qui peuvent être attribués à certaines homologies avec la séquence des ARN guides, d'autres différences de séquence entre les génomes de référence et les génomes étudiés. Certains auteurs parlent dans ce cas de « variations privées » (Wang et al. 2021), notamment dans le cas de polymorphismes nucléotidiques et d'insertions ou de délétions trouvées essentiellement dans des régions intergéniques des plantes éditées (Cheng et al. 2021). La multiplication de contrôles judicieux, comme l'utilisation de plantes ayant subi un cycle de régénération en culture *in vitro* analogue aux plantes éditées, pourrait permettre de différencier les modifications dues au système CRISPR-Cas de celles dues à de la variation somaclonale.

A la suite de l'analyse de trois revues systématiques couvrant une période allant jusqu'en 2021 et à l'analyse des articles originaux couvrant la période de 2021 jusqu'en juin 2023, le GT considère que la fréquence des effets non désirés observée est très faible, voire nulle si la séquence de l'ARN guide est définie avec grande précision, notamment pour maintenir plus de 4 mésappariements avec les autres régions du génome de la plante.

4.3.3 Recommandations du GT en matière de caractérisation moléculaire des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas

En conclusion de la revue systématique de la littérature relative aux effets non désirés sur le génome des plantes liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas, le GT recommande en matière de caractérisation moléculaire des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas (Figure 10) que :

- **la(les) zone(s) cible(s) soi(en)t séquencée(s), que la(les) modification(s) obtenue(s) soi(en)t caractérisée(s) et qu'une méthode de détection appropriée soit fournie par le pétitionnaire²⁵ ;**
- **lorsque cela est possible, l'obteneur utilise des ARN guides présentant plus de 4 mésappariements avec les zones non ciblées du génome, ou justifie de cette impossibilité ;**

²⁵ Pour les plantes issues de transgénèse, des informations sur les méthodes de détection sont proposées sur le site <https://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/guidance-documents>

- lorsque la séquence complète du génome de l'espèce concernée est disponible et le reséquençage du génome de la plante modifiée envisageable, une recherche non biaisée des effets non désirés sur le génome soit réalisée, associant des techniques *long read* et *short read*, en assurant une couverture minimale de 20 X ;
- lorsque le reséquençage n'est pas envisageable (dans le cas par exemple de plantes polyploïdes ou de génomes de très grande taille) mais qu'un génome complet de référence est disponible, une recherche biaisée soit réalisée sur toute séquence du génome présentant 4 mésappariements ou moins avec les ARN guides ;
- lorsqu'un génome complet de référence de l'espèce concernée n'est pas disponible, une recherche d'effets non désirés soit réalisée sur toute zone d'homologie connue ;
- l'absence d'ADN étranger (y compris sous forme de fragments) dans le génome de la plante soit démontrée, soit par reséquençage du génome, soit par séquençage ciblé ou Southern blot à l'aide de sondes spécifiques du plasmide ou de l'ADN de transfert et de la séquence correspondant au système CRISPR-Cas utilisé.

CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE DES PLANTES ISSUES DE MUTAGÉNÈSE DIRIGÉE RÉALISÉE PAR UN SYSTÈME CRISPR-CAS

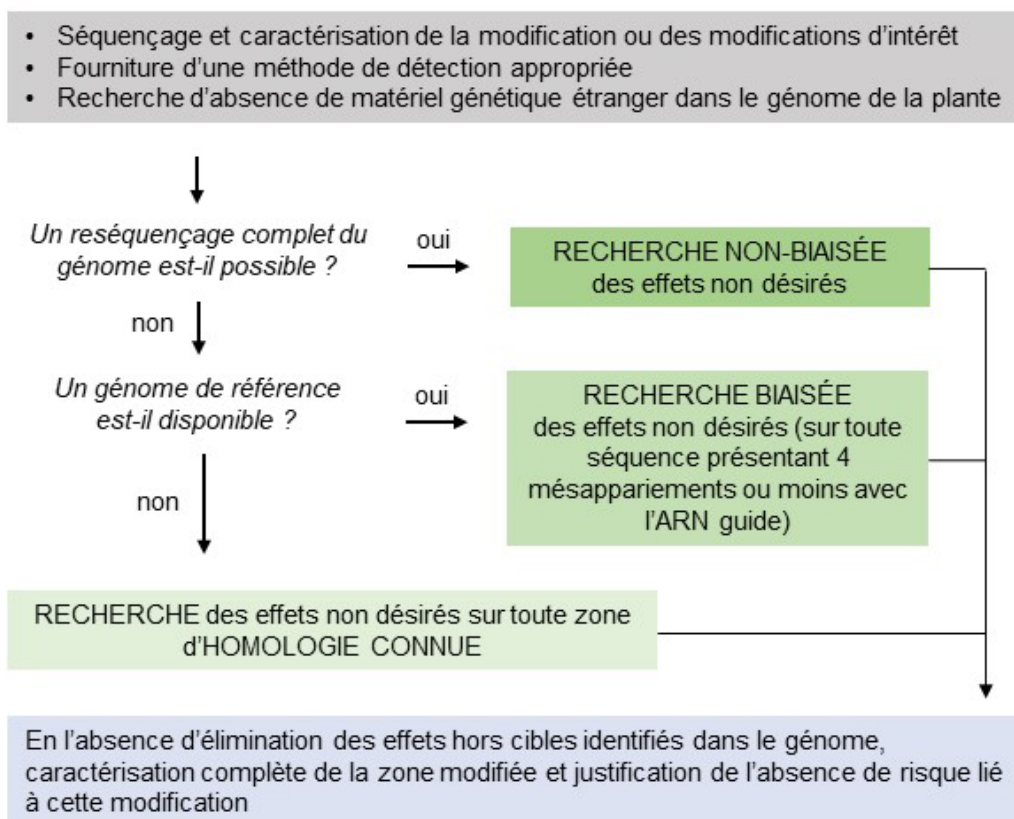


Figure 10. Recommandations du GT relatives à la caractérisation moléculaire des plantes issues de mutagenèse dirigée obtenues au moyen du système CRISPR-Cas.

5 Risques sanitaires et environnementaux liés à l'utilisation des plantes issues de mutagénèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas

5.1 Référentiel actuel d'évaluation des plantes génétiquement modifiées et adéquation pour l'évaluation des plantes issues de mutagénèse dirigée par CRISPR-Cas

La présente section vise à exposer le référentiel réglementaire actuel relatif à l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux des plantes génétiquement modifiées. Le référentiel considéré est défini par les différents règlements applicables (cf. section 2.2) et les documents guides de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2010 ; EFSA GMO Panel 2011a ; EFSA GMO Panel 2011b ; EFSA GMO Panel 2011c ; EFSA GMO Panel 2015 ; EFSA GMO Panel 2017 ; EFSA GMO Panel 2019 ; EFSA GMO Panel 2023). La possibilité d'adapter ce référentiel aux plantes issues de mutagénèse dirigée par CRISPR-Cas est également analysée ci-dessous.

5.1.1 Évaluation comparative

L'évaluation comparative des plantes génétiquement modifiées vise à dresser un inventaire des éventuelles différences agro-phénotypiques et de composition entre la plante génétiquement modifiée et son équivalent non génétiquement modifié. En résumé, le plan d'expérience, décrit en détail dans un document directeur de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2015), prévoit une comparaison sur au moins huit sites de culture des caractéristiques de la plante génétiquement modifiée à celles d'une plante non génétiquement modifiée équivalente, génétiquement le plus proche possible, ainsi qu'à celles de six variétés non génétiquement modifiées de référence, sélectionnées pour représenter la variabilité phénotypique naturelle de l'espèce.

Les caractéristiques de composition sont définies par espèce, selon des documents de référence édités par l'OCDE²⁶. Une telle analyse vise en particulier à évaluer l'absence d'effets inattendus de la modification génétique sur la biologie de la plante, pouvant être dus par exemple à l'extinction de gènes ou l'expression de séquences silencieuses propres au génome de la plante d'origine et/ou à des interactions métaboliques, discrètes ou non, entraînant l'apparition de métabolites imprévus. L'identification d'éventuelles modifications des caractéristiques agronomiques et phénotypiques de la plante modifiée permet également de mieux détecter un éventuel avantage sélectif en cas de dissémination de la plante.

Le cas échéant, l'analyse comparative peut viser également à évaluer les différences de composition entre l'aliment transformé (huile ou tourteau pour le soja par exemple) obtenu à partir de la plante génétiquement modifiée et celui obtenu à partir de l'équivalent non transgénique, afin de s'assurer de l'absence d'effets inattendus de la modification génétique.

²⁶ <https://www.oecd.org/science/biotrack/consensus-document-for-work-on-safety-novel-and-foods-feeds-plants.htm> (consulté le 12/10/2023)

Dans le cas des plantes obtenues par mutagenèse dirigée, le GT estime que des effets inattendus sur le phénotype et les caractéristiques agronomiques des plantes modifiées sont toujours possibles, et que des modifications inattendues de la composition des plantes ou des aliments en étant issus pourraient également être observées, et ce quel que soit le caractère modifié. En effet, des phénomènes de compensation ou des boucles de régulation peuvent être activés (El-Brolosy et Stainier 2017 ; Kaufmann, Pajoro et Angenent 2010) dans la plante modifiée et certaines interactions de la protéine issue du gène modifié peuvent ne pas être connues.

Par ailleurs, bien qu'une évaluation comparative soit *a priori* applicable aux plantes issues de mutagenèse dirigée, le choix du comparateur pose question, notamment dans le cas de plantes obtenues par multiplexage, et chez lesquelles plusieurs gènes auront ainsi été modifiés simultanément. La complexité du changement génétique serait alors plus élevée, et la lignée équivalente de comparaison pourrait s'avérer éloignée génétiquement de la plante modifiée. De plus, la diversité nouvelle des espèces résultant des applications de CRISPR-Cas (cf. section 3) entraîne des questions pratiques quant à la réalisation des évaluations comparatives. En particulier, il existe des espèces pour lesquelles, à la connaissance du GT, aucun document guide OCDE de composés à analyser n'est disponible (comme le cacao), et l'élaboration de ces référentiels ainsi que leur mise à disposition serait donc un prérequis à l'évaluation des risques sanitaires associés à l'utilisation de ces plantes.

De la même manière, le GT souligne que certaines espèces destinées à l'alimentation peuvent naturellement contenir des substances toxiques ou anti-nutritionnelles (EFSA 2012). Ces substances devraient être prises en compte lors de l'étude comparative de comparaison.

De manière plus générale, le GT note que l'utilisation de documents guides présentant une liste finie de composés à analyser tels que ceux de l'OCDE peut s'avérer insuffisante pour identifier certaines modifications de compositions. Cependant, des analyses de l'ensemble des protéines ou métabolites de ces plantes génétiquement modifiées, par des techniques dites respectivement protéomiques ou métabolomiques (Drapal et al. 2023), pourraient constituer une solution pour pallier les manques des listes de composition de l'OCDE et leur absence pour certaines espèces. Néanmoins, ces techniques n'étant pas requises dans le cadre du référentiel actuel d'évaluation, leur développement et adaptation à des études comparatives en conditions réelles d'études au champ seraient nécessaires avant leur application.

5.1.2 Évaluation toxicologique

Dans le cadre du référentiel actuel d'évaluation des plantes génétiquement modifiées, les études de toxicité visent à identifier et évaluer les effets adverses potentiels des protéines nouvellement exprimées d'une part, et à démontrer que les effets recherchés ou non de la modification génétique n'ont pas d'effets délétères sur la santé humaine ou animale en cas de consommation de la plante génétiquement modifiée ou de ses produits d'autre part.

Afin d'évaluer les effets adverses potentiels des nouveaux constituants, une étude de toxicité orale de la protéine nouvellement exprimée à doses répétées pendant 28 jours sur les rongeurs (OECD 2008) est requise. Cette étude est complétée par une analyse de l'homologie de séquence entre la protéine nouvellement exprimée et des toxines connues, ainsi que par l'évaluation de sa stabilité thermique et sa résistance à la digestion. Des calculs d'exposition alimentaire à ces protéines chez l'humain et l'animal sont également requis.

Concernant la démonstration de l'absence d'effets adverses de la plante entière sur la santé humaine ou animale des effets recherchés ou non de la modification génétique, l'évaluation repose principalement sur l'étude de toxicité orale de la plante entière à doses répétées pendant 90 jours sur les rongeurs (OECD 2018).

Pour les plantes obtenues par mutagenèse dirigée, dans la mesure où aucune nouvelle protéine exogène n'est exprimée, seule l'étude de toxicité durant 90 jours est directement applicable. **Le GT estime par ailleurs que cette étude reste essentielle pour identifier un risque pour la santé humaine ou animale lié à la consommation de la plante génétiquement modifiée ou des produits qui en sont issus.** L'étude de toxicité durant 28 jours ne paraît pas directement transposable pour les plantes issues de mutagenèse dirigée, dans la mesure où elle s'applique dans le cadre du référentiel actuel à la protéine exogène nouvellement exprimée. Une adaptation de l'étude de toxicité durant 28 jours est néanmoins possible au cas par cas, notamment si la modification obtenue par mutagenèse dirigée conduit à l'expression d'une protéine sous une forme n'existant pas naturellement, et pourrait donc être considérée comme nouvelle.

Néanmoins, la modification génétique au moyen de CRISPR-Cas d'espèces nouvelles, différentes de celles faisant classiquement l'objet des demandes d'autorisation de mise sur le marché au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 et issues de transgénèse, pourrait également entraîner des difficultés techniques de mise en œuvre des études de toxicologie. Certaines plantes pourraient présenter une appétibilité faible ou provoquer des problèmes nutritionnels sur les rongeurs. De même, les plantes présentant une forte teneur en eau comme la tomate, pourraient être difficile à faire ingérer en quantité suffisante et contrôlée. Dans ces deux cas au moins, une réflexion technique ou une adaptation des études, à d'autres espèces que les rongeurs ou en transformant l'aliment afin d'augmenter son appétibilité par exemple, devra être élaborée afin que la toxicité de la plante génétiquement modifiée puisse être évaluée.

5.1.3 Évaluation de l'allergénicité

L'étude de l'allergénicité des plantes génétiquement modifiées telle qu'actuellement requise vise d'une part à s'assurer que la construction moléculaire n'entraîne pas l'apparition de nouveaux peptides allergènes et que la protéine nouvellement exprimée n'est pas elle-même potentiellement allergénique, immunotoxique ou présentant un caractère adjuvant, et d'autre part que l'allergénicité intrinsèque éventuelle de la plante n'est pas modifiée.

L'évaluation de l'allergénicité des nouvelles protéines exprimées dans la plante modifiée repose principalement sur l'innocuité des sources (c'est-à-dire des organismes chez lesquels le gène transféré dans la plante est naturellement présent) de ces protéines, l'absence d'identités de séquences de ces protéines avec des allergènes ou des toxines avérées ainsi que leur résistance à la protéolyse digestive et à la dénaturation thermique. L'évaluation du caractère adjuvant repose sur une analyse bibliographique, et la possibilité de générer des peptides impliqués dans la maladie cœliaque repose sur une analyse bioinformatique. L'évaluation de l'allergénicité de la plante génétiquement modifiée entière repose quant à elle le plus souvent sur une analyse bibliographique. Néanmoins, lorsque l'analyse de l'allergénicité des protéines nouvellement exprimées révèle des identités significatives avec des allergènes majeurs, des approches expérimentales à l'aide d'anticorps spécifiques ou des sérums de patients allergiques aux allergènes concernés doivent être menées.

Dans le cadre de l'évaluation des plantes issues de mutagenèse dirigée, le GT estime que l'ensemble des requis relatifs exclusivement aux protéines nouvellement exprimées n'est pas

directement transposable dans le cas de plantes issues de mutagenèse dirigée. Cependant, le GT estime qu'il reste possible que la mutagenèse ait généré de nouveaux cadres de lecture dans le génome, notamment en cas d'insertions ou de délétions de quelques paires de bases dans un ou plusieurs exons d'un gène, et qu'il reste possible de modifier l'allergénicité globale de la plante. Le GT considère donc que les requis actuels relatifs à ces deux éléments restent applicables, au cas par cas, pour les plantes issues de mutagenèse dirigée.

Plus globalement, le GT note que bien que l'évaluation de l'allergénicité dans le cadre réglementaire actuel permette d'appréhender globalement les risques liés aux plantes génétiquement modifiées, elle pourrait être adaptée afin de mieux appréhender la diversité d'espèces végétales pouvant être modifiées par mutagenèse dirigée. En particulier, l'utilisation de techniques LC-MS/MS quantitatives consistant à doser les allergènes majeurs ont fait leur apparition pour des espèces comme le soja et sont davantage précises pour renseigner les variations éventuelles des allergènes importants des plantes génétiquement modifiées comme les nsLTP (*non-specific lipid transfer proteins*) ou les cupines notamment (Dramburg et al. 2023). En parallèle, pour les plantes dont l'allergénicité est connue, une analyse par SDS-PAGE et Western blot à l'aide de sérums de patients allergiques ou un dosage ELISA des allergènes majeurs à l'aide d'anticorps spécifiques pourraient également être envisagés.

5.1.4 Évaluation nutritionnelle

Lorsque des différences de composition sont observées dans le cadre de l'évaluation comparative réalisée pour la plante génétiquement modifiée, le référentiel actuel d'évaluation prévoit qu'une étude nutritionnelle soit conduite. Cette dernière doit permettre de s'assurer que la modification génétique n'induit pas d'effet indésirable sur la composition nutritionnelle des denrées alimentaires ou aliments pour animaux issus de la plante génétiquement modifiée. Dans ce cadre, une étude d'alimentarité sur animaux cibles visant à démontrer qu'il n'existe pas de désavantage nutritionnel en cas de consommation de la plante génétiquement modifiée est alors requise.

Le GT considère qu'une telle étude reste applicable et pertinente en cas de différences de composition (telles que définies dans EFSA (2009)) des plantes obtenues par mutagenèse dirigée, mais souligne à nouveau que la modification génétique au moyen de CRISPR-Cas d'espèces nouvelles, différentes de celles faisant classiquement l'objet des demandes d'autorisation de mise sur le marché au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 et issues de transgénèse, pourrait entraîner des difficultés techniques de réalisation, certaines plantes présentant une faible appétibilité pour les animaux utilisés dans ces études ou un contrôle difficile des quantités ingérées (cf. section 5.1.1).

5.1.5 Évaluation des risques pour l'environnement

Dans le cadre actuel, l'évaluation des risques pour l'environnement vise à analyser tout risque, direct (comme par exemple un effet sur une espèce non cible, un risque de transfert de gène ou le développement d'une résistance chez un organisme cible) ou indirect (dus à des interactions avec d'autres organismes ou à des modifications dans l'utilisation de la plante et dans les pratiques agricoles), immédiat (au cours de la dissémination) ou différé, que la dissémination volontaire ou la mise sur le marché d'une plante génétiquement modifiée peut comporter.

En accord avec la directive 2001/18/CE, sept domaines spécifiques de risques doivent ainsi être pris en compte lors de l'évaluation des risques environnementaux associés aux plantes supérieures génétiquement modifiées, à savoir :

- les propriétés de persistance²⁷ et le caractère envahissant de la plante génétiquement modifiée ;
- le transfert de gène de plante à micro-organisme ;
- l'interaction entre la plante et les organismes cibles ;
- l'interaction entre la plante et les organismes non-cibles ;
- l'impact sur les systèmes de culture ;
- les effets de la culture de la plante génétiquement modifiée sur les processus biogéochimiques ;
- les effets sur la santé humaine et animale.

L'analyse des risques pour l'environnement se base principalement sur l'évaluation comparative des caractéristiques agro-phénotypiques de la plante ainsi que sur la littérature existante. Une attention particulière est ainsi portée aux avantages ou inconvénients sélectifs conférés aux plantes modifiées, à la possibilité de transfert de gènes entre espèces végétales et/ou avec des micro-organismes, et aux effets potentiels sur les espèces animales cibles et non-cibles. *In fine*, l'évaluation des risques pour l'environnement vise à déterminer les mesures de gestion à mettre en place dans le cadre de la dissémination des plantes génétiquement modifiées.

Concernant le transfert de gènes à des micro-organismes, le GT considère que dans la mesure où seuls des gènes de la plante seront modifiés en cas de mutagenèse dirigée réalisée par CRISPR-Cas, le risque de transfert sera négligeable. Ainsi, bien que ce requis reste applicable en cas de mutagenèse dirigée, le GT considère qu'il n'est pas pertinent.

A l'exception de ce point, le GT considère que l'évaluation des risques pour l'environnement telle que demandée actuellement reste applicable et pertinente pour les plantes issues de mutagenèse dirigée. Dans un contexte où le nombre d'espèces concernées, le nombre de caractères modifiés et le nombre d'applications pourraient largement croître à court et moyen terme, le GT considère que l'évaluation des risques pour l'environnement devrait aussi prendre en compte de potentiels effets cumulés sur l'environnement à long terme, liés à l'accumulation d'autorisations (par exemple si plusieurs plantes tolérantes à un même herbicide ou résistantes à un même pathogène sont autorisées et cultivées sur des surfaces proches).

Le GT note également qu'en pratique, l'évaluation actuelle se concentre principalement sur le caractère nouveau conféré par la protéine nouvellement exprimée au sein de la plante génétiquement modifiée. Le GT considère qu'une meilleure prise en compte des effets cumulés à long terme et des caractéristiques agro-environnementales serait nécessaire dans le cadre du développement d'un nombre croissant de plantes issues de mutagenèse dirigée.

5.1.6 Synthèse sur l'analyse du référentiel actuel d'évaluation

Les conclusions du GT par champ d'évaluation sont reprises dans le **Tableau 3**.

²⁷ La persistance correspond à la capacité de la plante à se maintenir dans son milieu.

	Requis actuels	Applicabilité selon le GT	Limites identifiées et recommandations du GT
Évaluation comparative	1. Étude comparative des caractéristiques agro-phénotypiques et de la composition entre la plante génétiquement modifiée, une plante non modifiée le plus proche possible génétiquement et six variétés de références, sur au moins huit sites. 2. Étude comparative de la composition des produits transformés.	1. Oui 2. Oui	Indisponibilité de document guide OCDE de composés à analyser pour certaines espèces
Toxicité	1. Étude de toxicité orale sur rongeur des protéines nouvellement exprimées à doses répétées durant 28 jours 2. Étude de toxicité orale sur rongeur de la plante entière à doses répétées durant 90 jours 3. Calcul de l'exposition aux protéines nouvellement exprimées	1. Non (hors cas spécifique) 2. Oui 3. Non (hors cas spécifique)	- Appétibilité faible de certaines espèces de plantes pour les rongeurs - Difficulté à assurer l'ingestion de quantités contrôlées de certaines espèces (si forte teneur en eau par exemple)
Allergénicité	1. Analyse de l'apparition éventuelle de nouveaux cadres de lectures dus à la modification génétique de la plante 2. Étude de l'allergénicité des nouvelles protéines exprimées (dont résistance à la protéolyse digestive et à la dénaturation thermique) 3. Analyse bibliographique de l'allergénicité de la plante entière	1. Oui 2. Non (hors cas spécifique) 3. Oui	De manière générale, adaptation possible pour mieux prendre en compte la diversité des espèces, notamment par utilisation de techniques LC/MS-MS
Évaluation nutritionnelle	1. Calcul des apports nutritionnels en cas de consommation de la plante génétiquement modifiée 2. Étude nutritionnelle sur animal cible	1. Oui 2. Oui	- Appétibilité faible de certaines espèces de plantes - Difficulté à assurer l'ingestion de quantités contrôlées de certaines espèces

Risques pour l'environnement	Analyse basée sur la littérature de tout risque pour l'environnement direct ou indirect, immédiat ou différé, lié à l'autorisation de mise sur le marché	Oui	• De manière générale, une meilleure prise en compte des effets cumulés à long terme et des caractéristiques agro-environnementales serait nécessaire • Analyse des risques de transfert de gènes à des micro-organismes applicable mais peu pertinente

Tableau 3. Applicabilité et limites du référentiel actuel d'évaluation des plantes génétiquement modifiées pour les plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée à l'aide d'un système CRISPR-Cas.

En conclusion, le GT considère que le référentiel actuel d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux n'est que partiellement adapté à l'évaluation des plantes issues de mutagenèse dirigée.

En particulier, le GT estime que l'ensemble des requis relatifs aux protéines nouvellement exprimées contenus dans les évaluations de toxicité et d'allergénicité, n'est pas directement transposable à l'évaluation des plantes issues de mutagenèse dirigée, et que l'analyse du risque de transfert de gènes à des micro-organismes est peu pertinente

Par ailleurs, le GT considère qu'une modification génétique au moyen de CRISPR-Cas d'espèces nouvelles, différentes de celles faisant classiquement l'objet des demandes d'autorisation de mise sur le marché au titre du règlement (CE) n° 1829/2003 et issues de transgénèse, pourrait entraîner des difficultés techniques de mise en œuvre de certaines études. Ces difficultés concernent notamment l'évaluation de la toxicité, l'évaluation nutritionnelle ou l'évaluation comparative des caractéristiques agro-phénotypiques et de la composition. Enfin, dans le cadre de l'évaluation des risques des plantes issues de mutagenèse dirigée, le GT recommande :

- le développement et l'adaptation de techniques protéomiques et métabolomiques au cadre d'études comparatives de composition en conditions réelles, après culture au champ;
- le dosage des principaux allergènes connus des plantes considérées par des techniques LC-MS/MS quantitatives ;
- selon les espèces, la mesure des teneurs en composés toxiques, génotoxiques ou anti-nutritionnels connus pour être exprimés (EFSA 2012) ;
- une meilleure prise en compte, dans le cadre de l'évaluation des risques environnementaux, des effets cumulés à long terme et des caractéristiques agro-environnementales de culture des plantes NTG.

Le GT note par ailleurs que ces recommandations pourraient également s'appliquer dans le cadre de l'évaluation des plantes transgéniques.

5.2 Risques pour la santé et l'environnement associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen de CRISPR-Cas et proposition de méthodes d'évaluation adaptées

5.2.1 Revue systématique de la littérature

Afin d'identifier les risques pour la santé et l'environnement associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée, le GT a dans un premier temps réalisé une revue systématique de la littérature, selon la méthode décrite dans le guide de l'Anses relatif à la recherche bibliographique (**Annexe 8**).

Les éléments relatifs à la structure PICO utilisée dans le cadre de cette revue systématique sont rappelés dans le **Tableau 4**.

Thématique	Mots-clés issus de thésaurus
Population (ou sujets étudiés)	Plantes
Intervention ciblée (peut désigner une technologie, un médicament, un mode d'intervention ou un programme)	Mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
Comparateur (scénario de référence contre lequel la population exposée est comparée)	Plante non issue de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
Outcome (résultat d'intérêt, événement mesuré, critère de jugement. <i>Ex</i> : mortalité, effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions, résultats économiques)	Effet sur la santé ou sur l'environnement
Temporalité (Périodes de recherche)	∞ - 01/06/2023

Tableau 4. Structure PICO de la recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les risques pour la santé ou l'environnement associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen de CRISPR-Cas.

L'interrogation de 3 bases de données bibliographiques (Scopus, Pubmed, CAB Abstracts) a permis d'identifier 455 références, dont 159 doublons qui ont été éliminés. Parmi les 296 références uniques ainsi identifiées, 13 ont été retenues après tri sur titre et résumé et tri sur texte intégral. Notons ici que cette recherche a été effectuée aussi bien sur articles originaux que sur revues, et que les 13 références retenues sont exclusivement des revues (basées sur des réflexions théoriques ou des études de cas), aucun article original ne présentant des résultats relatifs aux risques sanitaires ou environnementaux de plantes obtenues par mutagenèse dirigée n'ayant pu être identifié. Enfin, seules les revues contenant une description et une analyse des risques potentiels liées aux plantes obtenues par mutagenèse dirigée ont été retenues. Ainsi, les revues se limitant sans autre justification à considérer une absence globale de risque pour toute plante issue de mutagenèse dirigée, du fait de la nature de la mutation obtenue, n'ont pas été retenues (dans la mesure où elle n'informait pas sur un risque potentiel analysable par le GT).

5.2.1.1 Analyse de Agapito-Tenfen et al. (2018)

Dans cette revue, les auteurs rappellent que les NTG permettent l'obtention de modifications complexes. Deux aspects sont pris en compte dans la réflexion menée sur les risques potentiels associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée : l'ensemble des changements au site ciblé (c'est-à-dire les changements de nucléotides à la séquence cible), et l'ensemble des sites ayant effectivement été modifiés (y compris hors cible).

Selon les auteurs, la diversité des modifications pouvant intervenir au niveau du site ciblé (les mécanismes de réparations faisant suite à une coupure double-brin n'étant pas contrôlés), et la possibilité d'effets hors cible peuvent conduire à l'apparition d'effets inattendus tant sur la composition, la toxicité ou l'allergénicité de la plante issue de NTG.

Les auteurs appellent à considérer la plante entière et non uniquement le caractère modifié dans le cadre de l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux. Les auteurs recommandent de ne pas se limiter aux prédictions des sites hors cible *in silico* mais d'utiliser des techniques de séquençage du génome entier, ceci afin d'identifier d'éventuels variants involontaires à examiner dans le cadre d'études de suivi d'expression génique et d'analyse phénotypique. Les auteurs recommandent également de manière plus générale, le développement et l'utilisation adaptées des technologies « -omiques » dans le cadre de l'évaluation des plantes obtenues au moyen de NTG.

5.2.1.2 Analyse de Duensing et al. (2018)²⁸

Dans cet article d'opinion (article reflétant le point de vue des auteurs), les auteurs rapportent les résultats d'une discussion entre experts tenue lors d'une session intitulée "*Plant genome editing-any novel features to consider for ERA and regulation ?*". Les spécificités des NTG sont listées, comme la capacité de CRISPR-Cas9 à cibler tous les gènes d'une même famille ou tous les gènes homologues chez une espèce polyploïde, ou la capacité de CRISPR-Cas9 à modifier des gènes présents dans des régions peu ou non recombinantes (et qui peuvent échapper aux méthodes de sélection conventionnelle). Néanmoins, les participants à la table ronde n'identifient pas de risque nouveau spécifique aux plantes issues de mutagenèse dirigée et estiment que le caractère modifié de la plante issue de NTG est plus important à prendre en compte que la méthode d'obtention dans le cadre de l'évaluation des risques pour l'environnement.

Selon les auteurs, les cadres existants d'évaluation des risques environnementaux couvrent bien tous les organismes génétiquement modifiés, y compris les plantes NTG. Ces derniers recommandent une application de l'historique d'utilisation sûre dans le cadre de l'évaluation des plantes NTG.

5.2.1.3 Analyse de Eckerstorfer et al. (2019)

Dans cette revue de 2019, les auteurs s'intéressent à la diversité des caractères modifiés de plantes obtenues au moyen de NTG, et envisagent les potentiels risques environnementaux pour quatre cas de figure : résistance aux herbicides, résistance aux maladies, modification de composition et aptitude améliorée contre les stress environnementaux ou une modification des caractéristiques des plantes en matière de morphologie ou de reproduction.

- Cas des plantes issues de NTG résistantes aux herbicides : les auteurs n'identifient pas de risque nouveau en comparaison de ceux déjà connus pour les plantes

²⁸ Le GT signale pour information que l'un des auteurs est affilié à Corteva.

génétiqumment modifiées, qui restent vrais (flux de gènes avec des variétés sauvages, effets pléiotropes²⁹ en cas d'expression importante de la protéine conférant la résistance, résidus de pesticides en cocktail en cas de résistances multiples...), mais ils suggèrent des effets cumulatifs si un nombre important de plantes issues de NTG de ce type venait à être cultivé.

- Cas des plantes issues de NTG résistantes à des maladies : de la même manière, aucun risque nouveau n'est identifié par les auteurs, qui soulignent néanmoins que la possibilité d'effets pléiotropes et le risque d'apparition de nouvelles souches microbiennes pathogènes restent également applicables.
- Cas des plantes issues de NTG dont la composition biochimique est modifiée : pour ces plantes, les auteurs indiquent qu'une attention particulière devrait être portée aux risques de toxicité, d'allergénicité et de production de substances anti-nutritionnelles. Par ailleurs, des effets sur l'environnement pourraient être observés en cas de modification des interactions avec les animaux consommant habituellement ces plantes.
- Cas des plantes issues de NTG avec augmentation de la valeur adaptative vis-à-vis de stress environnementaux ou d'altération de la morphologie ou de caractéristiques liées à la reproduction : dans ce cas, les auteurs soulignent qu'un avantage sélectif serait conféré aux plantes, à prendre en compte comme c'est déjà le cas pour les plantes obtenues par transgénèse. Les auteurs indiquent également la possibilité de domestication *de novo*, qui permettrait le développement rapide des lignées à partir de formes sauvages pour lesquelles il n'y a pas d'historique d'utilisation sûre.

Pour ces raisons, les auteurs recommandent une évaluation au cas par cas des plantes obtenues au moyen de NTG avant leur mise sur le marché, basée notamment sur la nouveauté du caractère modifié. Les auteurs recommandent également une prise en compte des potentiels effets hors cible sur le génome de la plante obtenue au moyen de NTG.

5.2.1.4 Analyse de Eckerstorfer et al. (2021)

Dans cette revue d'opinion datant de 2021, les auteurs discutent de la pertinence des dénominateurs généraux de risque ou de sécurité (c'est-à-dire des critères qui permettraient de définir des groupes homogènes de plantes quant au niveau de risque y étant associé) et abordent les caractéristiques des plantes génétiquement modifiées qui nécessitent des approches d'évaluation particulières. L'un des objectifs des auteurs est ainsi d'identifier s'il existe des catégories homogènes de plantes, relativement aux risques sanitaires et environnementaux qui leurs sont associés. Les auteurs discutent notamment sur :

- Le type de méthode utilisée (SDN-1 ou SDN-2) : les auteurs indiquent que le critère concernant la méthode utilisée ne prend pas en compte le nombre de gènes mutés (en cas de multiplexage par exemple) et la localisation des mutations introduites, qui peuvent être différents des mutations apparaissant spontanément au cours du processus de sélection conventionnelle.
- La taille des changements génétiques introduits : selon les auteurs, la taille de la modification ne peut être considérée comme un dénominateur fiable du risque ou de la sécurité des modifications spécifiques présentes dans les différentes plantes génétiquement modifiées puisque même de petites modifications de la séquence d'ADN peuvent avoir un impact significatif sur la fonction et les effets des gènes modifiés.

²⁹ On parle de pléiotropie d'un gène ou d'une protéine lorsque celui-ci agit sur plusieurs caractères distincts.

- La précision du processus d'édition : selon les auteurs, toute méthode d'édition du génome induit des modifications hors cible, et les outils de prédiction restent perfectibles. Les auteurs indiquent aussi un risque d'introduction d'ADN étranger au niveau des points de coupure de l'ADN tels que les sites de clivage hors cible.
- La complexité des changements introduits (ou profondeur de l'intervention) : selon les auteurs, « un niveau élevé d'intervention et/ou de complexité des changements introduits peut servir d'indicateur général non spécifique de la nécessité d'une évaluation des risques environnementaux solide et complète ».
- La nouveauté des caractères développés : les auteurs indiquent que dans les cas de caractères nouveaux n'ayant encore jamais été introduits par sélection variétale classique ou dans des plantes génétiquement modifiées autorisées, la nouveauté du caractère suppose la nécessité de disposer de nouvelles données pour évaluer les risques liés à la plante modifiée en question. Les auteurs recommandent donc que le niveau de connaissance disponible et l'historique d'utilisation sûre soient pris en compte pour l'évaluation des plantes obtenues par NTG au regard du caractère y étant modifié.
- La rapidité du développement : pour les auteurs, un nombre moindre de générations de rétrocroisements étant nécessaires pour développer des variétés élites à partir de plantes génétiquement modifiées, la possibilité que des modifications involontaires soient éliminées au cours des étapes de croisements ultérieures est réduite. Les auteurs évoquent ainsi un risque accru d'effets non désirés sur le génome de la plante NTG n'étant pas éliminés, notamment pour les espèces principalement multipliées par voie végétative et pour les plantes pérennes à longue durée de vie, telles que les arbres.

Les auteurs concluent que, compte tenu des larges gammes d'espèces végétales et de caractères modifiés qui doivent être prises en compte, il est difficile de garantir la sécurité pour des groupes entiers d'applications, et argumentent en faveur d'une évaluation des risques au cas par cas, prenant en compte à la fois les considérations liées aux caractères modifiés et celles relatives à l'évaluation des effets non intentionnels liés à la méthode utilisée.

5.2.1.5 Analyse de Eckerstorfer et al. (2023)

Dans cette revue, les auteurs proposent une analyse critique des avis de l'Efsa relatifs aux plantes obtenues au moyen de NTG et des conclusions qui en sont tirées par la Commission européenne. Ils exposent en particulier quatre cas de figure critiques pour ce qui concerne l'évaluation des risques environnementaux.

- Cas des plantes issues de NTG résistantes aux herbicides : comme pour les plantes résistantes aux herbicides issues de transgénèse, le principal risque des plantes issues de NTG sont les effets indirects sur la biodiversité ainsi que les effets environnementaux et sanitaires résultant du changement des pratiques agricoles vers l'utilisation accrue d'herbicides à large spectre. Par ailleurs, la propagation de plantes issues de NTG, le transfert de gènes à des espèces apparentées par hybridation et le développement d'adventices résistantes en cas d'utilisation régulière et à long terme des herbicides concernés sont des préoccupations importantes. Enfin les auteurs soulignent, comme la Commission européenne, que l'utilisation de plantes génétiquement modifiées pour être résistantes à un herbicide ne contribue pas à l'objectif d'aller vers des pratiques agricoles conventionnelles plus durables dans l'Union européenne.

- Cas des plantes issues de NTG résistantes aux maladies : les auteurs se concentrent pour ce cas de figure sur l'évaluation des risques pour l'environnement d'une pomme génétiquement modifiée pour être résistante à une bactérie pathogène, *Erwinia amylovora*. Les risques identifiés sont la dispersion accidentelle des pommiers génétiquement modifiés par le transfert de pollen, des graines ou des drageons ainsi que le croisement avec d'autres pommiers (en particulier avec des espèces de pommiers sauvages ayant une valeur de conservation). Par ailleurs, les auteurs considèrent les effets possibles sur l'organisme cible (*E. amylovora*) comme des éléments importants à prendre en compte. D'une part, l'émergence de souches d'*E. amylovora* capables de contourner le caractère résistant de la pomme issue de NTG est évoqué, en se basant sur l'exemple de la tavelure, l'exposition des agents pathogènes à une lignée de pommes résistante ayant entraîné le développement de souches pathogènes plus agressives en l'espace de sept à huit ans. D'autre part, différents agents pathogènes pourraient occuper la niche laissée vacante par l'élimination d'*E. amylovora*, ce qui entraînerait une modification des populations d'agents pathogènes et de l'état d'infestation des pommiers, nécessitant une lutte antiparasitaire par d'autres moyens, notamment chimiques.
- Cas d'un blé issu de NTG à faible teneur en gluten : la plante obtenue résultant d'une approche complexe et hautement multiplexée, les auteurs considèrent dans ce cas que les principaux risques sont liés à la caractérisation moléculaire de la plante. En effet, les auteurs indiquent d'une part que l'absence d'effets hors cible devrait être attentivement vérifiée, et que l'ensemble des cibles modifiées devrait être caractérisé afin de mettre en évidence les protéines encore exprimées ou non. Les auteurs ajoutent que la stabilité génétique de ces modifications devrait également être évaluée.
- Cas des plantes domestiquée *de novo* : les auteurs soulignent que pour ce cas de figure, aucun antécédent d'utilisation sûre n'est disponible, et recommandent une évaluation des risques complète et solide.

Enfin, concernant les potentiels effets hors cible, les auteurs estiment que les preuves généralement recueillies à partir de simples évaluations ciblées (PCR et outils bio-informatiques) sont biaisées et ne peuvent pas être considérées comme suffisamment concluantes pour évaluer les risques liés à ces modifications non intentionnelles.

5.2.1.6 Analyse de EFSA (2021)

Dans ce rapport scientifique élaboré en réponse à un mandat de la Commission européenne, l'EFSA fournit une vue d'ensemble des opinions des organismes nationaux des États membres et de ses propres précédents avis sur l'évaluation des risques des plantes développées à l'aide de NTG. Les avis pouvant être divergents entre les différentes opinions compilées, et le mandat s'étant limité à un exercice d'inventaire, aucune conclusion n'est présentée par les auteurs.

5.2.1.7 Analyse de EFSA GMO Panel (2020)

Dans ce papier d'opinion, le groupe scientifique sur les OGM de l'Efsa n'a pas identifié de risques spécifiquement liés à la modification génomique produite par SDN-1, SDN-2 ou ODM (cf. sections 3.1 et 4.1) par rapport à des plantes obtenues par SDN-3 ou sélection conventionnelle. Le groupe scientifique OGM de l'Efsa considère par conséquent que les documents guides pour l'évaluation des risques liés aux denrées alimentaires et aux aliments pour animaux produits à partir de plantes génétiquement modifiées et pour l'évaluation des

risques environnementaux liés aux plantes génétiquement modifiées sont suffisants, bien qu'ils ne s'appliquent que partiellement aux plantes produites par SDN-1, SDN-2 ou ODM.

5.2.1.8 Analyse de EFSA GMO Panel (2021)

La Commission européenne a demandé à l'Efsa d'évaluer les développements de la biologie de synthèse³⁰ dans l'industrie agroalimentaire dans le but d'identifier l'adéquation des lignes directrices existantes à l'évaluation des risques et de déterminer si une mise à jour est nécessaire. Cet avis porte uniquement sur la caractérisation moléculaire et l'évaluation des risques pour l'environnement des plantes génétiquement modifiées. Sur la base des quatre cas sélectionnés (maïs doux produisant de la vitamine B12, blé à teneur réduite en gluten, colza résistant aux champignons et tomate domestiquée de novo), le groupe scientifique sur les OGM de l'Efsa conclut que les lignes directrices actuelles sont adaptées pour l'évaluation des risques de ces produits, bien que des exigences spécifiques puissent ne pas s'appliquer dans certains cas.

5.2.1.9 Analyse de Kawall, Cotter et Then (2020)

Dans cette revue, les auteurs considèrent que les risques associés aux plantes obtenues au moyen de NTG sont de trois types, à savoir (i) les risques associés au procédé d'édition, et en particulier le risque de modifications hors cible, (ii) les risques associés à l'insertion transitoire de gènes étrangers dans le génome de la plante, (iii) les risques associés au caractère modifié.

Les auteurs soulignent que la recherche d'irrégularités génomiques n'est pas systématique dans les études utilisant CRISPR-Cas et estiment que l'évaluation des plantes obtenues au moyen de NTG devrait prendre en compte toutes les irrégularités génomiques potentielles découlant de l'édition du génome. Ils proposent des outils supplémentaires pour faciliter l'évaluation des risques des plantes génétiquement modifiées, et notamment que l'analyse de l'ADN soit élargie pour englober des modifications épigénétiques et des modifications du transcriptome, du protéome et du métabolome de la plante modifiée.

5.2.1.10 Analyse de Kawall (2021)

Cette revue est centrée autour de la sécurité et de la réglementation des cultures de plantes issues de techniques de type SDN-1. En reprenant les applications SDN-1 « orientées vers le marché » de la compilation réalisée par Modrzejewski et al. (2019), l'auteure montre que 98 études ont utilisé le SDN-1 pour l'élimination d'un seul gène (55 %) dans des espèces de plantes diploïdes et 49 études ont induit des altérations dans des variants de gènes multiples (27,5 %), y compris des allèles multiples d'un gène dans une culture polyploïde, des membres multiples d'une famille de gènes et des copies multiples d'un gène. Enfin, 31 études ont utilisé le multiplexage (17,5 %) pour modifier simultanément ou successivement plusieurs sites cibles différents.

L'auteure affirme donc que dans près de la moitié des cas, les applications de type SDN-1 sont utilisées pour effectuer des modifications complexes du génome, et recommande par conséquent que les plantes modifiées par des applications de type SDN-1 ne soient pas considérées du point de vue de l'évaluation comme une catégorie homogène. L'auteure indique également que CRISPR-Cas présente le potentiel d'induire des modifications non désirées sur des sites non ciblés du génome situés dans des régions génomiques « protégées

³⁰ Domaine des biotechnologies qui applique l'ingénierie au champ des biologies et dont certaines applications peuvent être observée en agriculture.

», pour la plupart inaccessibles aux techniques de sélection conventionnelles (par exemple, les régions d'hétérochromatine et les régions génomiques faiblement recombino­gènes).

5.2.1.11 Analyse de Touz­djian Pinheiro Kohlrausch Tá­vora et al. (2022)

Cette revue présente un panorama des technologies récentes de modification du gé­nome (CRISPR-Cas) et de protection des plantes (ARN interférents), ainsi qu'une série de perspectives sur les risques, les défis, la perception du public et les aspects réglementaires associés.

Concernant les risques sanitaires et environnementaux liés aux éventuelles modifications hors cible, les auteurs recommandent de réaliser une analyse de l'ensemble du gé­nome. Les auteurs admettent cependant que cela ne soit pas faisable dans la plupart des cas (Hahn et Nekrasov 2019 ; Shillito et al. 2021), en particulier pour les cultures polyploïdes (pomme de terre, soja, coton, blé, colza par exemple). En l'absence d'analyse de l'ensemble du gé­nome, une sous-estimation des taux de mutation hors cible pourrait s'ensuivre. Les auteurs indiquent de plus que les effets non désirés causés sur le gé­nome par l'utilisation de la technologie CRISPR, au-delà des mutations hors cible, comme par exemple les conséquences épigénétiques, sont encore peu explorés.

Les auteurs présentent également un développement sur le ciblage d'éléments régulateurs, tels que les signaux de polyadénylation, les sites alternatifs d'initiation de la transcription et les cadres de lecture ouverts en amont (uORF). Habituellement responsables de la réduction de la traduction, les uORF sont situés dans les régions 5' non traduites des ARN messagers. Lorsqu'ils sont modifiés, les uORF peuvent favoriser la régulation à la hausse de l'expression des gènes. Selon les auteurs, la technique CRISPR-Cas adoptée et la cible choisie peuvent donc conduire à l'apparition d'effets pléiotropes importants.

Par ailleurs, les auteurs indiquent qu'une toxicité pour la plante associée à l'application de CRISPR-Cas pourrait être observée en fonction des méthodes de délivrance du système CRISPR-Cas employées et de la période d'exposition. En particulier, concernant les approches d'administration basées sur les nanoparticules pour la transfection des réactifs CRISPR, des études de toxicité systémique suggèrent que les propriétés physiques et chimiques des nanomatériaux doivent être prises en compte. En outre, les auteurs indiquent que la génération de données sur le cycle de vie des nanomatériaux dans les plantes éditées par CRISPR-Cas et leur progéniture, leur devenir et impact potentiel sur l'environnement et la santé pourrait permettre une meilleure évaluation des plantes obtenues par cette technique.

5.2.1.12 Analyse de Troadec, Pagès et the Scientific Committee of the High Council for biotechnology (2019)

Dans cette revue d'opinion rédigée au nom du Haut conseil des biotechnologies, les auteurs indiquent que des effets inattendus potentiels pourraient survenir à différents niveaux : à l'échelle du gé­nome (risques inhérents à la technique d'édition du gé­nome elle-même), à l'échelle phénotypique, et à l'échelle du champ et des pratiques agricoles.

Au niveau des caractères phénotypiques, les auteurs ne constatent aucun effet inattendu spécifique et exclusif lié aux NTG par rapport à d'autres techniques d'amélioration des plantes. En effet, les auteurs indiquent que certains caractères actuellement obtenus au moyen de NTG peuvent également être obtenus par d'autres méthodes de sélection variétale, exemptées d'évaluation au titre de la réglementation sur les OGM. En revanche, les auteurs indiquent que la modification de gènes par multiplexage est une caractéristique exclusive des

NTG, et rappellent que le phénotype obtenu après modification par multiplexage ne correspond pas nécessairement à la somme de chaque phénotype individuel. Certaines modifications pourraient ainsi favoriser des phénomènes d'épistasie³¹, appelant à une vérification des effets pléiotropes à un stade précoce de l'édition du génome.

Enfin, à l'échelle de la parcelle et des pratiques associées, les auteurs envisagent que la mise en œuvre des plantes obtenues au moyen de NTG puisse entraîner une accélération des processus de sélection et d'amélioration, avec par exemple la modification directe de variétés élites ou la généralisation d'un même caractère d'intérêt à un grand nombre de variétés (et donc une uniformisation).

Concernant les effets hors cible, les auteurs indiquent un risque limité, et une possible identification et élimination de ces effets. Les auteurs précisent néanmoins que d'une part la taille et la diversité des répétitions de séquences dans certains génomes, ainsi que le fait que les séquences de référence utilisées ne correspondent pas nécessairement à la séquence de la variété considérée, peuvent limiter l'identification des coupures hors cible. D'autre part, l'élimination par croisement de ces effets peut s'avérer techniquement difficile pour les plantes vivaces telles que les arbres fruitiers ou pour les plantes qui se reproduisent principalement par multiplication végétative.

5.2.1.13 Analyse de Zhao et Wolt (2017)

Dans cette revue, les auteurs insistent principalement sur le fait qu'un effort de recherche doit être porté sur les incertitudes concernant les changements involontaires du génome des plantes, notamment en écho aux descriptions d'effets hors cible plus fréquents qu'initialement envisagés à l'échelle du génome dans le cas de cellules de mammifères modifiées par CRISPR-Cas9.

5.2.1.14 Conclusion de la revue de littérature

En conclusion de cette revue systématique de la littérature, le GT note une relative diversité d'avis scientifiques entre les différentes références retenues. Le GT note néanmoins que des applications nouvelles pourraient apparaître du fait de l'utilisation des NTG, qui n'étaient pas réalisables à l'aide d'autres techniques de sélection. Il s'agit notamment d'applications faisant intervenir le multiplexage, ou visant des régions protégées (par exemple, les régions d'hétérochromatine et dans les régions génomiques faiblement recombinogènes) du génome et donc non atteintes par les méthodes de sélection classique. Le GT souligne également que le système CRISPR-Cas pourrait être appliqué à des espèces sauvages, conduisant à des plantes domestiquées *de novo*, sans qu'aucun antécédent d'utilisation sûre ne soit disponible.

Concernant les risques associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée par CRISPR-Cas, le GT retient qu'une partie des risques connus déjà associés aux plantes transgéniques est également vraie dans le cas de plantes issues de mutagenèse dirigée, et note que le niveau d'occurrence de ces risques pourrait être accentué si le nombre de plantes génétiquement modifiées apparaissant sur le marché et mises en culture venait à augmenter, notamment s'agissant des risques pour l'environnement (utilisation différentielle de certains herbicides ou apparition de résistance chez certains pathogènes ou insectes cibles par exemple).

Le GT partage enfin les conclusions de plusieurs auteurs qui relèvent un risque nouveau associé aux potentiels effets hors cible des NTG (cf. section 4.3.2 et 4.3.3) ainsi que la

³¹ Interaction entre deux ou plusieurs gènes

possibilité d'effets pléiotropes. Le GT partage également le constat que la possibilité d'effets pléiotropes ou de modifications involontaires dans la composition de la plante est augmentée en cas de multiplexage, dont un article indique qu'il est couramment utilisé aux stades de recherche et développement (Kawall 2021).

5.2.2 Études de cas

Afin de compléter son analyse, et en l'absence d'articles originaux sur les risques sanitaires et environnementaux associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée, le GT a souhaité procéder à une étude de cas, basée sur l'analyse de 12 plantes identifiées parmi les applications les plus susceptibles d'arriver sur le marché à court terme (cf. section 3). Ces 12 cas, dont certains ont également fait l'objet d'une analyse du panel OGM de l'Efsa (EFSA GMO Panel 2021) ou de Eckerstorfer et al. (2023), ont été retenus par le GT afin de représenter la diversité des applications, des espèces et des caractères modifiés.

5.2.2.1 Cas n° 1 – Vigne résistante à la pourriture grise

Présentation du cas n° 1 (Wang et al. 2018)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Vigne Nom scientifique : <i>Vitis vinifera</i> Famille : Vitaceae Type de reproduction : Espèce pérenne à multiplication végétative et reproduction sexuée, floraison annuelle Autres caractéristiques pertinentes : Présence d'une forme sauvage (lambrusque)
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Tolérance à un stress biotique / Résistance à la pourriture grise Nature de la modification : SDN-1 Nombre de gènes mutés : 1 Nombre de nucléotides modifiés : Insertion de 1 nucléotide ou délétion de 1 à 57 nucléotides selon les lignées analysées

Dans le cas de cette vigne génétiquement modifiée au moyen de CRISPR-Cas, le gène visé est un facteur de transcription, *VvWRKY52*, impliqué dans la réponse aux stress biotiques. Une diversité de modifications de type knock-out (invalidant le gène visé) ont été obtenues. Les modifications peuvent être mono- ou bi-alléliques.

Le GT note qu'une mutation similaire peut être obtenue par d'autres méthodes ou de façon naturelle, mais que l'invalidation d'un facteur de transcription pourrait entraîner des modifications de la transcription ailleurs sur le génome, ces derniers agissant généralement sur de nombreux gènes. Par ailleurs, le GT rappelle que l'absence d'un facteur de transcription peut également modifier les complexes de transcription et changer les interactions des coactivateurs et des corépresseurs.

Concernant les risques pour l'environnement, le GT considère que les principaux risques sont associés à la durée de vie de la plante, au mécanisme de résistance, et à la présence d'autres espèces végétales interfertiles en Europe. De plus, un déploiement généralisé de la tolérance

serait susceptible de provoquer chez le champignon un contournement de résistance, pouvant aboutir à une plus grande pathogénicité.

Enfin, le GT note que l'on peut retrouver dans le milieu naturel (éboulis et ripisylves) de la vigne sauvage (*Vitis vinifera* subsp. *sylvestris* ou lambrusque), plante en voie de régression et protégée au niveau national en France, et que de nombreux portes greffes américains naturalisés et parfois envahissants (*Vitis riparia*, *Vitis rupestris*) sont observés en ripisylves. Tous les taxons du sous-genre *Vitis* (auxquels appartiennent les taxons cités plus haut) étant interfertiles, un risque de transmission du matériel modifié serait à prendre en compte. Ce risque est néanmoins faible, les études moléculaires (dans un objectif de biologie de la conservation de *Vitis vinifera* subsp. *sylvestris*) semblant indiquer un très faible taux d'hybridation.

5.2.2.2 Cas n° 2 – Tomate à haute teneur en GABA

Présentation du cas n° 2 (Nonaka et al. 2017)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Tomate Nom scientifique : <i>Solanum lycopersicum</i> Famille : Solanaceae Type de reproduction : Plante annuelle à reproduction majoritairement autogame Autres caractéristiques pertinentes : Les graines peuvent survivre à l'hiver et une nouvelle germination peut être observée. Culture commerciale en serre ou en plein champs, culture commune chez les particuliers.
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Modification de la composition / Haute teneur en acide γ-aminobutyrique Nature de la modification : SDN-1 Nombre de gènes mutés : 1 Nombre de nucléotides modifiés : Insertion de 1 nucléotide et/ou délétion de 1 à 200 nucléotides selon les lignées analysées

Dans le cas de cette tomate génétiquement modifiée, l'introduction d'un codon stop juste avant le domaine auto-inhibiteur de SIGAD-3 conduit à la suppression de l'expression de la région C-terminale du gène *SIGAD-3* et induit une augmentation de la production en GABA de la plante d'un facteur 7 à 15 (le gène *SIGAD-2* a également été visé, mais les résultats obtenus étaient moins marqués).

Le GT note que l'obtention de cette modification génétique, résultant en l'introduction d'un codon stop à un endroit précis de la séquence de la protéine SIGAD-3, serait très peu probable avec d'autres méthodes de sélection.

Le GABA étant un composé au centre de différentes voies métaboliques de la plante, il est probable qu'une modification dans la synthèse ou la conversion du GABA entraîne des changements dans les taux des précurseurs ou des produits du GABA (comme notamment l'α-cétoglutarate). Par ailleurs, le GABA étant impliqué dans de nombreux mécanismes chez la plante comme chez l'humain (interaction avec le métabolisme des pesticides chez les plantes, implication dans le diabète chez l'humain...), le GT considère dans ce cas que l'évaluation devra prendre en compte les conséquences au niveau de la plante et des consommateurs de sa surexpression.

De plus, en cas de modification de la composition biochimique significative de la tomate génétiquement modifiée, une variation du potentiel adjuvant de cette dernière pourrait également être observée. Concernant l'allergénicité de la plante, les propriétés de la protéine tronquée SIGAD-3 pourraient également être modifiées, et notamment sa résistance à la chaleur et à la digestion. De plus, la prévalence de l'allergie à la tomate avoisinant 5 % en Europe, le GT estime qu'une analyse des teneurs en ses principaux allergènes et leur évaluation seraient pertinentes.

Concernant les risques pour l'environnement, le GT note qu'au cours du développement de cette tomate, de nombreux effets pléiotropes ont été observés, et estime que si de tels effets sur des caractères liés à la reproduction avaient été observés, leur prise en compte serait nécessaire pour évaluer la capacité de dispersion et de maintien dans l'environnement.

Le GT considère également que la culture d'une tomate génétiquement modifiée avec une teneur élevée en GABA pourrait entraîner une modification des interactions avec les animaux herbivores consommant la plante, dont l'évaluation serait nécessaire. D'autre part, les tomates consommées contenant des graines viables, le GT estime qu'une dispersion volontaire ou involontaire dans l'environnement pourrait être effectuée par les consommateurs. La tomate est effectivement régulièrement trouvée sur les berges de rivières comme plante occasionnelle issue de graines germées provenant des eaux usées ou de restes de pique-nique ; des plantes formant des fruits sont notamment de plus en plus souvent observées (Schmitz 2004). Les graines pouvant survivre à des gels légers (Schmitz 2004), il est probable que dans un contexte de réchauffement climatique la tomate puisse plus largement se naturaliser.

Le GT souligne par ailleurs que si cette tomate génétiquement modifiée avec une teneur élevée en GABA venait à être commercialisée en Union européenne selon les mêmes modalités qu'au Japon, elle devrait selon toute logique être également soumise à une autre réglementation encadrant les éventuelles allégations nutritionnelles et de santé associées.

Bien que cette tomate soit déjà commercialisée au Japon, aucune donnée consécutive à sa mise sur le marché (en terme de volume consommé ou de détection d'effet indésirable) n'est actuellement disponible à la connaissance du GT

5.2.2.3 Cas n° 3 – Riz à taille réduite

Présentation du cas n° 3 (Lu et Zhu 2017)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Riz Nom scientifique : <i>Oryza sativa</i> Famille : Poaceae Type de reproduction : Plante annuelle à reproduction sexuée majoritairement autogame Autres caractéristiques pertinentes : Les graines peuvent survivre à l'hiver et une nouvelle germination peut être observée. Des espèces sauvages adventices sont présentes en France, en Italie et en Espagne.
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Rendement et architecture de la plante / Phénotype semi-nain Nature de la modification : Base-editing Nombre de gènes mutés : 1 Nombre de nucléotides modifiés : Substitution de 1 nucléotide

Dans le cas de ce riz génétiquement modifié, un seul nucléotide du gène *SLR1*, codant la protéine DELLA, répresseur des voies de signalisation des gibbérellines.

Le GT note qu'une mutation similaire peut être obtenue par d'autres méthodes ou de façon naturelle, et n'identifie pas de risque nouveau lié au caractère modifié.

Le GT rappelle néanmoins que dans le cas général du riz, il existe un risque élevé de flux de gènes vers des formes adventices (riz « crodo » en Camargue par exemple), ainsi qu'un risque d'apparition de nouvelles formes adventices par dé-domestication (Qiu et al. 2017). Ainsi, si l'utilisation des NTG est associée à du multiplexage (introduction simultanée de modifications sur plusieurs gènes) ou à l'accélération de l'introduction de diverses modifications, un risque environnemental spécifique nouveau résulterait du transfert à des populations adventices d'une diversité de combinaisons de gènes, dont les effets d'épistasie ne sont pas connus. De façon similaire, si un riz issu de mutagenèse dirigée contient des gènes susceptibles de conférer un avantage sélectif, un risque pourrait apparaître en cas de transfert à des populations adventices dans les régions où ces dernières sont déjà abondantes.

5.2.2.4 Cas n° 4 – Pomme de terre tolérante à un herbicide

Présentation du cas n° 4 (Butler et al. 2016)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Pomme de terre Nom scientifique : <i>Solanum tuberosum</i> Famille : Solanaceae Type de reproduction : Reproduction majoritairement végétative mais la reproduction sexuée est possible, espèce auto-compatible Autres caractéristiques pertinentes : Les tubercules peuvent survivre à l'hiver et des repousses peuvent être observées. Les tubercules viables sont commercialisés.
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Tolérance à un herbicide / Résistante aux inhibiteurs de l'ALS Nature de la modification : SDN-2 Nombre de gènes mutés : 1 Nombre de nucléotides modifiés : Substitution de 2 nucléotides

Dans le cas de cette pomme de terre génétiquement modifiée, le système CRISPR-Cas est associé à un gémivirus portant une séquence de réparation visant à modifier le gène de l'acétolactate synthase 1 (*ALS1*) en deux endroits distincts, afin de modifier deux acides aminés de la séquence protéique.

Le GT note que l'obtention de cette modification génétique, résultant en l'introduction simultanée de deux mutations sur le même gène, serait très peu probable avec d'autres méthodes de sélection. Une seule mutation peut néanmoins être suffisante pour induire une résistance à certaines substances herbicides. Par ailleurs, plusieurs mutations peuvent conférer ce caractère, qui peuvent être obtenues par d'autres méthodes ou de façon naturelle.

Le GT considère donc qu'une telle modification ne comporte pas de risques sanitaires nouveaux par rapport aux risques déjà connus ; il rappelle toutefois qu'une modification génétique liée au gène de l'ALS pourrait entraîner des modifications de teneurs en acides aminés branchés de type valine, leucine et isoleucine, pris en compte dans les listes de référence de l'OCDE (cf. section 5.1.1).

Sur ce cas d'étude précis, le GT note également qu'à la suite de cette modification génétique, un gène de résistance à un antibiotique, la kanamycine, est également présent dans la plante génétiquement modifiée. Bien qu'il soit courant que ce gène soit éliminé par croisement lors des étapes de sélection avant commercialisation, le GT considère que la présence d'un gène de résistance à un antibiotique, utilisé comme marqueur de sélection, induit un risque pour la santé humaine et animale devant être spécifiquement évalué.

Enfin, des effets pléiotropes ayant déjà été rapportés dans le cas de résistance aux herbicides, et les tubercules viables étant commercialisés, le GT estime que les nouvelles utilisations et voies de dissémination volontaire ou involontaire devraient être prises en compte pour l'évaluation de ces plantes NTG, avant leur mise sur le marché.

5.2.2.5 Cas n° 5 – Blé à teneur réduite en gluten

Présentation du cas n° 5 (Sánchez-León et al. 2018)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Blé tendre et blé dur Nom scientifique : <i>Triticum aestivum</i> et <i>Triticum turgidum</i> Famille : Poaceae Type de reproduction : Espèce annuelle à reproduction sexuée, autogame Autres caractéristiques pertinentes : Espèces allohexaploïde (<i>T. aestivum</i>) et allotétraploïde (<i>T. turgidum</i>). Les graines peuvent survivre à l'hiver et une nouvelle germination peut être observée, mais le développement de populations férales n'est pas décrit. Hybridation spontanée possible mais à très faible taux de <i>T. aestivum</i> avec les espèces du genre <i>Aegilops</i>.
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Modification de la composition / Teneur réduite en gluten Nature de la modification : SDN-1 Nombre de gènes mutés : Jusqu'à 35 gènes mutés Nombre de nucléotides modifiés : Insertions de 1 à 158 nucléotides ou délétions de 1 à 126 nucléotides selon les lignées analysées

Pour tout type de blé, la teneur en gluten est principalement contrôlée par les gènes de la famille des α -gliadines. Chez le blé tendre, cette famille comprend plus de 100 gènes ou pseudogènes localisés à un locus du chromosome 6.

Dans le cas de ce blé génétiquement modifié, les auteurs cherchent à introduire des mutations knock-out dans un grand nombre de gènes de cette famille, et parviennent à viser simultanément 35 gènes dans certaines des lignées observées.

Le GT note que l'obtention de cette modification génétique serait extrêmement peu probable avec d'autres méthodes de sélection.

Concernant les risques associés à la consommation de blé, le GT rappelle que la maladie cœliaque, forme la plus grave de l'intolérance aux protéines du gluten, gliadines et gluténines (dénommées gluténines dans le blé), résulte des effets toxiques que les peptides libérés par protéolyse digestive des gliadines et gluténines exercent sur l'épithélium intestinal. Cette maladie impose une éradication totale des protéines du gluten (présentes dans les graminées à gluten comme le blé, l'orge, le seigle et à un degré moindre dans l'avoine) du régime alimentaire des malades cœliaques et le remplacement par des substituts dépourvus de

gluten. La fréquence de cette maladie est élevée puisqu'on l'estime à environ 1 % en Europe et aux Etats-Unis.

Dans cette étude de cas, les analyses conduites révèlent une nette diminution des α -gliadines mais également des γ - et des ω -gliadines dans la plupart des mutants. Les auteurs indiquent néanmoins un effet compensateur dans les gluténines.

Le GT considère que de tels mécanismes de compensation pourraient induire des changements dans la composition du grain de blé génétiquement modifié et modifier le profil immunotoxique et allergénique de la plante.

Le GT considère également qu'une modification du profil de composition en gliadines et gluténines pourrait très vraisemblablement avoir un impact sur les propriétés de transformation du blé, notamment en panification, et générer une modification de la bio-accessibilité des allergènes et peptides immunotoxiques, et donc du risque d'allergénicité et de toxicité pour le consommateur après transformation.

Enfin, s'agissant des risques environnementaux, le GT estime qu'une modification des interactions avec les animaux herbivores consommant le blé pourrait être observée, et qu'il existe un risque de transfert de matériel génétique vers des graminées sauvages proches du genre *Aegilops* (graminées méditerranéennes, en extension dans le Sud de la France), une étude montrant notamment des transferts entre *Triticum aestivum* (génome AABBDD) et *Aegilops cylindrica* (génome CCDD) à un niveau plus élevé que celui attendu (Rehman et al. 2017).

5.2.2.6 Cas n° 6 – Colza à nombre augmenté de grains

Présentation du cas n° 6 (Yang et al. 2018)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Colza Nom scientifique : <i>Brassica napus</i> Famille : Brassicaceae Type de reproduction : Plante annuelle à régime de reproduction mixte, 70 % d'autogamie Autres caractéristiques pertinentes : Espèce allotétraploïde. Les graines peuvent survivre à l'hiver et une nouvelle germination est fréquemment observée. Présence de plusieurs espèces sauvages apparentées en Europe, le risque de flux de gènes étant le plus probable avec <i>Brassica rapa</i> .
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Rendement et architecture de la plante / Siliques multiloculaires contenant un nombre de grains plus élevé Nature de la modification : SDN-1 Nombre de gènes mutés : 1 Nombre de nucléotides modifiés : Insertion de 1 nucléotide et/ou délétion de 1 à 91 nucléotides selon les lignées analysées

Dans le cas de ce colza génétiquement modifié, les mutations induisent un knock-out des deux copies du gène CLAVATA3 (*CLV3*). Le caractère résultant de cette modification est nouveau chez *Brassica napus* mais déjà observé chez *Brassica rapa* et *Brassica juncea*.

B. napus est allotétraploïde avec une forte redondance entre chromosomes homéologues (*B. napus* possède deux copies d'un génome ancestral A, et deux copies d'un génome ancestral C). Le GT note que l'obtention de cette modification génétique, résultant en l'introduction simultanée d'une mutation sur les deux copies du même gène, serait très peu probable avec d'autres méthodes de sélection.

Le GT n'identifie pas de risque sanitaire nouveau lié au caractère modifié.

Concernant les risques pour l'environnement, l'analyse comparative phénotypique présentée dans l'article montre non seulement une augmentation du nombre de graines par silique, mais aussi une augmentation du nombre de feuilles. L'existence d'effets pléiotropes sur le phénotype doit donc être prise en compte pour évaluer de façon exhaustive la capacité de dispersion et de maintien dans l'environnement.

Plus généralement concernant le colza, le GT rappelle qu'il existe un risque élevé de flux de gènes vers des populations de repousses, des population férales ou des espèces sauvages apparentées. Il est par ailleurs démontré que le colza est capable de se naturaliser sur les bords de routes. (Schafer et al. 2011) documente notamment la présence aux États-Unis de deux génotypes transgéniques échappés, ainsi que de colza non génétiquement modifié naturalisé. Différents types de colza résistants au glyphosate ou au glufosinate ont été retrouvés dans le port de Bâle en Suisse, et dans celui de Rouen en France, témoignant de la facilité avec laquelle cette espèce peut s'échapper dans l'environnement (Schulze et al. 2014 ; Anses 2022).

5.2.2.7 Cas n° 7 – Maïs à stérilité mâle

Présentation du cas n° 7 (Li et al. 2017)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Maïs Nom scientifique : <i>Zea mays</i> subsp. <i>mays</i> Famille : Poaceae Type de reproduction : Espèce annuelle à reproduction sexuée majoritairement allogame Autres caractéristiques pertinentes : Nouvelles germinations possibles, mais ne produisant pas de populations férales autonomes. Présence d'une forme sauvage adventice en France et en Espagne, la téosinte
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Outils de sélection / Stérilité mâle sensible à la température Nature de la modification : SDN-1 Nombre de gènes mutés : 1 Nombre de nucléotides modifiés : Insertion de 1 nucléotide ou délétion de 1 à 27 nucléotides selon les lignées analysées

Dans le cas de ce maïs génétiquement modifié, la modification porte sur le gène *ZmTMS5* (homologue d'un gène connu chez le riz), un knock-out ayant été obtenu par délétion d'une paire de bases.

Le GT rappelle que la stérilité mâle dépendante de la température existe spontanément chez d'autres espèces végétales comme le riz, où elle est utilisée en sélection conventionnelle. Dans ce cas d'étude, les descendants homozygotes issus d'autofécondation sont mâles

stériles à la température de 32° C. Le caractère est récessif et ne sera pas exprimé chez les variétés hybrides mises en culture.

Le GT n'identifie pas de risque sanitaire et environnemental nouveau lié au caractère modifié.

Le GT rappelle néanmoins que dans le cas général du maïs, il existe un risque de flux de gènes vers les populations adventices de téosintes (*Zea mays* subsp. *mexicana*) présentes actuellement en France et en Espagne (Le Corre et al. 2020 ; Trtikova et al. 2017). De plus, si l'utilisation des NTG est associée à du multiplexage (introduction simultanée de modifications sur plusieurs gènes) ou à l'accélération de l'introduction de diverses modifications, un risque spécifique nouveau serait le risque de transfert à des populations adventices d'une diversité de combinaisons de variations, dont les effets d'interaction ne sont pas connus.

5.2.2.8 Cas n° 8 – Pois chiche résistant à la sécheresse

Présentation du cas n° 8 (Badhan, Ball et Mantri 2021)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Pois chiche Nom scientifique : <i>Cicer arietinum</i> Famille : Fabaceae Type de reproduction : Plante annuelle à reproduction sexuée, autogame Autres caractéristiques pertinentes : Les graines entières viables sont commercialisées
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Tolérance à un stress abiotique / Résistance à la sécheresse Nature de la modification : SDN-1 Nombre de gènes mutés : 2 Nombre de nucléotides modifiés : Insertion de 1 nucléotide ou délétion de 4 nucléotides

Le GT précise en préambule de cette étude de cas que l'article de référence se limite à l'obtention de protoplastes possédant des mutations « knock-out », sans régénération de plante entière.

Dans le cas de ce pois chiche génétiquement modifié, les gènes ciblés sont un gène impliqué dans la biosynthèse de la lignine, codant la 4-coumarate ligase (4CL) et un facteur de transcription régulant le rythme circadien REVEILLE7 (RVE7). Les modifications obtenues sont de type knock-out.

Le GT note que l'obtention de cette modification génétique, résultant en l'introduction simultanée de deux gènes, serait peu probable avec d'autres méthodes de sélection. Pour ce cas, les auteurs invalident un facteur de transcription. Le GT remarque comme dans le cas de la vigne (section 5.2.2.1) que l'invalidation d'un facteur de transcription pourrait entraîner des modifications plus larges de la transcription du génome.

Le GT rappelle également que le pois chiche est une espèce à allergénicité émergente, et que l'allergie au pois chiche, bien que globalement rare, est plus fréquente en Espagne et en Turquie où le pois chiche est très consommé, mais aussi et surtout dans les pays asiatiques où il rentre dans la composition d'un émulsifiant (aquafaba). La plupart des allergènes du pois chiche présentant des homologues de séquences importantes avec les allergènes d'autres graines comestibles (pois, arachide, lentille, soja), des réactivités croisées sont possibles avec ces allergènes, appelant à une vigilance lors de l'évaluation de cette espèce, notamment en

cas de modification de composition ou de toute modification pouvant générer une modification du risque d'allergénicité.

Aucune donnée n'étant présentée sur la plante entière dans l'article de référence, le GT ne se prononce pas sur l'apparition de risques nouveaux concernant la sécurité environnementale d'un tel pois chiche.

5.2.2.9 Cas n° 9 – Pomme résistante au feu bactérien

Présentation du cas n° 9 (Pompili et al. 2020)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Pommier Nom scientifique : <i>Malus domestica</i> Famille : Rosaceae Type de reproduction : Espèce pérenne à reproduction sexuée allogame. Les croisements sont utilisés pour la création variétale, les variétés cultivées sont multipliées par reproduction végétative Autres caractéristiques pertinentes : La plante peut survivre à l'hiver, germer et produire d'autres plantes. Des formes sauvages sexuellement compatibles sont présentes en Europe. Les fruits, contenant des graines viables, sont commercialisés.
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Tolérance à un stress biotique / Tolérance à l'infection par <i>Erwinia amylovora</i> Nature de la modification : SDN-1 Nombre de gènes mutés : 1 Nombre de nucléotides modifiés : Insertion de 1 nucléotide ou délétion de 1 à 27 nucléotides selon les lignées analysées

Dans le cas de cette pomme génétiquement modifiée, le gène ciblé et pour lequel un knock-out est obtenu, *MdDIPM4*, est un gène connu de susceptibilité à *Erwinia amylovora*.

Le GT rappelle que des résistances à *Erwinia* sont connues chez certaines variétés, mais sont difficilement utilisables en sélection conventionnelle car elles sont associées à une moindre qualité des fruits. Le GT note donc qu'une mutation similaire peut être obtenue par d'autres méthodes ou de façon naturelle, et que dans ce cas, les NTG facilitent et accélèrent l'amélioration variétale.

Le GT n'identifie pas de risque sanitaire nouveau relatif à ce caractère, mais rappelle que l'allergie à la pomme est commune, et qu'une attention particulière devrait y être apportée dans le cadre de l'évaluation.

S'agissant des risques pour l'environnement, le GT considère qu'un déploiement généralisé de la résistance obtenue entraînerait une forte pression de sélection sur le pathogène pouvant conduire à une vacance de niche ou à l'apparition d'un variant plus pathogène. Un tel risque d'évolution des bactéries conduisant à un contournement de la résistance a également été mentionné par Eckerstorfer et al. (2023). Par ailleurs, bien que moindre, le GT estime qu'il existe un risque de dissémination volontaire ou involontaire dans l'environnement au travers du fruit contenant des graines viables. Une transmission de matériel génétique modifié serait alors possible aux formes sauvages de pommiers, avec un risque associé variable selon qu'une telle résistance existe déjà ou non chez l'espèce sauvage.

5.2.2.10 Cas n° 10 – Sauge à teneur réduite en acide phénolique

Présentation du cas n° 10 (Zhou et al. 2018)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Sauge Nom scientifique : <i>Salvia miltiorrhiza</i> Famille : Lamiaceae Type de reproduction : Plante vivace à reproduction sexuée ou végétative Autres caractéristiques pertinentes : Plante médicinale, notamment dans les pays d'Asie, elle est sauvage mais peut être cultivée
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Modification de la composition / Diminution de la teneur en acide phénolique Nature de la modification : SDN-1 Nombre de gènes mutés : 1 Nombre de nucléotides modifiés : Insertion de 1 nucléotide et/ou délétion de 1 à 20 nucléotides selon les lignées analysées

Dans le cas de cette sauge génétiquement modifiée, un knock-out a été obtenu sur un gène de synthèse de l'acide rosmarinique (RAS), membre d'une famille de 11 gènes.

Le GT note qu'une mutation similaire peut être obtenue par d'autres méthodes ou de façon naturelle. Le GT note néanmoins que dans l'article concerné par ce cas (Zhou et al. 2018), en l'absence d'un génome de référence pour *S. miltiorrhiza*, le génome d'*Arabidopsis thaliana* a été utilisé pour le design des ARN guides, espèce pourtant très éloignée taxonomiquement, et renvoie à la section 4 du présent rapport pour les considérations liées à la caractérisation moléculaire des plantes issues de NTG.

Dans cet article, le niveau du précurseur de l'acide rosmarinique, l'acide 3,4-dihydroxyphényllactique, et la teneur en acide salvianique A sodium (SAAS) sont nettement augmentés dans les racines modifiées, démontrant logiquement que plusieurs composants de la chaîne métabolique sont affectés par la modification effectuée. Le GT estime par conséquent qu'une évaluation des risques liés à une toxicité éventuelle des métabolites dont la teneur est affectée à la hausse serait pertinente.

Par ailleurs, le GT considère que la modification de la composition de la plante pourrait également présenter un risque de toxicité pour les animaux (espèces pollinisatrices et herbivores). Les composés phénoliques jouant un rôle dans les mécanismes de défense des plantes, le GT considère qu'une modification en leur teneur pourrait avoir un impact sur la tolérance aux stress biotiques et abiotiques de la plante. Enfin, s'agissant d'une plante présente surtout à l'état sauvage, le GT estime que le risque de dispersion du caractère dans les populations sauvages est à prendre attentivement en compte dans le cadre de l'évaluation.

5.2.2.11 Cas n° 11 – Panic érigé à tallage augmenté

Présentation du cas n° 11 (Liu et al. 2018)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Panic érigé

Nom scientifique : <i>Panicum virgatum</i> Famille : Poaceae Type de reproduction : Espèce vivace se développant en touffe et reproduction sexuée allogame Autres caractéristiques pertinentes : Espèce polyploïde (tétraploïde ou octoploïde). Plante sauvage d'Amérique du Nord, cultivée notamment pour le fourrage ou la production de biomasse pour le biocarburant
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Rendement et architecture de la plante / Augmentation du tallage Nature de la modification : SDN-1 Nombre de gènes mutés : 3 Nombre de nucléotides modifiés : Délétions de 1 à 128 nucléotides selon les lignées analysées

Dans le cas de ce panic génétiquement modifié, des knock-out ont été obtenus pour trois gènes distincts, codant teosinte-branched 1 a et b (tb1-a et tb1-b) et la phosphoglycérate mutase (PGM).

Le GT note que l'obtention de cette modification génétique, résultant en l'introduction simultanée de mutations sur trois gènes, serait très peu probable avec d'autres méthodes de sélection.

Le panic n'étant pas consommé en alimentation humaine, les potentiels risques nouveaux seront uniquement du ressort de la santé animale et de l'environnement. Le GT rappelle que le panic érigé est une espèce vivace à haut rendement auto-incompatible (Martinez-Reyna et Vogel 2002) et qu'il est principalement tétraploïde ou octoploïde.

De plus, le panic érigé est une espèce considérée comme potentiellement envahissante et il existe un risque d'augmentation du caractère invasif dans les cas de cultivars améliorés pour la production de biomasse (Flint, Shaw et Jordan 2021). L'espèce est également réputée permettre la valorisation de terres marginales, ce qui peut impacter la biodiversité par un accaparement accru des terres pour la production de biomasse (Hartman et al. 2011). Enfin, le GT estime qu'il existe un risque de dispersion du caractère dans les populations sauvages de l'espèce.

5.2.2.12 Cas n° 12 – Tomate à fruit rose

Présentation du cas n° 12 (Deng et al. 2018)
Caractéristiques de la plante Nom vernaculaire : Tomate Nom scientifique : <i>Solanum lycopersicum</i> Famille : Solanaceae Type de reproduction : Plante annuelle à reproduction majoritairement autogame Autres caractéristiques pertinentes : Les graines peuvent survivre à l'hiver et une nouvelle germination peut être observée. Culture commerciale en serre ou en plein champs, culture commune chez les particuliers.
Caractéristiques de la modification Caractère conféré : Modification de la couleur ou de la saveur / Fruit rose

Nature de la modification : SDN-1
Nombre de gènes mutés : 1
Nombre de nucléotides modifiés : Insertion de 1 nucléotide ou délétion de 1 à 87 nucléotides selon les lignées analysées

Dans le cas de cette tomate génétiquement modifiée, un knock-out du gène *SIMYB12* est obtenu directement sur des lignées élités.

Le GT note qu'une mutation similaire peut être obtenue par d'autres méthodes ou de façon naturelle, et rappelle que cette tomate présente des caractéristiques équivalentes à certaines variétés issues de sélection conventionnelle.

Le GT n'identifie pas de risque sanitaire ou environnemental nouveau associé à ce cas.

5.2.2.13 Conclusions des études de cas

Suite à ces études de cas, le GT conclut que des risques nouveaux pour la santé et l'environnement sont liés aux plantes issues de mutagenèse dirigée par CRISPR-Cas, principalement du fait de :

- l'obtention de géotypes nouveaux ne pouvant pas être obtenus à l'aide d'autres techniques de sélection ;
- des espèces et caractères nouveaux pouvant être modifiés par CRISPR-Cas, comparativement à ce qui est classiquement observé pour les plantes issues de transgénèse (modification d'espèces plus invasives, ou modification facilitée de la composition par exemple) ;
- de la potentielle importante augmentation des surfaces de culture de variétés présentant un même caractère modifié.

Le GT rappelle également qu'une partie des risques connus et associés aux plantes génétiquement modifiées restent vrais pour les plantes issues de mutagenèse dirigée.

Les principaux risques identifiés dans ces études de cas sont rappelés dans le **Tableau 5**.

	Risques identifiés	Exemples de cas
Évaluation comparative, composition de la plante	• Effets pléiotropes conduisant à une modification des propriétés agro-phénotypiques ou de la composition de la plante • En cas de multiplexage ou si un facteur de transcription est visé, augmentation des risques associés aux effets pléiotropes	• Pomme de terre résistante à un herbicide • Blé à teneur réduite en gluten
Toxicité, allergénicité, évaluation nutritionnelle	• En cas de modification de la composition, souhaitée ou inattendue, modification potentielle de la toxicité, de l'allergénicité ou des caractéristiques nutritionnelles de la plante	• Tomate à haute teneur en GABA (acide γ-aminobutyrique)

Risques pour l'environnement	• Risque de flux de gènes édités vers des populations sauvages ou cultivées • En cas de culture d'un nombre croissant d'espèces modifiées, risque accru de transfert de gènes à des espèces adventices, y compris envahissantes • Modification des interactions avec les animaux consommant les plantes obtenues au moyen de NTG et avec les insectes pollinisateurs • Modification de la pression de sélection pouvant conduire à augmenter la pathogénicité de certains pathogènes, en particulier pour les cultures à longue durée de vie • En cas de multiplexage, transfert de combinaisons de gènes présentant une épistasie non évaluée	• Tomate à haute teneur en GABA • Riz à taille réduite • Sauge à teneur réduite en acide phénolique • Panic érigé à tallage augmenté

Tableau 5. Risques pour la santé et l'environnement associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée et identifiés dans les études de cas.

En particulier, le GT remarque que certains risques potentiels apparaissent de façon récurrente dans ces études de cas. Il s'agit notamment des risques liés à une modification inattendue de la composition de la plante pouvant générer des problèmes nutritionnels, d'allergénicité ou de toxicité, ou de risques environnementaux à moyen et long termes, comme le risque de flux de gènes édités vers des populations sauvages ou cultivées compatibles (augmenté par la diversité nouvelle des espèces potentiellement modifiées) ou des risques liés à une modification des interactions avec les animaux (y compris les insectes) en cas de consommation ou de visite des plantes issues de mutagenèse dirigée, potentiellement plus fréquents si la variété des espèces modifiées venait à augmenter.

Le GT conclut cependant également que dans certains cas, l'utilisation de CRISPR-Cas à fin de mutagenèse dirigée permet uniquement de répliquer des phénotypes connus, en agissant rapidement sur un ou quelques gènes bien décrits, et qu'il n'identifie pas de risque nouveau pour la santé et l'environnement. Le GT note néanmoins pour information que dans le cadre de la proposition législative émise par la Commission européenne, l'intégralité des plantes ayant fait l'objet de ces études de cas, à l'exception du blé à teneur réduite en gluten (cas n° 5), seraient vraisemblablement considérées comme des plantes de catégorie 1 et ne feraient donc pas l'objet d'une évaluation approfondie.

Le GT recommande une évaluation différenciée des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au CRISPR-Cas, au cas par cas, selon des modalités développées dans les sections suivantes.

5.2.3 Recommandations en matière d'évaluation des risques identifiés

Sur la base de la revue systématique de la littérature (section 5.2.1) et des études de cas (section 5.2.2), le GT conclut que les plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen

de CRISPR-Cas peuvent présenter, en fonction de la mutation introduite, de l'espèce végétale concernée et du caractère modifié, des risques potentiels pour la santé et l'environnement :

- similaires à ceux déjà pris en compte par de la réglementation actuelle sur les plantes génétiquement modifiées et concernant la plante entière ;
- ou résultant des possibilités techniques offertes par le système CRISPR-Cas, au regard notamment de la diversité des espèces potentiellement modifiées, de la rapidité et de la facilité de développement de plantes modifiées, ou de la possibilité de multiplexage.

Le GT recommande donc une évaluation au cas par cas des risques sanitaires et environnementaux associés à ces plantes génétiquement modifiées, prenant en compte les caractéristiques de la modification génétique effectuée et du produit obtenu, et analysant les conséquences de la modification génétique en matière de caractéristiques agronomiques, phénotypiques et de composition, ainsi que sur les plans immunologique, toxicologique et nutritionnel. Le GT recommande que cette évaluation soit complétée par une analyse de la littérature étendue au gène modifié ou au caractère nouveau. Pour des espèces végétales qui seraient, suite à leur autorisation, nouvellement cultivées sur tout ou partie du territoire, le GT recommande également qu'en complément des essais requis, l'analyse de la littérature permette de mettre en évidence, s'ils existent, des articles relatifs aux risques environnementaux liés à l'introduction ou la massification de la culture de ces plantes.

Pour prendre en compte certains risques potentiels associés aux possibilités techniques permises par une modification génomique de plantes au moyen de CRISPR-Cas, le GT recommande en particulier :

- si la (les) modification(s) effectuée(s) vise(nt) à modifier la composition biochimique de la plante, de procéder en parallèle de l'étude comparative de composition à une analyse de la teneur des nouveaux composés et des composés potentiellement impactés par cette modification ;
- si la (les) modification(s) effectuée(s) vise(nt) à supprimer ou moduler un ou plusieurs facteurs de transcription, de procéder à une analyse bioinformatique visant à identifier les gènes cibles du facteur de transcription suivie d'une étude comparative des niveaux de transcription des gènes cibles identifiés ;
- si l'espèce modifiée présente un profil allergénique connu ou fait apparaître des substances potentiellement allergènes, de procéder en parallèle de l'étude comparative de composition à un dosage systématique par ELISA ou LC-MS/MS des allergènes majeurs les moins susceptibles aux variations de l'environnement (nsLTP, cupines, inhibiteurs trypsiques), complété dans le cas du blé par un dosage des gliadines et des gluténines ;
- si l'espèce sur laquelle est effectuée la modification exprime naturellement des composés toxiques, génotoxiques ou anti-nutritionnels connus, de procéder en parallèle de l'étude comparative de composition à un dosage systématique de ces composés.

Le GT observe également que dans certains cas de modification du génome d'une plante, le système CRISPR-Cas peut être utilisé pour reproduire des mutations connues, soit parce qu'elles ont déjà été obtenues par d'autres systèmes, soit parce qu'elles visent à répliquer un allèle connu dans une autre variété ou dans une espèce proche. Le GT recommande, dans le cas où un historique de connaissances est disponible, c'est-à-dire :

- si la (les) modification(s) génétique(s) effectuée(s) sont fonctionnellement similaires au plan moléculaire à une modification obtenue par d'autres techniques, dont la mutagenèse aléatoire ou la sélection classique et déjà autorisées sur le marché sans qu'un risque spécifique n'ait été décrit pour la santé ou l'environnement OU si la (les) modification(s) génétique(s) effectuée(s) sont présente(s) naturellement chez une autre espèce (gène homologue)
- ET que la (les) modification(s) génétique(s) effectuée(s) conduisent à un phénotype connu dont la sécurité sanitaire et environnementale est démontrée

que la procédure d'évaluation soit allégée et se limite après caractérisation moléculaire à une étude comparative de la composition de la plante (EFSA GMO Panel 2015), afin d'écarter tout effet pléiotrope inattendu sur celle-ci.

Considérant le manque de données sur les risques pour l'environnement à moyen et long terme associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée au moyen du système CRISPR-Cas, notamment pour des espèces de longues cultures (en arboriculture par exemple) ou en cas d'intensification de la culture de ce type de plantes NTG et de potentiels effets cumulés directs et indirects, y compris sur les pratiques culturales, le GT recommande la mise en place d'un plan de surveillance post-autorisation des risques environnementaux, par un organisme indépendant du pétitionnaire, quel que soit le référentiel d'évaluation utilisé. Ce plan de surveillance devrait prendre en compte les impacts cumulés liés à la culture de différentes variétés issues de mutagenèse dirigée présentant un même caractère modifié ainsi que l'impact des autorisations de mise sur le marché des plantes issues de mutagenèse dirigée sur les pratiques culturales. Il devrait en particulier contenir :

- dans le cas de plantes résistantes à un stress biotique, la surveillance de l'évolution de contournement chez les bio-agresseurs concernés ;
- la dispersion dans l'environnement de ces plantes ;
- le flux de gènes de ces plantes vers d'éventuelles plantes adventices ou sauvages compatibles ;
- une évaluation des impacts des caractères modifiés permettant notamment d'estimer les volumes d'intrants utilisés.

En cas d'impact environnemental négatif avéré, le GT recommande que le résultat du plan de surveillance conduise à réviser l'autorisation de mise sur le marché.

Enfin, le GT estime que les évaluations au cas par cas des demandes d'autorisation des plantes NTG permettront de construire une doctrine commune qui pourra aboutir à l'élaboration et la révision régulière de lignes directrices adaptées à ce type de demande.

6 Proposition d'un référentiel d'évaluation des risques liés à la culture et à l'utilisation des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas dans l'alimentation humaine et animale

Sur la base des résultats et conclusions présentées aux sections 3 à 5, le GT propose un référentiel d'évaluation complet, au cas par cas, dont une représentation graphique sous forme d'arbre de décision est visible en **Figure 11**.

Le référentiel d'évaluation complet proposé par le GT prévoit, **pour toute nouvelle plante obtenue au moyen de NTG, une caractérisation moléculaire de la plante modifiée**, incluant une caractérisation du site modifié, une recherche des effets non désirés sur le génome de la plante et une recherche d'absence de matériel génétique étranger éventuellement introduit lors de l'étape de transformation, selon les modalités décrites en section 4.3.3. Par ailleurs, si des effets non désirés sur le génome sont identifiés (selon les modalités elles aussi décrites en section 4.3.3) et que leur élimination n'est pas démontrée, le GT recommande qu'une caractérisation de la région concernée par l'effet non désiré soit effectuée et que l'absence de risques associés à la modification non désirée soit justifiée par le pétitionnaire.

Si l'absence de matériel génétique étranger dans la plante obtenue au moyen de NTG ne peut être démontrée, suite notamment à une phase d'expression stable du système CRISPR-Cas dans la plante afin d'obtenir la mutation désirée, **le GT recommande que la plante soit évaluée selon le référentiel actuel d'évaluation**, c'est-à-dire selon les dispositions prévues par la directive 2001/18/CE, le règlement (CE) n° 1829/2003 et le règlement d'exécution (UE) n° 503/2013, selon leurs domaines d'application respectifs.

Si l'absence de matériel génétique étranger est démontrée et que le pétitionnaire justifie d'un historique de connaissances (cf. section 5.3.3) le GT recommande un référentiel d'évaluation simplifié se limitant à une étude comparative de la composition de la plante.

Si l'absence de matériel génétique étranger est démontrée mais que le pétitionnaire ne peut justifier d'un historique de connaissances, le GT recommande que soit mis en place un référentiel adapté. Ce dernier correspond au référentiel d'évaluation actuel des plantes génétiquement modifiées, à l'exception des requis liés à l'expression d'une protéine nouvelle et par conséquent non directement transposables aux plantes issues de mutagenèse dirigée, et des requis liés au risque de transfert de gènes vers des micro-organismes (cf. section 5.1.6), mais complété par des requis spécifiques liés à l'espèce ou au caractère modifié, selon les modalités décrites en section 5.2.3.

Enfin, **le GT recommande la mise en place d'un plan de surveillance post-autorisation des risques environnementaux**, sur toute la durée de l'autorisation, prenant en compte les impacts cumulés liés à la culture de différentes variétés issues de mutagenèse dirigée présentant un même caractère modifié ainsi que l'impact des autorisations de mise sur le marché des plantes issues de mutagenèse dirigée sur les pratiques culturales.

ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTAUX DES PLANTES ISSUES DE MUTAGÉNÈSE DIRIGÉE RÉALISÉE PAR UN SYSTÈME CRISPR-CAS

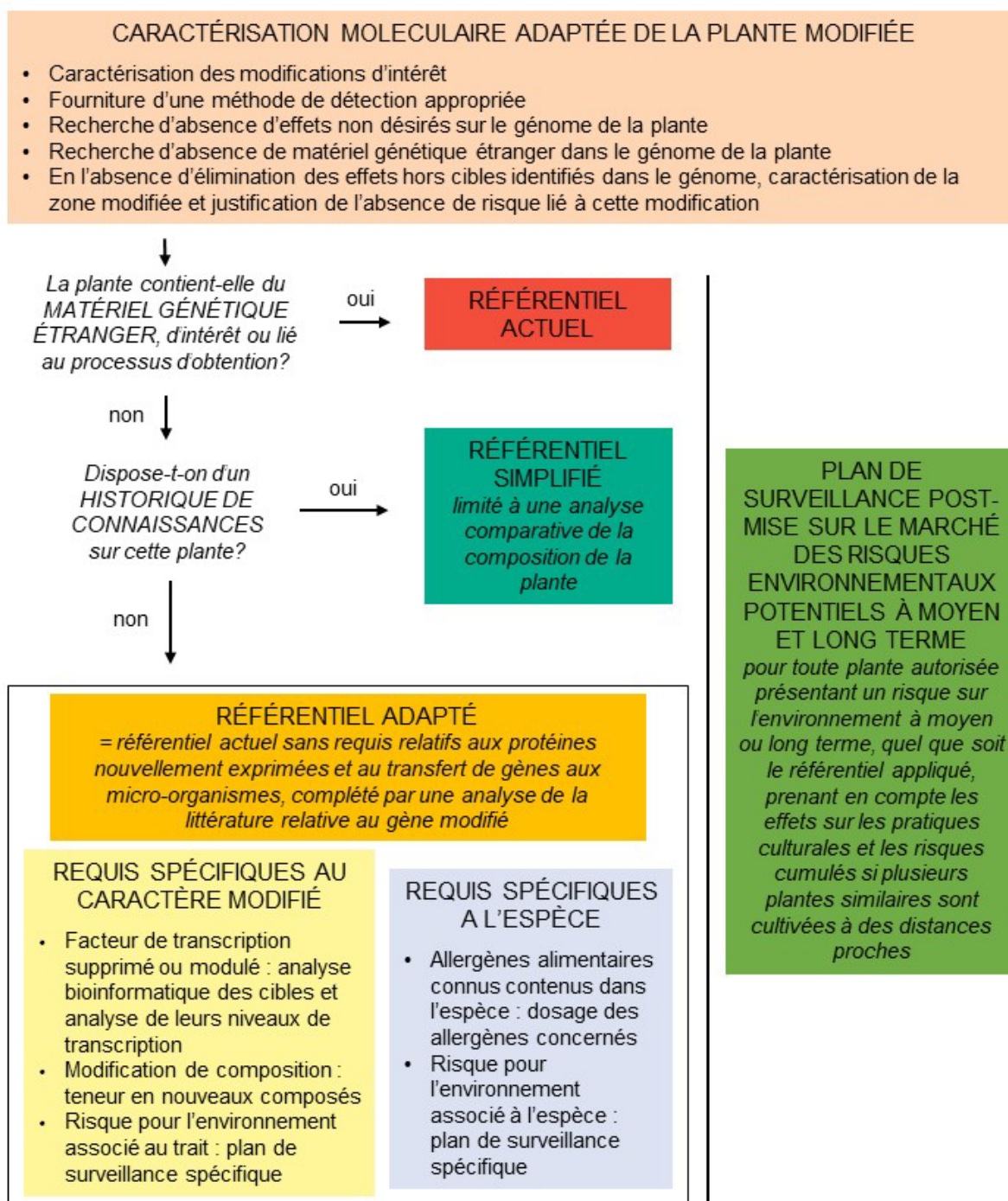


Figure 11. Arbre de décision correspondant à la proposition du GT NTG relative à l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux des plantes issues de mutagénèse dirigée réalisée par un système CRISPR-Cas.

7 Enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus des NTG : filières et acteurs multiples

Une introduction de plantes ou produits obtenus au moyen de NTG pourrait avoir des impacts pour les filières agricoles concernées en France, de l'amont à l'aval de la chaîne de valeur. Ainsi, **l'approche filière est utilisée par le GT pour identifier les différents secteurs d'activités et les acteurs ou groupes d'acteurs concernés par la plante ou le produit en question et qui seraient potentiellement impactés par l'introduction de plantes ou produits issus de NTG (cf. section 7.1). Le descriptif des filières présenté ici est général et factuel et n'a pas pour objectif d'expliquer comment ces dernières seront impactées par l'introduction de plantes issues de NTG.** Il se concentre sur l'analyse de la structure des filières concernées par des applications de NTG en termes de typologie et nombre d'acteurs ainsi que les relations d'interdépendance pouvant exister entre eux (cf. section 7.3). Les enjeux socio-économiques pour ces différents acteurs ou groupes d'acteurs sont analysés ensuite dans la section 7.4. **Le descriptif présenté ici a permis également d'identifier le type d'acteurs pertinents à auditionner dans le cadre de l'analyse de ces enjeux pour obtenir les points de vue de ces différents acteurs concernant les diverses thématiques traitées à travers la revue de la littérature.**

L'approche filière adoptée par le GT se base sur la notion de « chaîne de valeur ». La « filière » ou « chaîne de valeur » est définie comme un ensemble d'opérations et d'acteurs œuvrant sur un marché de l'amont (conception) vers l'aval (distribution/consommation) dans le but d'offrir des produits (biens ou services) sur ce marché (Porter, 1985). Le concept de « filière » permet la considération de déterminants spatio-temporels et technico-économiques dans les décisions économiques en fournissant un cadre de représentation des relations méso-économiques³² en ce qui concerne les relations verticales entre les acteurs dans la chaîne de valeur (Temple et al. 2011).

Toutefois, l'approche filière présentée ci-dessous comporte certaines limites qu'il convient de signaler. D'une part, la notion de « chaîne de valeur » reste centrée sur les différentes étapes de l'amont à l'aval de la production qui permettent d'ajouter de la valeur au produit et ne prend pas en compte d'autres enjeux plus systémiques sur lesquels l'introduction de plantes obtenues au moyen de NTG pourraient avoir des impacts (pour le développement des systèmes de production par exemple). D'autre part, dans la structure de filière présentée ci-après, la chaîne de valeur considérée ne prend pas en compte les enjeux intersectoriels notamment les relations pouvant exister entre les secteurs de production de la culture concernée et d'autres secteurs d'activités (équipements agricoles par exemple) qui pourraient être impactés indirectement par le développement et l'adoption de plantes issues de NTG en agriculture. De plus, cette approche ne prend pas en compte les dimensions territoriales, dans une optique de relocalisation/modification des circuits d'approvisionnement, que le développement des NTG pourrait impacter.

Tenant compte de ces limites, une analyse de l'intégration de la filière dans le commerce international est présentée pour faire le lien entre le descriptif des filières

³² Analyse des sous-ensembles économiques à mi-chemin de la macro- et de la microéconomie, en termes de secteur, ensemble d'entreprises, ou en termes de branche.

potentiellement concernées par les plantes et produits issus des NTG et les enjeux socio-économiques associés.

7.1 Identification des filières potentiellement concernées par des applications de plantes NTG

Les applications des NTG ne sont pas commercialisées en France pour le moment néanmoins de nombreuses filières sont potentiellement concernées par le développement des NTG. Pour appréhender les effets, le GT a choisi de se concentrer sur quelques filières représentatives. Ces filières ont été sélectionnées comme cas d'étude de manière à avoir une représentativité de l'ensemble des acteurs impliqués et des enjeux économiques potentiels, utile pour la mise en place d'une grille d'analyse qui pourra être utilisée ultérieurement pour décrire d'autres filières potentiellement concernées par les plantes NTG.

La sélection des cas d'étude pour le descriptif des filières est basée sur deux critères :

- le type de caractère conféré à la plante obtenue au moyen de NTG (cf. **Figure 6**) ;
- la situation technico-économique de la filière correspondant aux plantes et produits issus de NTG en relation avec le développement variétal (nombre de variétés autorisées), la production agricole, le commerce international, etc.

En faisant l'hypothèse que les plantes seraient cultivées principalement pour leurs caractères obtenus au moyen de NTG, ces deux critères permettent d'une part, d'identifier l'ensemble des acteurs des filières en question et d'autre part, de prendre en compte les différents mécanismes économiques sous-jacents en termes d'incitation à l'adoption des plantes et produits par les acteurs. Ces mécanismes économiques sont en lien direct avec les caractères recherchés dans les différentes applications de NTG déjà sur le marché dans des pays situés hors de l'Union européenne (tomate, carotte et soja) ou susceptibles d'être commercialisées dans les 5 à 10 prochaines années (cf. sections 3.3 et 3.4).

Sur la base des données disponibles sur les espèces végétales concernées par les applications de NTG en cours de développement (cf. section 3.2, données du JRC³³ et données en ligne³⁴) ainsi que des données économiques sur les cultures concernées (production, importations et exportations)³⁵, 4 filières ont été retenues comme études de cas. Ces filières sont les suivantes :

- la filière de la tomate qui fait l'objet de plusieurs applications potentielles de NTG (cf. Figure 5) avec des caractères recherchés différents (dont une application est déjà commercialisée au Japon³⁶) et qui reste le légume le plus consommé en France .
- la filière du blé tendre qui est une culture concernée par plusieurs applications potentielles de NTG et dont la production présente des enjeux économiques importants compte tenu des quantités produites et consommées en France et de l'intégration de la filière dans le commerce international (importations, exportations). Le blé dur n'a pas été retenu par le GT au regard de sa faible part dans la production totale de blé (en

³³ Le JRC a communiqué au GT une partie des données utilisées dans le cadre de la publication « *Parisi, C., Rodríguez-Cerezo, E., Current and future market applications of new genomic techniques, EUR 30589 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-30206-3* »

³⁴ <https://www.eu-sage.eu/genome-search>, consulté le 18/01/2023.

³⁵ Les données proviennent des fiches filières de FranceAgriMer (<https://www.franceagrimer.fr/Eclairer/Etudes-et-Analyses/Les-fiches-de-FranceAgriMer>) et des statistiques du commerce international (<http://www.intracen.org/>).

³⁶ <https://www.genethique.org/japon-une-variete-de-tomates-crispr-mise-sur-le-marche/>

volume et en valeur) et du nombre limité d'applications de NTG par rapport au blé tendre ;

- la filière de la vigne qui, bien qu'elle présente relativement peu d'applications potentielles d'utilisation de NTG, fait l'objet de nombreux travaux en sélections variétales importants notamment pour des cépages résistants et représente des enjeux économiques importants (production, consommation et commerce international) pour la France ;
- la filière de la carotte qui fait aussi l'objet de très peu d'applications potentielles de NTG et qui présente des enjeux économiques moins importants par rapport au blé et à la vigne mais dont une application d'intérêt pour l'industrie agroalimentaire est déjà commercialisée dans plusieurs pays situés en dehors de l'Union européenne depuis 2018³⁷ ;

Ces 4 cultures présentent des applications couvrant l'ensemble des grandes catégories de caractères NTG recherchés (**Tableau 6. Types de caractères recherchés dans les applications de NTG pour les filières agricoles sélectionnées dans ce travail****Tableau 6**) et différentes situations technico-économiques tenant compte de la production de la culture en valeur, de la quantité consommée du produit et des produits dérivés au niveau national et des échanges internationaux. Les filières de la carotte et de la tomate seront analysées ci-après sous la catégorie « variétés potagères et florales ». Les caractères recherchés dans les applications de NTG couvertes par les 4 cas d'étude sélectionnés devraient permettre de capter différents mécanismes économiques en termes de disposition à payer des acteurs (producteur et consommateur)³⁸ de ces filières et de l'intérêt de certaines applications pour répondre à des enjeux environnementaux, sanitaires et/ou sociétaux, associés en particulier au changement climatique³⁹.

Caractère recherché (type de NTG)	Cultures/filières			
	Blé	Carotte	Tomate	Vigne
Amélioration de la qualité des denrées alimentaires et des aliments pour animaux	X		X	X
Couleur/saveur du produit		X	X	
Utilisation industrielle	X	X	X	
Augmentation du rendement et de la croissance des plantes	X		X	
Tolérance aux herbicides	X			
Performances de stockage			X	
Tolérance au stress biotique	X		X	X
Tolérance au stress abiotique	X		X	X

³⁷ Il faut noter que la carotte issue de NTG n'est pas commercialisée en tant que légume à consommer mais à visée industrielle pour sa teneur en caroténoïdes (cf. section 3.4).

³⁸ Par disposition à payer, on entend ici le différentiel de prix qu'un agriculteur est prêt à accepter pour bénéficier du caractère exprimé par la plante NBT par rapport à une plante conventionnelle. Pour un consommateur, il s'agit du différentiel de prix par rapport à un produit non-issu de NBT.

³⁹ Les différents mécanismes économiques et les enjeux environnementaux, sanitaires et/ou sociétaux analysés sont présentées en Section 7.4.1.

Tableau 6. Types de caractères recherchés dans les applications de NTG pour les filières agricoles sélectionnées dans ce travail

Note : Les informations de ce tableau proviennent de la base de données « EU-SAGE » (European sustainable Agriculture through Genome Editing) disponible en ligne⁴⁰. Dans cette base de données, les applications de NTG obtenues à partir de la technique CRISPR-Cas sont regroupées en grandes catégories de caractère recherché.

7.2 Descriptif des filières agricoles potentiellement concernées par les plantes et produits issus de NTG

7.2.1 Cadre général de l'analyse des filières

Les filières des variétés sélectionnées (tomates, blé tendre, carotte et vigne) se composent de 6 étapes : la création variétale, la production de semences et plants, la production de variétés, la transformation, la distribution des variétés et la consommation (**Figure 12**). Ce descriptif présente l'articulation entre les différentes étapes et les relations d'interdépendance entre les différents opérateurs de la filière.

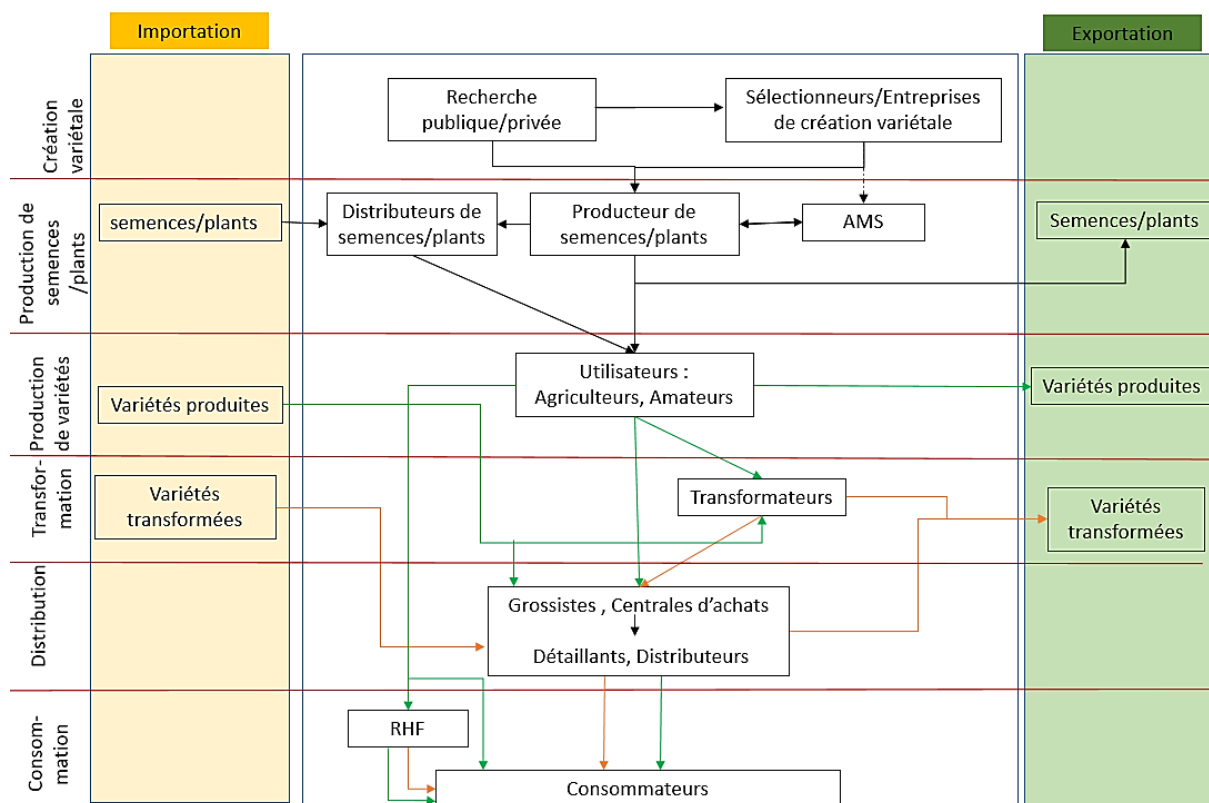


Figure 12. Schéma conceptuel de la chaîne de valeur des variétés sélectionnées

Note : Les abréviations AMS et RHF désignent respectivement les « Agriculteurs-Multiplicateurs de Semences » et la « Restauration Hors Foyer » les flèches présentent les liens entre les différents groupes d'acteurs de l'amont de la production de la variété au dernier maillon de la chaîne de valeur. Les flèches noires représentent les transactions de semences, les flèches vertes les transactions de produits issus directement des semences et les flèches oranges les transactions de produits transformés.

⁴⁰ https://www.eu-sage.eu/genome-search?f%5B0%5D=Genome_Editing_Technique%3ACRISPR/Cas, consulté le 18/01/2023.

7.2.1.1 Étape de la création variétale

La création variétale constitue le secteur le plus en amont des filières. Ce secteur comprend des acteurs de la recherche publique ou privée et des sélectionneurs.

Les sélectionneurs sont des entreprises de création variétale. Ils détiennent pour la plupart leur propre laboratoire de recherche. La France comptait, en 2022, **69** sélectionneurs toutes variétés confondues d'après le site internet de SEMAE. Si un sélectionneur crée une nouvelle variété et qu'il obtient la protection de celle-ci attestée par un titre de propriété appelé le Certificat d'Obtention Végétale alors le sélectionneur devient un **obteneur** (pour plus de détail sur le COV, se reporter plus bas, Section 7.4.2.1). Pour que la variété soit inscrite au catalogue, il faut qu'un échantillon conforme de la variété soit détenue par une personne physique ou morale, le **mainteneur**. Le mainteneur officiel de la variété permet ainsi la reproduction de la variété conforme à son identité telle qu'elle a été établie au moment de son inscription (on parle également de sélection conservatrice). Concernant le blé tendre, la tomate, la carotte et la vigne, la France compte **124** obtenteurs et **86** mainteneurs (GEVES⁴¹, catalogue officiel)⁴². Des variétés sont aussi dans le domaine public c'est-à-dire qu'elles ne sont pas couvertes par un COV. Il est donc possible de cultiver et de reproduire librement les semences qui en sont issues, sans payer ni avertir le sélectionneur. Quant aux COV, certains sont issus de collaborations entre plusieurs organismes publics et/ou privés.

En France, certains **acteurs de la recherche publique** comme l'INRAE sont impliqués dans des études fondamentales sur la création variétale. Cependant, ces acteurs ne détiennent qu'un nombre assez limité de variétés à travers des COV.

Les variétés sélectionnées sont vendues par leurs détenteurs à différents types d'acteurs pour la multiplication des semences.

7.2.1.2 Étape de la production de semences (ou de plants)

Le secteur de la production de semences est composé de producteurs de semences (les semenciers), d'agriculteurs-multiplicateurs de semences (dorénavant notés AMS) et de distributeurs de semences.

Les producteurs de semences ont en charge le nettoyage, le traitement, le conditionnement et la commercialisation des semences produites dans les champs des AMS, avec qui ils passent des contrats de production⁴³. En 2022, la France compte **252** semenciers de tous types de semences végétales⁴⁴. Un **AMS** reproduit à l'identique et en grande quantité des semences à partir de semences dites « de base ». La France compte, quel que soit le domaine végétal, **17 271** AMS et **384 709** hectares de production de semences⁴⁵.

Les semences, une fois produites, sont vendues par les producteurs ou par **les distributeurs de semences**. Ces derniers ne produisent pas mais ont en charge la vente des semences et plants, matériels de reproduction des végétaux, destinés à tous les utilisateurs professionnels ou non, ainsi que le conseil afférant sur ces matériels. Selon le site de SEMAE, on retrouverait

⁴¹ Groupe d'Etude et de contrôle des Variétés Et des Semences

⁴² Il est à noter que les noms des obtenteurs et des mainteneurs ont été inscrits lors de la première année d'inscription des variétés. Certains de ces acteurs ont changé de nom, ont été absorbés par d'autres acteurs ou sont des filiales d'une même entreprise. Le marché est donc plus concentré que celui présenté ici

⁴³ Les AMS peuvent également acheter des semences. Cependant, en France, toutes les semences sont produites à travers un contrat entre un AMS et un producteur de semences.

⁴⁴ Source : site de SEMAE.

⁴⁵ Source : site de SEMAE.

parmi eux de nombreuses structures agricoles (coopératives et négoces) en charge de la vente des semences aux agriculteurs et professionnels des espaces verts. La vente aux utilisateurs de semences amateurs (particuliers et jardiniers amateurs) est, elle, essentiellement assurée par les jardinerie et grandes surfaces de bricolage. Des semences peuvent être également vendues sur internet. Le secteur de la vente en ligne n'est pas inclus dans ce descriptif. Selon les chiffres présentés sur le site de SEMAE, on dénombre en France **5 794** distributeurs de semences en 2022.

Les semences et les plants sont vendus à des agriculteurs producteurs mais également à des particuliers. Le prix des semences et des plants peut varier en fonction des catégories, des races et de l'usage final (jardins amateurs ou professionnel).

Des semences sont importées ou exportées. Seules les semences de variétés inscrites sur le catalogue officiel français ou sur l'europeen peuvent être commercialisées⁴⁶ en France. En outre, selon le service des douanes⁴⁷, une déclaration d'importation revêtue du visa du SEMAE est nécessaire. Depuis la mise en place du Guichet Unique National de dédouanement (G.U.N.) en 2015, **la demande de visa se fait via l'Extranet du SEMAE**. Pour ce faire, les entreprises doivent au préalable s'enregistrer chez SEMAE et avoir ouvert un compte extranet. Enfin, les variétés doivent être certifiées selon le système de certification variétale et de contrôle des semences de l'OCDE⁴⁸ et les règles et normes de l'UE.

Quant à l'**exportation**, la réglementation nationale du pays importateur prévaut⁴⁹.

7.2.1.3 Étape de la production de variétés

Le secteur de la production est composé d'utilisateurs de semences amateurs (**jardins amateurs individuels ou collectifs**) et professionnels (**agriculteurs producteurs** de variété). L'essentiel de la production de variétés est réalisé par des agriculteurs avec un statut professionnel. Les agriculteurs peuvent se regrouper au sein de coopératives ou d'organisation de producteurs (OP). **Les « regroupements de producteurs » (RP), tels que les coopératives ou les organisations de producteurs**, sont constitués à l'initiative d'un ensemble d'agriculteurs (qui peuvent être des AMS ou de simples utilisateurs) qui se regroupent dans l'objectif de mutualiser leurs connaissances, leurs demandes et leurs moyens de production afin d'augmenter leurs pouvoirs de négociations avec les partenaires en amont et en aval de la filière et de réduire les coûts de transactions.

Ces coûts, et la répartition de ces derniers, varient dans le temps. L'énergie est le poste le plus important en 2018 et 2019, et malgré une baisse significative en 2020 avant de ré-augmenter à la fin de cette année (**Figure 13**).

⁴⁶ Le terme « commercialisation » recouvre toute forme de diffusion, y compris à titre gratuit.

⁴⁷ <https://www.douane.gouv.fr/demarche/importer-des-semences-et-plants>

⁴⁸ [Les normes applicables aux semences, aux tracteurs, au matériel forestier, et aux fruits et légumes - OCDE \(oecd.org\)](https://www.oecd.org/fr/semences/)

⁴⁹ La base Exp@don recense les conditions sanitaires et phytosanitaires concernant les exportations vers les pays tiers.

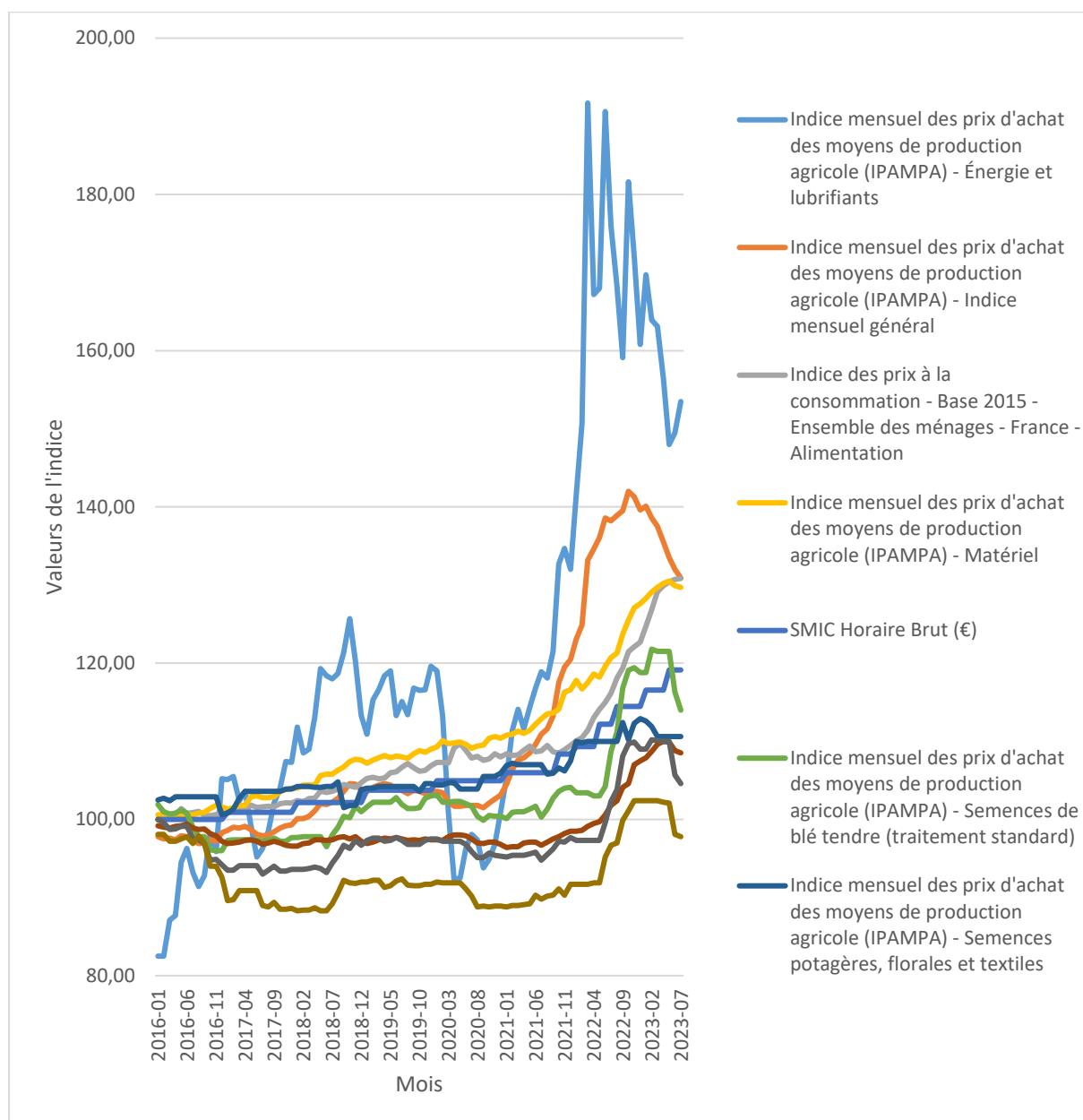


Figure 13. Évolution des prix à la production et à la consommation (issu des indices de l'Insee, base 100 en 2015)

7.2.1.4 Étape de la transformation de variétés

Les transformateurs de variétés effectuent des opérations destinées à traiter des matières premières ou des matières ayant déjà subi une **transformation**, en vue de réaliser des produits directement consommables ou utilisables dans des transformations ultérieures. Les transformateurs achètent des variétés qui leur sont destinées ou qui étaient destinées à la consommation mais qui ont subi des dégâts les rendant impropres à la consommation directe.

7.2.1.5 Étape de la distribution de variétés

Les regroupements de producteurs (cf. section 7.2.1.2) de premier degré⁵⁰ (RP 1) peuvent fournir du matériel ou des semences, dont ils ont négocié le prix avec leurs fournisseurs, aux agriculteurs utilisateurs. Ils regroupent également la production des agriculteurs, l'agrèent et la conditionnent. Ces organismes peuvent vendre par exemple directement aux distributeurs après avoir négocié le prix de vente ou regrouper leurs productions au sein d'une même organisation, un **regroupement de second degré⁵¹** (RP 2). Cet organisme regroupe les productions de plusieurs RP 1 au sein d'une marque, négocient les prix avec les différents intermédiaires en aval et livrent ces derniers. Il délivre ses clients (grossistes, distributeurs, transformateurs) seules ou à l'aide d'expéditeurs.

Le grossiste est un intermédiaire supplémentaire entre l'agriculteur et le distributeur. Il concentre la production des premiers afin de la vendre au second. Son principal rôle est l'allotissement. Cela consiste en l'achat de marchandise en gros afin de réduire leur coût dans le but de les revendre en différents lots de quantités moins importantes.

Les détaillants forment un groupe hétérogène, composés d'hypermarchés, de supermarchés, d'épiceries, de magasins spécialisés (bio, par exemple) et de ventes à distance (ou ventes en ligne)⁵². Malgré la diversité de type d'acteurs, le secteur de la distribution est marqué par une forte concentration en France et est dominé par la grande distribution⁵³. Le secteur de la distribution est ainsi dominé par 6 grands groupes qui se partagent 90 % des parts de marché à la vente (concernant l'ensemble des produits)⁵⁴. Depuis 2014, certains grands groupes s'allient lors de l'achat alimentaire auprès des fournisseurs en formant des centrales d'achat⁵⁵ qui ont pour but de regrouper les demandes des membres et de négocier les conditions d'approvisionnement auprès des fournisseurs. Les membres d'une centrale d'achat ne traitent donc plus avec les fournisseurs directement mais délèguent cette mission à leur centrale d'achat. La création de ces entités communes réduit donc le nombre de clients des fournisseurs (concentrant le marché de la distribution auquel font face les fournisseurs) mais laisse inchangé le nombre de distributeurs pour les consommateurs. Les membres d'une centrale d'achat sont en coopération pour l'achat mais en concurrence pour la vente aux consommateurs. Ces centrales d'achat peuvent avoir une dimension nationale (n'incluant que des acteurs français) ou internationale (incluant au moins un acteur français) et elles incluent

⁵⁰ Le qualificatif « premier degré » est employé par Bellec-Gauche, Chiffolleau et Maffezzoli (2015)

⁵¹ Le qualificatif « second degré » est employé par Bellec-Gauche, Chiffolleau et Maffezzoli (2015)

⁵² Une segmentation du commerce de détail à dominante alimentaire est décrite dans l'Avis n° 15-A-06 du 31 mars 2015 de l'Autorité de la Concurrence.

⁵³ La distribution est l'activité de « commerce de détail ». Sa fonction première est de mettre à la disposition des utilisateurs un assortiment de biens ou de services. La grande distribution est un canal de distribution ou un type de distributeurs. La grande distribution renvoie à la grande distribution alimentaire qui regroupe les grandes surfaces alimentaires qui regroupe les hypermarchés (code NAF 4711F), les supermarchés (4711D) et les magasins multicommerces (4711E).

⁵⁴ Groupe Carrefour (21,8% en 2014), E. Leclerc (19,9%), ITM Entreprises (14,4%), Groupe Casino (11,5%), Groupe Auchan (11,3%) et Système U (10,3%) (Kantar, 2014)

⁵⁵ Les alliances ont changé en 2021 et sont, encore, en cours de stabilisation. En 2021, ITM Entreprises et le Groupe Casino ont formé la centrale d'Achat Auxo qui fournit Francap et Cora du groupe Louis Delhaize. En 2022, Système U rejoint les centrales d'achat européennes Everest et Epic Partners et rejoint ainsi Colruyt présent dans Epic Partners. E.Leclerc a décidé, en 2021, de créer avec Rewe (un distributeur allemand) une centrale d'achat. Auchan a créé en 2021 une entité, U2A, qui centralise les achats de nombreux Auchan en Europe. Carrefour a décidé, en 2023, de lancer également une nouvelle centrale d'achat, Eureka, qui regroupe les demandes des Carrefours de 6 pays Européens.

non seulement des produits à marque de fabricants (MDF⁵⁶) mais également des produits à marque de distributeurs (MDD⁵⁷)⁵⁸.

7.2.2 Catégorie « variétés potagères et florales » : descriptif des filières de la tomate et de la carotte en France:

D'après le site internet du SEMAE, parmi les **252** semenciers de tous types de semences végétales présents en France en 2022, **99** produisent des semences potagères et florales dans lesquelles on retrouve la tomate et la carotte. Parmi les 17 271 AMS que compte la France en 2022, **2 526** AMS produisent des semences « potagères et florales » sur 25 982 hectares de semences selon l'interprofession dont **9 746** hectares sont destinés à la multiplication de semences potagères fines. Enfin, parmi les 5 794 distributeurs de semences, **4 620** distribuent des semences de la catégorie « potagères et florales » en 2022 (Source : site internet de SEMAE).

Les semences potagères, dont la tomate et la carotte, font l'objet d'un contrôle par l'opérateur qui importe pour vérifier que les semences importées répondent aux normes européennes (en matière de pureté, d'emballage, d'étiquetage, qualité sanitaire, etc.). Les étiquettes attestant la qualité de la semence sont apposées par les fournisseurs. Les mentions doivent être traduites en français, l'étiquetage doit comporter la mention « règles et normes CE ». Si les semences sont importées de pays situés hors de l'Union Européenne, elles doivent alors également être certifiées selon le système de certification variétale et de contrôle des semences de l'OCDE⁵⁹ et accompagnées d'un bulletin international orange (B.I.O.) sur lequel sont reportées leurs caractéristiques technologiques (taux germination, pureté spécifique, etc.) qui auront été analysées selon les règles internationales de l'Association Internationale d'Essais de Semences (ISTA).

D'après les données 2021 de FranceAgriMer, l'achat de fruits et légumes se fait majoritairement par la grande distribution. Les parts de marché des hypermarchés, des supermarchés et des enseignes à dominante marques propres (anciennement hard-discount) sont respectivement à hauteur de 31,3 %, 17,8 % et 11,9 %. Les autres circuits de distribution sont les marchés (10,6 %), les commerces spécialisés (13 %) et les magasins de proximité (6,4 %), la vente en ligne (3,3 %) et les commerces spécialisés alternatifs (5,6 %).

7.2.2.1 La filière de la tomate

Dans le catalogue des **variétés autorisées en France**, consulté le 04/09/2023, 461 variétés de tomates sont inscrites dont une soixantaine relève du domaine public. Parmi les 461 variétés, 382 (soit 82,9 %) sont déclarées « hybrides », 76 (soit 16,5 %) sont déclarées « non hybrides », 2 (soit 0,4 %) sont déclarées de type « population » et 1 (soit 0,2 %) variété est déclarée « de lignée », autrement dit de lignée pure selon les catégories du GEVES. La totalité

⁵⁶ Les MDF sont des marques créées et détenues par un fabricant qui conçoit et fabrique ses produits et les vend aux distributeurs.

⁵⁷ Les MDD sont des marques créées et détenues par une enseigne de distribution. Les produits vendus sous MDD sont fabriqués par des industriels indépendants pour le compte de l'enseigne et, plus rarement, par des filiales de productions appartenant à l'enseigne.

⁵⁸ Voir sur le site de l'ADLC : L'Autorité de la concurrence renforce ses investigations et ouvre des enquêtes concernant des rapprochements à l'achat dans le secteur de la grande distribution à dominante alimentaire. [l'Autorité de la concurrence (autoritedelaconcurrence.fr)]

⁵⁹ [Les normes applicables aux semences, aux tracteurs, au matériel forestier, et aux fruits et légumes - OCDE \(oecd.org\)](https://www.oecd.org/)

des variétés appartenant au domaine public sont non hybrides. La **Figure 14** présente l'évolution du nombre de variétés de tomates autorisées chaque année qui est en nette augmentation ces dix dernières années.

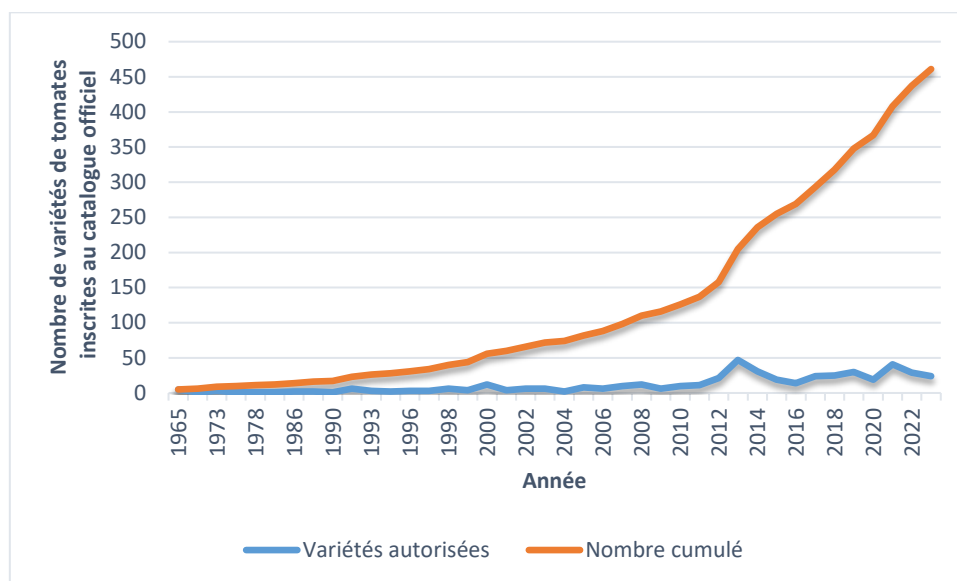


Figure 14. Évolution du nombre de variétés de tomates autorisées annuellement entre 1965 et 2022 (issu du catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France – GEVES)

D'après le catalogue officiel du GEVES, parmi les 461 variétés, 451 ont un obtenteur et 417 un mainteneur. La tomate compte au plus **52** obtenteurs et **33** mainteneurs. D'après les chiffres du site internet du SEMAE, elle en compterait bien moins : **26** sélectionneurs créent des variétés d'espèces potagères et florales dont la tomate. Environ une vingtaine de sélectionneurs sont obtenteurs de variétés de tomate autorisées pour culture en France⁶⁰.

Parmi les 25 982 hectares de semences « potagères et florales » travaillés par les AMS, **15** sont dédiés à la **production de semences** de tomates de plein champ en 2022 (**Figure 15**).

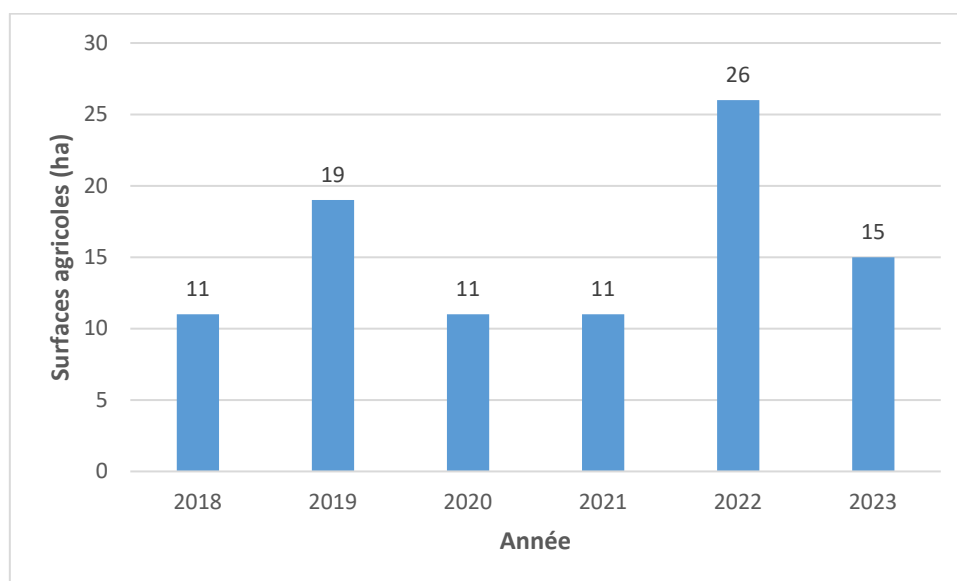


Figure 15. Surfaces agricoles destinées à la production de semences de tomates au champ en France (issu du site internet de SEMAE)

⁶⁰ Cette différence de chiffre s'explique par la note de bas de page 42

La France est dotée d'une filière d'excellence de création variétale. En effet, la France est réputée pour ses variétés qualitatives milieu et haut de gamme⁶¹. Cependant, les activités de multiplication de semences et de production de plants de tomates sont de plus en plus internationalisées selon un rapport du Sénat⁶². Les distributeurs importent également des semences de tomates pour revendre sur le marché national⁶³. Afin d'**importer des semences de tomates**⁶⁴, les opérateurs doivent déposer une déclaration d'importations auprès des douanes⁶⁵ ainsi que fournir un certificat phytosanitaire. En effet, des mesures sont prises au sein de l'Union Européenne afin d'éviter la transmission du Tomato Brown Rugose Fruit Virus (ToBFRV). Les exigences spécifiques pour les espèces de tomate sont stipulées dans le Règlement d'exécution (UE) 2020/1191.

En France, on compte 2302 **producteurs de tomates** selon le recensement général agricole de 2020. D'après la statistique agricole annuelle (SAA) de l'Agreste paru en juin 2023⁶⁶, 5 372 hectares sont exploités en France entière en 2021 pour produire de la tomate. La moitié de cette superficie, 2 704 hectares, est dédiée à la production plein air destinée à l'industrie. Cette surface tend à augmenter légèrement depuis 2016 (**Figure 17**). Une bonne partie de la superficie, 2 050 hectares (38 %), est dédiée à la production sous serres. Cette surface est constante dans le temps. Enfin, 618 (12 %) sont en plein air et destinés pour le frais. Cette surface est constante dans le temps, hormis l'année de 2020 qui est marquée par une augmentation.

D'après la SAA de l'Agreste, la France a produit, en 2021, 699 462 tonnes de tomates dont 505 530 sont des tomates sous serres (soit 72 %), 34 995 (soit 5 %) sont des tomates de plein air pour le frais et 158 938 tonnes sont des tomates plein air pour industrie (soit 23 %). Cette production tend à décroître en volume au cours de ces 6 dernières années (**Figure 16**) malgré une surface dédiée à la tomate qui tend à augmenter depuis 2016 (**Figure 17**).

⁶¹ [FranceAgriMer, Analyse des facteurs de compétitivité sur le marché euro-méditerranéen de la tomate en 2022-Synthèse. Mai 2022 SYN-FL-2022-VEILLE-TOMATE-2020.pdf \(franceagrimer.fr\)](#)

⁶² <https://www.senat.fr/rap/r21-905/r21-90512.html>

⁶³ Toutes les entreprises doivent effectuer leurs déclarations d'importations via l'Extranet SEMAE relié au guichet unique de dédouanement (GUN – guichet unique national) [Importateur / Exportateur - SEMAE](#). Consulté le 16/02/2023

⁶⁴ L'importation des semences (en particulier pour les jardins amateurs) pouvant se faire à partir des plateformes en ligne, il serait important d'analyser la réglementation de ce type de commercialisation.

⁶⁵ 1209.91.80.70 est le numéro de nomenclature de la semence de tomate.

⁶⁶ Les données de 2022 étant provisoires n'ont pas été collectées.

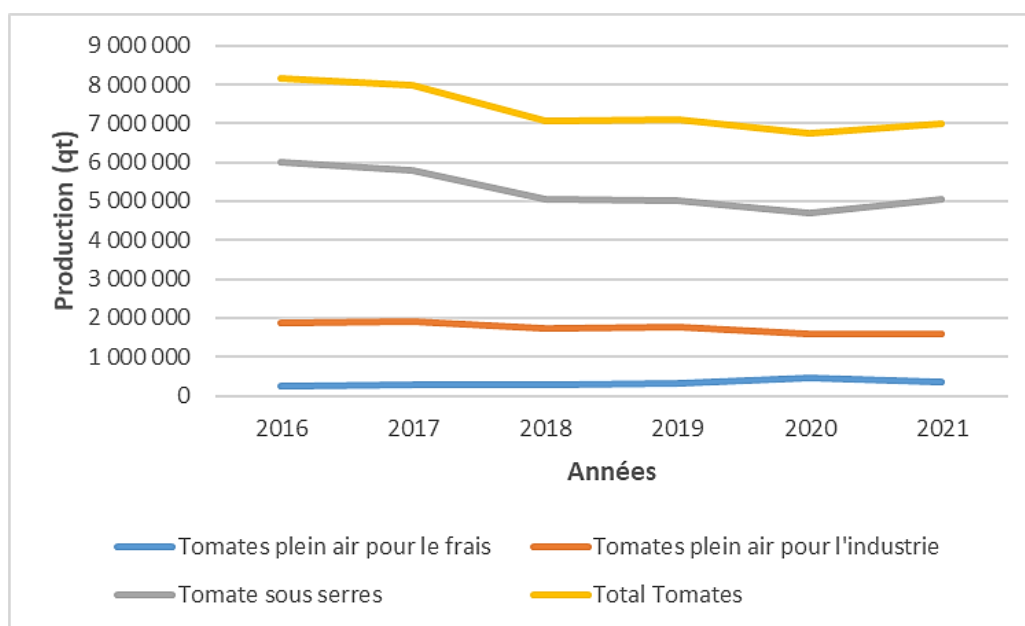


Figure 16. Évolution de la production de tomates (hors jardin) en France entre 2016 et 2021 (issu de l'Agreste)

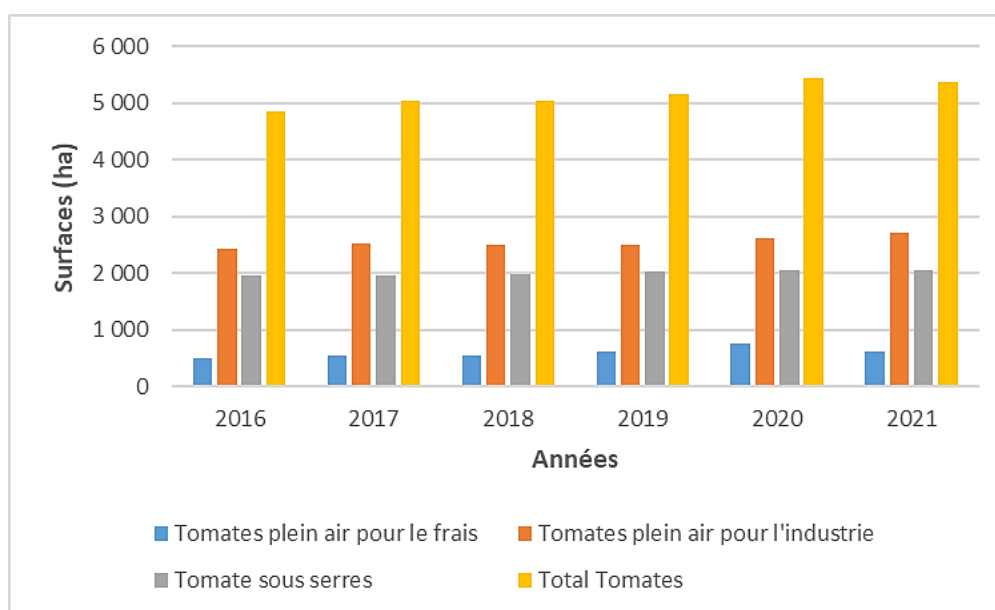


Figure 17. Surfaces de production de tomates en France entre 2016 et 2021 (issu de l'Agreste)

La production de tomate dans les jardins amateurs n'est pas comptabilisée dans les données du SAA et n'apparaît ainsi pas dans les **Figure 16** et **Figure 17**. Cette production est destinée principalement à la consommation de tomates fraîches.

Comme vu plus haut (**Figure 16**), en 2021 la moitié des hectares dédiés à la production de tomate consiste en de la production en plein air destinée à l'industrie, c'est-à-dire pour la **transformation**. Selon la Société Nationale Interprofessionnelle de la Tomate (SONITO), ces

hectares se trouvent exclusivement dans le Sud de la France⁶⁷ et sont exploités par 202 producteurs en 2021. Plus des trois quarts des surfaces de production de tomates destinées à la transformation sont dans les Bouches-du-Rhône (37 % de la superficie nationale), le Lot-et-Garonne (24 %), la Drôme (10 %), le Vaucluse (8 %). Ces départements représentent 83 % de la production et de producteurs. Les Bouches-du-Rhône est le département ayant la plus grande superficie dédiée à la production de tomates destinées à la transformation ainsi que la plus importante production (48 % de la production nationale), et représente 17 % des producteurs du secteur. Le Lot-et-Garonne, ayant une superficie plus faible et une production bien inférieure (16 % de la production nationale), représente près de 42 % des producteurs du secteur. Ces différences indiquent que les producteurs sont de plus petites tailles dans le Lot-et-Garonne que dans les Bouches-du-Rhône. Cette différence de taille peut s'expliquer en partie par le choix de la production biologique (AB) en Lot-et-Garonne. Ce département, avec 173 d'hectares destinées à la production AB, autrement dit 28 % de la superficie de ce département destinée à la production de tomates destinées à la transformation est AB (nommé ci-après superficie AB). Ce taux ne s'élève qu'à 17 % pour les Bouches-du-Rhône. La superficie AB représente plus d'un cinquième de la superficie (22 %) de tomates destinées à la transformation et 31 % de cette superficie est en Lot-et-Garonne.

Selon SONITO⁶⁸, le nombre de producteurs de tomates destinées à la transformation varie entre 150 et 202. Il augmente depuis 2018 pour atteindre 202, son maximum depuis 2010.

Selon les chiffres de l'Agreste, 158 938 tonnes⁶⁹ de tomates destinées à l'industrie ont été produites en 2021, soit 23 % de la production totale de tomate qui s'élève à 699 462 tonnes⁷⁰. La France compte, selon l'interprofession des fruits et légumes transformées Anifelt, 11 unités de transformation qui ont fabriqué 54 134 tonnes de produits en 2021 dont 66 % de concentrés de tomates, 16 % de conserves, 14 % de jus et 4 % de produits surgelés (tomates et dérivées de tomates). Enfin, selon Businesscoot (2022), un peu moins d'un sixième de la fabrication de produits transformés en 2020 (16 %) sont issus de l'agriculture biologique.

La **distribution** de tomates fraîches et transformées est dominée par la grande distribution. Les ménages se fournissent principalement dans les hypermarchés, les supermarchés et les enseignes à dominante marques propres (EDM, anciennement hard-discount) tels que Lidl. Selon l'étude de marché de la tomate de Businesscoot (2022⁷¹), 34 % des tomates fraîches vendues en 2021 le sont par les hypermarchés, 19 % par les hypermarchés et 15 % par les EDM. Les marchés ou la vente directe ne représentent que 8 % et 2 % des tomates fraîches vendues en 2021.

Au niveau des secteurs de la distribution et transformation de la tomate, le solde (import-export) pour la tomate reste négatif en dépit d'une augmentation des exportations au cours de ces dernières années. En 2021, la France a exporté environ 275 000 tonnes de tomates en frais contre plus de 500 000 tonnes importées (**Figure 18**). Les échanges commerciaux en valeur réelle ont augmenté au cours de ces cinq dernières années pour atteindre près de 700 millions € en importations contre environ 400 millions € en exportations (**Figure 19**). Les principaux partenaires commerciaux de la France pour la tomate sont le Maroc et l'Espagne qui bénéficient, d'une part, de coûts de production plus faibles, d'autre part, d'un niveau de rendement supérieur.

⁶⁷ Il est à noter que SONITO ne fournit pas les mêmes chiffres que l'Agreste en matière de production et de surface. Selon les études économiques de l'interprofession, la France produit 165 291 tonnes de tomates destinées à la transformation sur 2 521 hectares en 2021.

⁶⁸ Etude économique de Sonito mis à disposition sur le site internet : statistiques de la campagne 2021.

⁶⁹ 165 291 tonnes selon SONITO.

⁷⁰ Un descriptif des transformations en France est fourni en Annexe 15.

⁷¹ Le marché de la tomate en France, Businesscoot, 01/08/2022

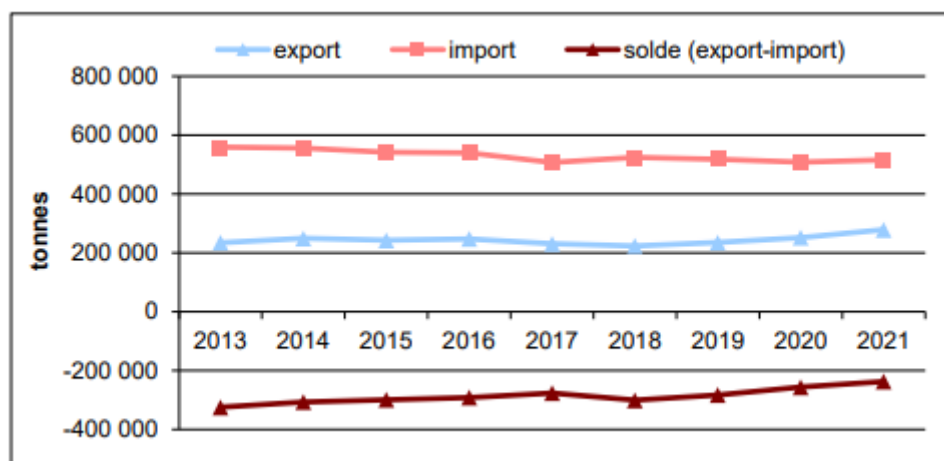


Figure 18. Balance commerciale française de la tomate de bouche entre 2013 et 2021 (issu de FranceAgriMer⁷²)

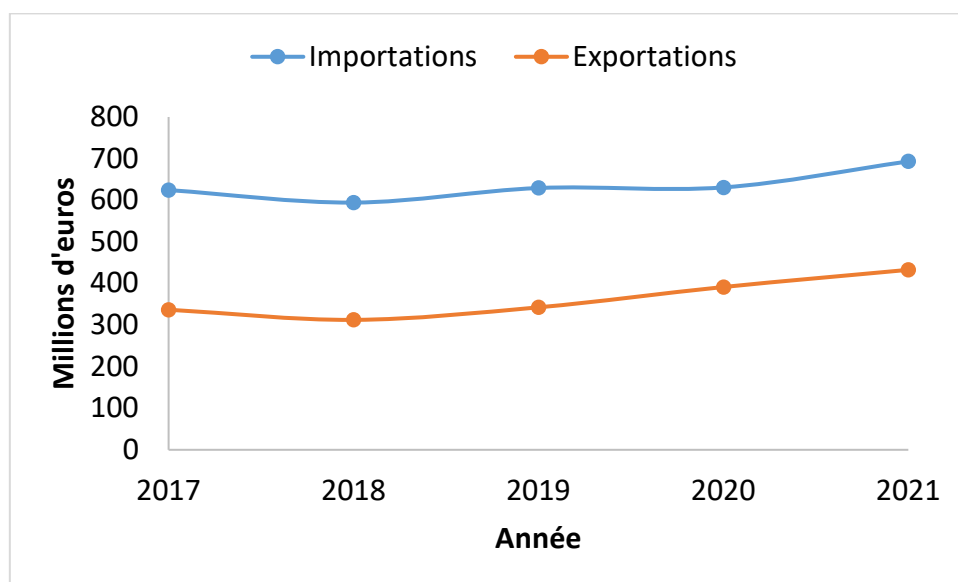


Figure 19. Évolution des exportations et importations de tomates (en millions d'euros) en France entre 2017 et 2021 (issu de l'International Trade Center⁷³)

La dépendance de la France aux importations est encore plus élevée pour les tomates transformées (**Figure 20**). Selon un rapport du Sénat en 2020, la France a importé en 2020 près de 404 millions € de tomates transformées soit 1,2 million de tonnes équivalent tomates fraîches.

⁷² https://rnm.franceagrimer.fr/bilan_campagne?tomate

⁷³ ITC - Trade Impact for Good (intracen.org) consulté le 16/02/2023.

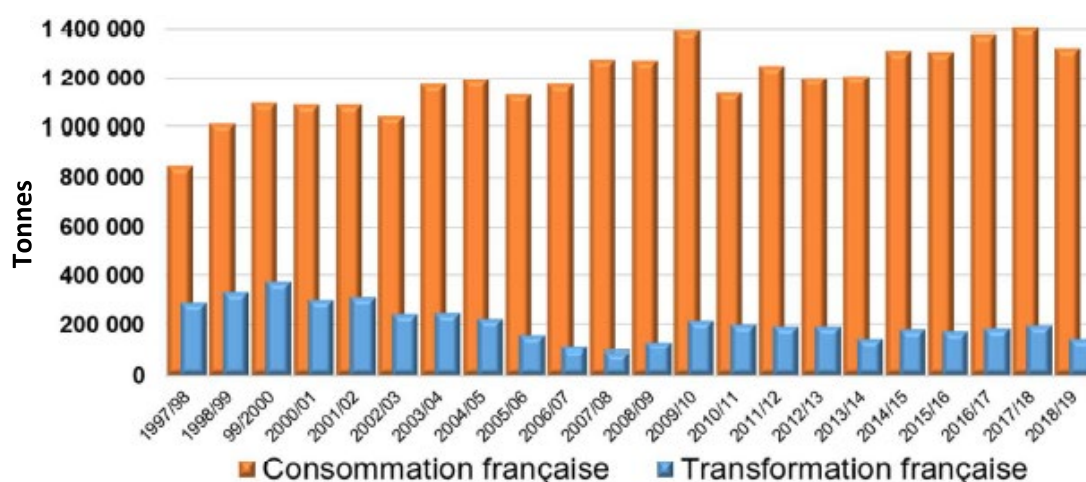


Figure 20. Évolution de la transformation et consommation des dérivés de tomate (en tonnes) en France entre 1998 et 2019 (issu de SONITO⁷⁴)

Selon Businesscoot (2022), la **consommation** annuelle de tomates fraîches par ménage en France est de 13,6 kg, pour un prix moyen de 3,22€/kg. Elle est ainsi estimée en France en 2021 à 745,9 milliers de tonnes. Selon cette même étude, la tomate ronde et la tomate ronde en grappe sont les tomates les plus consommées par les français avec 25% et 42% des achats respectivement. Une enquête de 2021⁷⁵ a montré qu'en saison (de mars à octobre de 2020), la tomate ronde en grappe est achetée au moins une fois par semaine par la moitié des répondants, la tomate ronde est achetée par un tiers des répondants de manière hebdomadaire et la tomate cerise fédère également un tiers des répondants. La tomate cocktail en grappe, la tomate allongée, la tomate côtelée et la tomate ronde charnue n'intéresse qu'un répondant sur quatre. Cet intérêt pour les tomates est beaucoup plus faible hors saison mais l'ordre de fréquence d'achat des différentes variétés est similaire. Peu de consommateurs se tournent prioritairement vers l'achat direct au producteur (8% considère la vente directe comme leur lieu d'achat principal et 5% comme le lieu d'achat secondaire)⁷⁶. D'après cette enquête, l'origine française des tomates, la production « sans pesticide » ainsi que l'achat en vrac (sans barquette) semblent des critères de choix pour les consommateurs.

Conclusion

La tomate est l'un des légumes les plus consommés en France avec environ 745 900 tonnes en 2021. Les différents types de tomate sur le marché offrent au consommateur un grand nombre de choix possibles. Le prix du marché est assez variable en fonction du type de tomates (rondes, allongées, cerises, etc.) et donc des caractéristiques des variétés commercialisées.

En dépit d'une dynamique positive dans le développement variétal, la production de tomates tend à diminuer au cours de ces dernières années en France. Cette baisse de

⁷⁴ http://www.sonito.org/docs/AG_ET_CA/EVOLUTION_DES_ECHANGES_COMMERCIAUX_EN_2019.pdf

⁷⁵ L'étude sur la consommation de la tomate a été décidée par la Commission Economie d'Interfel et conduite par Bilendi et le CTIFL au cours de l'été 2021 auprès d'un échantillon représentatif de 1 000 femmes et hommes de 18 à 65 ans.

⁷⁶ La vente directe considérée dans l'étude est la remise des produits du producteur au consommateur sans passer par un intermédiaire. Elle inclut, entre autres, la vente à la ferme, au marché et les AMAP.

production est notamment liée au positionnement de la France sur les variétés plutôt de milieu et de haut de gamme avec un niveau de rendement plus faible par rapport à d'autres variétés de bas de gamme plus productives. Malgré le dynamisme de la filière de création variétale de la tomate, la France est très dépendante du commerce international. Les échanges commerciaux avec des pays tiers sont réalisés à plusieurs niveaux de la filière, au niveau de la distribution de semences ainsi qu'au niveau de la distribution de tomates ou produits dérivés.

La production française, de 699 462 tonnes en 2021, ne suffit pas à répondre à la demande française. La tomate importée est vendue généralement à un prix plus faible par rapport à celle produite en France. Le manque de compétitivité de ce marché en France est dû au coût de production plus faible dans les pays (Maroc et Espagne par exemple) qui sont les principaux exportateurs de tomates vers la France. La balance commerciale française pour la tomate est largement négative. Les importations françaises sont environ deux fois plus élevées que les exportations de tomates avec un déficit d'environ 300 millions d'euros en 2021.

Tenant compte de l'interdépendance entre les différents acteurs de la filière et de l'intégration de la filière de la tomate dans le commerce international, l'introduction de plantes ou produits issus de NTG dans l'Union Européenne ou ailleurs pourrait avoir des impacts sur cette filière. Une étude des effets de l'introduction de la Sicilian Rouge au Japon (cf. section 3.4) sur la filière pourrait être d'intérêt pour appréhender les effets possibles de l'introduction de ce type de produit en France.

7.2.2.2 La filière de la carotte

Dans le catalogue des **variétés autorisées** en France, consulté le 30/08/2023, 59 variétés de carottes sont inscrites dont 12 sont dans le domaine public. Parmi les 51 variétés, 38 (soit 64,4 %) sont déclarées hybrides, 13 (soit 22 %) sont déclarées « non hybrides », 5 (soit 8,5 %) sont déclarées « hybrides trois voies », 1 (soit 1,7 %) est déclarée « hybride simple », 1 est déclarée de type « population » et 1 variété est déclarée « de lignée ». La totalité des variétés appartenant au domaine public sont « non hybrides ». La **Figure 21** présente l'évolution du nombre de variétés de carottes autorisées chaque année qui est en nette augmentation ces 10 dernières années (les variétés radiées mais commercialisables ne sont pas prises en compte dans ce graphique).

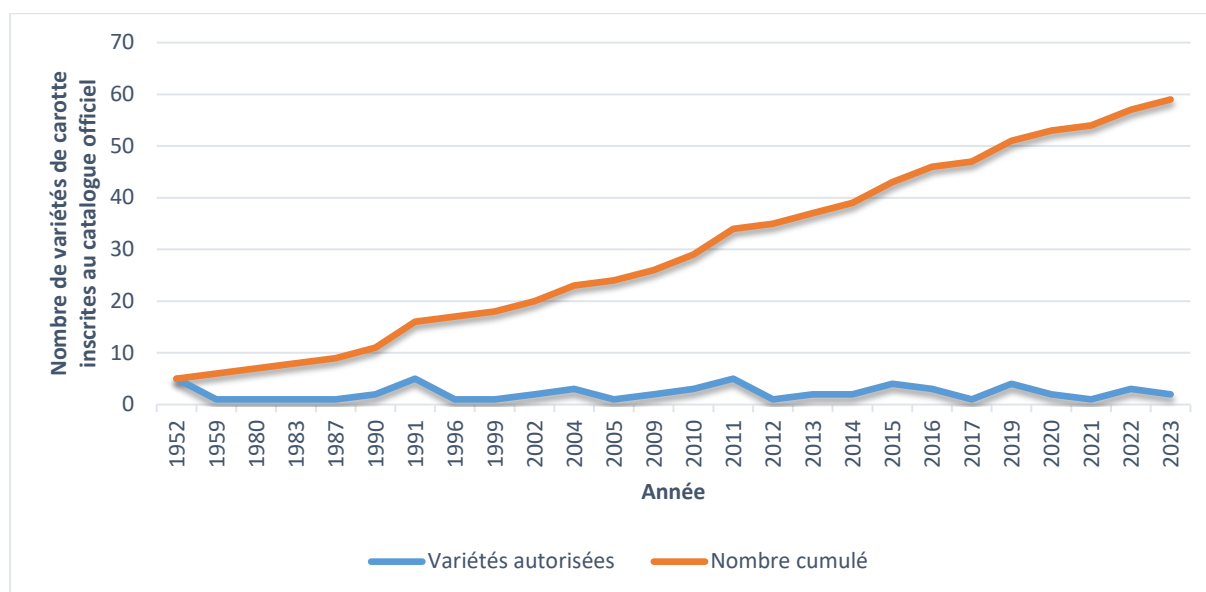


Figure 21. Évolution du nombre de variétés de carottes autorisées annuellement entre 1965 et 2022 (issu du catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France – GEVES)

D'après le GEVES, parmi les 59 variétés de carottes, toutes ont un obtenteur et 57 un mainteneur. La carotte compte au plus 12 obtenteurs et 10 mainteneurs.

D'après les chiffres présentés sur le site de SEMAE, parmi les 25 982 hectares de semences « potagères et florales » travaillés par les AMS, 1 491 sont dédiés à la **production de semences de carotte** de plein champ en 2021 et 1568 en 2022 (**Figure 22**).

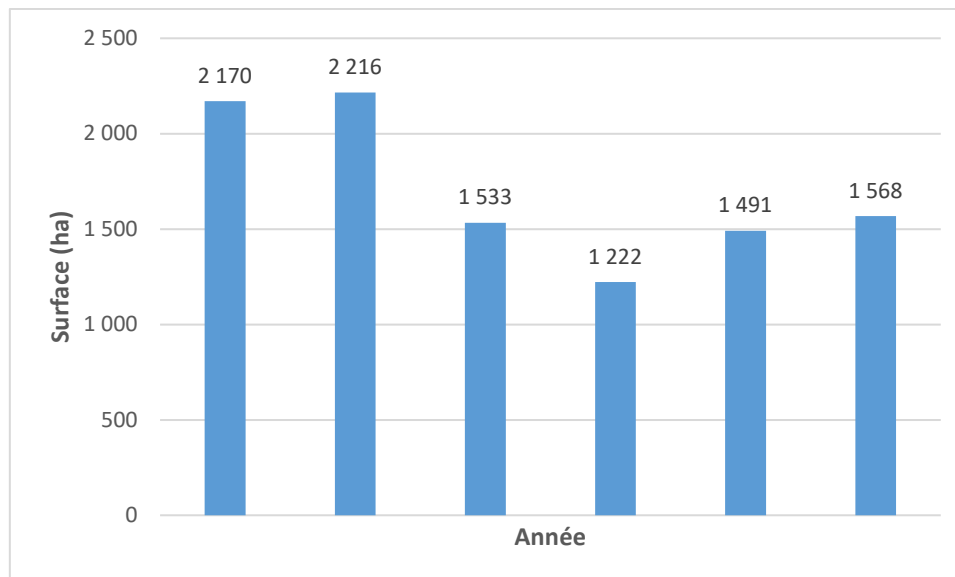


Figure 22. Surfaces agricoles destinées à la multiplication de semences de carottes en France (issu de SEMAE)

Géographiquement, cette opération se concentre essentiellement au-dessus du centre (départements 18, 28, 6, 41 et 45) de la France et non dans les régions de l'Ouest et du Sud-Ouest qui sont les régions de production de carottes d'après Businesscoot (2023⁷⁷).

⁷⁷ Le marché de la carotte en France, Businesscoot, 09/03/2023

La majorité des surfaces est destinée à la multiplication de semences de carottes non hybrides d'après une note de conjoncture publiée par SEMAE de juillet 2022 couvrant la période 2017-2021 (**Figure 23**), .

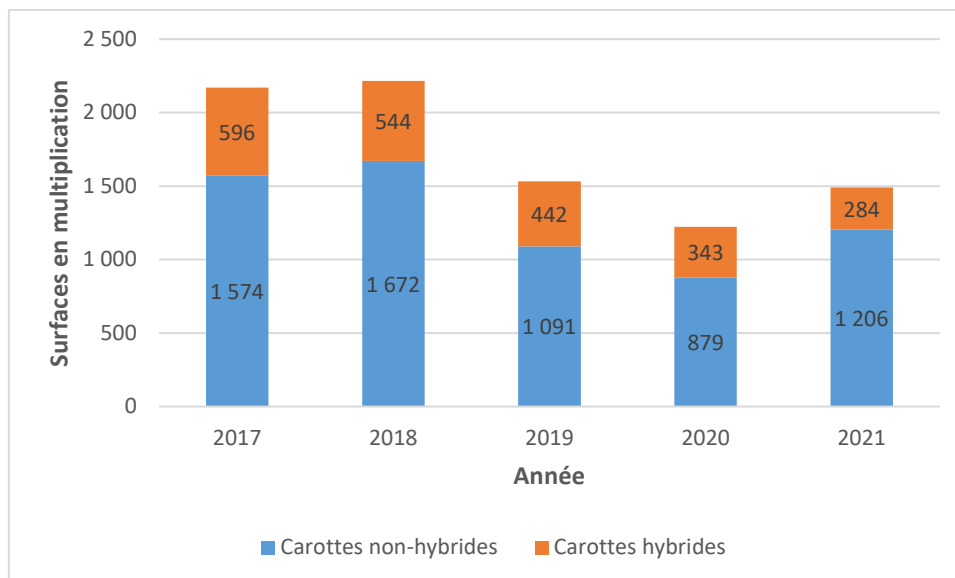


Figure 23. Surfaces destinées à la multiplication de semences de carottes en France selon le type de variété (issu de la note de conjoncture indicateurs 2022, SEMAE)

La faible part de surfaces destinées à la multiplication de semences hybrides pourrait s'expliquer par une demande plus faible en raison des coûts plus élevés de la production de carottes hybrides⁷⁸.

En ce qui concerne la **production de carottes** en France, alors que les surfaces françaises de production de carottes ont stagné en 2018 (**Figure 24**), la production a chuté de 11 % (**Figure 25**) cette même année. Cette dernière, ainsi que les surfaces de production, ont augmenté de 2019 à 2021. Ces augmentations succèdent à l'augmentation des prix en 2018, des prix qui restent élevés jusqu'en 2022.

⁷⁸ D'après la FNAMS, les charges directes, i.e. les charges qu'il est possible d'affecter immédiatement au coût de production d'une carotte hybride est quasiment deux fois plus élevé que celui d'une carotte population. Cette différence de coût s'explique en partie par une différence de prix qui inclut le prix des semences de bases (que les producteurs

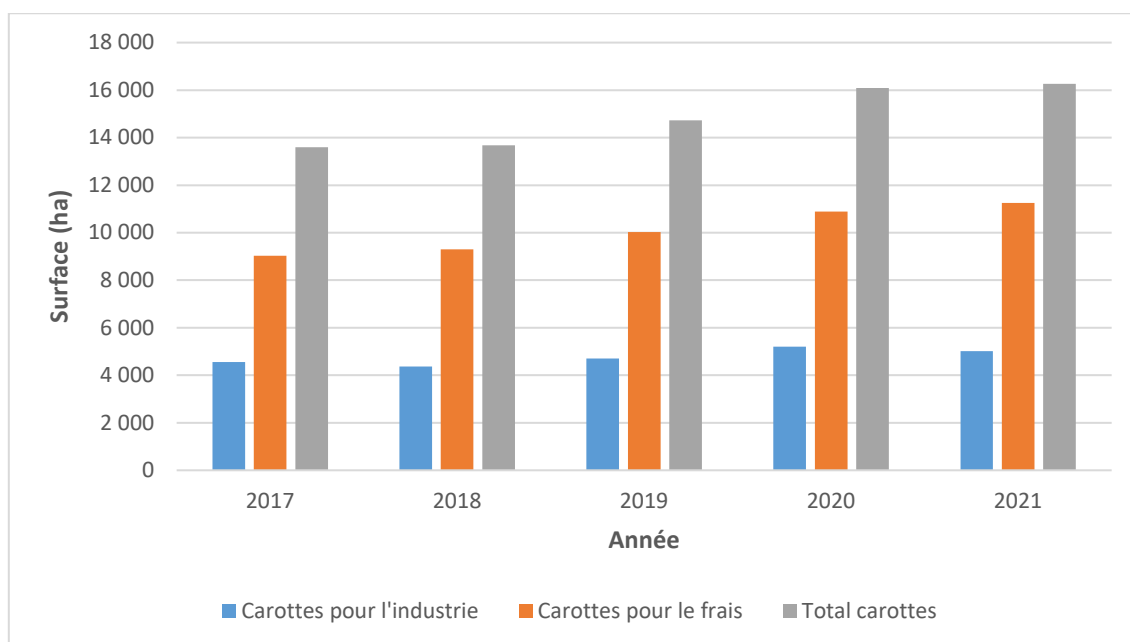


Figure 24. Surfaces de production de carottes en hectares en France (issu de SAA 2022)

La superficie en agriculture biologique (AB) est de 1807 hectare en 2020 soit environ 14% de la superficie total cultivée en carotte (Agence bio).

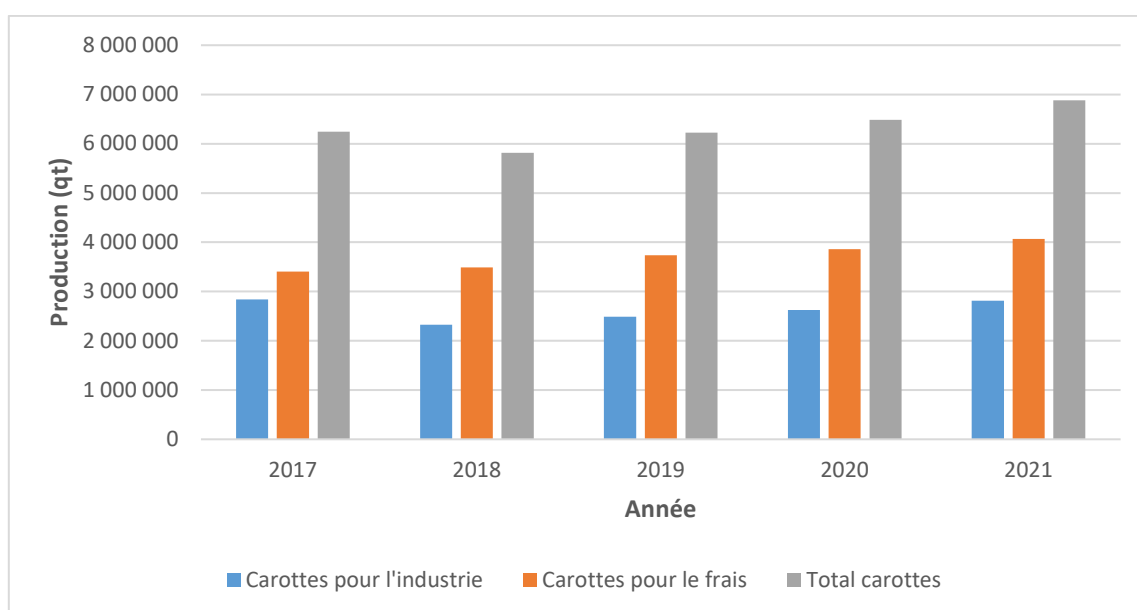


Figure 25. Production récoltée de carottes en France (issu de FranceAgriMer)

Les carottes ne représentent que 4 % des légumes qui font l'objet d'une transformation, d'après un rapport de Businesscoot (2023) qui utilise les données de l'interprofession des légumes en conserves et surgelés, Unilet, de 2021. Cependant, selon ce même rapport, les carottes sont utilisées dans 35 % des conserves produites sous forme de conserves de petit pois carottes, de mélanges et de carottes et représentent 16 % des légumes surgelés produits. La France est le cinquième producteur européen de carotte mais avec une balance commerciale négative (**Figure 26**).

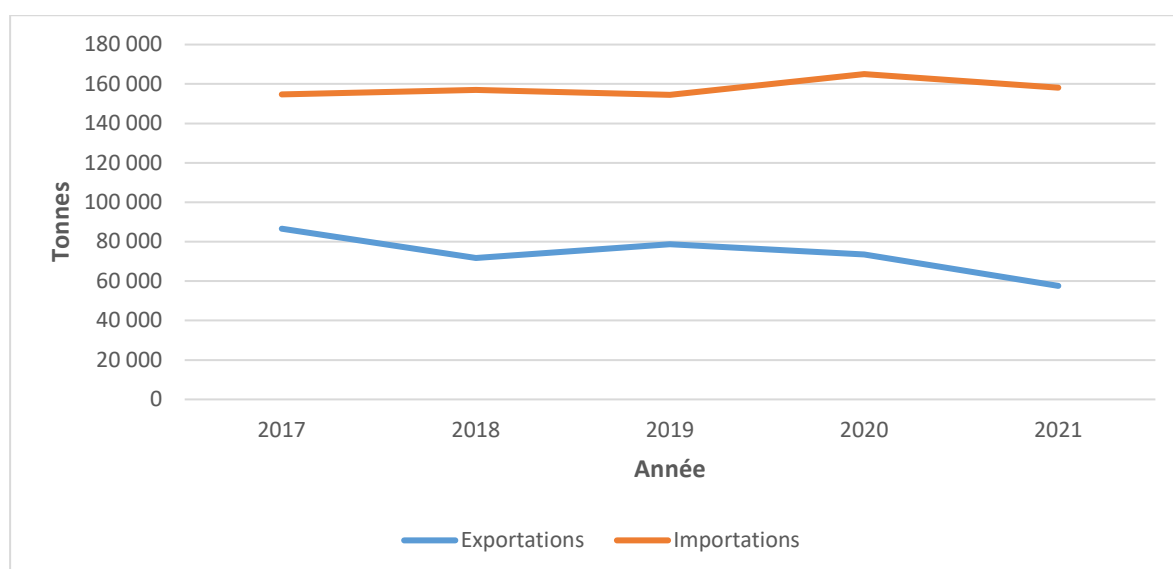


Figure 26. Balance commerciale française de la carotte entre 2017 et 2021 (issu de FranceAgriMer)

La France importe les carottes presque exclusivement de l'Union Européenne et en grande partie de la Belgique et de l'Espagne. En 2021, ces deux pays représentent près de 70 % des importations française de carottes (Businessscoot, 2023). Ces deux pays représentent également les deux principales destinations des carottes françaises avec 60 % des exportations françaises de carottes.

Concernant la **consommation** de carottes fraîches, selon l'Institut Technique de l'Agriculture Biologique (ITAB), la carotte est un des légumes biologiques les plus consommés et les plus recherchés en France. D'après l'association de producteurs Carottes de France, qui utilise les données Kantar Wordpanel 2021, les ménages français consomment au moins 9 kg de carottes par an à un prix moyen de 1,43 €/kg. Cette consommation ferait de la carotte le deuxième légume le plus consommé en France en volume après la tomate. Par l'analyse des recherches du terme « carottes » dans Google Trends, Businessscoot observe une saisonnalité de la demande. Celle-ci serait expliquée par la saisonnalité de l'offre des différentes catégories de carottes. Il existe trois catégories :

- La carotte primeur : elle est récoltée très jeune, de fin mai à juillet. On ne peut la conserver que trois jours maximum dans le bac à légumes.
- La carotte de saison : elle est disponible de juillet à octobre.
- La carotte de garde : elle est sur les étals d'octobre à mars.

Conclusion

Le développement variétal de la carotte est peu dynamique mais cela ne semble pas représenter un frein au dynamisme de la production de semences et de carottes ces dernières années. Les surfaces agricoles utilisées et la production de carottes ont augmenté entre 2018 et 2021, passant respectivement de 13 679 hectares et 581 518 tonnes en 2018 à 16 092 hectares et 688 114 en 2021. Ces hausses succèdent à une augmentation des prix de vente de la carotte.

La carotte reste l'un des légumes les plus consommés en France. La production française ne suffit pas à répondre à la demande française et la filière de la carotte est très dépendante du commerce international. Les importations françaises sont environ deux fois plus élevées que les exportations de carottes en 2021.

Tenant compte de l'interdépendance entre les différents acteurs de la filière et de l'intégration de la filière de la carotte dans le commerce international, l'introduction de plantes ou produits issus de NTG dans l'Union Européenne ou ailleurs pourrait avoir des impacts sur cette filière et les flux d'importation et d'exportation.

7.2.3 Descriptif de la filière du blé tendre en France

Il existe deux types de blé tendre : le blé hiver et le blé printemps. Dans le catalogue des **variétés autorisées** en France, consulté le 30/08/2023, 12 variétés de blé printemps sont inscrites dont la totalité est « de lignée ». La France compte 8 obtenteurs de blé printemps et 6 mainteneurs. Il existe 389 variétés de blé hiver dont 360 (93 %) sont déclarées « de lignée », 27 déclarées « hybrides simples » (7 %), 1 déclarée « de lignée mâle stérile » et 1 déclarée « de lignée restauratrice de fertilité ». La France compte 55 obtenteurs de blé hiver et 29 mainteneurs.

La **Figure 27** présente l'évolution du nombre cumulé de variétés de blé tendre printemps et hiver autorisées chaque année qui est en nette augmentation ces 10 dernières années (Les variétés radiées mais commercialisables ne sont pas prises en compte dans ce graphique).

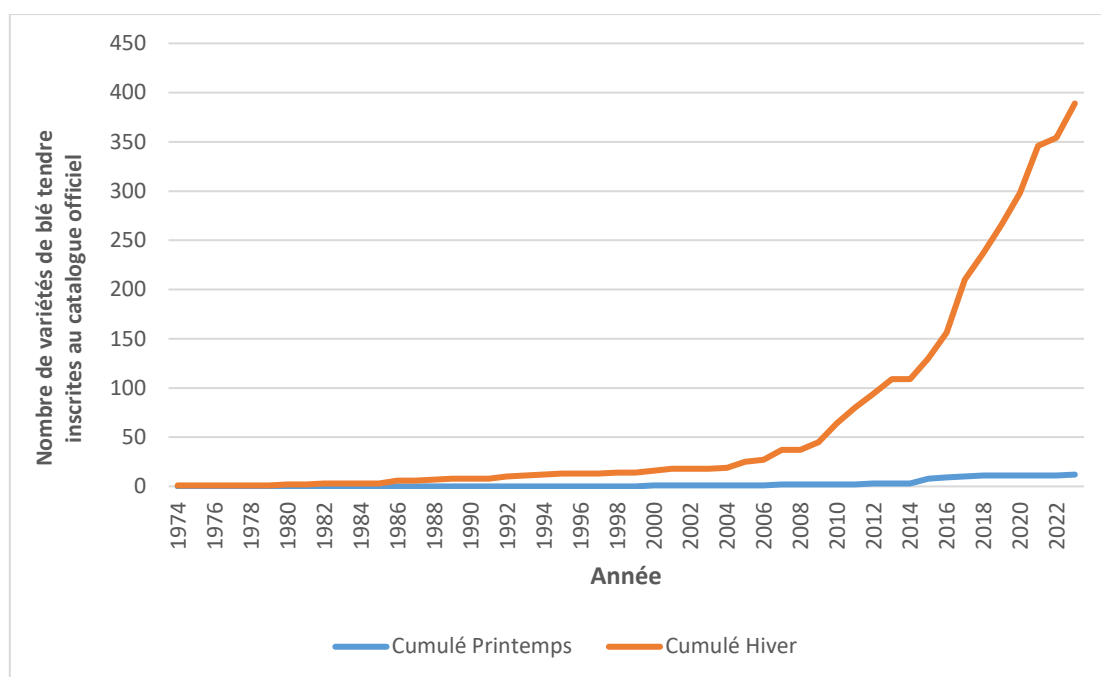


Figure 27. Évolution du nombre cumulé de variétés de blé tendre autorisées annuellement entre 1965 et 2022 (issu du catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France – GEVES)

D'après les chiffres de SEMAE de 2022, la France compterait bien moins d'obteneurs qu'indiqué précédemment : **21** sélectionneurs créent des variétés de céréales à paille et de protéagineux (desquelles le blé tendre fait partie)⁷⁹.

Il existe **89** producteurs de semences de ces espèces, **826** distributeurs et **5997** AMS en 2022.

La **production de semences de blé tendre** occupe **66 710** hectares en 2023 selon le site de SEMAE consulté le 27/11/2023 (**Figure 28**). Elle se concentre surtout dans le nord de la France.

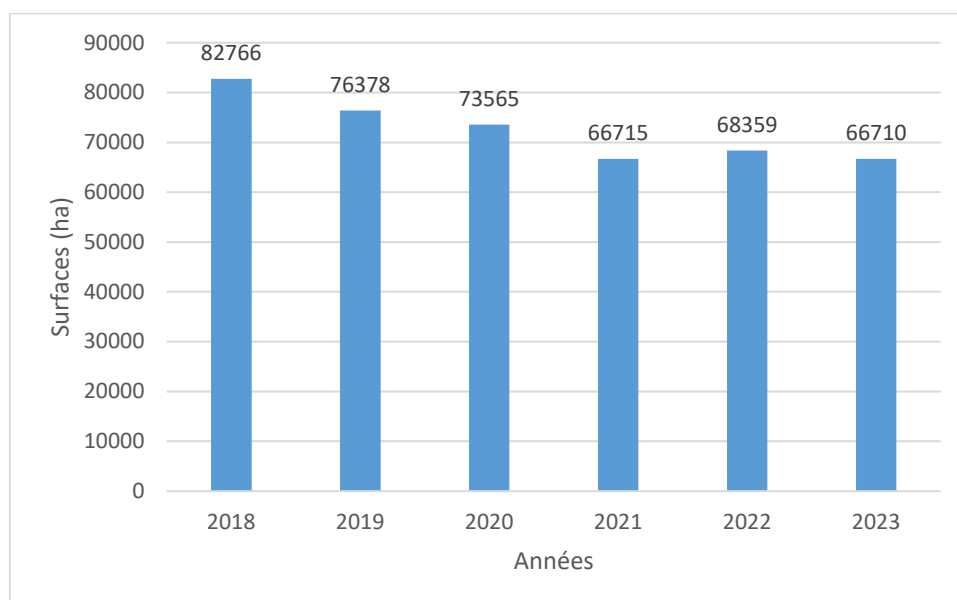


Figure 28. Surfaces agricoles destinées à la multiplication de semences de blé tendre en France (issu du site internet de SEMAE, consulté le 27/11/2023)

Afin d'**importer des semences de blé tendre**, les opérateurs doivent avoir une certification. Les semences d'espèces agricoles ne peuvent venir que de pays ayant obtenu une équivalence avec l'Union européenne (Décision du conseil 2003/17/EC concernant l'équivalence des inspections sur pied des cultures productrices de semences effectuées dans des pays tiers et l'équivalence des semences produites dans des pays tiers). Concernant les semences traitées avec des produits phytosanitaires, le produit de traitement doit être homologué en France. Pour pouvoir être commercialisées dans l'Union européenne, les semences ces variétés sont soumises à une certification « produit ». Cette certification est obligatoire et officielle. Elle est mise en place par les pouvoirs publics de chaque Etat (les emballages portent des étiquettes bleues)⁸⁰.

En France, on comptait 150 762 exploitations de **production de blé tendre** en 2020 d'après l'Agreste. Selon les chiffres de la SAA (Agreste), environ 5 millions d'hectares sont exploités en France entière en 2021⁸¹ pour produire du blé tendre. La surface dédiée à la production de blé tendre est légèrement décroissante depuis 2016 (**Figure 29**) et est quasi-exclusivement du blé tendre hiver.

⁷⁹ Cette différence de chiffre s'explique comme pour la tomate (cf. note de bas de page 60).

⁸⁰ Source : site internet de SEMAE

⁸¹ Sont étudiées les données du SAA allant de 2010 à 2021 car les données de l'année 2022 sont considérées comme provisoires par l'Agreste.

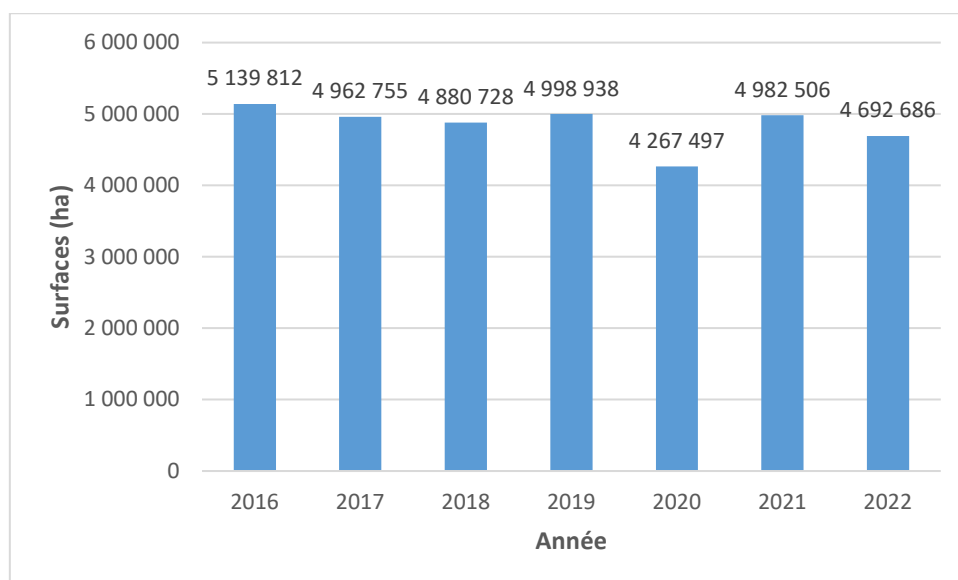


Figure 29. Surfaces de production de blé tendre en France entre 2016 et 2022 (issu de l'Agreste)

La France a produit, en 2022 (chiffres provisoires), près de 33,7 millions de tonnes de blé tendre (**Figure 30**) dont la quasi-totalité (99 %) est du blé tendre d'hiver (et épeautre)⁸².

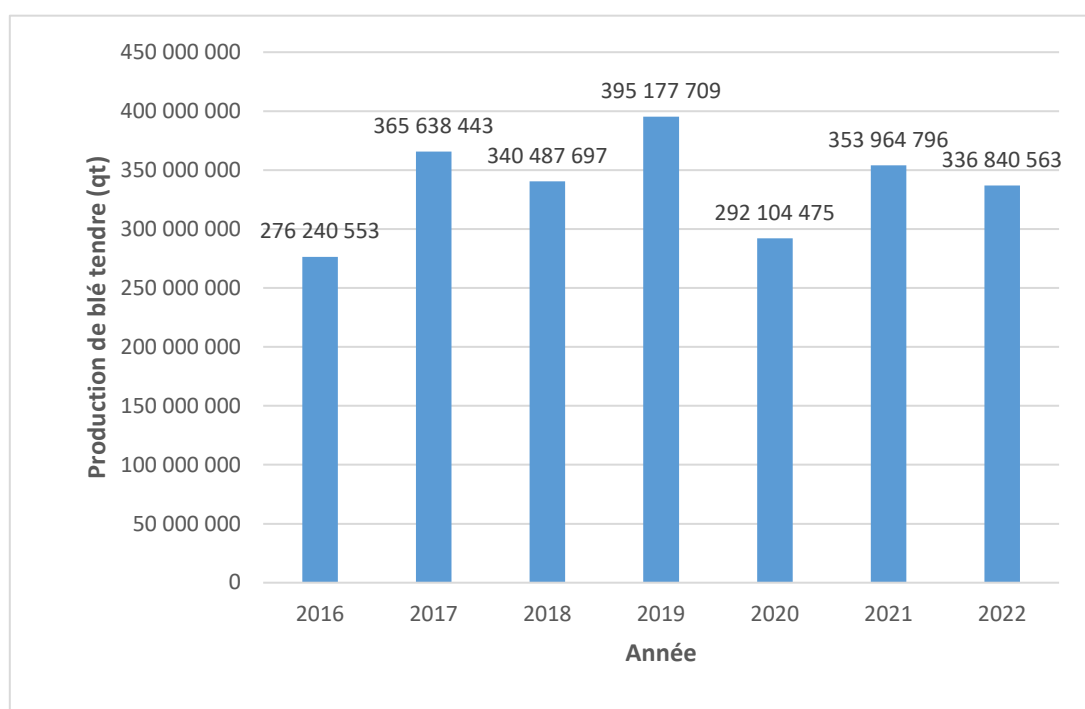


Figure 30. Évolution de la production de blé tendre en France entre 2016 et 2022 (issu de l'Agreste)

D'après la fiche filière du blé tendre de FranceAgriMer, parmi les 35,4 millions de tonnes (Mt) de blé tendre produites en 2021, 3,1 Mt sont stockées et consommées à la ferme, 16 Mt sont destinées au marché français et 16,9 Mt à **l'exportation**, soit 48 % de la production. 8,8

⁸² Source : Statistique Agricole Annuelle, Agreste

millions de tonnes ont été exportées vers les pays tiers⁸³, en particulier l'Algérie (29 % des exportations française d'après Businesscoot 2021⁸⁴) et la Chine⁸⁵. Le solde (import-export) pour le blé tendre est positif. D'après le bulletin de FranceAgrimer, le blé joue très favorablement dans la balance commerciale (**Figure 31**).

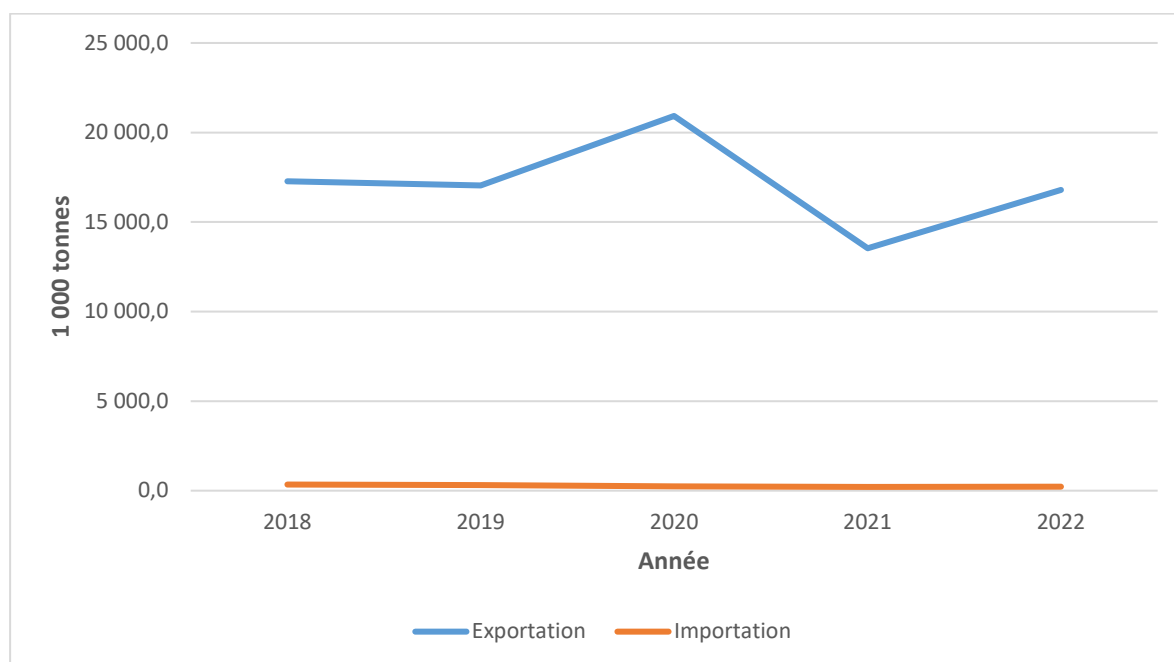


Figure 31. Balance commerciale française du blé tendre entre 2018 et 2022 (issu du bulletin de FranceAgrimer)

Une fois produit, le blé est collecté par des coopératives ou des négociants. La moitié de la production est vendue à des transformateurs intérieurs. Ces derniers transforment le blé tendre soit pour produire de l'alimentation animale dans 33 % des cas soit de l'alimentation humaine. La meunerie et l'amidonnerie/glutennerie, utilisent chacun un cinquième du blé utilisé par les transformateurs (20 % et 19 % respectivement). Plus d'un dixième (11 %) est utilisé pour fabriquer de l'alcool et moins d'un dixième (8 %) est utilisé par le secteur de la biscotterie/biscuiterie/pâtisserie industrielle (FranceAgriMer, **Figure 32**).

⁸³ Les pays tiers sont les pays situés hors de l'Union Européenne.

⁸⁴ Le marché du blé en France, Businesscoot, 20/04/2021

⁸⁵ D'après le site Perspective-agricole, la Chine est la deuxième destination des exports de blé français hors-UE après l'Algérie et la France est le troisième fournisseur de la Chine en blé tendre en 2021.

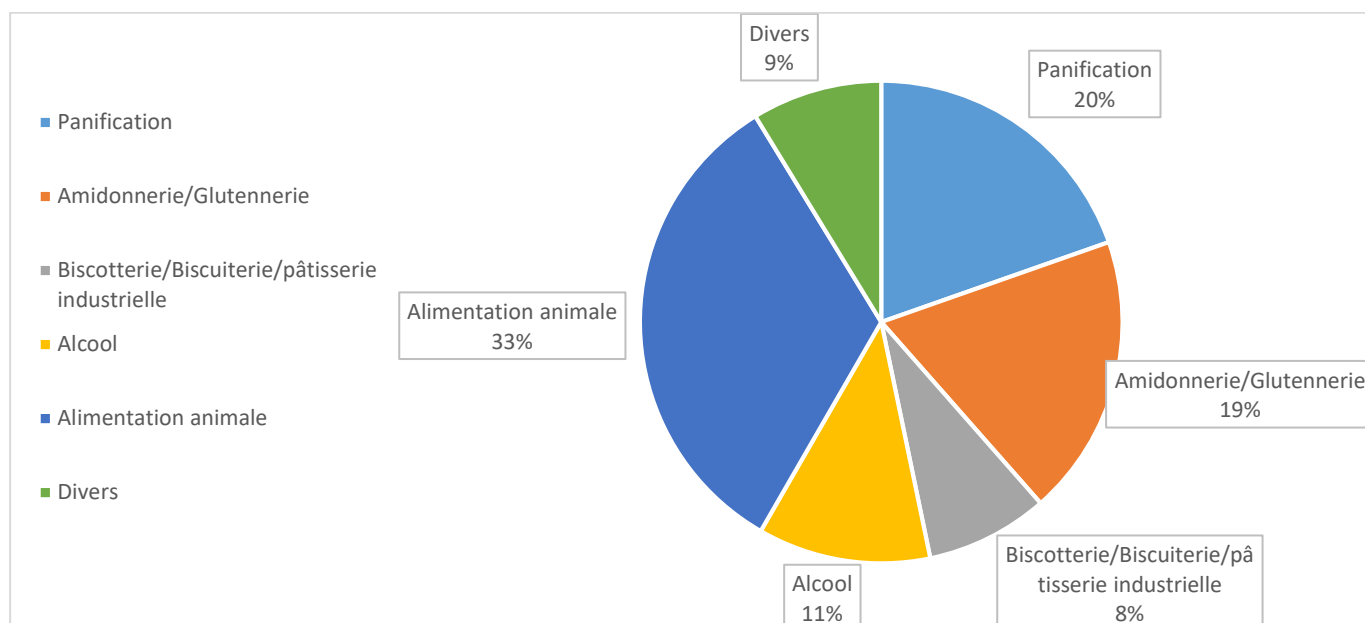


Figure 32. Utilisations de blé tendre en France en 2022 (issu de FranceAgriMer)

En 2022, selon l'étude statistique de l'association nationale de la meunerie française (ANMF), la meunerie française regroupait 395 moulins, appartenant à 337 entreprises. Elle employait environ 6 100 personnes. Elle utilise 5,1 millions de tonnes de blé et produit 3,96 millions de tonnes de farines avec 99% de blé français. 3,92 millions de tonnes de farine sont commercialisées en France en 2022 (la farine T65 de blé est la principale), dont 63% pour la panification. D'après l'ANMF, la production de farine et le nombre de moulins ont baissé entre 2015 et 2020 pour ré-augmenter légèrement les deux dernières années (sans toutefois retrouver son niveau de 2015) (**Figure 33**).

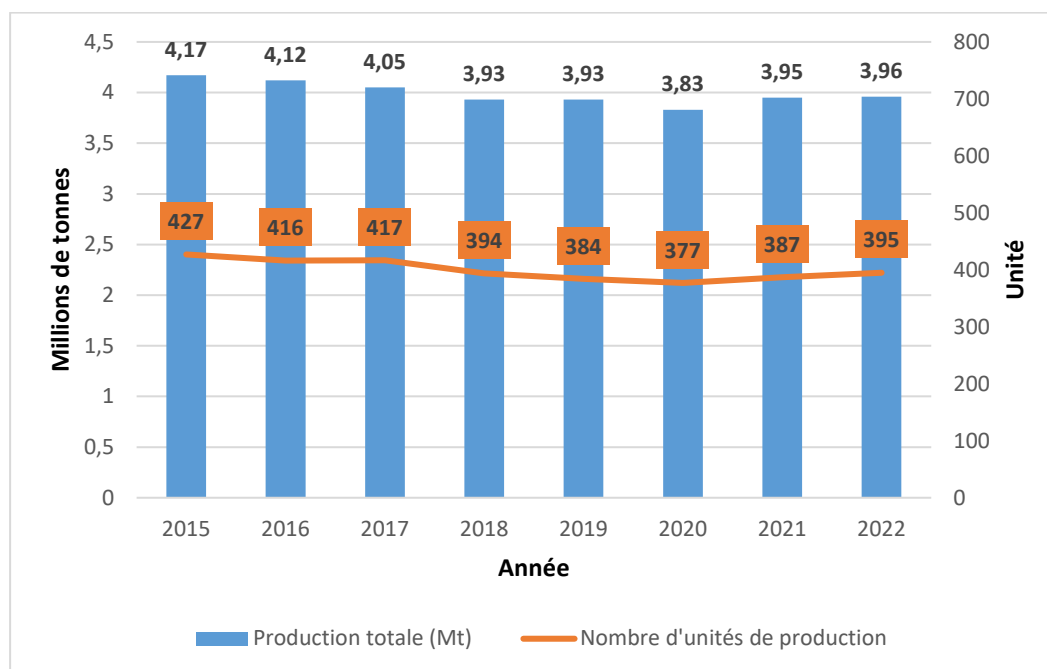


Figure 33. Production de farine et nombre de moulins en France de 2015 à 2022 (issu de l'ANMF)

La meunerie est composée d'une grande diversité d'entreprises et de moulins. La grande majorité des entreprises (77 %) et des moulins (71 %) écrase moins de 5 000 tonnes par an (**Tableau 7**).

Entreprises écrasant	Entreprises	% entreprises	Ecrasement en Mt	% écrasement
>150 000 t	6	2 %	2,79	55 %
>50 000t et <150 000t	15	4 %	1,27	25 %
>5 000 et < 50 000t	55	16 %	0,82	16 %
< 5 000t	261	77 %	0,22	4 %
Total	337	100 %	5,10	100 %

Tableau 7. Structure de marché de la meunerie française (données issues de l'ANMF)

D'après l'ANMF, la farine produite à base de blé tendre est essentiellement destinée à l'alimentation humaine, qui représente plus de 98 % des utilisations de la farine. Les boulangeries et la fabrication de pains représentent 58 % des utilisateurs de farines. D'après l'interprofession des céréales françaises, Intercéréales, il existait 35 000 boulangeries en 2021 en France qui employait environ 180 000 personnes. La boulangerie artisanale détiendrait ainsi 55 % de part de marché d'après l'interprofession. La boulangerie industrielle employait 50 000 salarié en 2021 et 48 000 en 2020.

Selon la fiche statistique 2022 de l'ANMF, l'Europe est la première destination des **exportations** de farines de blé (80%) en 2022, notamment l'Espagne (23%), l'Irlande (19%), la Belgique (11,5%) et le Royaume-Uni (7,9%). L'Allemagne représente seulement 4,3 % des exportations françaises mais 67 % de nos **importations**. Il est à noter que la France importe davantage de farine qu'elle n'en exporte et cela depuis 2018 (**Figure 34**).



Figure 34. Importations et exportations françaises de farine de blé tendre entre 2017 et 2022 (issu de l'ANMF)

Le fait que la France soit importatrice et exportatrice peut s'expliquer par le commerce intra-branché. Les farines importées et exportées peuvent avoir des qualités différentes ou des utilisations différentes. D'après le site internet de France Grandes Cultures, la différence principale serait due à l'emballage. La grande majorité des moulins de France produisent des sacs de 10 ou 25 kg à destination des industriels et des boulangers. Le marché du petit conditionnement destiné à la grande distribution, les sachets de 500 grammes ou de 1 kg exigent des lignes d'ensachage spécifique, plus longs et plus contraignants que les gros emballages. Les petits paquets sont fabriqués principalement en Allemagne où les coûts de production sont inférieurs, et dans une moindre mesure en Italie. Les stratégies commerciales d'évitement des douanes peuvent également expliquer ces échanges.

En termes de **consommation**, après les boulangeries, les industries alimentaires, comme les biscuiteries, sont les plus importants consommateurs de farine de blé avec 28 % de la farine produite qui est consommée par cette industrie. L'industrie de la biscuiterie représente 115 unités de production et emploie 12 133 salariés. Malgré le nombre d'unités de production, le secteur est oligopolistique⁸⁶ : seules 4 entreprises se répartissent 85 % de la production en France en 2018 d'après une étude de FranceAgrimer de 2019⁸⁷. En 2021, d'après Intercéréales, cette industrie a utilisé plus d'1 million de tonne de farine de blé tendre, pour produire 921 773 tonnes de biscuits et gâteaux dont 60 % sont vendues à la grande distribution française, et les 40 % restantes sont exportées.

Une faible part de la farine (5 %) est utilisée par les laboratoires de grandes et moyennes surfaces (GMS), autrement dit les ateliers de boulangerie et pâtisserie des grandes surfaces. La même part est utilisée pour des sachets de farine ménagère. Ce taux augmente pour atteindre 6 % en 2022. Étant donné le développement de la production ménagère de pain, ce taux pourrait augmenter à l'avenir.

Conclusion

En dépit d'une dynamique positive dans le développement variétal en France, les surfaces destinées à la multiplication de semences de blé tendre se réduisent, celles destinées à la production de blé tendre restent constantes. Cependant ceci n'affecte pas le solde commercial. La filière du blé tendre est très bien intégrée dans le commerce international et joue très favorablement dans le solde commercial. L'exportation de blé tendre est 79 fois plus importante que son importation.

Tenant compte de l'interdépendance entre les différents acteurs de la filière et de l'intégration de la filière du blé tendre dans le commerce international, l'introduction de plantes ou produits issus de NTG dans l'Union Européenne ou ailleurs pourrait avoir des impacts sur cette filière et sur la balance commerciale de la France

⁸⁶ Un marché dans lequel un petit nombre d'entreprises sont en concurrence pour un grand nombre d'acheteurs.

⁸⁷ Compétitivité des produits de seconde transformation de l'industrie agroalimentaire française.

7.2.4 Descriptif de la filière de la vigne en France

Toute semence ou tout plant appelé à être multiplié est inscrit au Catalogue National, les variétés de cuve sont classées permettant la vinification et la commercialisation du vin (site internet de l'Institut Français de la Vigne et du vin, IFV⁸⁸) et les clones agréés.

Dans le catalogue des **variétés autorisées** en France, consulté le 17/09/2023, 153 variétés de vignes sont inscrites dont 105 ont un obtenteur et 151 ont un mainteneur. La France compte 20 obtenteurs et 17 mainteneurs au plus. Parmi les 153 variétés, 41 (27 %) sont déclarées « clone », 1 est déclarée « hybride » (7 %) et 1 est déclarée « de lignée » (7 %)⁸⁹. La première variété a été inscrite en 1975 et la dernière en 2023. La moitié des inscriptions eurent lieu après 2010 et le quart après 2016.

La **Figure 35** présente l'évolution du nombre cumulé de variétés de vignes autorisées chaque année qui est en nette augmentation ces dix dernières années (les radiés mais commercialisables ne sont pas prises en compte dans ce graphique.).

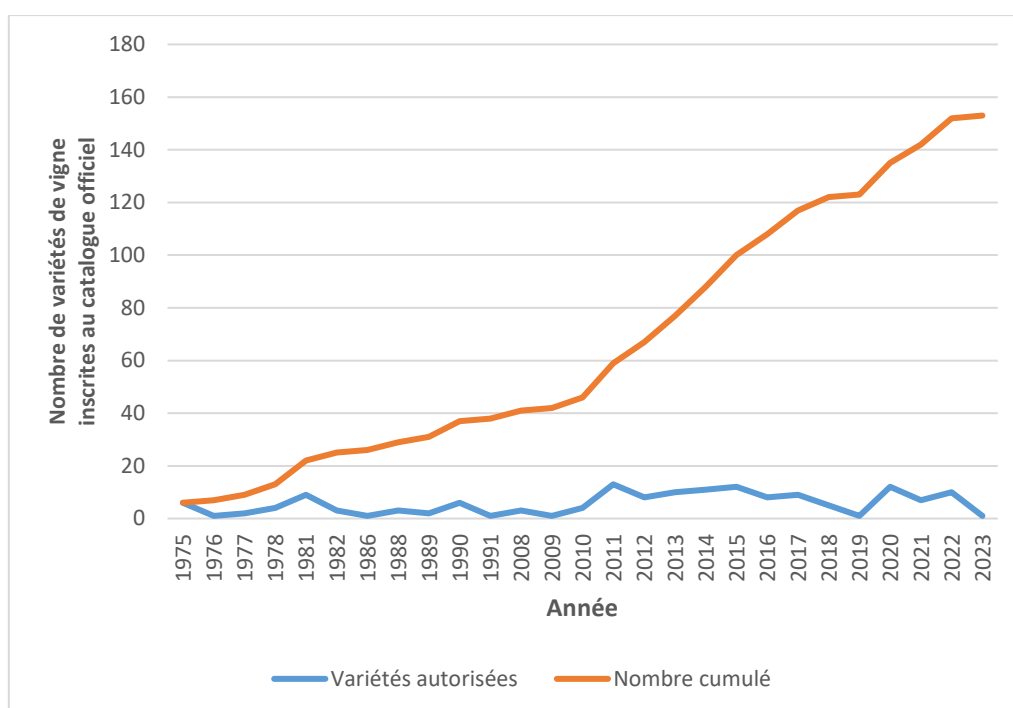


Figure 35. Évolution du nombre cumulé de variétés de vigne autorisées annuellement entre 1975 et 2022 (issu du catalogue officiel des espèces et variétés de plantes cultivées en France – GEVES)

Selon le site internet de l'IFV, la filière a organisé un processus pyramidal de multiplication passant par trois catégories de matériels : le matériel initial, le matériel de base et le matériel certifié. Le **matériel initial** est produit à partir de la tête de clone et permet l'installation de parcelles de pré-multiplication. Celles-ci vont permettre la production du **matériel de base** qui permet l'implantation de vignes-mères de greffons ou de porte-greffes chez des pépiniéristes ou des vignerons multiplicateurs. En découle alors la production massive de **matériel certifié** (greffons et porte-greffes) utilisés par les viticulteurs. Ces matériels sont commercialisés avec une étiquette bleue. Pour les matériels non issus de ce processus de sélection, la commercialisation se fait en catégorie « matériel standard » avec des étiquettes jaunes (site

⁸⁸ <https://www.vignevin.com/article/histoire-dun-plant-de-vigne-de-linitial-au-certifie/> consulté le 06/12/2023

⁸⁹ Le pourcentage restant correspond aux variétés de vignes déclarées « inconnues ».

internet du Geves⁹⁰). Concernant la **production**, le nombre de professionnels inscrits au contrôle des bois et plants de vigne s'élève à 794 en 2022 (**Figure 36**). Ce nombre a diminué de 3,6 % en un an et de 11,2 % en 3 ans (soit 100 professionnels en moins).

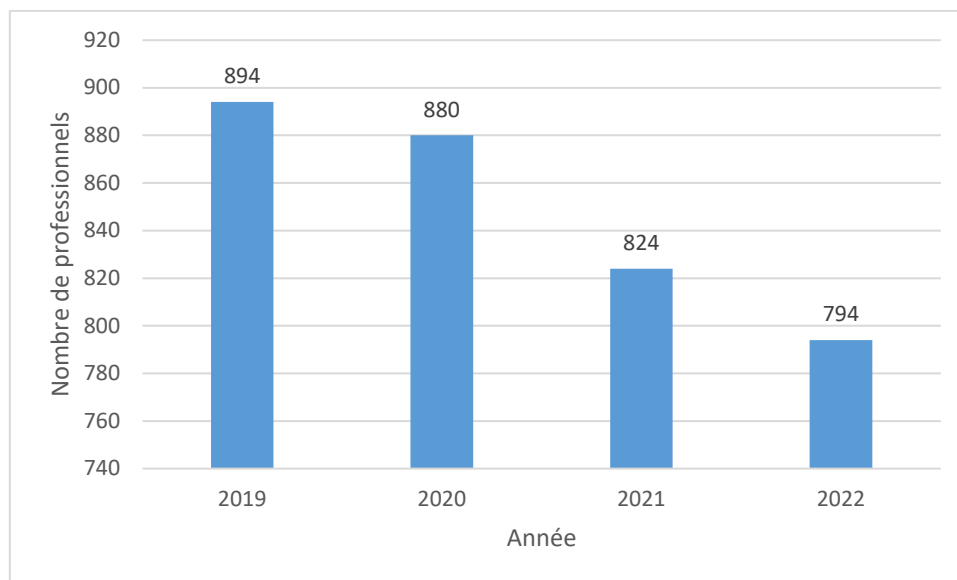


Figure 36. Nombre de professionnels inscrits au contrôle des bois et plants de vigne entre 2019 et 2022 en France (issu de FranceAgrimer)

D'après FranceAgrimer, les 794 professionnels de la vigne sont composés de 433 producteurs de plants (contre 523 en 2017 soit une baisse de 17 % en 6 ans) et de 219 négociants (un nombre stable depuis 6 ans).

Les producteurs de plants sont situés près des grands bassins de production de vin. Près du tiers des producteurs de plants se situent dans le Sud-Est (Paca et Corse) et près d'un quart dans le Sud-Ouest (Nouvelle Aquitaine) de la France.

Le parc de vignes-mères compte 3 981 hectares dont 60 % du parc (2 356 ha) est composé de vignes-mères de porte-greffes et 40 % (1 625 ha,) est composé de vignes-mères de greffons (FranceAgrimer, chiffres clefs de la filière). Depuis 2018, la surface (ha) en vignes-mères de porte-greffe et en vignes-mères de greffons n'a fait qu'augmenter avant de diminuer en 2022 (**Figure 37**, **Figure 38**).

⁹⁰ <https://www.geves.fr/expertises-varietes-semences/vignes/commercialisation-semences-plants/>, consulté le 21/11/2023

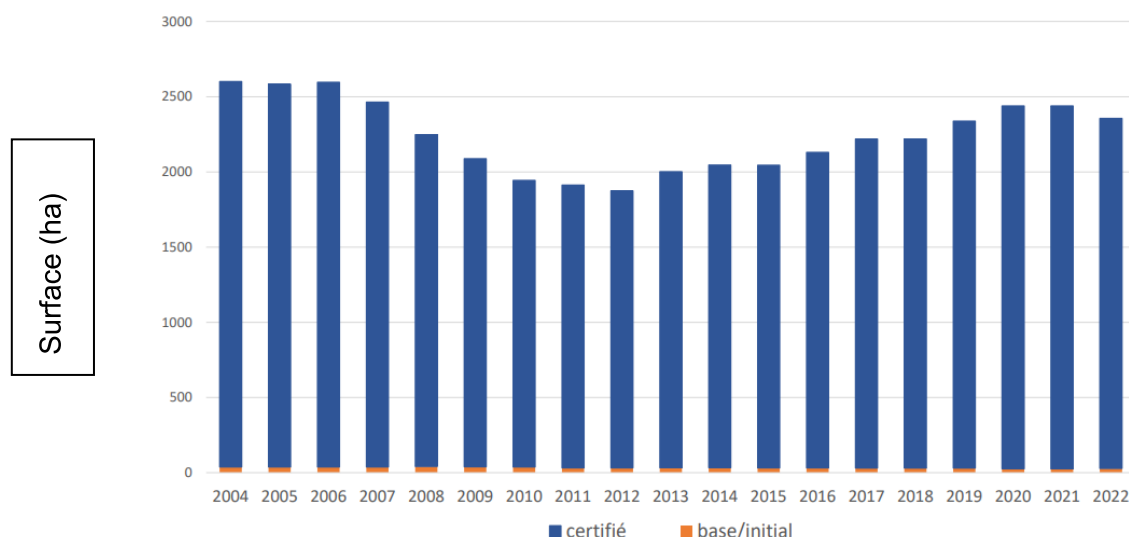


Figure 37. Évolution de la superficie (ha) en vignes-mères de porte-greffe en France (issu de FranceAgrimer, les chiffres clefs de la filière de la pépinière viticole 2022)

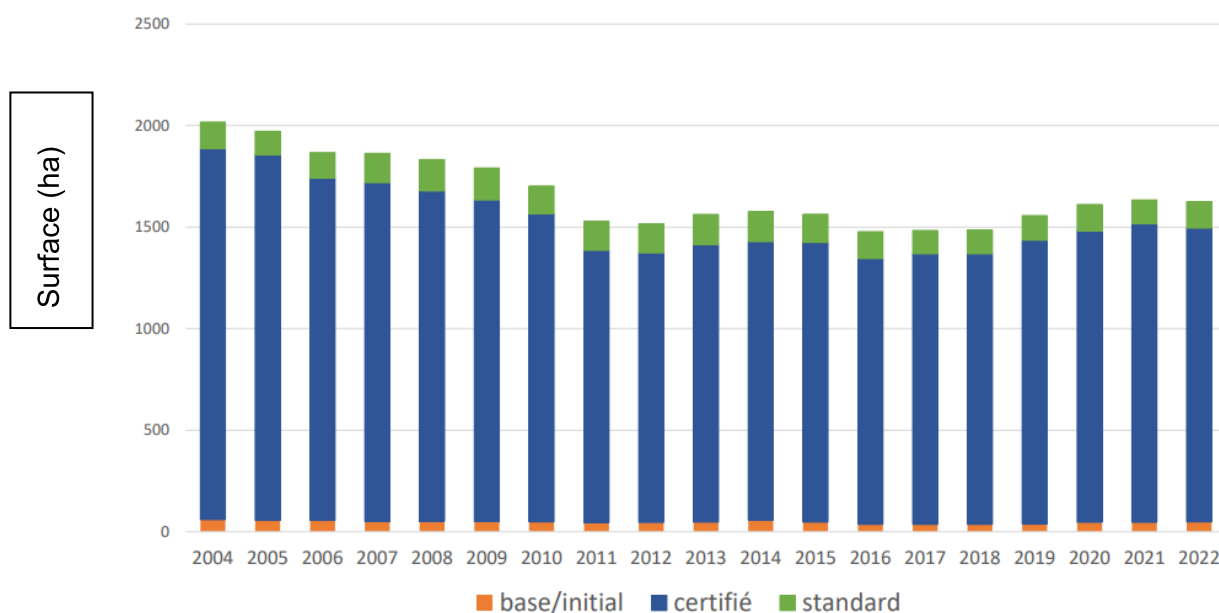


Figure 38. Évolution de la superficie (ha) en vignes-mères de greffons (issu de FranceAgrimer, les chiffres clefs de la filière de la pépinière viticole 2022)

D'après FranceAgrimer, le parc vignes-mères se rajeunit. Plus de la moitié des parcs de vignes-mères de greffons (VMG) et de porte-greffes (VMPG) a moins de 15 ans. Les surfaces de production de VMG et VMPG sont majoritairement situées dans le sud de la France : 32 % en PACA et 24 % en Occitanie. Le PACA, produit à lui seul 42 % des VMPG. Cependant, la Nouvelle-Aquitaine est la région où est produit le plus de VMG (26 %).

Malgré la baisse du nombre de professionnels et la baisse des superficies dédiées à la **production de bois⁹¹ et de plants de vigne**, le nombre de plants mis en œuvre au total a augmenté, passant de 220 millions en 2021 à 235 millions en 2022 d'après FranceAgriMer.

⁹¹ Les sarments sont vendus pour les barbecues (ils procureraient une saveur différente).

Une partie de la production de plants de vigne est **exportée**. Les trois principaux destinataires sont l'Italie, le Mexique et l'Espagne et ceux des exportations de boutures de plants de vignes sont l'Allemagne, l'Italie et le Canada. Le total des exportations de plants représente 20,8 millions d'euros en 2022 et celui de boutures s'élève à 4,8 millions d'euros. Selon FranceAgriMer, ces valeurs ont diminué entre 2020 et 2021. Les importations sont (au moins deux fois) plus faibles. L'Italie représente 87 % des importations de plants de vigne et 8 % des boutures et l'Espagne, bien que représentant seulement 3 % des importations de plants, représente 68 % des importations de boutures en France en 2022.

Après cette étape vient celle de la **production de raisins**.

D'après l'Agreste, la France comptait 70 266 exploitations de production de raisins en 2020, 795 426 hectares sont exploités en France en 2021⁹² dont 99 % sont destinées à la production de raisins de cuve (destinée à la production de vin, de moût et de jus de raisin). Les 1% restant étant destinés à la production de raisins de table. La surface de production de raisins a augmenté jusqu'en 2020 avant de diminuer (**Figure 39**).

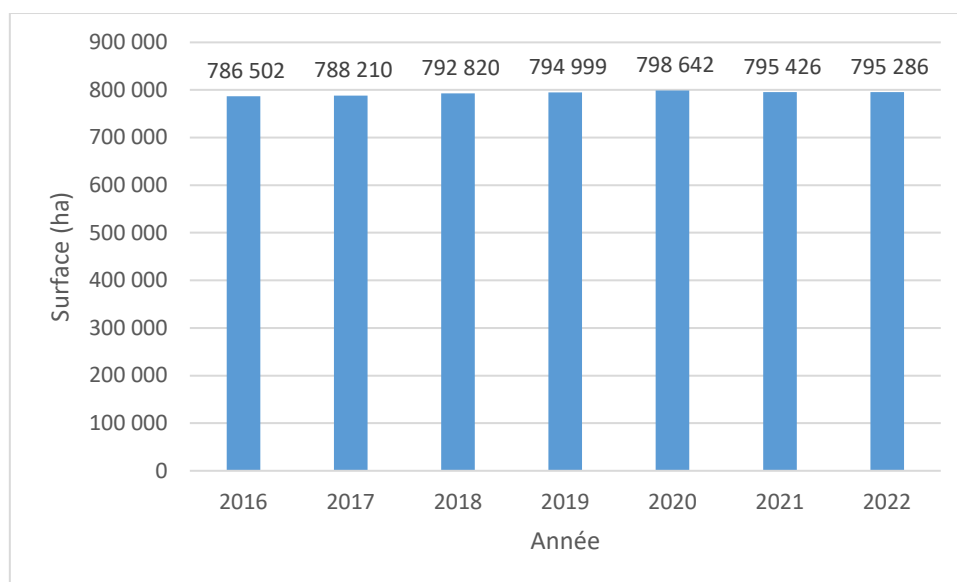


Figure 39. Surfaces de production de raisins en France entre 2016 et 2022 (issu de l'Agreste)

D'après l'Agreste, la France produit entre 5 millions (pour les plus faibles récoltes) et 6 millions (pour les meilleures) de tonnes de raisins (**Figure 40**) dont la quasi-totalité (99 %) du raisin à cuve.

⁹² Les chiffres de 2022 sont provisoires.

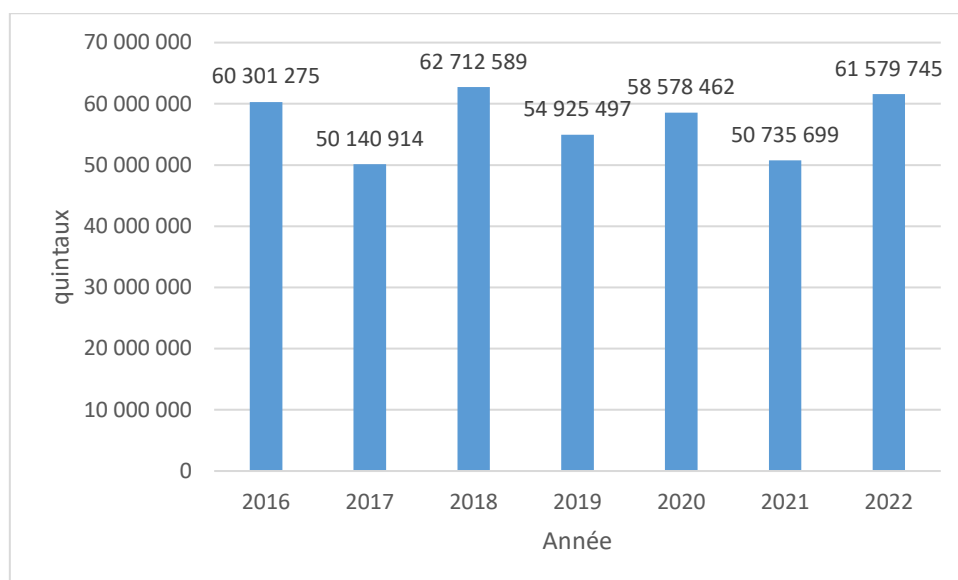


Figure 40. Évolution de la production de raisins en France entre 2016 et 2022 (issu de l'Agreste)

Avec une telle production, la France est le deuxième producteur européen de raisin derrière l'Italie en 2022 (Source : Eurostat). Quant aux exportations et importations, les seuls chiffres disponibles concernent le raisin de table. L'absence d'information concernant le raisin de cuve peut s'expliquer par la particularité du vin et son cahier des charges qui incorpore des mentions géographiques⁹³. Ainsi, concernant le raisin de table, les exportations et les importations de raisins de table s'élèvent respectivement à 114 510 quintaux et 1 342 990 quintaux en 2021.

Concernant **la transformation**, le raisin à cuve sert à produire essentiellement du vin ou du moût. La production de jus de raisin est alimentée par les excédents de la production viticole. La production de vin AOP représente 43 % de la production viticole en 2022, celle de vin IGP 28 % et celle de vin apte à la production de cognac 22 % (**Tableau 8**). D'après la fiche « filière du vin » de FranceAgriMer, les producteurs de vin sont organisés en coopératives (570 caves coopératives pour plus de 44 % des volumes vinifiés en France hors Cognac) et en caves particulières.

Les négociants (700 maisons de négoce en France⁹⁴) achètent le raisin, le vin en vrac ou le vin en bouteille, et vinifient eux même, entièrement ou partiellement, les raisins achetés ou produits sur leurs propres domaines.

L'ensemble de la filière est ainsi regroupé autour de 24 interprofessions regroupant les indications géographiques (IG) maillant l'ensemble des vignobles, ou au niveau national avec une interprofession des vins sans indication géographique. Les actions de promotion de leurs vins, de suivi des marchés ou encore des activités de recherche et développement sont financées par interprofessions.

⁹³ Site de l'Institut National de l'Origine et de la qualité ([Cahier des charges \(inao.gouv.fr\)](https://cahierdescharges.inao.gouv.fr/)), consulté le 25/10/2023.

⁹⁴ Fiche filière du vin de FranceAgriMer, janvier 2022

Catégorie de vins	2022	2021	Moyenne 2017-2021	2022/2021	2022/ Moyenne 2017-2021
	millier d'hectolitres			%	
Vins AOP	19 581	15 976	18 921	23	3
Vins pour eaux-de-vie	10 281	9 533	8 951	8	15
Vins IGP	12 591	10 190	11 792	24	7
Autres vins (dont vins sans IG)	3 377	2 142	3 012	58	12
Total vins*	45 830	37 841	42 672	21	7

Tableau 8. Production viticole française en 2021 et 2022 en France (issu de l'Agreste)

Concernant la production AB, celle-ci représente 17 % de la production totale de vin et 21 % des AOP en 2020.

D'après la fiche de FranceAgriMer, les **exportations** françaises de vin représentent 14,6 millions d'hectolitres pour 11,1 milliards d'euros en 2021. La France est le troisième pays exportateur mondial en volume mais le premier exportateur de vin en valeur. Ceci s'explique par la haute qualité des vins français. En 2021, les vins AOP tranquilles et le Champagne contribuent respectivement à hauteur de 49 % et 32 % de la valeur des exportations française. Les Etats-Unis, le Royaume-Uni et la Chine sont les principaux destinataires des exportations de vins français. Les exportations sont légèrement en baisse ces deux dernières années et le prix des vins d'Appellation, avec ou sans IG, sont également légèrement en baisse.

Le commerce du vin joue favorablement dans la balance commerciale (le solde est positif) avec des exportations deux fois plus élevées que les importations (**Figure 41**).

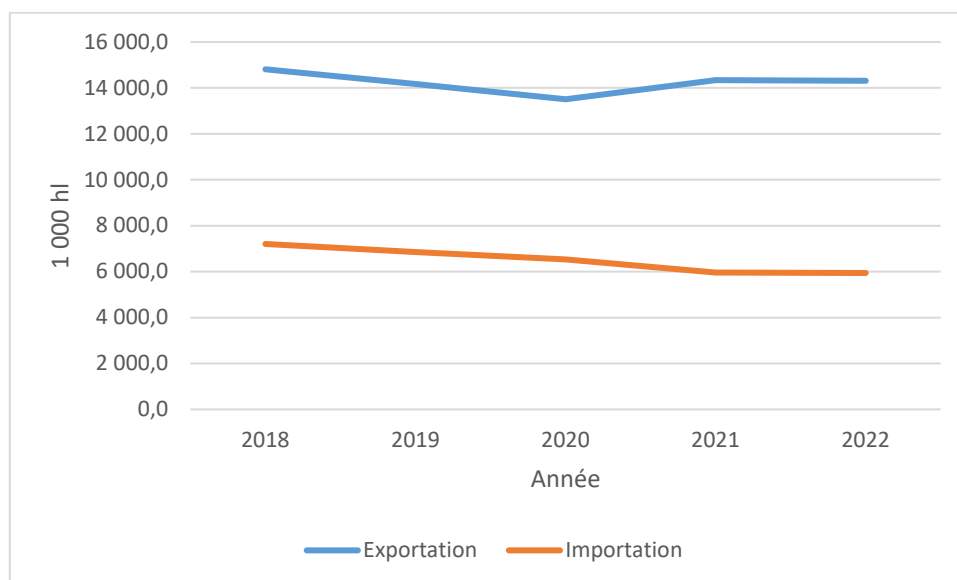


Figure 41. Balance commerciale française du vin entre 2018 et 2022 (issu du bulletin de FranceAgriMer)

Il est à noter que l'offre française perd des parts de marché sur les vins de moins haute gamme. La France importe majoritairement des vins en vrac et sans indication géographique afin de couvrir une demande en vin d'entrée de gamme sur son propre marché.

Concernant **la distribution**, seuls les raisins de tables ou les produits issus de la transformation de raisins de cuves (vin, jus de raisin, moûts, vinaigre balsamique) sont distribués. Concernant le vin, les caves vendent leurs productions aux consommateurs finaux soit directement soit indirectement par l'intermédiaire de distributeurs. Concernant les raisins de tables ou les jus de raisins, ces derniers sont vendus par l'intermédiaire des grossistes ou les détaillants.

Conclusion

Le développement variétal dans la filière de la vigne a une dynamique positive. Les surfaces destinées à la multiplication de plants de raisins ainsi que celles destinées à la production de raisin sont restées constantes ces dernières années. La production, quant à elle, varie en fonction des conditions météorologiques et des maladies. Ces variations reposent principalement sur le raisin de cuve qui représente 99 % des raisins produits en France. Le raisin de table ne représente que 1% du raisin produit en France avec 45 726 tonnes produit en 2022.

Seuls les acteurs en aval de la filière viti-vinicole, transformateurs et distributeurs, sont très intégrés au commerce international. Les importations de raisins de table (124 000 tonnes) sont près de deux fois et demi plus importantes que la production française. En revanche, le raisin de cuve n'est pas intégré dans le commerce international étant donné le cahier des charges des vins. La production de vin est, elle, très bien intégrée dans le commerce international avec des exportations qui sont deux fois plus élevée que les importations.

Tenant compte des spécificités de la filière viti-vinicole dans le commerce international, l'introduction de plants ou produits issus de NTG dans l'Union Européenne ou ailleurs pourrait avoir des impacts non seulement sur la filière « raisin de table » qui est dépendante des importations mais également sur la filière « raisin de cuve ». Cette dernière pourrait être intéressée par des variétés de plants issus de NTG ayant une résistance accrue aux pesticides et à la sécheresse. Une modification des cahiers des charges devrait alors s'imposer. Cependant l'utilisation de tels plants pourrait nuire à l'image de qualité du vin français. L'introduction des plants ou produits NTG pourrait donc impacter, à travers la filière viti-vinicole, la balance commerciale de la France.

7.2.5 Conclusion concernant le descriptif des filières en France

Le descriptif a permis d'identifier différents types d'acteurs et de percevoir les enjeux pour la filière d'une introduction de NTG. Cependant, étant donnée l'absence de plantes issues de NTG ou de leurs produits dérivés en France, aucune analyse d'impacts n'a pu être menée.

7.2.5.1 Développement variétal et production

La création variétale est un secteur dynamique pour les quatre filières, bien qu'elle le soit dans une moindre mesure pour la filière de la carotte. Ce dynamisme ne se traduit pas toujours par un dynamisme dans la production. En effet, au cours de ces dernières années, la production

de tomates tend à diminuer, les productions de blé tendre n'évoluent pas, celle du raisin fluctue sans qu'une tendance se dégage, et celle de la carotte, filière où la création variétale est la plus faible, augmente. Ces différentes évolutions sont à mettre en lien avec les choix stratégiques des producteurs (le choix de la haute qualité pour la tomate), les conditions météorologiques, les prix, les maladies (vignes).

7.2.5.2 Commerce international

Les quatre filières ne sont pas dépendantes du commerce international de manière égale.

Les filières de la tomate et de la carotte dépendent des importations pour répondre à la demande. Chacune importe deux fois plus qu'elle n'exporte. Or, la filière de la carotte importe presque exclusivement depuis l'Union Européenne alors que la filière de la tomate dépend majoritairement de pays hors de l'Union-Européenne. Le Maroc représente à lui seul 66 % des volumes de tomates importés en France.

La filière viticole est différemment intégrée au commerce international selon que le raisin soit de table ou de cuve. Les importations de raisin de tables sont importantes alors que celles de raisins de cuve sont inexistantes (selon les différentes institutions comptabilisant les échanges). La filière vinicole est très intégrée au commerce international. Contrairement aux deux premières filières ci-dessus, cette filière exporte plus qu'elle n'importe et les vins importés proviennent en premier lieu de l'Italie, membre de l'Union Européenne.

La filière du blé tendre est très bien intégrée dans l'échange international et joue très favorablement dans le solde commercial. L'exportation est 79 fois plus importante que l'importation de blé tendre.

7.2.5.3 Perspective pour les filières dans le cas d'une introduction de NTG

Etant donné les spécificités de chaque filière, il est probable qu'une introduction de plantes ou produits issus de NTG dans l'Union Européenne ne les affecte pas de la même manière. Les effets pourraient être non négligeables pour les filières très intégrées dans le commerce international. Les filières dépendantes des importations comme celles de la tomate ou de la carotte pourraient être incitées à utiliser des variétés issues de NTG pour gagner en compétitivité. Quant à la filière du blé tendre, l'introduction de plantes ou produits issus de NTG pourrait lui permettre de maintenir ses parts de marché. La filière « raisin de cuve » pourrait être tentée pour les mêmes raisons mais cela nécessitera un changement des cahiers des charges et pourrait impacter l'image de qualité du vin. Enfin, les filières très dépendantes des pays hors UE seront plus ou moins impactées selon la réglementation des plantes issues de NTG.

7.3 Méthode d'analyse des enjeux socio-économiques associés aux plantes issues des NTG

Pour l'analyse des enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus des NTG, une revue systématique de la littérature a été réalisée. Les enjeux socio-économiques sont analysés à travers les thématiques suivantes :

- L'offre de plantes et produits obtenus au moyen de NTG en lien avec les dimensions juridiques des droits de propriété intellectuelle, les brevets et l'octroi des licences
- Dynamique d'adoption des NTG et impacts en amont des filières
- Commerce, concurrence et impacts internationaux
- Coexistence, coûts de ségrégation, relations contractuelles et segmentation du marché
- Les consommateurs face aux NTG
- Choix de régulation
- Identification des positionnements des acteurs et controverses autour des NTG
- Gouvernance des controverses

En plus des controverses scientifiques sur les impacts potentiels des plantes et produits issus de NTG, les deux dernières thématiques permettent de comprendre les points de divergence des différents types d'acteurs concernés par les NTG et l'impact de la gouvernance de ces controverses (c'est-à-dire la prise en compte politique des visions différentes et des débats sur le sujet) sur les positionnements des acteurs.

Pour chacune de ces thématiques, une première recherche bibliographique a été menée pour analyser les enjeux socio-économiques en interrogeant les bases de données Scopus et CAB Abstracts à partir de mots-clés définis pour les différentes thématiques identifiées. Les éléments relatifs à la structure PICO utilisée dans le cadre de cette revue systématique sont présentés dans l'annexe 9 du rapport.

L'interrogation des 2 bases de données bibliographiques a permis d'identifier 96 références retenues après tri sur titre et résumé et tri sur texte intégral⁹⁵. Notons ici que cette recherche a été effectuée aussi bien sur articles originaux que sur revues et méta-analyses sur les enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus de NTG. Seuls les articles en anglais publiés dans des revues à comité de lecture sont retenus dans l'analyse.

La thématique concernant l'« offre des NTG en lien avec les dimensions juridiques des droits de propriété intellectuelle, les brevets et l'octroi de licences » a été analysée à travers une audition d'experts externes au GT. En ce sens, Monsieur Fabien Girard (Maître de conférences, droit privé à l'Université Grenoble Alpes, Centre de Recherches Juridiques, membre junior de l'IUF) et Monsieur Stéphane Lemarié (Directeur de recherche à l'INRAE, Laboratoire d'Économie Appliquée de Grenoble) ont été auditionnés le 24 janvier 2023. Un questionnaire d'audition avec les principales questions du GT a été transmis aux experts en amont de l'audition (voir Annexe 10). Des éléments d'information issus de l'audition sont également utilisés dans le traitement de la thématique concernant la « dynamique d'adoption des NTG et impacts en amont des filières »⁹⁶.

Des auditions de parties prenantes ont été également réalisées afin d'apporter des éléments de compréhension sur des enjeux socio-économiques et les positionnements des différents types d'acteurs potentiellement concernés par les plantes et produits obtenus au moyen des NTG. Entre juin et juillet 2023, 9 parties prenantes siégeant au comité dialogue « biotechnologies » de l'Anses ont été auditionnées :

- Fédération Nationale des Syndicats d'Exploitants Agricoles (FNSEA)
- France Nature Environnement (FNE)
- Fédération du Commerce et de Distribution (FCD)
- Syndicat des entreprises bio agroalimentaires (Synabio)
- Confédération Paysanne

⁹⁵ Voir Annexe 9 pour la liste des mots clés utilisés pour la recherche bibliographique et le processus de sélection des articles.

⁹⁶ Voir les annexes 10 et 11 pour le questionnaire et le compte-rendu de l'audition.

- Groupement national interprofessionnel des semences et plants (Semae)
- Fédération Nationale d'Agriculture Biologique (FNAB)
- Association Nationale des Industries Alimentaires (ANIA)
- Conseil National des Associations Familiales Laïques (CNAFAL)

Parmi les parties prenantes initialement sollicitées, UFC Que Choisir n'a pas répondu à la sollicitation du GT et a été remplacée par le CNAFAL (Conseil National des Associations Familiales Laïques) en tant que représentant des consommateurs. L'audition des parties prenantes ne vise pas l'exhaustivité en termes d'acteurs potentiellement concernés par les plantes et produits issus de NTG. Cependant, elles ont été choisies par le GT de manière à avoir une bonne représentativité de ces acteurs.

Un questionnaire d'audition a été envoyé aux personnes auditionnées au moins une semaine en amont de l'audition⁹⁷. Les informations issues des auditions ont été utilisées pour étayer certains points soulevés dans l'analyse des controverses réalisée sur la base de la littérature scientifique (cf. section 7.4.2.7). Les verbatim des auditions ainsi qu'un tableau résumant les principaux points de vue de parties prenantes (cf. section 7.4.2.7 ; Tableau 10) ont été validés par les personnes auditionnées. Pour plus de détails, les verbatim des auditions sont joints au rapport d'expertise⁹⁸. Une deuxième recherche bibliographique a été réalisée afin de produire une analyse critique des résultats de la littérature sur les enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus des NTG. Cette analyse critique est basée sur la littérature sur les plantes issues de transgénèse. La recherche bibliographique a été réalisée également sur Scopus et CAB Abstracts tenant compte des thématiques dans les deux registres identifiés par le GT en remplaçant les mots-clés concernant les NTG par des mots-clés concernant les OGM (cf. annexe 9). Compte tenu de la littérature abondante sur les plantes issues de transgénèse et le délai de traitement de l'expertise, seules des méta-analyses et des revues de littérature sont retenues. Un total de 18 méta-analyses et des revues de littérature ont été identifiées. Ces travaux doivent cependant être considérés avec prudence, tant à cause de certaines limites méthodologiques (la plupart des méta-analyses publiées ne suivent pas les procédures aujourd'hui recommandées, en particulier en matière de transparence pour la sélection des articles retenus ; les études synthétisées reposent généralement sur des démarches et données très hétérogènes...), que parce que la plupart de ces études reposent sur des données collectées au début des années 2000, et ne permettent donc pas de savoir si ces conclusions seraient confirmées sur le long terme. Compte tenu de ces limites, l'analyse de ces publications est mise en annexe du rapport (voir Annexe 13).

7.4 Enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus des NTG

Documenter et analyser les enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits obtenus au moyen de NTG est un préalable nécessaire pour mieux appréhender les impacts de ces technologies sur les filières. **Cette partie vise à faire état des enjeux socio-économiques liés aux plantes et produits issus des NTG pour les différents acteurs**

⁹⁷ Le questionnaire des auditions est présenté en Annexe 12

⁹⁸ Les verbatim des auditions sont accessibles en ligne à partir du lien en Annexe 13.

concernés, sans aller jusqu'à une analyse et une évaluation quantitative des impacts associés (qui sortent du périmètre de la saisine).

7.4.1 Mécanismes socio-économiques en jeu concernant les NTG

De façon générale, la littérature analysée souligne que les impacts économiques et sociaux de l'usage des NTG sur les filières dépendront tout d'abord **des choix de régulation** qui seront faits au niveau européen. Ceux-ci, en affectant les arbitrages économiques des différents types d'acteurs du fait des contraintes réglementaires impliquant des coûts supplémentaires (y compris en termes de temps et de réactivité), influenceront directement sur les incitations à développer et adopter ces techniques. Seront ainsi déterminantes (i) les procédures d'évaluation des risques et les modalités par lesquelles seront régulées les autorisations de mises sur le marché des semences obtenues au moyen de NTG (qui joueront sur les coûts de R&D), et (ii) les modalités d'identification (détection et étiquetage) des produits issus de variétés de plantes obtenues au moyen de NTG sur les marchés, et celles de leur coexistence avec les produits issus de variétés non obtenues au moyen de NTG (qui joueront sur les coûts de ségrégation⁹⁹, de contrôle et de préservation de l'identité des produits). En outre, le degré d'harmonisation et de synchronisation des évolutions réglementaires entre les pays pourront influencer sur les choix des acteurs et avoir des effets importants sur la place des plantes et produits obtenus au moyen de NTG dans le commerce international.

Les impacts économiques et sociaux des plantes et produits obtenus au moyen de NTG dépendront aussi de la **nature des caractères** faisant l'objet d'innovations. En s'appuyant sur la littérature, on peut distinguer les innovations selon les objectifs visés par les acteurs qui les développent (objectifs qui peuvent se superposer) :

- Des innovations variétales visant à accroître **l'efficacité et/ou l'efficience de la production agricole et agro-industrielle**. L'objectif principal est alors de réduire les coûts de production unitaire et, sur une même gamme de produit, chercher à être plus prix-compétitif, à travers, par exemple, des caractères permettant une augmentation des rendements, une résistance à certains herbicides (Wan et al. 2021), une amélioration de la qualité sanitaire des produits (ex : réduction des mycotoxines) ou encore des caractères améliorant la capacité d'extraction de substances issues de la matière première agricole pour des finalités industrielles (ex : carotène comme colorant naturel). On peut supposer que ce sont les intérêts économiques des producteurs et des niveaux amont des filières qui vont être déterminants dans le développement et l'adoption de ces innovations pour cet objectif d'efficacité et/ou d'efficience
- Des innovations variétales qui s'inscrivent dans une **stratégie de différenciation et diversification des produits** de la part des entreprises de la filière. La mise sur le marché de variétés avec de nouvelles propriétés (ex : produits sans allergènes, qualités sensorielles et nutritionnelles différentes, etc.) peut répondre à des besoins ou des attentes, exprimés ou plus latents, de certains consommateurs. Le succès de ces innovations dépendra directement de l'acceptabilité et de la disposition des consommateurs à payer pour ces caractéristiques distinctives (Bearth et al. 2022) mais aussi des conditions de commercialisation des nouvelles variétés (taille des

⁹⁹ Les coûts de ségrégation désignent l'ensemble des investissements et des dépenses pour le nettoyage des équipement et infrastructures pour assurer un produit sans NTG.

marchés concernés, degré d'acceptabilité des NTG, taux de marge des acteurs des filières etc.). Si ces innovations cherchent à améliorer la compétitivité hors-prix des professionnels, les coûts de production de ces innovations et la capacité à dégager des marges pour les acteurs demeureront importants pour leur adoption.

- Des innovations variétales visant à **répondre à des enjeux environnementaux, sanitaires et/ou sociétaux**, associés en particulier au changement climatique. Ce dernier type d'innovation permet parfois aussi de répondre à des objectifs économiques et financiers des acteurs des filières (sécurisation de la production en contexte d'incertitude, réduction de la perte de rendement dans des conditions hydriques dégradées, etc.), incitant à leur adoption. Néanmoins, ce n'est pas automatiquement le cas comme le montre l'exemple des cultures intermédiaires entre deux cultures de rente utilisables pour assurer une couverture permanente des sols, mais qui n'ont pas ou peu de débouchés commerciaux (Jordan et al. 2022). Les coûts privés de ces innovations à visée environnementale ou sanitaire peuvent dépasser les bénéfices privés anticipés. Ceci montre l'importance, si des bénéfices collectifs nets (balance coûts/bénéfices économiques ou risques/bénéfices environnementaux) étaient avérés, de soutiens publics pour inciter leur développement, leur production et leur adoption.

La littérature analysée note également que les impacts économiques et sociaux associés aux plantes et produits obtenus au moyen de NTG vont aussi dépendre des **caractéristiques intrinsèques de ces technologies** (Bartowski et al. 2018), comme leurs coûts de développement, les enjeux de traçabilité qu'elles soulèvent, ou encore la vitesse des avancées scientifiques dans le domaine. La question est ici en particulier de savoir si ces caractéristiques intrinsèques peuvent rendre possibles des évolutions différentes de celles observées dans le cas des plantes issues de transgénèse¹⁰⁰.

Enfin, les publications portant sur les impacts possibles des plantes et produits obtenus au moyen de NTG amènent à considérer **différents horizons de temps**¹⁰¹. Au-delà des effets à court terme, les enjeux sur le long terme doivent être envisagés en lien, par exemple, avec la dynamique du secteur européen de la recherche et du développement variétal, ou celle du modèle agricole et alimentaire. Ces questions ont des composantes économiques, mais elles s'inscrivent aussi dans des interrogations plus larges (politiques, éthiques, sociétales). Elles donnent lieu à des confrontations entre des positions d'acteurs très différenciées, reflétant les controverses sur le sujet (cf. section 7.4.2.7). Elles interrogent les dispositifs de gouvernance mis en place pour l'expression des accords et désaccords sur le rôle des NTG dans l'évolution des secteurs agricoles et alimentaires (Bechtold, 2018). Ces modes de gouvernance peuvent avoir par eux-mêmes des impacts économiques et sociaux, par exemple en réduisant ou en augmentant les incertitudes sur les modes de régulation à venir (cf. section 7.4.2.8).

La **Figure 42** identifie les principaux points sur lesquels les impacts économiques et sociaux associés à l'introduction des plantes et produits obtenus au moyen de NTG doivent être considérés (partie droite de la figure). La littérature socio-économique disponible est assez limitée et largement composée de « *position papers* » portant sur les enjeux de ces innovations plutôt que sur leurs impacts (voir Lemarié et Marette, 2022 pour une synthèse de la littérature économique sur le sujet). Peu de travaux empiriques ont en effet été conduits à ce jour. Quelques articles reposent sur des données d'enquêtes et permettent dans une

¹⁰⁰ Les NTG étant considérés comme des OGM dans la réglementation en vigueur, le terme OGM est utilisé dans la suite du document pour les applications issues de transgénèse par comparaison au NTG.

¹⁰¹ Il convient ici de souligner que cette dimension temps/risque est accrue pour les cultures pérennes comme la vigne. Le coûts d'un passage NTG sont concentrés alors que les bénéfices sont incertains et diffus.

certaines mesures de préciser les impacts perçus par divers types d'acteurs, mais rares sont les travaux quantifiant les impacts réels des choix de régulation des plantes et produits obtenus au moyen de NTG sur les prix des semences, les prix agricoles et alimentaires, les coûts et les gains pour les filières, ou les risques économiques pour les différents types d'acteurs. Les évaluations quantitatives sont donc très partielles. Elles sont mentionnées quand elles sont disponibles en précisant l'origine et la nature des données utilisées.

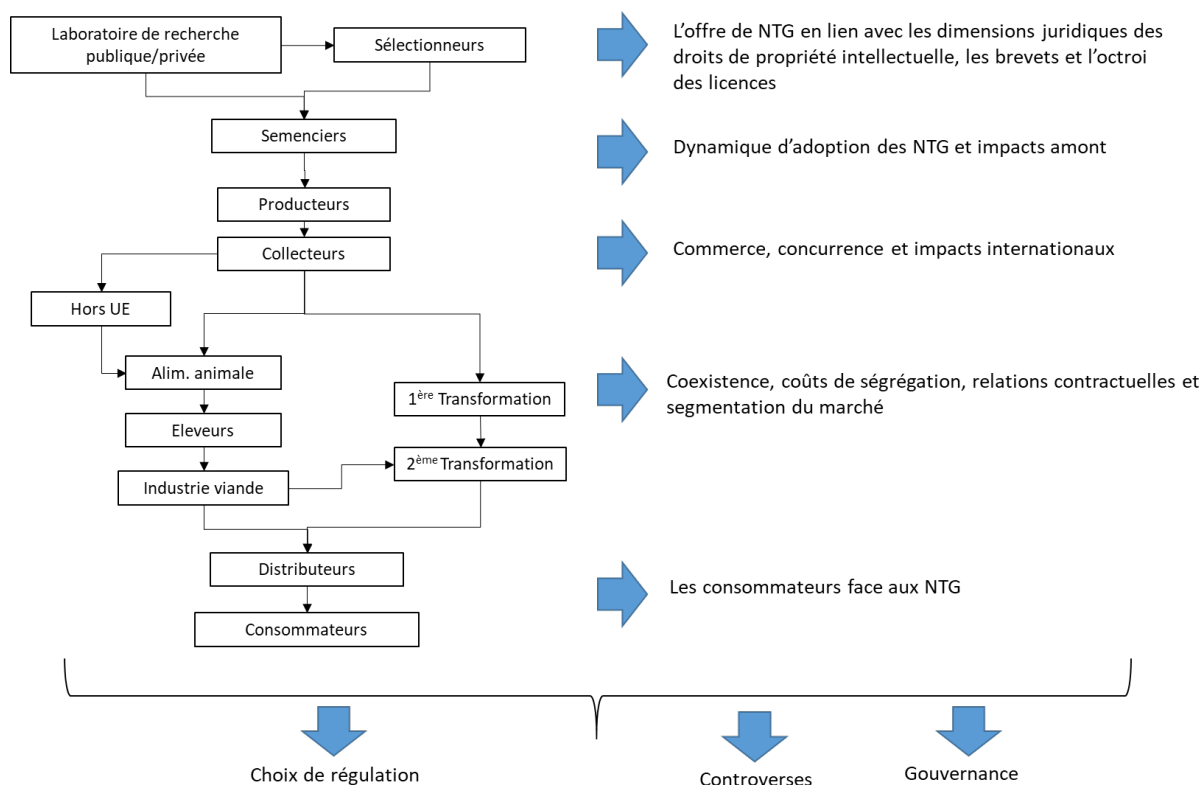


Figure 42. Schéma conceptuel de l'analyse des enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus de NTG.

Comme les variétés de plantes issues de NTG ne sont pas présentes à ce jour sur le marché européen, les analyses sont prospectives et visent à évaluer les possibles impacts économiques et sociaux qui résulteraient des stratégies des acteurs et des choix publics de régulation. L'évaluation de ces possibles impacts pré-suppose que les plantes issues de NTG considérées ont fait l'objet d'une évaluation de risques sanitaires ou environnementaux (si elles ne sont pas considérées comme équivalentes aux plantes conventionnelles). L'abondante littérature sur les OGM issus de transgénèse peut fournir des points de repère et illustrer certains mécanismes économiques. **Toutefois, la plupart des éléments issus de la littérature économique disponible sur les plantes et produits obtenus au moyen de NTG doivent être plutôt considérés comme des hypothèses qui restent à confirmer que comme des résultats démontrés.**

L'approche du GT de comparer les NTG avec les premiers OGM peut présenter certaines limites étant donné les différences entre les deux technologies. D'autres approches, mobilisant des exemples complètement exogènes au secteur des semences, pourraient s'avérer tout aussi pertinentes pour aider à penser les évolutions possibles en l'absence de données. Cependant, le GT a fait le choix de comparer la situation des plantes obtenues au moyen de NTG à celle des plantes issues de transgénèse étant donné que la réglementation en vigueur

ne fait pas de distinction entre les deux types de techniques dans le cadre de la création variétale.

7.4.1.1 L'offre de plantes et produits obtenus au moyen de NTG en lien avec les dimensions juridiques des droits de propriété intellectuelle, les brevets et l'octroi des licences

Cette partie présente les différentes formes de droits de propriété intellectuelle dans le domaine de la création variétale (voir encadré 1). Cependant, elle ne traite pas des modalités de coexistence entre le certificat d'obtention végétale (COV) et les différents types de brevets. Les aspects juridiques en lien avec l'inscription des variétés dans le catalogue n'ont pas été abordée lors des auditions des experts. Ces aspects pouvant représenter des enjeux majeurs ont fait l'objet de plusieurs rapports du HCB¹⁰².

Encadré 1 : Paysage réglementaire concernant les plantes

S'agissant des plantes, il existe deux titres de propriété industrielle qui s'appliquent en Europe : les droits d'obtention végétale et les brevets.

Le droit d'obtention végétale

Le certificat d'obtention végétale (COV) sur les semences a été créé par la Convention de Paris du 2 décembre 1961 (dite Convention UPOV dont la dernière version date du 19 mars 1991)¹⁰³ intégré au droit français depuis 1970. Le règlement (CE) n° 2100/94 du 27 juillet 1994¹⁰⁴ permet désormais d'obtenir un COV valable sur tout le territoire européen.

Dans le cadre européen, une variété végétale ne peut être protégée que par un COV (et non par un brevet)¹⁰⁵. Cette protection se fait sur la base d'un ensemble de critères qui confèrent à la variété végétale nouvelle ces caractéristiques DHS (distinction-homogénéité-stabilité).

Le titre de propriété industrielle permet au détenteur d'une variété végétale d'avoir un monopole d'exploitation sur une durée allant de 25 à 30 ans. Les droits exclusifs ne portent que sur les produits, ce qui permet aux sélectionneurs de reproduire les procédés pour obtenir d'autres variétés commercialisables. Depuis la révision de 1991, le droit de ressemer de l'agriculteur (semences de ferme) se présente comme une exception (facultative) au droit de l'obtenteur. Il est appelé « privilège de l'agriculteur » et se trouve étroitement encadré.

Tout obtenteur bénéficie également du privilège du sélectionneur qui lui permet d'utiliser une variété protégée comme source de variation. Un obtenteur n'a pas besoin de l'accord de celui d'une autre variété protégée, que ce soit pour la mise au point de sa nouvelle variété ou sa commercialisation. Le consentement de l'obtenteur de la variété initiale n'est nécessaire que si la production de la variété nouvelle nécessite l'emploi répété de la variété protégée ou si la variété nouvelle est une variété essentiellement dérivée (VED) de la variété initiale¹⁰⁶. Dans ces deux cas, le sélectionneur doit négocier une licence avec le détenteur de la variété protégée pour exploiter la nouvelle variété.

Les brevets

¹⁰² Voir les rapports du HCB : https://www.researchgate.net/profile/Fabien-Girard/publication/315366083_Biotechnologies_vegetales_et_propriete_industrielle/links/58cd5a9da6fdcc5cccbbda48/Biotechnologies-vegetales-et-propriete-industrielle.pdf; <https://hal.inrae.fr/hal-02791518/document>; <https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-26203-avis-cees.pdf>

¹⁰³ https://www.upov.int/edocs/pubdocs/fr/upov_pub_221.pdf

¹⁰⁴ <https://cpvo.europa.eu/sites/default/files/documents/lex/394R2100/FR394R2100.pdf>

¹⁰⁵ Aux États-Unis, une variété végétale peut être protégée (y compris simultanément) par un droit d'obtention végétale et par un brevet.

¹⁰⁶ V. *infra*.

Les brevets sont régis dans le cadre européen avec la convention de Munich de 1973 (Convention sur le brevet européen – révision en 2000). Ce cadre a été adapté dans l'UE au développement des biotechnologies par la directive 98/44/CE¹⁰⁷.

Ne sont brevetables que les inventions nouvelles, impliquant une activité inventive et susceptibles d'application en industrie. Le brevet confère un monopole d'exploitation de 20 ans et il couvre la fabrication ainsi que la vente. Cependant, une distinction est à faire selon que le brevet est porté sur un produit ou un procédé.

L'exception des semences de ferme existe aussi pour les brevets en vertu de la directive 98/44/CE. Dans certains pays comme la France et l'Allemagne, il existe une exception de recherche étendue qui permet aux sélectionneurs d'utiliser le matériel biologique pour développer d'autres variétés sans l'accord du titulaire du brevet. Cependant, un sélectionneur ne peut pas mettre sur le marché des variétés avec des éléments brevetés sans l'accord préalable du détenteur du brevet.

Cas des plantes issues de modification génétique et de nouvelles techniques d'édition du génome

La dissémination volontaire des plantes issus de biotechnologies (OGM) et leur mise sur le marché intérieur en Europe sont régulées par la Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil¹⁰⁸. Le champ d'application de la directive s'étend sur un ensemble de techniques de mutation génétique sauf certaines exemptions comme la mutagenèse et la fusion cellulaire bien qu'elles soient des techniques de modification génétique (annexe I B). L'Arrêt du 25 juillet 2018 (Confédération paysanne e.a., C-528/16) de la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE)¹⁰⁹ a cependant apporté des précisions supplémentaires en restreignant ces exemptions aux méthodes de mutagenèse apparues ou développées avant la directive et pour lesquelles la sécurité est avérée. De ces exemptions, sont donc exclues les techniques de mutagenèse dirigée (édition du génome) et les techniques de mutagenèse aléatoire *in vitro* soumettant des cellules de plantes à des agents mutagènes chimiques ou physiques¹¹⁰. **Pour les plantes issues de ces techniques et considérées comme des OGM, il y a une obligation d'évaluation des risques, une autorisation spécifique et des recommandations en matière d'étiquetage, de traçabilité et de suivi post-commercialisation.**

La réglementation des OGM (qui inclut actuellement les NTG) n'a pas d'impact direct sur la brevetabilité des plantes et produits issus de ces techniques. Cependant, l'offre de ces plantes et produits peut être indirectement impactée par la situation réglementaire. L'évolution de la réglementation peut influencer les décisions de dépôt de brevets selon qu'elle est perçue comme souple ou rigide par les entreprises de biotechnologies.

7.4.1.1.1 Implications juridiques des brevets sur les NTG

- **Brevetabilité des procédés**

L'analyse présentée dans cette section ne porte que sur les techniques d'édition du génome (*Oligonucleotide-directed mutagenesis* (ODM), *Site-directed nucleases* (SDN) – *targeted mutagenesis*) et en particulier sur la technique de CRISPR-Cas9 dont le coût d'utilisation est comparativement plus faible que d'autres techniques d'édition du génome (voir Collonnier,

¹⁰⁷ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0044&from=EN>

¹⁰⁸ https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:303dd4fa-07a8-4d20-86a8-0baaf0518d22.0007.02/DOC_1&format=PDF

¹⁰⁹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:62016CA0528&qid=1675081531484&from=FR>

¹¹⁰ Un arrêt de la Cour dans l'affaire C-688/21 | Confédération paysanne e.a. (Mutagenèse aléatoire *in vitro*) a été publié ultérieurement à l'audition le 03 février 2023. <https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2023-02/cp230022fr.pdf>

2021¹¹¹). Selon la base de données IPStudies (2020), on recense environ 1 232 familles de brevets liées aux techniques CRISPR qui se rapportent à l'amélioration des plantes¹¹².¹¹³. Les demandes de brevets liés aux techniques CRISPR-Cas vont croissant depuis 2013 (Figure 43).

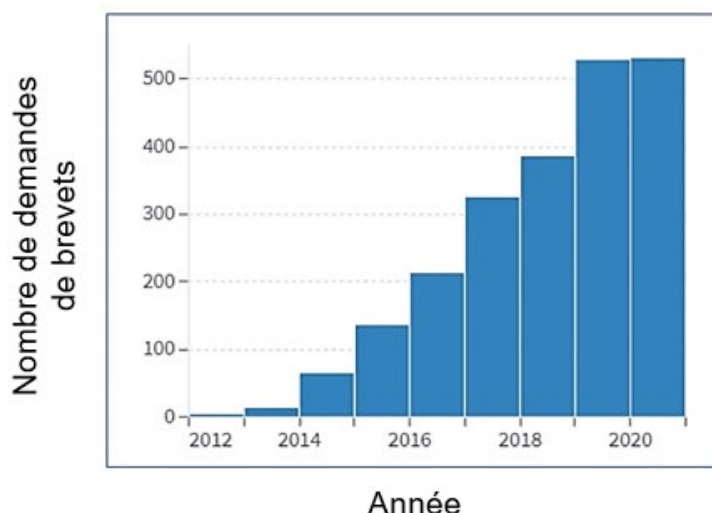


Figure 43. Nombre de demandes de brevets (par année) relatives aux technologies CRISPR-Cas présentant un intérêt pour les plantes (adapté de Kock, 2021)

Le brevet protège d'abord le procédé lui-même. Tout obtenteur souhaitant utiliser un procédé protégé par brevet devra négocier une licence. Il est important de noter que, en fonction des objectifs de sélection, plusieurs procédés seront nécessaires. Une simple édition peut nécessiter, selon le contexte, la négociation de plusieurs licences.

Le brevet de procédé s'étend aussi normalement au **produit obtenu** par le procédé. L'article 25 de l'Accord relatif à une juridiction unifiée du brevet 2013/C 175/01, dont stipule que :

« Un brevet confère à son titulaire le droit d'empêcher, en l'absence de son consentement, tout tiers: [...]

c) d'offrir, de mettre sur le marché, d'utiliser ou bien d'importer ou de détenir à ces fins un produit obtenu directement par un procédé qui fait l'objet du brevet ».

La portée de la règle varie selon les systèmes juridiques. La question est importante, puisque la portée du brevet de procédé va pouvoir s'étendre à tout produit obtenu par ledit procédé. À cet égard, on peut ranger les règles en trois catégories :

¹¹¹ Cécile Collonnier, Webinar: New breeding techniques & the challenges of their IP protection, CPVO & European IPHelpdesk, 8 June 2021.

¹¹² On entend par « famille de brevets », un ensemble de brevets qui partagent la même technologie et la même date de priorité. (<https://www.ipstudies.ch/2020/10/2020-crispr-patent-landscape-where-do-we-stand/>). La date de priorité est celle de la première demande du brevet qui donne à l'invention une protection provisoire dans d'autres pays allant jusqu'à 12 en attendant que le brevet soit délivré (<https://www.ipside.com/fr/guide-pi/foire-aux-questions-faq/faq-brevets-questions/toutes-les-faq-brevets/82-qu-est-ce-que-la-priorite-d-un-brevet>, consulté le 27/02/2023).

¹¹³ On entend par « famille de brevets », un ensemble de brevets qui partagent la même technologie et la même date de priorité. (<https://www.ipstudies.ch/2020/10/2020-crispr-patent-landscape-where-do-we-stand/>). La date de priorité est celle de la première demande du brevet qui donne à l'invention une protection provisoire dans d'autres pays allant jusqu'à 12 en attendant que le brevet soit délivré (<https://www.ipside.com/fr/guide-pi/foire-aux-questions-faq/faq-brevets-questions/toutes-les-faq-brevets/82-qu-est-ce-que-la-priorite-d-un-brevet>, consulté le 27/02/2023).

- dans certains cas, comme au Royaume-Uni, la portée du brevet ne s'étend qu'au « produit directement obtenu », ce qui veut dire qu'il ne couvre que la lignée parentale, mais non la semence qui est obtenue après plusieurs générations de propagation¹¹⁴
- dans d'autres cas, comme aux Etats-Unis, le brevet s'étend à tout produit aval (35 U.S.C. 271(g)¹¹⁵).
- la directive 98/44/CE se place dans une position intermédiaire. Une revendication de méthode pour produire du matériel biologique avec « des propriétés déterminées » du fait du procédé s'étend aux descendants s'il a les mêmes propriétés (il faut donc que les propriétés soient encore présentes).

Une interprétation raisonnable de cette dernière règle est que, dans le cas d'un brevet étendu aux descendants, les propriétés déterminées doivent clairement être divulguées pour éviter des contrefaçons dans l'usage et l'exploitation de la plante obtenue au moyen de NTG.

• **Brevetabilité des produits**

La convention sur le brevet européen établie par l'OEB (Office européen des brevets) permet de breveter des produits. Cependant, conformément à l'article 53 de la convention, l'OEB a révisé la règle 28(2) du Règlement d'exécution pour préciser que « *les brevets européens ne sont pas délivrés pour des végétaux ou animaux obtenus exclusivement au moyen d'un procédé essentiellement biologique*¹¹⁶ », une exception qui était déjà appliquée dans certains pays comme la France, l'Allemagne, l'Italie et les Pays-Bas à travers leurs droits nationaux respectifs¹¹⁷. De ce fait, l'octroi d'un brevet sur un produit pouvant être obtenu par un procédé essentiellement biologique nécessite l'introduction d'un « *disclaimer*¹¹⁸ » (clause de non applicabilité) dont l'objet et l'effet sont de limiter la revendication aux seuls produits obtenus par des moyens techniques. La situation se présente donc différemment selon la technique utilisée pour développer la plante (

Tableau 9).

Techniques/mécanismes	Produit	Brevetabilité (procédé) Art. 53(b)	Brevetabilité (produit) Art. 54	Nécessité d'un disclaimer
Transgenèse	Séquence synthétique	Oui	Oui	Non
Intragenèse	Séquence synthétique	Oui	Oui	Non

¹¹⁴ Ex., UK High Court of Justice, Monsanto Technology LLC v Cargill International SA (Case No: HC06C00585; decision of Oct. 10, 2007) HJ Pumfrey – pas d'extension du procédé d'obtention aux descendants: la phrase "directly obtained by means of the process" signifie "the immediate product of the process", (No. 35). En conséquence, "all the RR soybean plants in Argentina... can be described as the ultimate product of the original transformation of the parent plant. But I cannot see that it can be properly described as the direct product of that transformation, a phrase I would reserve for the original transformed plant. This aspect of the claim must fail." (No.37 of the ruling). <https://www.casemine.com/judgement/uk/5a8ff75f60d03e7f57eabda1>

¹¹⁵ Paragraphe (g) du 35 U.S.C. 271. <https://www.bitlaw.com/source/35usc/271.html>

¹¹⁶ Les procédés qui font exclusivement appel à des phénomènes naturels comme le croisement ou la sélection. [Article L611-19 - Code de la propriété intellectuelle - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](https://www.legifrance.gouv.fr/Article/L611-19)

¹¹⁷ <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/official-journal/2017/07/2017-07.pdf> En Allemagne, Patentgesetz, PatG, section 2a (modifiée en 2013) ; en France CPI, art. 611-19, I 3° bis (modifié par L. n° 2016-1087 du 8 août 2016 pour la reconquête de la biodiversité, de la nature et des paysages) ; en Italie, Codice della proprietà industriale, art. 81quater (1)e) ; aux Pays-Bas, Rijkswet van 15 december 1994, houdende regels met betrekking tot octrooien, art. 3(1)d).

¹¹⁸ Un « disclaimer » est une clause qui permet d'annuler un brevet si les conditions de droit de propriété intellectuelle ne sont pas respectées (G1/03, point 2 des motifs). <https://www.sedlex.fr/brevets-ep/conditions-de-brevetabilite/clarte/>.

Techniques/mécanismes	Produit	Brevetabilité (procédé) Art. 53(b)	Brevetabilité (produit) Art. 54	Nécessité d'un disclaimer
Cisgénèse	Séquence « native »	Oui	? (oui)	Oui
Mutagenèse dirigée (SDN-3)	Séquence synthétique	Oui	Oui	Non
Mutagenèse dirigée (SDN-3)	Séquence « native »	Oui	? (oui)	Oui
Mutagenèse dirigée (SDN-2)	Mutation désirée – non native	Oui	Oui	Non
Mutagenèse dirigée (SDN-2)	Mutation désirée native	Oui	? (oui)	Oui
Mutagenèse dirigée (ODM, SDN-1)	Mutation aléatoire – pas encore identifiée « dans la nature »	Oui	Oui	Oui
Mutagenèse dirigée (ODM, SDN-1)	Mutation aléatoire – native	Oui	? (oui)	Oui
Mutagenèse aléatoire	Mutation aléatoire (non encore identifiée dans la nature)	Oui	Oui	Oui
Mutagenèse aléatoire	Mutation aléatoire (déjà identifiée dans la nature)	Oui	? (oui)	Oui

Tableau 9. Brevetabilité de procédés et de produits selon la technique de modifications du génome utilisée (adapté de Collonnier, 2021¹¹⁹).

Note : le point d'interrogation qui précède certaines mentions (lignes en gras) exprime l'incertitude juridique qui caractérise la brevetabilité de certains produits.

7.4.1.1.2 Cas des variétés essentiellement dérivées (VED)

Une VED est une variété qui se distingue nettement de la variété initiale dans ces caractéristiques sauf en ce qui concerne les caractères résultant de la dérivation¹²⁰. Elle est donc conforme à la variété initiale dans l'expression des caractères essentiels (caractéristiques « indispensables » ou « fondamentales » d'ordre économique, agronomique et culturel) qui résultent du génotype ou de la combinaison de génotypes de la variété initiale. La VED peut être protégée mais elle ne peut pas être exploitée sans une licence octroyée par l'obtenteur de la variété initiale. Dans le cas des plantes obtenues au moyen de NTG, une difficulté potentielle tient au fait qu'il y a une grande **conformité génétique** de la VED à la variété initiale mais **une nette distinction dans les caractéristiques essentielles** (phénotypiques) en fonction du caractère recherché.

¹¹⁹ <https://cpvo.europa.eu/en/news-and-events/webinars/webinar-new-breeding-techniqueschallenges-their-ip-protection>.

¹²⁰ UPOV, NOTES EXPLICATIVES SUR LES VARIÉTÉS ESSENTIELLEMENT DÉRIVÉES SELON L'ACTE DE 1991 DE LA CONVENTION UPOV, Document adopté par le Conseil à sa trente-quatrième session extraordinaire le 6 avril 2017, UPOV/EXN/EDV/2, 6 avril 2017, https://www.upov.int/edocs/expndocs/fr/upov_exn_edv.pdf
UPOV, NOTES EXPLICATIVES SUR LES VARIÉTÉS ESSENTIELLEMENT DÉRIVÉES SELON L'ACTE DE 1991 DE LA CONVENTION UPOV, PROJET (révision), 3 septembre 2021, UPOV/EXN/EDV/3 Draft 2, https://www.upov.int/edocs/mdocs/upov/fr/wg_edv_4/upov_exn_edv_3_draft_2_marked_version.pdf

L'impact du concept de VED sur les plantes obtenues par NTG va dépendre de l'interprétation qui est donnée de la VED (Girard et Noiville, 2014) :

- Une première approche, soutenue par les grandes entreprises productrices de NTG, est basée sur le phénotype ;
- La deuxième approche, défendue par les sélectionneurs (entreprises de petite taille et de taille moyenne), est basée sur le génotype.

D'un point de vue juridique, il est difficile de trancher, mais on peut considérer que les « caractères essentiels » renvoient plutôt au phénotype.

Cependant, l'approche génotypique est plus généralement utilisée du fait qu'elle semble être privilégiée par la jurisprudence et les procédures d'arbitrage international (Girard et Noiville, 2014). Par exemple, dans les lignes directrices de l'ISF (*International Seed Federation*), une analyse de composantes génotypiques peut être demandée pour justifier la distinction entre une VED et une variété initiale¹²¹.

Tenant compte de ces éléments, l'impact du développement des NTG sur la filière pourrait être différent en fonction de la réglementation adoptée concernant les VED. Les entreprises productrices des plantes au moyen de NTG soulignent, en tout cas, qu'une approche moléculaire aurait pour effet de limiter l'utilisation du meilleur germoplasme (ressources génétiques d'une plante) dans les programmes de sélection par édition de génome.

7.4.1.1.3 Types de brevets pour les plantes obtenues au moyen NTG : quelle(s) solution(s) pour l'avenir ?

On retrouve un nombre important de demandes de brevets pour les caractères des plantes modifiées au moyen de NTG. On compte au moins 138 demandes de brevets pour des biotechnologies développées avec CRISPR-Cas en 2020 (Kock, 2021). Cependant, un nombre restreint de variétés est couvert par au moins un brevet (environ 1,85% selon le catalogue des variétés autorisées en Europe). Le développement des NTG pourrait donc impacter le nombre de variétés avec des brevets. Kock (2021) estime que le nombre de variétés avec des brevets de plantes pourrait augmenter et atteindre jusqu'à 30% en 2030 selon le pays et plus de 80% en 2040 aux États-Unis contre près de 50% en Europe. L'évolution du nombre de brevets sur les variétés de plantes, en Europe en particulier, dépendra non seulement de l'évolution du paysage réglementaire mais également de plusieurs autres facteurs comme l'acceptabilité de ces technologies et certains obstacles techniques liés à leur développement et leur adoption.

Le développement des NTG risque par ailleurs d'accélérer le rythme d'innovation et de faciliter l'empilement des caractères dans une même variété de plante qui contribueraient à créer des « buissons de brevets¹²² » (Kock, 2021) . Dans ce cas, le développement d'une nouvelle variété à partir d'une variété brevetée nécessiterait la négociation de plusieurs licences.

Plusieurs solutions sont proposées dans la littérature pour réguler/encadrer le développement des brevets sur les NTG. Ces propositions vont de certaines formes de brevet (*Patent pools, clearinghouses, Licensing Pledges, Open source*) à une réforme législative du système avec différentes options possibles (abandon du brevet, révision profonde ajustements du droit des brevets (Van Overwalle, 2009 ; Kloppenburg, 2014, Luby et al. 2015 ; Kotschi and Horneburg,

¹²¹ https://worldseed.org/wp-content/uploads/2015/10/Guidelines_EDV_Ryegrass_Nov_2009.pdf

¹²² Les « buissons de brevets » sont des situations où une innovation dépend d'un très grand nombre de brevets antérieurs. <https://doi.org/10.4000/cdst.215>

2018 ; Montenegro de Wit, 2019 ; Kock and ten Have, 2016)). L'intérêt et l'utilisation de ces différents types de brevets (en phase de développement) dépendent du type d'acteurs/entreprises qui développent ces technologies.

Synthèse

L'analyse du paysage réglementaire concernant les plantes montre que, même si la réglementation des OGM (incluant les NTG) n'a pas d'impact direct sur la brevetabilité des plantes et produits issus de ces techniques, l'offre de ces plantes et produits peut cependant être indirectement impactée par la situation réglementaire. En effet, l'évolution de la réglementation peut influencer les décisions de dépôt de brevets selon qu'elle est perçue comme souple ou rigide par les entreprises de biotechnologies.

S'agissant des plantes, il existe deux titres de propriété industrielle qui s'appliquent en Europe. D'une part, les certificats d'obtention végétale (COV) qui confèrent uniquement des droits sur les produits, permettant ainsi aux sélectionneurs de reproduire les procédés pour obtenir d'autres variétés commercialisables. D'autre part les brevets, qui s'appliquent sur des produits et sur des procédés, dont l'utilisation nécessite la négociation d'une licence auprès du détenteur. Dans le cadre européen, une variété végétale ne peut être protégée que par un COV (et non par un brevet) contrairement aux États-Unis, par exemple, où une variété végétale peut être protégée (y compris simultanément) par un COV et par un brevet. La portée de la réglementation concernant les brevets varie également selon les systèmes juridiques. Des exceptions appliquées dans la réglementation européenne permettent par exemple de protéger les caractères naturels des plantes par l'introduction d'un « disclaimer » dans les brevets.

Plusieurs solutions sont proposées dans la littérature pour réguler/encadrer le développement des brevets sur les NTG. Ces propositions vont de formes particulières de brevet (Patent pools, clearinghouses, Licensing Pledges, Open source) à une réforme législative du système avec différentes options possibles : abandon du brevet, révision profonde du droit des brevets ou des ajustements. L'intérêt et l'utilisation de ces différents types de brevets (en phase de développement) dépendent du type d'acteurs/entreprises (petits sélectionneurs, grandes entreprises de biotechnologies, etc.) qui développent ces technologies.

7.4.1.2 Dynamique d'adoption des NTG et impacts en amont des filières

- ***Des processus de R&D plus rapides et moins coûteux***

En comparaison des autres méthodes de sélection disponibles, la plupart des publications considèrent que les NTG augmentent la précision dans le ciblage des caractères à développer et la probabilité de succès dans les phases amont de la R&D (Lassoued 2019a). Il en découle un certain nombre de conséquences en matière d'impacts économiques pour les acteurs qui produisent des plantes et produits au moyen de NTG.

Dans l'hypothèse de choix de régulation qui ne seraient pas trop restrictifs (pour plus de précisions sur ce point, voir la section 7.4.2.6), la plupart des publications notent que les NTG permettent de développer des variétés qui pourraient atteindre le marché final à moindre coût

et dans un délai plus court que les plantes issues de transgénèse. Une enquête auprès d'experts en biotechnologies (scientifiques, pouvoirs publics, professionnels de l'agroalimentaire) tente de chiffrer les différences de coûts d'obtention de plantes obtenues au moyen de NTG selon deux scénarios (les plantes obtenues au moyen de NTG réglementées comme des OGM issus de transgénèse ou non) en considérant l'ensemble des phases du processus de R&D, des étapes de recherche amont jusqu'aux autorisations de mise en marché (Lassoued et al. 2019a). Les ordres de grandeur des écarts, qui doivent être considérés avec prudence du fait du caractère non systématique de l'étude, sont les suivants : la durée du processus est estimée à 14 ans dans le premier cas contre 5 ans dans le second cas. C'est aussi ce qui ressort d'une étude empirique conduite en Argentine (Whelan et al. 2020) et qui suggère que les NTG suivent un rythme de développement du laboratoire au marché beaucoup plus rapide que dans le cas des plantes issues de transgénèse. Les coûts de R&D pour la mise au point d'une innovation variétale sont évalués à 24,5 millions de dollars pour une réglementation de type OGM appliquée à des plantes issues de NTG contre 10,5 millions de dollars pour une réglementation imposant moins de contraintes en termes d'évaluation des risques. Un tiers de la baisse des coûts (- 4 millions de dollars) est lié à la réduction des coûts de la recherche en amont (le restant est lié au coût de mise sur le marché, cf. *infra*).

- ***Une plus grande diversité dans les types d'acteurs engagés dans la production de nouveaux caractères***

L'analyse comparée des plantes issues de NTG et plantes issues de transgénèse développées en Argentine (Whelan et al. 2020) suggère également des profils d'entreprises plus diversifiés dans le cas des plantes issues NTG, avec une implication significative de petites et moyennes entreprises et d'organismes publics. Cette implication plus forte du secteur public (recherche académique) et de PME dans l'élaboration des innovations variétales est mise en avant dans plusieurs publications (Bartowski et al. 2018 ; Jorasch, 2020 ; Ricroh and Hénard-Damave, 2016).

Ce constat est modulé dans certains articles. Lemarié et Marette (2022) notent que la technologie NTG se présente dans un contexte différent de celui des plantes issues de transgénèse, pour lesquels la gamme d'applications largement diffusée dans le monde est limitée (tolérance aux herbicides et résistance aux insectes) et pour des brevets détenus principalement par des sociétés multinationales. Cette différence doit cependant être considérée avec précaution car les premières plantes issues de la transgénèse ont été également développées par des start-ups qui ont été acquises par des multinationales à la fin des années 1990. Ce n'est qu'ensuite que s'est opéré le processus de réduction du nombre d'opérateurs engagés dans la production de variétés GM. Le déploiement des innovations nécessite parfois des investissements dont les PME ne disposent pas. Une telle évolution du marché ne peut donc pas être exclue dans le cas des plantes issues de NTG.

La possible diversité des opérateurs pouvant entrer sur le marché de la sélection variétale peut apparaître comme un point positif (plus de concurrence, plus de diversité de caractères recherchés et d'espèces concernées, baisse des prix), mais elle soulève également un risque souligné par Bartowski et al. (2018). Ces auteurs soulignent le fait que si les plantes obtenues au moyen de NTG sont produites par un plus grand nombre d'entreprises, il y aura aussi plus de diversité dans les modifications génétiques appliquées. Ceci augmente statistiquement les risques d'apparition d'un effet non désiré, et doit donc être mis en regard des arguments mettant en avant la précision des techniques utilisées.

- ***Une plus faible taille de marché requise pour couvrir les coûts de R&D pour les entreprises***

Les technologies NTG permettraient de réduire la taille de marché nécessaire pour des investissements rentables. C'est ce que suggère une analyse économique (Bullock et al. 2021) basée sur la modélisation du processus de R&D, en tenant compte des incertitudes existant à chaque étape, depuis la phase de recherche jusqu'à la phase de commercialisation du produit.

Les auteurs montrent, pour une large gamme de valeur des paramètres, que les NTG réduisent significativement la durée et le coût total du processus de R&D et réduisent fortement la taille du marché requise pour couvrir les coûts associés par rapport aux plantes issues de transgénèse (Bullock et al. 2021). Dans leurs estimations, cette différence est liée au fait que durant la phase R&D, les coûts sont inférieurs et les probabilités de succès supérieures pour les plantes issues de NTG par rapport aux plantes issus de transgénèse. Une telle estimation pourrait laisser penser que des applications basées sur les NTG pourraient être faites sur des espèces végétales considérées comme des cultures mineures contrairement aux plantes issues de transgénèse. Ces estimations ont été faites en considérant le contexte réglementaire nord-américain qui est moins contraignant que le contexte européen. Par ailleurs, les cultures mineures, par définition, ont un accès limité au marché. Par conséquent, la réduction des coûts de développement de l'innovation peut être une incitation insuffisante compte tenu des investissements nécessaires préalable sur la connaissance de l'expression du génome.

Une conséquence importante est que les plantes issues de NTG permettraient des innovations variétales plus diversifiées en matière de caractères recherchés et d'espèces couvertes (Venezia-Krainer 2021) et pour des productions ne représentant pas *a priori* de grands volumes de marché. Les variétés de plantes obtenues au moyen de NTG pourraient être ainsi utilisées dans des stratégies de différenciation sur des marchés ciblés (de niche) en visant des segments particuliers de consommateurs (Bullock et al. 2021).

Toutefois, ces arguments reposent sur seulement deux études (Bullock et al. 2021 ; Venezia-Krainer 2021). Ces innovations n'étant pas encore sur le marché (sauf rares exceptions), plus de travaux de recherche sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

- ***Des impacts moins forts sur la concentration du secteur de la sélection variétale ?***

L'industrie de la sélection variétale a connu une forte dynamique de concentration au niveau international (Sumpter, 2021 ; Torshizi et Clapp, 2021 ; Quaim, 2009), à laquelle ont contribué les stratégies des entreprises développées sur les produits dérivés de plantes issues de transgénèse. Dans les pays où les producteurs utilisent largement les semences issues de transgénèse, la structure de marché amont est telle que leurs prix induisent, pour l'essentiel, le transfert de la valeur associée aux gains de productivité vers les semenciers et les sélectionneurs.

Une partie importante des enjeux pour les entreprises se trouve au niveau de l'octroi des licences. Il existe des études sur les licences obtenues pour les procédés, cependant l'analyse présentée dans cette section ne se réfère qu'aux brevets pour les produits. Étant donné que très peu de produits obtenus au moyen de NTG sont déjà mis sur le marché, la littérature sur les plantes issues de transgénèse est mobilisée ici pour analyser la situation des plantes issues de NTG. Toutefois, le potentiel des NTG à produire des variétés modifiées plus rapidement que les technologies classiques pour produire des plantes issues de transgénèse

pourrait avoir des effets sur le processus d'octroi de licence et donc des implications économiques différentes.

Si l'on se réfère aux cas des plantes issues de transgénèse, les stratégies d'entreprises se jouent essentiellement autour du partage de la valeur entre deux entreprises qui parviennent à mettre sur le marché une variété combinant des caractéristiques déjà existantes (semence conventionnelle) et un caractère nouveau (semence issue de transgénèse) (**Figure 444**).

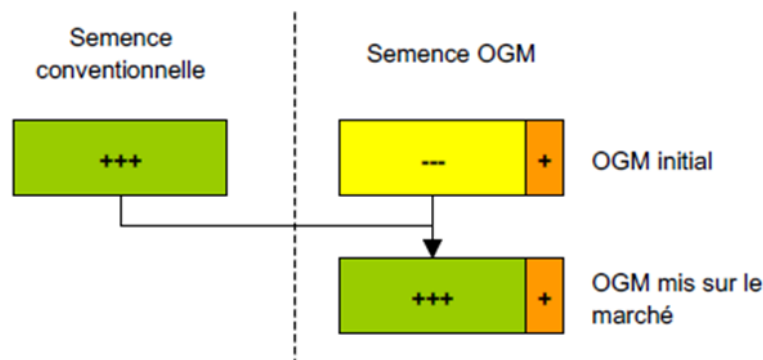


Figure 44. Illustration de la combinaison d'une variété conventionnelle et un caractère nouveau issu de transgénèse sur le marché (issu de Lemarié, 2023¹²³)

Note : en vert, les caractères d'une semence conventionnelle très performante déjà commercialisée ; en jaune, les caractères d'une semence faiblement performante sur lesquels est ajouté un caractère nouveau issu de transgénèse (en orange), comme la résistance à un herbicide total par exemple ; la semence issue de transgénèse n'a de valeur économique que si le caractère OGM est combiné à d'autres caractères d'une variété conventionnelle performante.

La stratégie des entreprises ayant des brevets pour la production de plantes issues de transgénèse dépend de la situation de l'entreprise sur le marché. Un détenteur de brevet a moins de pouvoir de négociation s'il n'est pas présent sur les marchés des semences. Par conséquent, le développement des OGM a conduit au rachat de semenciers par les firmes détenant des brevets liés aux caractères nouveaux issus de transgénèse (intégration verticale). Si l'entreprise détient sa propre filiale de production de semences, elle peut réserver l'OGM uniquement à sa propre filiale (stratégie de forclusion). Cependant, certaines entreprises peuvent continuer à vendre des licences à d'autres entreprises (stratégie de licence non exclusive). Cette dernière stratégie a été utilisée par certaines entreprises de biotechnologies comme Monsanto (devenu Bayer), d'où la grande dissémination de ses caractères OGM. On observe une augmentation de la part des ventes des semences OGM depuis leur introduction en 1996 au niveau international avant une stabilisation à partir de 2012. Cette dynamique est accompagnée d'une forte concentration du marché global des semences (Bonny, 2017). Le niveau de concentration sur les marchés est cependant variable selon les cultures concernées et les pays (Deconinck, 2019).

La question importante dans le cas des NTG est de savoir dans quelle mesure, d'une part leurs caractéristiques intrinsèques (précision dans la sélection des caractères recherchés, plus faible coût de développement...), d'autre part les choix de réglementation, pourraient réduire les barrières à l'entrée sur le marché des innovations variétales, à l'inverse des observations que l'on vient de rappeler dans le cas des OGM issus de transgénèse.

¹²³ Cette figure a été réalisée par Stéphane Lemarié dans le cadre des auditions pour illustrer la mise sur le marché de la combinaison d'une variété conventionnelle et un caractère OGM.

A ce stade, la littérature disponible ne permet pas de répondre à cette question, qui fait l'objet de controverses importantes (cf. section 7.4.2.7). **Concernant les effets de caractéristiques intrinsèques de la technologie NTG, l'hypothèse d'une plus grande ouverture des marchés à des entreprises de nature et taille différentes est mise en avant dans plusieurs publications sans qu'elle soit véritablement démontrée.** Elle devra être confirmée par le suivi des innovations et de la contribution des petites entreprises de biotechnologies et des institutions publiques à leur développement (Bullock et al. 2021 ; Bartowski et al. 2018). Egelie et al. (2016) notent, à propos des cultures basées sur l'édition de gènes, que les grands acteurs de l'industrie semblent avoir déjà du contrôle (brevets) sur les applications agricoles et alimentaires de cette technologie (cf. section 7.4.2.1). Une des conséquences à étudier particulièrement sera celle des effets la concentration des acteurs de la sélection variétale, ainsi que leurs impacts sur les prix des semences pour les producteurs (Bartowski et al. 2018).

- ***Des effets plus ou moins importants selon les choix de régulation***

Outre les caractéristiques intrinsèques des NTG, les choix de régulation peuvent aussi influencer sur le degré de concentration du secteur et, *in fine*, sur le partage de la valeur entre les acteurs des filières. L'impact des réglementations se fait à travers les coûts induits en R&D et les incertitudes auxquelles se confrontent les entreprises.

Purnhagen & Wesseler (2019) développent une analyse de ce point en modélisant le processus de développement d'une innovation en quatre étapes : une phase de R&D, une phase d'approbation réglementaire, une phase de commercialisation et une phase de responsabilité en cas de litiges *ex post*. Avant de se lancer dans ce processus, une entreprise doit évaluer les coûts et gains potentiels en tenant compte des incertitudes qui existent à chaque étape. Les politiques réglementaires affectent les avantages et les coûts, mais aussi les incertitudes, associés à chaque phase. Les simulations réalisées par ces auteurs indiquent que des changements marginaux dans les coûts et la durée de la R&D peuvent avoir des conséquences importantes sur l'intérêt économique global à se lancer dans un investissement de R&D. En utilisant des valeurs de paramètres pouvant varier d'un pays à un autre, les auteurs montrent qu'une augmentation d'un dollar des coûts de la R&D accroît de 14 dollars les bénéfices qui doivent être obtenus pour que l'investissement en R&D soit rentable. En jouant sur ce ratio, les choix réglementaires affectent la structure du marché, en rendant possible ou non l'entrée d'entreprises de tailles petites et moyennes.

Pour ces raisons, certains auteurs (Purnhagen & Wesseler, 2019 ; Wesseler et al. 2019 ; Jorasch, 2020) considèrent que les effets d'une plus grande ouverture du marché de la sélection variétale (du fait des caractéristiques des NTG) pourraient être renforcés/accrochés par des réglementations européennes plus souples qui abaisseraient les barrières à l'entrée en réduisant les coûts pour obtenir les autorisations de mise sur le marché. Celles-ci pourraient, à l'inverse, augmenter la concentration des acteurs de la sélection variétale, limiter les capacités des entreprises européennes à intervenir sur les marchés exports (mais affecterait peu les entreprises ne produisant que pour le marché domestique UE), inciter à une baisse des investissements en R&D et favoriser la délocalisation des activités de R&D sur ces innovations hors UE (Marette et al. 2021). La réduction de ces investissements pourrait cependant permettre le développement d'innovations en production végétale alternatives aux NTG pour répondre aux mêmes types d'enjeux.

Jorasch (2020) et Wesseler et al. (2019) présentent les résultats de deux enquêtes réalisées auprès des semenciers dans l'Union européenne. L'échantillon enquêté par Jorasch (2020)

compte 62 semenciers membres de Euroseeds ou d'associations nationales de semenciers. L'enquête couvre des entreprises de différentes tailles (53% petites, 37% moyennes ; 10% grandes).

Les résultats de ces enquêtes montrent que la part de ces entreprises qui investissent dans les NTG diffère selon les catégories de taille (100% des grandes, 86% des moyennes ; 47% des petites). Les efforts de recherche couvrent un large éventail d'espèces végétales, indépendamment de la taille des entreprises (**Figure 45**). On observe aussi une gamme très large des caractères travaillés (**Figure 46**). Sur ce point il convient néanmoins de nuancer le propos car la même observation avait été faite pour les OGM issus de transgénèse au début des années 2000, alors qu'un nombre très limité de caractères agronomiques ont été diffusés in fine. Le filtre du marché est donc important. Une part importante des entreprises (67% des grandes, 40% des moyennes et 36% des petites) anticipe une mise sur le marché de plantes obtenues au moyen de NTG dans les 10 prochaines années (Jorasch, 2020).

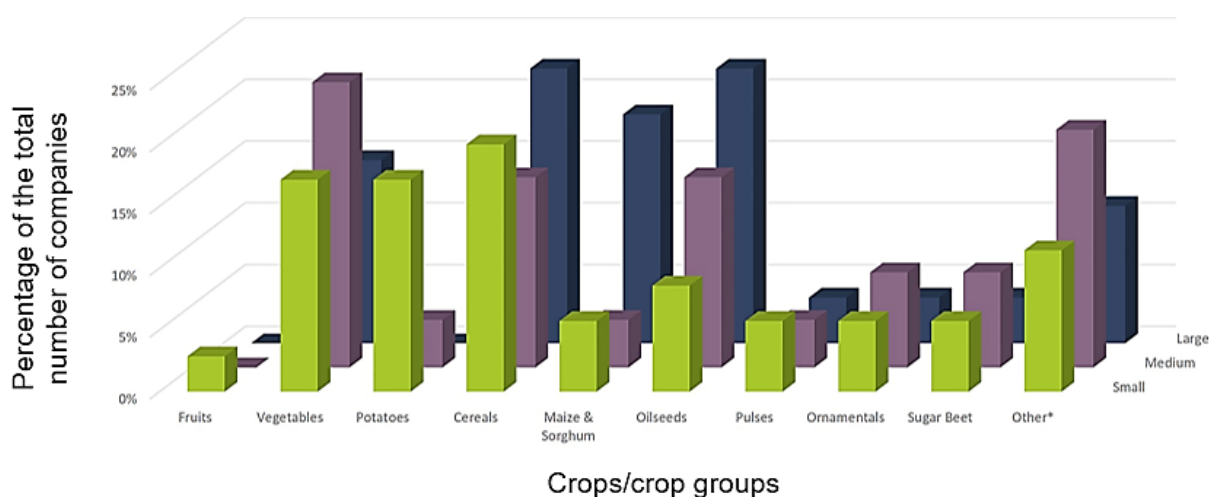


Figure 45. Efforts de recherche sur les NTG selon les espèces végétales cibles des semenciers dans l'Union européenne (adapté de Jorasch, 2020)

Note : Le pourcentage est relatif au nombre total de répondants au questionnaire pour la catégorie d'entreprise concernée: 27 grandes (« Large ») 26 moyennes (« Medium ») et 35 petites (« Small ») ; "other" signifie : soja, coton, riz, cultures fourragères (graminées, légumineuses), chicorée, plantes modèles pour la recherche sur la découverte de gènes, pavot pour l'industrie pharmaceutique, arachide, plantes ornementales comme plantes alimentaires et médicales, chanvre, pissenlit, légumineuses et stévia.*

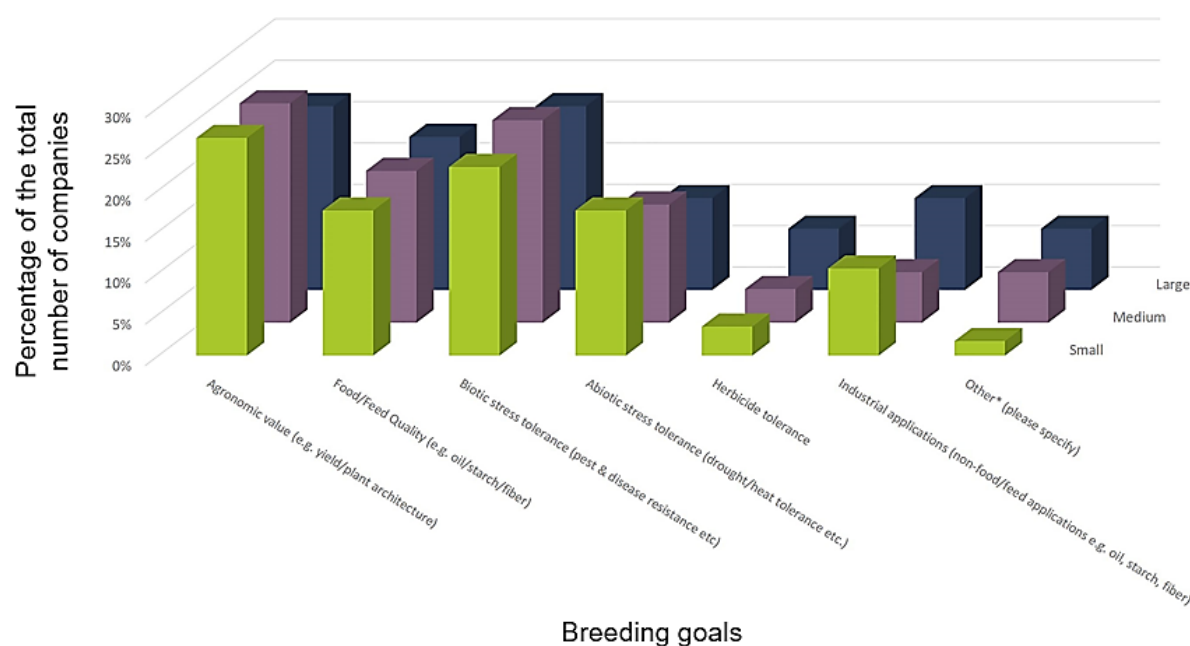


Figure 46. Efforts de recherche sur les NTG selon les types de caractères recherchés (adapté de Jorasch, 2020)

Note : Le pourcentage est relatif au nombre total de répondants au questionnaire pour la catégorie d'entreprise concernée: 27 grandes (« Large ») 49 moyennes (« Medium ») et 57 petites (« Small ») ; Les caractères mentionnés sous « other » concernent la saveur, la durée de conservation, la digestibilité, la valeur ornementale (couleur de la fleur) et la qualité après récolte.*

Les résultats des enquêtes montrent également que les questions liées à la régulation des NTG (par exemple incertitude et coûts de régulation) sont parmi les principaux facteurs qui pourraient influencer les investissements sur les NTG. Plus spécifiquement, la décision de la Cour de Justice de l'Union européenne (CJUE) du 25 juillet 2018 concernant les NTG¹²⁴ pourraient impacter les stratégies des entreprises. En effet, d'après ces enquêtes, un fort pourcentage d'entreprises (100% des grandes, 86% des moyennes, 68% des petites) choisirait d'investir dans les semences obtenues au moyen de NTG si celles-ci étaient régulées comme des semences conventionnelles. De plus, les grandes entreprises (100%) en particulier ont reconnu, dans cette enquête, avoir changé leurs stratégies pour s'orienter vers des produits avec des débouchés sur les marchés hors de l'Union européenne suite à la décision de la CJUE. Enfin, les entreprises anticipent un retard de la commercialisation des applications issues de NTG à l'échelle internationale suite à cette décision de la CJUE.

Les auteurs suggèrent que les incertitudes sur l'avenir de la réglementation, les écarts et la non-synchronisation des évolutions réglementaires entre pays renforcent les conséquences sur les décisions d'investissement, en conduisant à les réduire ou les transférer hors UE¹²⁵.

On peut néanmoins s'interroger sur les effets différenciés de ces réglementations selon les types de NTG et, en particulier, les caractères recherchés et segments de marché visés. On

¹²⁴ L'arrêt de la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) du 25 juillet 2018 est venu préciser que ne sont exclus du champ d'application de la directive 2001/18/CE « que les organismes obtenus au moyen de techniques/méthodes de mutagenèse qui ont été traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps ». Il en résulte que l'utilisation des nouvelles techniques de mutagenèse doit respecter le cadre réglementaire tel qu'il a été conçu pour les OGM issus de transgénèse, notamment en matière d'évaluation des risques, de procédure d'autorisation, de traçabilité, d'étiquetage et de contrôle.

¹²⁵ A noter que cet argument n'est pas partagé par tous les acteurs. Une des conséquences possibles pourrait être l'investissement dans l'UE dans des technologies alternatives (cf. section 7.4.2.7).

peut faire l'hypothèse que les impacts seront différents selon que l'on se place sur des marchés de commodités ou des marchés différenciés (cf. section 7.4.2.4). L'analyse de Bullock et al. (2021) suggère, que, même en cas de réglementation contraignante, il pourrait y avoir une place pour des variétés de plantes obtenues au moyen de NTG ciblant des segments de consommateurs particuliers.

Synthèse

En comparaison des autres méthodes de sélection disponibles, la plupart des publications considèrent que les NTG augmentent la précision dans le ciblage des caractères à développer et la probabilité de succès dans les phases de R&D. En conséquence, les NTG pourraient permettre de développer des variétés susceptibles d'atteindre le marché final à un moindre coût et dans un délai plus court que les OGM issus de transgénèse. Il en résulte que (i) les profils d'entreprises engagées dans la R&D paraissent, à ce stade, plus diversifiés dans le cas des NTG, avec une implication significative de petites et moyennes entreprises et d'organismes publics ; (ii) les NTG permettraient de réduire la taille de marché nécessaire pour assurer des investissements rentables pour ceux qui les utilisent ; (iii) les NTG permettraient des innovations variétales plus diversifiées en matière de caractères recherchés et d'espèces couvertes.

L'industrie de la sélection variétale a connu une forte dynamique de concentration au niveau international, à laquelle ont contribué les stratégies des entreprises développées sur les produits OGM issus de transgénèse. Dans le cas des plantes obtenues au moyen de NTG, la question est de savoir dans quelle mesure leurs caractéristiques (précision dans la sélection des caractères recherchés, plus faible coût de développement, facilité d'utilisation, etc.), pourraient amplifier le processus de concentration dans le secteur de la sélection variétale et des semences, ou au contraire contribueraient à réduire les barrières à l'entrée sur ces marchés. A ce stade, la littérature disponible ne permet pas de répondre à cette question. Parmi les conséquences à étudier particulièrement, il faut citer celles relevant des effets sur les pouvoirs de marché des acteurs de la sélection variétale, sur le partage de la valeur au sein des filières ainsi que sur les prix des semences pour les producteurs.

La littérature analysée souligne également que les impacts économiques associés aux plantes et produits obtenus au moyen de NTG dépendront fortement des choix de régulation qui seront faits au niveau européen. Ceux-ci, en affectant les arbitrages économiques des différents types d'acteurs, influenceront directement sur les incitations à développer et adopter ces techniques. Ces choix de régulation pourront aussi influencer sur le degré de concentration du secteur et sur les décisions d'investissement et de localisation en R&D et auront des effets sur les capacités des entreprises européennes à intervenir sur les marchés à l'exportation.

7.4.1.3 Commerce, concurrence et impacts internationaux

Le commerce international et la compétitivité des produits dérivés des plantes issues de NTG sont au centre des débats actuels sur les options technologiques et leurs implications socio-économiques. Bien que ces questions soient cruciales pour comprendre les gains et les coûts

potentiels pour les différents acteurs et pays, la recherche dans ce domaine reste limitée. La revue de la littérature a permis d'identifier les quelques rares études scientifiques qui analysent les impacts potentiels des plantes et produits issus de NTG sur la base de scénarios hypothétiques. Ces études offrent des perspectives sur les défis et opportunités futurs du commerce international des produits dérivés de plantes issues des NTG. Toutefois, elles comportent des limites inhérentes aux méthodes utilisées, et en conséquence, les perspectives qui en sont retirées doivent être interprétées avec prudence.

Scénarios de commerce International et implications des NTG

Smith et al. (2021) ont étudié comment les nouvelles technologies de sélection végétale affectent l'économie et le commerce mondial, en particulier pour les pays qui exportent et importent. Un point d'attention majeur est la position adoptée par les pays importateurs concernant l'approbation ou l'interdiction des produits dérivés de plantes issues des NTG. Ces auteurs soulignent que l'intégration de ces technologies pourraient entraîner une augmentation significative de la capacité de production agricole d'un pays¹²⁶, transformant ainsi le paysage du commerce mondial. En approfondissant leur analyse, Smith et al. (2021) ont exploré divers scénarios liés à l'adoption de ces technologies dans l'agriculture, en mettant particulièrement l'accent sur les implications économiques de ces scénarios. Ils ont mis en lumière que les effets sur les revenus agricoles peuvent être complexes, avec des avantages potentiels à l'échelle mondiale mais des effets régionaux variables. De plus, l'étude aborde les éventuels changements dans les dynamiques commerciales si les principaux pays exportateurs adoptent la nouvelle technologie.

En mettant également l'accent sur la position des pays importateurs, en particulier ceux de l'UE, Gocht et al. (2021) ont créé des scénarios pour 2030, se concentrant sur l'UE, pour étudier comment les politiques actuelles pourraient affecter l'économie agricole à l'avenir. En se concentrant sur les principales cultures céréalières, telles que le blé, l'orge, le maïs et le soja, l'étude a exploré plusieurs scénarios liés aux réglementations des produits issus NTG, en s'appuyant sur le Modèle de Secteur Agricole Comparatif Régionalisé (CAPRI). Deux scénarios principaux ont été développés : un scénario de référence (baseline) et un scénario d'arrêt des importations de l'UE en provenance de tous les pays hors UE. Le scénario de référence est une projection du développement le plus probable du secteur agricole, en tenant compte des tendances actuelles telles que la croissance démographique, l'inflation, la croissance du PIB et le progrès technologique. Le scénario d'arrêt des importations, quant à lui, intègre toutes les spécifications du scénario de référence, mais ajoute l'arrêt des importations de tous les produits céréaliers. Cet arrêt est techniquement mis en œuvre par des tarifs prohibitifs des produits importés. En alternative à cette formulation, les auteurs ont envisagé des importations continues depuis des régions ayant des réglementations similaires à celles de l'UE. Cependant, des simulations ont montré qu'un arrêt des importations uniquement depuis certains pays entraînerait un déplacement des flux d'importation vers d'autres régions, comme la Russie ou les pays africains. Ces régions pourraient alors exporter vers l'UE, présentant un risque de "contamination" par des variétés issues NTG. Par

¹²⁶ Selon les auteurs, lorsqu'un pays adopte ces technologies, il accède à des variétés de plantes qui peuvent être plus résistantes aux maladies, tolérantes à la sécheresse ou même biofortifiées. Ces avantages peuvent conduire à une augmentation de la production agricole, même dans des conditions qui auraient été défavorables aux variétés traditionnelles.

conséquent, le scénario a été appliqué à tous les pays, indépendamment de leur réglementation sur l'édition du génome. L'étude a également mis en évidence que l'adoption de réglementations strictes pourrait freiner l'innovation dans le secteur agricole de l'UE, désavantageant ainsi les agriculteurs européens face à leurs homologues internationaux. À long terme, cela pourrait impacter la compétitivité de l'agriculture européenne sur les marchés mondiaux.

Dans le scénario où toutes les importations seraient arrêtées, d'importants changements économiques ont été anticipés. Les consommateurs de l'UE pourraient subir des pertes considérables, évaluées à 18,6 milliards d'euros, du fait de la hausse des prix. Par ailleurs, le secteur agricole pourrait tirer avantage de cette augmentation des prix, avec un potentiel de 20,8 milliards d'euros disponibles pour rémunérer la terre, la main-d'œuvre et le capital. De façon notable, malgré la réduction des importations de cultures génétiquement modifiées, les recettes tarifaires pourraient augmenter, notamment pour des produits comme le colza, la graine de tournesol et certains produits halieutiques.

L'étude de Gocht et al. (2021) met en évidence la complexité des marchés agricoles mondiaux et les conséquences d'une réduction des importations agricoles de l'UE. Toutefois, il convient d'aborder les scénarios avancés avec prudence car il s'agit de modèles de simulations permettant de faire de l'évaluation *ex-ante* basée sur un certain nombre d'hypothèses afin d'étudier les mécanismes économiques en jeu et aider à la prise de décision.

• **Tensions commerciales historiques**

À la date de ce rapport, il n'existe pas de cas documenté de perturbations réelles dans le commerce international des cultures ou produits génétiquement édités, même si l'expérience avec les OGM issus de transgénèse est souvent évoquée pour anticiper de telles tensions, notamment dans le cadre de la régulation actuelle des NTG en tant qu'OGM au sein de l'UE (Gocht et al. 2021). Des précédents historiques illustrent ces tensions. Par exemple, un cas notoire implique la variété de maïs Agrisure Viptera™ (MIR162) de Syngenta. En 2013, la variété de maïs Agrisure Viptera™ (MIR162) de Syngenta, bien qu'approuvée dans plusieurs pays, n'avait pas été validée par la Chine, entraînant une baisse drastique (85%) des exportations américaines de maïs vers ce pays. De même, en 2006, la présence de riz génétiquement modifié ("LL Rice" ou "LibertyLink Rice") non approuvé dans des cargaisons destinées à l'Europe et à l'Asie a causé d'importantes perturbations commerciales.

La Commission européenne a récemment proposé de revoir la réglementation de certaines techniques génomiques (cf. section 2.3). Cette proposition pourrait avoir des répercussions sur le paysage commercial. D'un côté, elle pourrait réduire les tensions avec les pays qui soutiennent cette nouvelle orientation. D'un autre côté, elle pourrait engendrer des frictions avec les pays qui étaient en accord avec la position antérieure de l'Union.

Dans ce contexte, les opérateurs pourraient opter pour une démarche prudente lors de l'expédition de produits, en particulier si la méthode de sélection n'est pas explicitement définie. Cette prudence découle des incertitudes associées aux différentes réglementations nationales. La traçabilité reste un enjeu majeur (voir section 7.4.2.6). Les protocoles actuels, de détection et de contrôle centrés sur la recherche d'ADN exogène dans les plantes OGM ne sont pas adaptés aux plantes obtenues par les NTG. Dans ce paysage en évolution, il se pourrait que les acteurs européens privilégient davantage les produits locaux, comme le suggèrent Gocht et al. (2021).

- **Disparités réglementaires et coûts de conformité**

En outre, les disparités réglementaires pourraient potentiellement entraîner des déséquilibres commerciaux et entraver la compétitivité des agriculteurs de l'UE sur le marché mondial en raison de coûts de conformité plus élevés par rapport à leurs homologues d'autres pays (cf. section 7.4.2.4). Comme mentionné dans une section précédente, Lassoued et al. (2019b) ont mené une enquête fournissant des informations sur le coût probable de la mise sur le marché de plantes génétiquement éditées. Leurs résultats indiquent que le coût global de mise sur le marché d'une plante génétiquement éditée est en moyenne plus faible si elle est réglementée comme une plante conventionnelle que si elle est réglementée comme une plante issue de transgénèse (cf. section 7.4.2.2). Ces valeurs estimées sont susceptibles de varier selon les régions en raison des politiques divergentes et de la diversité des cadres réglementaires nationaux (Lassoued et al. 2019b).

Outre le coût pour les entreprises, il est également important de considérer le coût pour la société dans son ensemble. Les implications environnementales, les préoccupations de santé publique et les impacts socio-économiques sont autant de facteurs qui peuvent influencer ce coût. La réglementation et son application jouent un rôle déterminant dans les coûts pour la société. Il est donc crucial de prendre en compte ces éléments lors de l'évaluation du coût de mise sur le marché des produits NTG (Lassoued et al. 2019b).

- **Perspectives d'accords internationaux**

Dans le cadre des accords internationaux influençant le commerce mondial, les protocoles de Nagoya-Kuala Lumpur de 2018 ajoutent une nouvelle couche de complexité. Ils appellent à une plus grande cohérence et harmonisation entre différents accords internationaux. En effet, certains auteurs, comme Smith et al. (2021), ont mis en évidence l'incertitude juridique qu'ils génèrent pour les sélectionneurs de plantes, en raison de directives ambiguës concernant le partage des avantages découlant de l'utilisation commerciale des ressources génétiques. Cette situation pourrait réduire l'utilisation de ces ressources, surtout dans les pays du Sud. En conséquence, l'adoption de nouvelles technologies pourrait ralentir dans les pays du Sud, créant ainsi des déséquilibres dans le commerce mondial (Smith et al. 2021).

Face à la complexité réglementaire, plusieurs institutions et pays ont évoqué la possibilité de mettre en place des accords de reconnaissance mutuelle entre différents organismes de réglementation comme une alternative (Jin et al. 2019). Ces accords visent à créer un cadre dans lequel les différents régulateurs reconnaissent la validité des processus et des décisions réglementaires les uns des autres. Cette approche a le potentiel de réduire les obstacles au commerce et les coûts de conformité pour les entreprises opérant dans plusieurs juridictions. Le principe de la reconnaissance mutuelle a été évoqué dans ce contexte, ouvrant ainsi des perspectives pour simplifier le commerce international. Des accords de reconnaissance mutuelle et de reconnaissance mutuelle des biens¹²⁷ existent dans divers secteurs tels que les produits pharmaceutiques¹²⁸ (y compris ceux concernant la thérapie génique) et divers

¹²⁷ Il est important de ne pas confondre le principe de reconnaissance mutuelle avec les accords de reconnaissance mutuelle. Le principe de reconnaissance mutuelle assure l'accès au marché pour les biens qui ne sont pas ou seulement partiellement soumis à la législation d'harmonisation de l'UE, tandis que les Accords de Reconnaissance Mutuelle (ARM) facilitent l'accès aux marchés entre l'UE et les pays non membres de l'UE. L'objectif des ARM est de diminuer les entraves techniques au commerce et de faciliter l'accès des produits aux marchés étrangers. On distingue deux catégories d'ARM : les accords dits "traditionnels" et les accords "étendus"

¹²⁸ (https://www.seco.admin.ch/seco/en/home/Aussenwirtschaftspolitik_Wirtschaftliche_Zusammenarbeit/Wirtschaftsbeziehungen/Technische_Handelshemmnisse/Mutual_Recognition_Agreement_MRA0.html).

domaines du secteur agricole¹²⁹. Au Royaume-Uni, des discussions sont actuellement en cours concernant les impacts de ces accords, notamment dans le cas des produits dérivés de l'édition du génome¹³⁰, qui ne sont plus considérés comme des OGM. Des considérations similaires sont en cours aux États-Unis, notamment dans le cadre de la renégociation de l'Accord de libre-échange nord-américain (North American Free Trade Agreement (NAFTA))¹³¹, ainsi que dans le contexte de la collaboration réglementaire transatlantique¹³². Toutefois, il est important de noter que ces propositions ont déjà suscité des controverses et rencontré l'opposition de divers acteurs¹³³ (cf. section 7.4.2.7).

- ***Coordination internationale pour le suivi des produits issus de plantes NTG dans le commerce mondial***

Certaines études soulignent la nécessité d'une coordination internationale pour établir une base de données adéquate et constamment mise à jour sur les produits génétiquement édités (Ribarits et al. 2021). Une telle base de données fournirait en temps réel des informations sur la diversité des produits génétiquement édités, leurs caractéristiques, leur statut réglementaire dans divers pays, ainsi que les données de suivi environnemental et sanitaire qui y sont associées. Cette coopération internationale favoriserait la transparence et simplifierait la prise de décisions éclairées en matière de commerce et de réglementation des plantes et produits obtenus au moyen de NTG.

Un exemple intéressant de cette démarche, pouvant servir de modèle, est la base de données "Nouvelles techniques génomiques"¹³⁴ développée par le Centre commun de recherche (JRC : Joint Research Center) de la Commission européenne, bien que sa portée publique et sa mise à jour restent limitées.

D'autres exemples couramment évoqués comprennent le "Human and Agriculture Gene Editing: Regulations and Index"¹³⁵, les bases de données de l'EFTA Surveillance Authority¹³⁶, ainsi que les initiatives du Système d'information sur l'environnement et la santé (ENHIS)¹³⁷ de l'Organisation mondiale de la santé. La création et le maintien d'initiatives similaires concernant les produits issus des NTG soulèvent des questions intéressantes liées à la gouvernance, à la fiabilité et à l'obligation d'informer.

¹²⁹ Mahalatchimy A, Lau PL, Li P, Flear ML. Framing and legitimating EU legal regulation of human gene-editing technologies: key facets and functions of an imaginary. J Law Biosci. 2021 Aug 16;8(2):Isaa080. doi: 10.1093/jlb/Isaa080. PMID: 34408900; PMCID: PMC8366714.

¹³⁰ https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1109849/2022-06-16-RPC-DEFRA-5170_1_-_Genetic_Technologies_Precision_Breeding_Techniques_Bill.pdf

¹³¹ <https://www.iatp.org/blog/nafta-genetic-engineering-trade>

¹³² Peter Chase, Reframing and Energizing Transatlantic Regulatory Cooperation, Dec 2021. In RED Volume 3, Issue 2, pages 85 to 90

¹³³ <https://corporateeurope.org/en/trade/2013/05/open-door-gmos-take-action-eu-us-free-trade-agreement>

¹³⁴ <https://www.eu-sage.eu/genome-search>

¹³⁵ <https://crispr-gene-editing-regs-tracker.geneticliteracyproject.org>

¹³⁶ <https://www.efasurv.int/internal-market/food-safety/food-and-feed-safety>

¹³⁷ <https://gateway.euro.who.int/en/datasets/>

Synthèse

Sur la base du corpus analysé, la discussion sur le commerce international, la concurrence et les impacts internationaux s'est principalement concentrée sur les implications de différences entre les cadres réglementaires liées aux cultures et produits issus de l'édition du génome. La menace d'environnements commerciaux imprévisibles et restrictifs a été mise en évidence, en ce qu'ils peuvent conduire à la mise en place de barrières commerciales et avoir un impact sur la concurrence. Bien qu'aucun cas documenté de perturbation dans le commerce international de cultures ou de produits issus de l'édition du génome n'ait été observé, l'expérience des OGM issus de transgénèse est fréquemment évoquée pour anticiper de telles tensions.

Des études basées sur des scénarios montrent que les différences de réglementation pourraient affecter les échanges commerciaux et la compétitivité des agriculteurs de l'UE sur les marchés mondiaux qui utiliseraient des NTG. Ces études offrent des perspectives sur les défis et opportunités futurs du commerce international des produits dérivés de plantes issues des NTG. Toutefois, ces études étant peu nombreuses, les perspectives qui en sont retirées doivent être interprétées avec prudence. Les opportunités liées à des barrières commerciales causées par des différences de choix réglementaires (de type protection des activités économiques nationales ou européennes, incitation au développement de technologies alternatives, etc.) n'ont pas été étudiées.

7.4.1.4 Coexistence, coûts de ségrégation, relations contractuelles et segmentation du marché

- ***Cas des variétés obtenues au moyen de NTG dont les caractères recherchés améliorent l'efficacité des processus de production***

Différents types de caractères des plantes obtenues au moyen de NTG visent à répondre à des objectifs de meilleure efficacité des processus de production, à travers une augmentation des rendements, des économies d'intrants ou une réduction des pertes de produits liées à des maladies des plantes. Noleppa et Carlsburg (2021) étudient l'incidence de diverses innovations sur les revenus et les marges moyens des agriculteurs. Un exemple correspond à celui d'une variété augmentant la résistance à la casse des gousses du colza en France, et qui pourrait entraîner un gain de rendement de 9% et une marge supplémentaire de 100€/ha.

Maaß et al. (2019) étudient les effets possibles, sur l'ensemble de la filière blé, du développement et de l'adoption d'une innovation variétale augmentant la résistance à la fusariose limitant l'accumulation des mycotoxines dans les grains de blé. Globalement, une telle innovation peut permettre une réduction des pertes de produits dans la filière. La répartition des gains éventuels dépend des coûts induits par les maladies fongiques et la présence de mycotoxines à chaque étape de la chaîne de valeur. Ces gains sont plus élevés dans les maillons en amont de la filière, particulièrement aux niveaux de la production agricole, de la collecte et du négoce de grains, de la meunerie et de la production animale. En revanche, les étapes de la transformation alimentaire et de la production d'amidon sont moins affectées, car la lutte contre les maladies fongiques s'y effectue principalement par la sélection, en entrée des processus, de lots de blé qui respectent les valeurs limites de concentrations de

mycotoxines. Les acteurs de l'aval seraient donc moins incités à adopter ce type de plantes issues de NTG et ce d'autant plus qu'il existe un risque de dévalorisation du produit par le consommateur.

Si les produits issus de NTG sont régulés comme une production conventionnelle, et donc en l'absence de règles strictes de coexistence et de ségrégation des produits, on peut s'attendre à un développement de la variété si la réduction des coûts dans la filière est jugée suffisante. A l'inverse, en présence d'une réglementation du type OGM (imposant par exemple, des distances d'isolement entre productions dans les parcelles et la séparation des flux de produits le long de la filière), cela pourrait constituer un frein au développement de ces innovations variétales dans les secteurs de l'alimentation humaine notamment pour des caractères purement agronomiques comme le soulignent Maaß et al. (2019). Ces difficultés seraient amplifiées par les enjeux soulevés par les plantes et produits obtenus au moyen de NTG en matière de traçabilité et de capacité à distinguer, par des méthodes analytiques, les variétés selon qu'elles sont issues de NTG ou pas (cf. section 7.4.2.6). Au total, les surcoûts et une probable faible appréciation par les consommateurs de ces produits (cf. section 7.4.2.5) risquent d'être plus élevés que les gains induits dans la filière.

- ***Cas des variétés obtenues au moyen de NTG dont les caractères recherchés pourraient s'inscrire dans des stratégies de différenciation des produits***

D'autres innovations variétales issues de NTG peuvent viser directement des caractères susceptibles d'être valorisés par des consommateurs. On se place plutôt ici dans le cadre de stratégies de différenciation des produits visant à tirer parti d'une disposition à payer additionnelle de certains consommateurs pour certaines caractéristiques des produits. Maaß et al. (2019) illustrent ce cas de figure en considérant le cas (fictif) d'une variété de blé sans allergène (*gluten-free*) pour des consommateurs souffrant de maladie cœliaque.

Les auteurs anticipent un prix de semences plus élevé que pour les blés conventionnels et des coûts additionnels pour la mise en place d'une logistique assurant la préservation de l'identité du produit tout au long de la chaîne de valeur. La principale question posée est celle du niveau de la disposition à payer (montant maximal consenti) des consommateurs pour ce type de produits (cf. section 7.4.2.5).

Sous réserve d'une disposition à payer suffisante des consommateurs, ce type de stratégie pourrait être mise en place, même dans le cas d'une réglementation contraignante de type OGM, car les exigences de traçabilité (documentaire) et de ségrégation s'imposeraient, quoiqu'il en soit, pour des raisons de crédibilité commerciale vis-à-vis des consommateurs. Ceci impliquerait de définir des objectifs de sélection de façon coordonnée entre acteurs de la filière et des engagements sur des volumes et des modes de production, ainsi que sur des organisations logistiques. Ceci impliquerait également le développement de relations contractuelles entre semenciers, producteurs et fournisseurs du produit final. En outre, dès lors que la caractéristique permettant de différencier le produit (la semence ou la plante) s'élabore au champ, le développement de l'innovation variétale pourrait donner lieu à un partage de la valeur plus favorable au producteur. Compte-tenu des coûts additionnels et de la complexité des dispositifs de coordination à mettre en place, la condition première est celle d'une valorisation significative de la caractéristique distinctive par les consommateurs. Par ailleurs, cette traçabilité documentaire ne peut probablement pas se substituer totalement à une traçabilité analytique. Reste donc à définir sur quelles bases pourraient être identifiés et distingués les produits issus de NTG par rapport aux autres (cf. section 7.4.2.6).

Il est intéressant de noter que ce cas de figure (qui dépend également du niveau d'acceptabilité des consommateurs concernés) pourrait être plus facilement envisageable avec les produits obtenus au moyen de NTG, qu'il ne l'est avec ceux obtenus d'OGM issus de transgénèse, à cause des plus faibles coûts de développement (Bullock et al. 2021) (cf. section 7.4.2.2). Une taille plus faible des marchés requise pour assurer la rentabilité des investissements pourrait ainsi rendre plus faciles des démarches de segmentation pour des petits volumes et des cibles de consommateurs plus étroites.

- ***Cas des variétés obtenues au moyen de NTG dont les caractères recherchés visent à répondre à des objectifs environnementaux et sociétaux***

De nombreuses publications s'intéressent aux innovations issues de NTG en réponse à des enjeux de « biens communs », en particulier environnementaux, concernant la qualité des sols, la ressource en eau, la biodiversité et le changement climatique.

Un exemple d'innovation variétale peut porter sur la résistance des plantes à des stress hydriques et la maîtrise de la production face à des déficits de ressources en eau. De telles variétés pourraient permettre, en évitant des pertes de production, d'assurer un niveau de rendement moyen plus élevé dans un contexte climatique dégradé. Du côté des producteurs, la réduction des pertes de rendement peut créer des incitations économiques à l'adoption de telles variétés (cf. section 7.4.1). Pour les sélectionneurs et les semenciers, l'enjeu porte sur les tailles des marchés concernés. Dans les pays disposant d'une réglementation des plantes issues de NTG peu contraignante, c'est cette balance entre les gains de rendement (moindres pertes) et la taille des marchés qui pourrait peser, sachant, comme mentionné précédemment, que les NTG pourraient rendre possibles des investissements pour des tailles de marchés moindres que les PGM issus de transgénèse (Bullock et al. 2021). Dans les pays dans lesquels les réglementations sont plus restrictives, c'est la balance entre les gains de rendement et les surcoûts associés à cette régulation qui va être déterminante. En l'absence de valorisation par les consommateurs pour de telles variétés, on retrouve ici le cas de figure des variétés issues de NTG à finalités d'efficacité de la production.

Un autre exemple concerne les espèces qui pourraient être utilisées pour la couverture permanente des sols (Jordan et al. 2022). Les démarches de diversification des productions sont considérées comme un levier important pour réduire les impacts environnementaux des pratiques agricoles. Dans ce cadre, l'utilisation de cultures permettant un couvert permanent des sols peut jouer un rôle important. Si les avantages environnementaux de ces systèmes de production sont bien établis, leur intérêt économique reste faible, ces cultures qui viennent en complément des cultures prédominantes ayant en général une faible valeur commerciale. L'hypothèse avancée par les auteurs est que les nouvelles méthodes de sélection variétale pourraient faciliter des améliorations génétiques pour des productions de ce type dont l'intérêt économique est a priori faible mais l'intérêt environnemental important. Il n'est cependant pas certain que les mécanismes de marché suffisent à permettre leur développement.

- ***Coûts de coexistence et de ségrégation***

L'UE a établi des règles pour assurer la coexistence des cultures de PGM avec les cultures conventionnelles qui impliquent un certain nombre de spécifications techniques et juridiques, allant des exigences de distance minimale pour la culture jusqu'aux mesures de responsabilité et de dommages. En outre, l'étiquetage obligatoire des produits issus d'OGM implique une ségrégation du marché et un système de préservation de l'identité tout au long des chaînes de valeur. Ces dispositifs induisent des surcoûts, négativement corrélés avec les seuils

autorisés pour la présence fortuite de matériel issu d'OGM, et peuvent avoir un effet d'augmentation des prix (Fulton & Giannakas, 2004). Ces règles de coexistence sont autant d'éléments qui dissuadent les agriculteurs à adopter des PGM (Demont & Devos 2008).

Aucune publication ne chiffre les coûts de ségrégation et de coexistence dans le cas des plantes obtenues au moyen de NTG. On peut néanmoins supposer qu'en présence d'une réglementation similaire, les effets seraient de même nature que dans le cas des OGM issus de transgénèse.

Un point particulier concerne la question de la traçabilité des produits. Plusieurs publications portent sur ce sujet en considérant qu'une caractéristique importante des applications de NTG réside dans la difficulté de distinguer, par des méthodes analytiques, les produits qui en sont issus, de ceux qui résultent de démarches de sélection variétales conventionnelles (non-NTG). Si le consommateur doit être informé du type du produit qui lui est proposé par un étiquetage obligatoire, alors se pose la question des modalités par lesquelles on peut lui garantir cette information et son contrôle par des méthodes de détection normalisées sur ces produits.

Dans l'hypothèse de l'arrivée sur le marché de variétés obtenues au moyen de NTG, se poserait également la question de l'interaction entre les produits qui en sont issus et les produits répondant à des cahiers des charges qui excluent ces technologies, comme particulièrement l'agriculture biologique (cf. section 7.4.2.7).

Tout d'abord, comme dans le cas des OGM issus de transgénèse, il s'agirait d'empêcher les contaminations non intentionnelles qui feraient apparaître des traces de NTG dans les produits issus de l'agriculture biologique et pénaliseraient ces produits qui seraient déclasser en produits conventionnels. Ce point pose la question des modalités de la coexistence au champ (distances entre parcelles de cultures issues de NTG et parcelles en agriculture biologique), de la ségrégation tout le long de la chaîne (cellules de stockage, modes de transport...) et de la couverture des dommages induits par le déclassement des produits d'agriculture biologique. Il n'y a pas d'analyse spécifique de ces points dans la littérature économique sur les NTG, mais les conclusions seraient probablement les mêmes qu'avec les OGM issus de transgénèse. Les coûts de la coexistence et de ségrégation et les dommages étant supportés par le producteur de PGM, ceci rendrait difficile l'émergence de filières de cultures issues de NTG.

Par ailleurs, comme le note Hamburger (2018), dans l'éventualité de la présence sur le marché de variétés obtenues de NTG, les cahiers des charges excluant les NTG des produits d'agriculture biologique peuvent, d'un côté, augmenter la disposition à payer des consommateurs pour le produit issu de l'agriculture biologique. Mais l'entrée sur le marché de produits à prix plus faibles basés sur les NTG (grâce par exemple à des gains de productivité) augmenterait l'écart de prix avec les produits d'agriculture biologique, ce qui affecterait négativement les parts de marché du bio, sauf à baisser les prix de ces produits ce qui rendrait plus difficile le maintien de cahiers des charges exigeants. Le poids de chacun de ces effets est difficile à estimer a priori et supposerait des études empiriques si une coexistence se mettait en place.

Synthèse

Les impacts économiques de l'introduction des plantes obtenues au moyen de NTG sur les filières dépendront de la nature des caractères faisant l'objet d'innovations.

Un premier type d'innovation correspond à des innovations variétales visant à accroître l'efficacité et/ou l'efficacité de la production agricole et agro-industrielle. L'intérêt économique des producteurs et des niveaux amont des filières va être ici déterminant dans le développement et l'adoption de ces innovations. En présence d'une réglementation du type OGM, basée sur des règles strictes de coexistence et de ségrégation des produits, les surcoûts liés à ces règles risquent d'être plus élevés que les gains induits pour les acteurs de la filière, du fait d'une probable dévalorisation du produit par les consommateurs (comme les produits issus des NTG n'apportent rien de plus aux consommateurs que les produits conventionnels, les offreurs des produits issus des NTG ne pourraient donc entrer sur le marché qu'à un prix inférieur à celui des produits conventionnels). Comme pour les OGM issus de transgénèse, il y a alors peu de chances que ces innovations variétales se développent dans les secteurs de l'alimentation humaine.

Un deuxième type d'innovation variétale s'inscrit dans des stratégies de différenciation des produits de la part des entreprises (produits sans allergènes, qualités sensorielles et nutritionnelles différentes etc.). L'objectif est ici de tirer parti d'une éventuelle disposition à payer d'une fraction des consommateurs pour ces caractéristiques distinctives. Ce type de stratégie pourrait être envisagé, même dans le cas d'une réglementation contraignante en matière de coexistence, car les exigences de traçabilité et de ségrégation s'imposeraient, quoiqu'il en soit, pour des raisons de crédibilité commerciale vis-à-vis des consommateurs. Ceci impliquerait néanmoins de définir des objectifs de sélection de façon coordonnée entre acteurs de la filière, sur la base de relations contractuelles entre semenciers, producteurs et metteurs en marché du produit final. Compte-tenu des coûts additionnels et de la complexité des dispositifs de coordination à mettre en place, la condition première est celle d'une valorisation significative de la caractéristique distinctive par les consommateurs.

Un troisième type d'innovation concerne des innovations variétales visant à répondre à des enjeux environnementaux, sanitaires et/ou sociétaux, pour lesquels il n'y a pas nécessairement d'incitation économique à leur adoption (restauration de la biodiversité par exemple). Les coûts privés de ces innovations à visée environnementale ou sanitaire peuvent dépasser les bénéfices privés anticipés.

7.4.1.5 Les consommateurs face aux NTG

Encadré 2 : La perception des biotechnologies alimentaires en Europe (Eurobaromètre, EFSA)

L'enquête Eurobaromètre relative à la sécurité alimentaire, commandité par l'EFSA en 2022, nous informe sur la perception des modifications génétiques dans l'alimentation de 26 509 citoyens Européens.

A la question « Veuillez me dire de quels sujets, parmi les suivants, vous avez entendu parler. », 56% des répondants ont déjà entendu parler des « ingrédients génétiquement modifiés dans les aliments et les boissons », et 29% ont déjà entendu parler de « l'utilisation de nouvelles biotechnologies dans la production alimentaire, p. ex. la modification du génome ». Les proportions de la population en France (N=1034) sont respectivement de 59% et 28%. A titre indicatif, au niveau européen, le sujet le moins connu est « Les nanotechnologies appliquées à la production alimentaire » (25%) et le plus connu est « Les additifs tels que colorants, conservateurs ou arômes utilisés dans les aliments ou les boissons » (70%). A ce titre, la position de la France se trouve dans la zone centrale de la distribution, à proximité

de la moyenne européenne. L'Allemagne connaît des proportions de 68% et 35%, c'est -à-dire presque 10 points de pourcentage en plus que la France pour chaque mesure. Entre les deux mesures, l'écart en points va de 12 points (Luxembourg : 54% et 42%) à 47 points (Lituanie : 68% et 21%). La Slovénie (77% et 46%) et la Suède (70% et 55%) connaissent les proportions les plus fortes, lorsque la Roumanie a les plus faibles (39% et 20%). Il y a une hétérogénéité relativement importante entre les différents pays européens sur leur connaissance des modifications génétiques en alimentation

Le tableau (Tab.1) ci-dessous compare ces résultats avec ceux de l'enquête de 2019 (il n'est pas possible de comparer avec l'enquête de 2010 qui considérait uniquement des niveaux d'inquiétudes pour ces différents sujets). Que ce soit au niveau européen ou à celui de la France, la proportion des répondants ayant « entendu parler » des « ingrédients génétiquement modifiés » a diminué (6 points en France). Cela peut indiquer une diminution de la sensibilité des individus à ce sujet. Cependant, concernant les interventions sur le génome, même si la question a sensiblement changé, la proportion de connaissance a augmenté de 9 points.

Tab. 1. Proportions de répondants « ayant entendu parler » en UE27 en France, en 2019 et 2022 (Eurobaromètre 2019, Eurobaromètre 2022)

	2019		2022	
	UE27 (n=26603)	France (n=1029)	UE27 (n=26509)	France (n=1034)
A entendu parler :				
Des ingrédients génétiquement modifiés dans les aliments et les boissons	58%	65%	56%	59%
De la correction du génome	20%	19%		
De l'utilisation de nouvelles biotechnologies dans la production alimentaire, p. ex. la modification du génome			29%	28%

Note : les chiffres UE sont sensiblement différents des rapports car ici nous avons retiré le UK en 2019.

Une question posée concerne les préoccupations parmi les sujets dont les répondants ont entendu parler. Le tableau (Tab.2) ci-dessous présente le pourcentage de répondants préoccupés (première et deuxième préoccupation) par les sujets dont ils ont entendu parler. Si la préoccupation relative aux OGM n'a pas changé au niveau européens (26-27%), elle a diminué de 7 points en France pour arriver à 21% des répondants. En complément du tableau (Tab.1) ci-dessus, nous pouvons souligner que les Français entendent moins parler des OGM et que cela les préoccupe moins en matière d'alimentation. Concernant les modifications du génome, la préoccupation est relativement basse que ce soit au niveau européen ou français, mais elle a augmenté sensiblement entre les deux enquêtes. A titre de comparaison, les pourcentages de préoccupation en Allemagne sont de 30% pour les OGM (sans changement depuis 2019) et 7% pour les modifications du génome (en augmentation depuis 2019).

Tab. 2. Proportions de répondants préoccupés par les sujets dont ils « ont entendu parler » en UE27 et France, en 2019 et 2022 (Eurobaromètre 2019, Eurobaromètre 2022)

	2019		2022	
Sujets vous préoccupant le plus (2 premiers) en matière d'alimentation :	UE27 (n=25848)	France (n=1015)	UE27 (n=26132)	France (n=1026)
Les ingrédients génétiquement modifiés dans les aliments et les boissons	27%	28%	26%	21%
La correction du génome	4%	3%	-	-
L'utilisation de nouvelles biotechnologies dans la production alimentaire, p. ex. la modification du génome	-	-	8%	5%

En guise de conclusion, les résultats des enquêtes Eurobaromètre soulignent que les répondants apparaissent en moyenne moins préoccupés par les « ingrédients génétiquement modifiés » en 2022 par rapport à 2019.

- ***Les consommateurs et l'acceptabilité des produits issus des plantes génétiquement modifiées dans la littérature***

Les NTG sont vues dans la littérature (années 2010, par exemple : Lucht, 2015) comme une réponse potentielle au rejet des technologies de transgénèse couramment appelé « OGM » par les consommateurs et citoyens. Il existe une importante littérature relative à la perception et à l'évaluation des biotechnologies (OGM) alimentaires par les consommateurs. Une revue exhaustive de cette littérature n'est pas réalisée dans ce rapport, mais certains résultats majeurs sont évoqués pouvant alimenter les réflexions relatives aux technologies de l'édition du génome. Les méta-analyses conduites (Lusk et al. 2005 ; Danneneberg, 2009 ; Frewer et al. 2013 ; Hess et al. 2016) documentent le fait que les OGM issus de transgénèse sont dans l'ensemble perçus négativement par les consommateurs. Paudel et al. (2023b) soulignent quelques points-clés issus de cette littérature sur la perception et l'acceptabilité des technologies : (1) il existe une hétérogénéité des comportements en fonction des dimensions socio-démographiques, (2) au sein des aliments issus d'OGM, les consommateurs sont plus favorables à ceux qui ont des bénéfices tangibles (contenus nutritionnels, bénéfices environnementaux, sécurité alimentaire dans les pays en développement), (3) le fait de fournir des informations positives (favorables) sur les technologies mobilisées et leurs bénéfices pourrait dans certains cas améliorer l'acceptabilité des consommateurs, (4) mais les consommateurs exposés à des informations négatives (défavorables) tendent à percevoir plus de risques et sont moins disposés à accepter ces produits (sachant que les consommateurs sont généralement exposés à un continuum de types d'informations), (5) enfin, les consommateurs européens rejettent plus largement les aliments OGM que les consommateurs nord-américains. Un défi de la littérature émergente sur les NTG est d'explorer ces différentes dimensions documentées pour les OGM issus de transgénèse. D'autres auteurs toutefois estiment qu'une « compréhension plus nuancée des perceptions des consommateurs, dépassant le modèle du déficit de connaissances, est nécessaire » et observent que « les visions culturelles du monde sont importantes » (Yang et Hobbs, 2020) (étude canadienne, n=697).

Au préalable, **il apparaît important de souligner que la littérature scientifique sur les comportements des consommateurs vis-à-vis des plantes NTG repose essentiellement sur des produits (alimentaires, végétaux) hypothétiques. En effet, la majorité des produits concernés sont en développement (ou pré-développement) et ne sont pas**

encore accessibles sur les marchés (que ce soit pour les agriculteurs, transformateurs ou consommateurs), en tout cas au sein de l'Union Européenne. Pour rappel, il existe quelques exceptions sur des marchés récents et limités telles que : soja, pommes (Arctic®, USA, Canada), pommes de terre (Simplot Innate®, USA, Canada) et tomates (Sicilian Rouge, Japon) (cf. section 3.4).

La revue systématique de littérature réalisée par le GT (telle que mentionnée dans la section 7.3) a permis d'identifier 36 contributions scientifiques abordant la question des consommateurs face aux produits issus de NTG. Parmi elles, 19 sont communes à la revue de littérature conduite par Beghin et Gustafson (2021) sur l'attitude et la valorisation des consommateurs pour les produits alimentaires ayant connu des transformations à travers les nouvelles techniques d'ingénierie végétale (NPET)¹³⁸ y compris les NTG. Parmi les 59 articles qu'ils ont identifiés, 37 traitent au moins de l'édition génétique (NTG) de type CRISPR-Cas9. Les produits alimentaires végétaux les plus étudiés sont les aliments en général (sans plus de précision), les pommes, les pommes de terre et le riz. Les consommateurs les plus fréquemment enquêtés sont les Nord-américains (États-Unis, Canada), les Japonais et les Italiens.

Le constat général de Beghin et Gustafson (2021) (partagé avec les autres synthèses de littératures ; i.e. Stobbs et al. 2023 ; Lindberg et al. 2023 ; Lemarié et Marette, 2022) est que les consommateurs accordent moins de valeur aux produits issus des NPET en comparaison à leurs alter egos conventionnels, même si des hétérogénéités apparaissent. Les attributs orientés vers les bénéfices consommateurs ou sociétaux semblent mieux appréciés que ceux orientés vers les bénéfices (économies / productivités) des producteurs. Par ailleurs, ces produits (NPET) apparaissent comme préférés aux produits transgéniques (OGM).

Ces constats peuvent être illustrés par l'étude de Rousselière et Rousselière (2017). Sur la base de l'Eurobaromètre (2010), ils observent que si le rejet des biotechnologies est important, il est hétérogène entre les pays européens. Par ailleurs, il apparaît que pour réduire les usages de produits phytosanitaires, les européens jugent plus acceptables les technologies de transfert vertical (NTG) que celles de transfert horizontal (OGM issus de transgénèse).

L'étude conduite par Giacalone et Jaeger (2023) mesure l'acceptation de plusieurs technologies ayant des impacts environnementaux, auprès de consommateurs de 4 pays (Australie, Inde, Singapour, USA, n=2494). Leurs différentes analyses conduisent à l'identification de trois niveaux d'acceptation : (1) Haut niveau d'acceptation : végétaux en provenance de fermes urbaines, végétaux emballés avec une atmosphère modifiée ; (2) Niveau d'acceptation moyen : poissons élevés en aquaponie, alternatives végétales à la viande et au lait, NTG ; (3) Bas niveau d'acceptation : insectes comme ingrédients, viande cultivée, poisson cultivé. 20% des consommateurs ont un haut niveau d'acceptation, induisant que 80% ont des niveaux d'acceptation de ces nouvelles technologies de modérés à faibles. Par ailleurs les Indiens réagissent plus positivement à ces technologies que les Américains et Australiens.

Baum et al. (2023) étudient les mécanismes en œuvre dans l'appréciation des produits NTG auprès de consommateurs américains (n = 158). Leur enquête met en relation des traits de caractères individuels, les risques et bénéfices perçus des biotechnologies, les perceptions vis-à-vis de la technologie et de l'environnement avec l'intention comportementale vis-à-vis de CRISPR dans l'alimentation. Leurs analyses soulignent un effet significatif des bénéfices perçus sur l'intention d'adoption des aliments NTG. Les résultats ne mettent pas en opposition

¹³⁸ Selon Beghin et Gustafson (2021) le terme les nouvelles techniques d'ingénierie végétale (NPET) est assez large et incluant l'édition du génome, la cisgénèse, l'intragénèse, le RNA, etc.

des perceptions pro-technologie et pro-environnement. Il apparaît que les répondants sont plus intéressés par la compréhension des bénéfices potentiels que par la dissuasion de l'existence de tous risques possibles.

Lindberg et al. (2023) ont conduit une étude auprès de 2000 américains sur le lien entre adoption de produits dérivés des plantes issues de NTG et confiance envers les institutions (pour la régulation des pratiques et des usages). Selon leurs résultats, 29% sont prêt à adopter les produits dérivés des plantes issues de NTG et font plutôt confiance aux institutions de régulation gouvernementales (FDA) et aux industries de biotechnologies. 30% ne sont pas prêts à adopter les produits dérivés des plantes issues de NTG et font plutôt confiance aux groupes de défense des consommateurs et de l'environnement. Enfin, 41% sont incertains quant à l'adoption de ces types de produits et quant à qui ils font confiance en termes de gestion du potentiel développement des NTG. Par ailleurs, 75% des répondants souhaitent que les produits dérivés des plantes issues de NTG soient étiquetés mais n'ont que peu confiance envers les agences gouvernementales pour cela. Cela suggère que la confiance des consommateurs américains envers ces types de produits (et leur étiquetage) ne peut être obtenue que par une solution tripartite incluant les universités, les ONG et le régulateur institutionnel. Selon les auteurs, ce recours à la confiance envers des tierces parties est lié au fait que pour ces biotechnologies alimentaires, les consommateurs font face à de l'incertitude en termes de risques et des conséquences inattendues, qu'ils ont une faible connaissance de ces technologies et qu'ils ressentent une capacité limitée à faire changer le système de production alimentaire.

- ***Les effets de l'information sur les préférences des consommateurs***

Il apparaît dans un premier temps que les connaissances des consommateurs relatives aux NTG sont relativement limitées (Baum et al. 2023 ; Strobb et al. 2023, par exemple). Ce faible niveau de connaissance initial des NTG rejoint pour l'Europe et la France les résultats issus de l'Eurobaromètre. L'information et l'augmentation des connaissances peuvent apparaître ainsi comme un vecteur pouvant modifier dans un sens ou dans l'autre la perception des produits issus de ces technologies.

Un certain nombre d'articles étudient les effets de l'information sur les préférences des consommateurs. De manière générale, l'information diffusée lors des enquêtes consiste à expliquer ce qu'est un produit NTG (issu de l'édition génomique) et en quoi ce n'est pas un produit OGM (issu d'une modification génétique). Les résultats d'études représentatives de la littérature sont présentés ci-après.

Nales et Fisher (2023) ont conduit une analyse sur des données de groupes de discussion permettant d'évaluer la perception des technologies génétiques par les consommateurs dans l'alimentation (Pays-Bas, Italie, République Tchèque). Selon leurs résultats, la perception de la naturalité d'un procédé est un élément très fort. Ainsi, plus la technologie mobilisée est invasive, moins elle est perçue comme naturelle et plus elle est rejetée par les consommateurs. L'introduction d'informations et la discussion entre les participants renforcent les réactions initiales pour les technologies génétiques, sauf pour le NTG qui est finalement perçu plus positivement qu'initialement. Cela est notamment associé au fait que le procédé est peu, pas ou mal connu par les consommateurs. Baum et al. (2023) ont également souligné ce faible niveau de connaissance initial des NTG, rejoint en cela, pour l'Europe et la France, par les résultats issus de l'Eurobaromètre (voir encadré 2).

Hu et al. (2022) ont conduit une enquête en ligne auprès de 1 096 américains âgés de 18 ans et plus, participants aux décisions d'achat du ménage. Ils sont séparés en quatre groupes en

fonction du support d'information utilisés pour leur diffuser l'information relative aux technologies (texte, infographie, vidéo + groupe contrôle). Les groupes sont constitués entre 40% et 45% d'hommes et l'âge moyen est de 46 ans. Les groupes sont relativement équilibrés entre eux mais pas nécessairement représentatifs de la population américaine. Les produits supports de leur enquête sont les agrumes : une modification génétique leur permettrait en effet d'être protégées contre une maladie ravageant la production (citrus greening). Avant de recevoir des informations, les participants dévalorisent les biotechnologies par rapport au produit conventionnel. Les individus recevant des informations sous forme de texte réduisent leur consentement à payer pour le produit conventionnel et augmentent leur consentement à payer pour les produits issus des biotechnologies (sans différences entre elles). Les individus recevant des informations sous formes d'infographies ou sous forme de vidéos ont les mêmes réactions : leur valorisation des produits NTG est supérieure à leur valorisation des produits issus de transgénèse.

Paudel et al. (2023a, 2023b) conduisent également une enquête en ligne auprès de 1 573 américains âgés de 18 ans et plus, participants aux décisions d'achat du ménage. Constitué à 49% d'hommes et de participants ayant en moyenne 46 ans, l'échantillon est globalement représentatif de la population américaine (origine ethnique, revenu, niveau d'éducation, etc.). L'objet de l'enquête porte sur l'huile de soja (huile issue de soja modifié contenant plus d'acide oléique et étant tolérant aux herbicides) d'une part, et des pommes (pommes modifiées étant moins sensibles à l'oxydation) d'autre part. Les groupes ayant reçu de l'information (définition détaillée des biotechnologies et descriptions de leurs effets en termes de santé et d'environnement) augmentent leur consentement à payer pour l'huile de soja NTG, mais pas pour l'huile de soja OGM, ni pour les pommes, quelle que soit la technique utilisée (mutagenèse dirigée ou transgénèse). Toutefois, de manière générale, les résultats de Paudel et al. (2023a, 2023b) indiquent que la fourniture d'informations sur la technologie et ses avantages pour la santé et l'environnement n'a pas d'incidence sur la volonté des consommateurs de consommer des aliments issus de plantes génétiquement modifiées. Par ailleurs, ils observent que les consommateurs préfèrent que les développements génétiques soient conduits par des entreprises nationales de types *start-ups* ou des universités plutôt que par des entreprises multinationales. Enfin, ils montrent que le type de relation que les consommateurs entretiennent avec les technologies appliquées à l'alimentation (averses aux technologies, neutres vis-à-vis de celles-ci, adeptes des technologies) a un effet important sur la perception et l'acceptabilité des NTG. Les plus averses ont une bonne connaissance des technologies et les rejettent. Les adeptes leur font confiance et sont prêts à consommer les produits issus de ces pratiques.

Encadré 3 : Effets de fausses informations relatives aux biotechnologies sur l'évaluation des labels

Dans un très récent working paper, Lin et al. (2023) rapportent les effets de fausses informations relatives aux biotechnologies sur l'évaluation de différents labels appliqués aux pommes : conventionnel, OGM (*bioengineered*), certifié sans OGM, édition génétique (NTG) et agriculture biologique. Leur étude est conduite en ligne auprès de 1270 consommateurs américains (États-Unis) répartis en 5 groupes : (1) groupe contrôle ne recevant aucune information particulière, (2) groupe recevant les fausses informations, (3) groupe ayant des outils de lecture des informations avant de les recevoir (*prebunking*), (4) groupe ayant des outils de lecture des informations après les avoir reçues (*debunking*), (5) groupe ayant des outils de lecture des informations avant et après les avoir reçues. Les pommes biologiques et certifiées sans OGM sont en moyenne plus valorisées que les autres (entre

3.5 et 4 USD / pound). Les pommes conventionnelles ont un consentement à payer proche de 3 USD / pound. Les pommes issues de biotechnologies sont valorisées entre 2 et 2,5 USD / pound. Contrairement aux autres études, les pommes NTG sont moins appréciées que les pommes issues de transgénèse, mais les pommes issues de transgénèse sont ici identifiées sous le terme de « bio-ingénierie ». Par comparaison au groupe contrôle, les fausses informations dévalorisent les pommes issues de biotechnologies. Cet effet n'est pas amélioré par des outils de lecture ex-post. Cependant les outils de lecture ex-ante annulent quasiment les effets des mauvaises informations. Le cumul des deux outils de lecture n'a pas d'effet homogène entre les traitements. Ainsi, la dévalorisation des biotechnologies n'est pas atténuée par des pratiques de prévention informationnelles, mais elle peut être augmentée par la diffusion de fausses informations. (Soulignons qu'à l'issue de l'enquête un débriefing a été mis en place afin d'expliquer qu'il s'agissait de fausses informations et d'éviter ainsi que les participants ne repartent avec de fausses croyances).

- **Les résultats obtenus sur des échantillons de la population française**

Shew et al. (2018) ont interrogé dans une enquête en ligne 499 Français (ainsi que 451 Américains, 444 Australiens, 458 Belges et 463 Canadiens) au sujet d'un hypothétique riz résistant au glyphosate grâce à une modification génétique apportée par transgénèse ou grâce aux NTG (GE par CRISPR-Cas9). Les Français interrogés sont à 51% des hommes et ont en moyenne 45 ans (selon l'institut d'enquête SSI / Dynata, ils sont représentatifs de la population générale). Parmi eux, 30% seraient prêts à consommer ce riz quelle que soit la technologie utilisée (contre 46% à 56% pour les consommateurs des autres pays interrogés : dans l'ordre croissant Etats-Unis, Canada, Belgique et Australie) ; 46% ne souhaitent aucun de ces deux produits et préfèrent la version conventionnelle (sans modification, ni résistance). Notons que 20% sont prêts à accepter un produit obtenu au moyen du NTG par CRISPR-Cas9 contre seulement 3% prêts à accepter un produit issu de transgénèse. Les 30% de l'échantillon de français prêts à consommer le produit le seraient contre une réduction de son prix de 2,12 \$ de moins pour le NTG par CRISPR-Cas9 et 2,11 \$ de moins pour le produit issu de transgénèse, pour un *pound* de riz¹³⁹. Dans ce cas, il n'y a pas de différence entre les consentements à payer pour les deux types de produits (les Américains voudraient une réduction plus forte ; les Canadiens et Belges, moins forte ; les Australiens sont proches des Français).

Marette et al. (2021a) interrogent, en laboratoire, 162 français (et 166 américains) au sujet d'une pomme qui ne s'oxyde pas lorsqu'elle est coupée. L'échantillon français est représentatif de la population française (méthode des quotas). L'échantillon américain est déséquilibré avec plus de femmes et un niveau d'éducation plus élevé que la population générale. Sur une base 100 pour le produit conventionnel, les Français réduisent leur consentement à payer (CAP) à 90-93 pour la variété présentant le caractère de non-brunissement (cette caractéristique est valorisée par l'échantillon américain : 109-112). Le CAP est réduit à 43-50 lorsqu'une biotechnologie est annoncée (82-83 pour les Américains). Du côté des Français, en moyenne, la pomme issue de l'édition du génome est mieux acceptée que la pomme génétiquement modifiée (mais sans caractère réellement distinctif). Enfin les Français sont 43% à boycotter le produit (contre 20% aux USA). Sur le même échantillon, Marette et al. (2021b) soulignent qu'après avoir reçu de l'information sur l'ensemble des technologies, 34% des participants en France et 47% aux États-Unis valorisent (au-dessus de 100) le produit considéré. Cette catégorie de consommateurs peut constituer une base favorable à l'émergence de ce type de produit sur le marché. Cependant, selon Lemarié et Marette (2022), s'ils ne sont pas assez nombreux par rapport aux consommateurs rejetant ces produits, l'émergence du marché

¹³⁹ Une livre impériale qui est équivalente à 0,45 kg.

devient moins probable. Et ceci d'autant plus que la proportion de consommateurs rejetant ces produits augmente la pression sur l'obligation de traçabilité et d'étiquetage et sur les dispositifs de régulation. En ce sens, la répartition entre consommateurs favorables et consommateurs défavorables constitue un pivot important à identifier afin de mobiliser les dispositifs adaptés (informationnels notamment). Cependant, la pertinence de ces outils informationnels (y compris l'étiquetage) dépend de la capacité à distinguer les produits issus de NTG des autres produits.

Synthèse

Concernant les comportements des consommateurs, la littérature consultée montre que, même si les produits alimentaires issus de biotechnologies (OGM et NTG) sont *a priori* moins bien acceptés et appréciés par les consommateurs que les produits conventionnels, il existerait une certaine hétérogénéité des perceptions entre différents profils de consommateurs et entre les pays, même au sein de l'Union Européenne. Bien que des études montrent que les consommateurs ayant une bonne connaissance des technologies sont les plus averses et tendent à les rejeter, d'autres études soulignent que l'information disponible relative aux biotechnologies et à leurs différences pourrait faire évoluer les positions de certains consommateurs d'un rejet vers une acceptation des produits alimentaires issus de celles-ci, et ceci d'autant plus que les produits issus de NTG sont associés à une baisse des prix. Par ailleurs, les études ne permettent pas d'identifier de manière catégorique si les consommateurs apprécient de façon différente les NTG selon leurs bénéfices potentiels (productivité, environnement, santé) apportés aux produits alimentaires ou procédés de production. Cependant, dans la mesure où les produits issus des NTG ne sont pas disponibles à l'heure actuelle pour les consommateurs, les décisions et comportements observés demeurent déclaratifs (intention plutôt qu'action). Enfin, aucune étude ne fait l'hypothèse de la non-traçabilité ou de l'absence d'étiquetage des produits issus de NTG. Dans ce sens, il subsiste une incertitude concernant la réaction des consommateurs si tout ou partie des aliments issus de plantes obtenues au moyen de NTG n'étaient pas tracés et étiquetés jusqu'au produit final.

De manière générale, l'acceptabilité et la disposition à payer pour les produits alimentaires issus de NTG les positionnent entre les produits OGM et les produits de l'agriculture conventionnelle, eux-mêmes moins bien perçus que les produits issus de l'agriculture biologique. Des études complémentaires, plus précises en termes de caractéristiques des produits proposés et des informations diffusées notamment, seraient nécessaires afin de mieux appréhender les mécanismes d'acceptation et de rejet. La question de l'intensité de cette information pourrait se poser.

7.4.1.6 Choix de régulation

Bartowski et al. (2018) mettent en avant 4 caractéristiques importantes des NTG qui doivent être prises en compte pour discuter des choix de régulation : (i) la difficulté de tracer des NTG dans les organismes (et produits) résultants, ce qui soulève la question des modalités des contrôles et conduit à opposer une régulation basée sur le procédé versus sur le produit ; (ii) La décentralisation des connaissances et des usages permis par un accès plus facile à la

technologie, qui ouvrirait potentiellement le marché à des acteurs nouveaux, mais pourrait accroître de ce fait les risques si ces acteurs ont moins d'expérience que les acteurs traditionnels du marché de la sélection ; (iii) des incertitudes relatives aux altérations hors-cibles (*off-targets*), qui imposent de combiner des procédures de régulation *ex-ante*, délimitant le cadre d'application des NTG, et des procédures *ex-post*, basées sur des règles de responsabilité en cas d'effets non attendus ; (iv) une évolution rapide des connaissances et des technologies de sélection variétale, qui risque de rendre obsolètes rapidement certaines réglementations et rend nécessaire la mise en place de modes de gouvernance adaptées.

Kok et al. (2019) distinguent deux grands types de législations relatives aux nouvelles variétés végétales. Dans certains pays (Europe, Brésil, Australie...), ce sont les technologies mises en œuvre dans le processus de sélection (*process-based selection*) qui déterminent la procédure d'autorisation de mise en marché de la nouvelle variété. C'est donc la manière d'obtenir la variété en question qui est considérée. Dans d'autres pays (États-Unis, Canada...), la législation est basée sur le produit (*product-based selection*) : ce sont les caractéristiques propres de la nouvelle variété qui déterminent la procédure d'autorisation, indépendamment de son mode d'élaboration. Pour Eckerstorfer et al. (2019), les deux cadres réglementaires ont des propriétés différentes. La réglementation basée sur les produits est plus flexible car elle peut être appliquée à n'importe quelle technologie, tandis que la réglementation basée sur les processus doit être ajustée chaque fois qu'une nouvelle technologie est introduite.

Même si, comme le notent Lemarié et Marette (2022), cette distinction est un peu simpliste, puisque l'existence d'un enjeu réglementaire est directement liée à l'émergence d'une nouvelle technologie (et donc au procédé de sélection variétale), elle est utile dans le cas des NTG parce qu'elle croise la question de la traçabilité et des possibilités de distinguer des produits issus ou non de NTG.

En effet, si la distinction entre les produits NTG et les non-NTG n'est pas possible (Bartowski et al. (2019), alors cela signifie que certaines modalités de la réglementation actuelle des OGM ne conviennent pas, car les règles de coexistence et d'étiquetage sont basées sur la possibilité d'identifier une séquence ADN étrangère à l'espèce contrôlée. Pour différents auteurs (Kok et al. 2021), dès lors qu'il n'est pas possible de distinguer analytiquement les variétés obtenues par les nouvelles techniques de sélection végétale de celles sélectionnées de manière conventionnelle, seule une approche véritablement axée sur le produit, évaluant chaque nouvelle variété végétale selon ses propres mérites en termes de caractéristiques modifiées et de risques connexes, peut garantir la sécurité alimentaire et environnementale (Hartung et Schiemann, 2018).

Cette difficulté à distinguer les produits issus de NTG des variétés conventionnelles soulève ainsi la question des risques de contestation et de fraude. Une conséquence de ces incertitudes sur les caractéristiques NTG ou non-NTG des produits à l'import est soulignée par Gocht et al. (2021). Ces auteurs font l'hypothèse que ceci pourrait amener les acteurs de l'UE qui importent des produits (par exemple pour l'alimentation animale) à déplacer cette demande vers des produits élaborés au sein de l'UE, plutôt qu'à l'international. La modélisation économique des marchés qui est proposée par ces auteurs montre que le développement de ces innovations pourrait avoir des impacts significatifs en termes de hausse des prix et d'augmentation des niveaux d'intensification au sein de l'UE.

Une dernière voie consiste à différencier les règles selon le niveau d'altération du génome initial associé à la technologie en établissant, par exemple, des exemptions pour les niveaux SDN1, voire SDN2 et en gardant une réglementation basée le procédé pour SDN-3. L'Australie a annoncé que les cultures SDN-1 ne seront pas soumises à la réglementation actuelle sur

les OGM (cf. section 4.1). L'Argentine et le Brésil ont établi une nouvelle politique selon laquelle les cultures génétiquement modifiées sans transgène (cultures 100% sans transgène) pourraient être exemptées du champ d'application des OGM. Au Japon, les cultures SDN-2 peuvent également être exemptées du champ d'application des OGM. Considérant les diverses options possibles, Van der Berg et al. (2020) analysent plusieurs scénarios d'évolution de la réglementation au sein de l'UE.

Pour analyser l'impact sur le commerce international, Smith et al. (2021) comparent des scénarios selon que les pays adoptent ou non la technologie NTG en distinguant les pays importateurs nets (comme l'UE) et les pays exportateurs nets en produits végétaux (soja, par exemple) (cf. section 7.4.2.3). Les auteurs essaient d'anticiper les effets possibles de ces scénarios sur les prix, les échanges et les gains des producteurs des différents pays. **Les résultats de ces différents scénarios réglementaires ne sont pas présentés dans le rapport. Les enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits obtenus au moyen de NTG au regard de différentes options réglementaires (la réglementation actuelle sur les OGM, l'option de réglementation des NTG de type 1 proposée par la Commission européenne et une option de réglementation proposée par le GT) sont analysés dans la section 7.4.5.**

Synthèse

Les publications analysées mettent en avant quatre caractéristiques importantes des NTG qui doivent être prises en compte pour discuter des enjeux en lien avec les choix de régulation : (i) la difficulté de tracer, sur la base des méthodes analytiques actuelles, les NTG dans les organismes (et produits) en résultant, qui soulève la question des conditions et des modalités des contrôles pour discriminer les produits sur les marchés ; (ii) la décentralisation des connaissances et des usages permis par un accès plus facile à la technologie, qui ouvrirait potentiellement le marché à des acteurs nouveaux, mais pourrait accroître de ce fait les risques (par exemple d'altérations hors-cibles non maîtrisées), si ces acteurs ont moins d'expérience que les acteurs traditionnels du marché de la sélection ; (iii) des incertitudes relatives aux altérations hors-cibles (*off-targets*), qui imposent de combiner des procédures de régulation *ex ante*, délimitant le cadre d'application des NTG, et des procédures *ex post*, basées sur des règles de responsabilité et d'indemnisation en cas d'effets non attendus ; (iv) une évolution rapide des connaissances et des technologies de sélection variétale, qui risque de rendre rapidement obsolètes certaines réglementations et rend nécessaire la mise en place de modes de gouvernance adaptés.

Un premier arbitrage discuté dans de nombreux articles concerne le choix entre des réglementations basées sur les procédés *versus* sur les produits. Dans le premier cas, ce sont les technologies mises en œuvre dans le processus de sélection qui déterminent la procédure d'autorisation de mise en marché de la nouvelle variété. Dans le second cas, la législation est basée sur le produit : ce sont les caractéristiques propres de la nouvelle variété qui déterminent la procédure d'autorisation (au cas par cas). Les deux cadres réglementaires ont des propriétés différentes : la réglementation basée sur les produits est plus flexible car elle peut être appliquée à n'importe quelle technologie, tandis que la réglementation basée sur les processus doit être ajustée chaque fois qu'une nouvelle technologie est introduite.

Un deuxième arbitrage concerne la possibilité de différencier les règles selon le niveau d'altération du génome initial associé à la technologie en établissant, par exemple, des exemptions pour les produits obtenus par les techniques SDN1, voire SDN2 (qui pourraient être assimilés à des produits conventionnels) et en gardant une réglementation basée sur le procédé pour les produits issus de SDN3 incluant des transgènes.

Un troisième arbitrage concerne la part des régulations *ex ante* (par exemple, règles de coexistence au champ) et des règles de responsabilité, en cas de dommages *ex post*. Un point important ici est, dans l'hypothèse de l'introduction nouvelle sur le marché de variétés issues de NTG, celui de l'interaction entre les produits qui en sont issus et les produits répondant à des cahiers des charges qui excluent ces technologies, comme particulièrement l'agriculture biologique. Seront ainsi déterminantes les modalités d'identification (détection et étiquetage) des produits issus de variétés NTG sur les marchés et celles de leur coexistence avec les produits issus de variétés non NTG (qui influenceront sur les coûts de ségrégation, de contrôle et de préservation de l'identité des produits). Il n'y a pas, à ce jour, d'analyse spécifique de ce point dans la littérature économique sur les NTG, mais le parallèle avec les OGM issus de transgénèse pourrait fournir des éléments de réflexion.

7.4.1.7 Les controverses autour des NTG et positionnements des acteurs

Les éléments d'analyse d'enjeux socio-économiques présentés dans les sections précédentes font l'objet d'un certain nombre de controverses scientifiques soulignées à travers les différentes thématiques traitées. Dans cette section, sont présentés les discours et les positionnements des différents types d'acteurs concernés par les plantes et produits issus de NTG. Ces discours « pour » ou « contre » les NTG sont en lien avec différents éléments d'impacts potentiels des plantes et produits issus des NTG analysés dans les sections précédentes. L'analyse de controverses présentée dans cette section se base sur des articles scientifiques et des auditions de parties prenantes concernées par les plantes et produits issus de NTG.

Les NTG sont des procédés controversés selon différentes dimensions (techniques, économiques, réglementaires, environnementales, sanitaires, sociales, politiques...). Quels sont les points de vue de la société sur les NTG ? Quelles sont les positions, les visions, les arguments mis en avant par les différents utilisateurs et publics concernés : ONG, associations, acteurs industriels, acteurs des filières biologiques, société civile ? **Les NTG ne concernent pas un public, au singulier, mais bien des publics.** Si dans certaines discussions, le public est souvent réduit à la figure du consommateur, force est de constater que les NTG intéressent et concernent un éventail plus large et hétérogène d'acteurs et de mondes sociaux. Cette diversité de publics et de points de vue a été prise en compte dans la saisine à travers une analyse de la littérature existante, mais aussi à travers des auditions avec plusieurs parties prenantes concernées par les NTG. Le Tableau 10 donne une vue d'ensemble des arguments et points abordés lors de ces auditions.

L'analyse de controverses, discutée dans cette partie, permet de donner des éléments de réponse à ces questions. Les controverses présentent en effet un avantage important concernant les sciences et les techniques, car ce sont des moments empiriquement très riches, durant lesquels les acteurs se mobilisent, prennent position, écrivent des textes, explicitent leurs arguments. Les controverses sont donc un lieu d'observation privilégié afin

d'examiner les liens entre science et société. Le deuxième avantage de l'étude des controverses est qu'elle permet d'en saisir les effets épistémiques et politiques. Suite aux controverses, on observe souvent la production de nouvelles règles, de nouvelles lois et/ou de nouvelles connaissances¹⁴⁰. Pour le dire autrement, l'analyse des controverses ne permet pas seulement de saisir les différences entre les acteurs et parties prenantes, mais aussi – et surtout – de saisir leur productivité et leur capacité à engendrer des meilleures connaissances, des connaissances socialement plus robustes.

- ***Les arguments pour et contre les NTG***

Plusieurs articles de la littérature indiquent, les partisans des NTG développent des arguments touchant à la nature des produits obtenus et les risques réduits par rapport aux OGM issus de transgénèse à la question de la sécurité alimentaire et de la résilience face au changement climatique, et à une meilleure performance économique et un plus grand partage de la valeur économique.

Pour leurs partisans, les produits obtenus au moyen de NTG ne sont pas des OGM mais relèvent plus de la sélection classique ou de mutations qui auraient pu se produire naturellement (Bain et al. 2020). Pour eux, les NTG se distinguent des OGM car ces derniers impliquent « un processus qui ne peut pas se produire naturellement parce qu'un gène étranger ne peut pas pénétrer dans l'ADN d'une plante par ses propres moyens » (Bain et al. 2020). Certains produits issus de NTG seraient même impossibles à distinguer de ceux produits à l'aide des techniques traditionnelles de sélection des plantes ou de mutations naturelles. Les techniques d'édition du génome sont plus précises, plus ciblées et plus rapides que les techniques pour obtenir des OGM (Bain et al. 2020), permettant des modifications du génome qui conduiraient à peu de mutations involontaires et de mutations hors-cible (Bartowski & Baum, 2019).

Concernant les risques pour la santé publique, un argument d'utilisation historique est avancé. L'agriculture s'étant développée en modifiant le pool de gènes des espèces sauvages en domestiquant les plantes cultivées, nous consommons des aliments issus de plantes modifiées par les humains depuis des milliers d'années. A ce titre, l'avantage des biotechnologies est qu'elles permettraient d'être plus précises et de ne modifier si l'on souhaite qu'un seul gène à la fois (Ajoykumar et al. 2020). Depuis le début de la production de plantes issues d'OGM, les défenseurs de ces technologies ont souligné que ces technologies ne présentent pas plus de risques sanitaires et environnementaux que l'agriculture conventionnelle (Anders et al. 2021 ; Woźniak-Gientka et al. 2022). Il n'y aurait donc pas de raison de penser qu'il y ait de nouveaux risques avec les techniques d'édition du génome par rapport aux techniques d'amélioration classique (Bain et al. 2020).

Dans le contexte du changement climatique (accentuation des périodes de sécheresse) et de l'accroissement de la population mondiale, les partisans des NTG soutiennent qu'elles permettraient de garantir l'avenir de la sécurité alimentaire avec le développement rapide de variétés de cultures adaptées aux stress climatiques (Anders et al. 2021). Les NTG pourraient tout à la fois augmenter les rendements tout en intégrant des caractéristiques de résistance aux parasites, aux maladies et aux effets de la sécheresse et du changement climatique (Bain et al. 2020). La promesse des NTG est de faire « plus avec moins » : plus de soja sur moins

¹⁴⁰ « Les luttes publiques entre les coalitions et les événements de focalisation publique sont nécessaires pour forcer le changement des systèmes de surveillance au fil du temps, afin qu'ils soient plus réactifs aux conditions et problèmes émergents » (Kuzma, 2022).

de terres, avec moins d'intrants, notamment l'eau, les engrais et les pesticides (Bain et al. 2020).

Un dernier argument vise à contrer les critiques associées aux filières OGM qui sont concentrées dans les mains de quelques grandes firmes (Monsanto, Bayer, ...). Au moins dans le cas de la technique CRISPR-Cas9, en raison du faible coût de l'application de la technologie, de sa simplicité d'utilisation et de sa plus grande flexibilité, l'investissement des grandes sociétés multinationales ne serait plus aussi essentiel (Bartowski & Baum, 2019). Selon la FNSEA il y a « *un nombre conséquent d'entreprises semencières qui sont en mesure d'accéder à la technologie (...) et pas uniquement (...) un certain nombre de grands acteurs qui seraient les seuls à pouvoir se les offrir. (...) Il a donc cet aspect de pluralisme* » (cf. audition FNSEA).

Les NTG offriraient la possibilité aux petites entreprises et aux scientifiques du secteur public de remplir un créneau laissé vacant par les grandes entreprises, en développant des produits avec des caractéristiques qui sont bénéfiques aux agriculteurs, aux entreprises alimentaires et aux consommateurs, mais qui ne sont pas nécessairement rentables (Bain et al. 2020). Il en résulterait des avantages sociaux et économiques plus importants et plus largement répartis (Bain et al. 2020). Toutefois, ces potentiels avantages des NTG font l'objet de nombreuses controverses.

Les opposants aux techniques d'édition des gènes remarquent que beaucoup des mêmes affirmations sur les avantages des OGM, telles que les promesses (réduire les pesticides, fournir des aliments nutritifs, et aider à nourrir le monde) qui selon eux n'ont pas été tenues, sont à nouveau utilisées pour justifier les avantages des NTG (Bain et al. 2020). Dans les auditions menées dans le cadre de l'expertise, la stratégie de la promesse a été soulevée par plusieurs acteurs :

« Nous retrouvons les mêmes promesses. Les premières promesses étaient de nourrir le monde. Or, depuis que les OGM transgéniques se sont développés, le nombre de personnes mal nourries et ayant des déficiences a augmenté. (...) La deuxième promesse est une amélioration de la qualité et du goût. (...) Nous retrouvons donc exactement les mêmes promesses de qualité, de lutte contre la faim dans le monde et de réduction des intrants » (cf. audition FNE).

« Les arguments utilisés aujourd'hui sont les mêmes que ceux qu'il y avait avant. (...) C'est pour dire que l'on va faire des trucs extraordinaires, que l'on maîtrise tout le génome et que l'on va résoudre tous les problèmes, que (...) les tomates du futur seront savoureuses, (...) que c'était la mort de l'industrie semencière française (...) Maintenant on a les informations. On peut dire que vingt ans après, ce qui a été dit il y a vingt ans était une hérésie, du mensonge » (cf. audition FNAB).

« Ce sont de grandes promesses. Nous n'avons rien vu nous laissant entendre que ce serait la réalité » (cf. audition FCD).

« Nous sommes vraiment sur une économie de la promesse, qui ne peut nous renvoyer que 30 ans en arrière sur les mêmes promesses faites sur des variétés un peu similaires et nous inviter à être prudents » (cf. audition Synabio).

« C'est le même type de promesses » (cf. audition Confédération Paysanne).

« Je regrette que les promoteurs les plus ardents de cette technologie laissent croire aux agriculteurs et à leurs organisations collectives, que les NTG soient l'alternative aux produits phytosanitaires et que dès que le règlement aura été adopté au niveau

européen, ils vont avoir des variétés qui leur permettront de ne plus utiliser d'herbicides, surtout d'insecticides ou de fongicides. C'est très abusif » (cf. audition Semae).

Dans d'autres domaines scientifiques, on observe aussi cette « économie de la promesse », que ce soit dans la biologie de synthèse (Mackenzie, 2013 ; Schyfter et Calvert, 2015), les nanotechnologies (Selin, 2007, Borup et Konrad, 2004) ou la géo-ingénierie (Talberg et al. 2018, Stilgoe, 2015). Ce constat - que l'émergence de nouveaux champs et de nouvelles technologies sont accompagnés d'anticipations optimistes et de promesses - est utile à rappeler ici, car il permet d'avoir un recul historique sur le développement scientifique (que l'on n'a pas encore dans le cas des NTG) et de nuancer les promesses explicitées par les appels à plus de « modestie » quant aux possibilités ouvertes. Selon Macnaghten et al. (2020), les promesses initiales des défenseurs des OGM - qui prédisaient des avantages sociaux, environnementaux et économiques tant pour les pays du Nord que pour les petits exploitants agricoles des pays du Sud - ne se sont pas concrétisés (voir aussi Lindberg et al. (2023), p. 359).

Pour leurs opposants, les NTG restent de nouvelles techniques de modification génétique dont les risques ne sont pas encore pleinement compris (van der Berg et al. 2021). Les modifications involontaires de l'ADN et le potentiel d'effets hors-cible, voire le transfert horizontal des gènes (Ajoykumar et al. 2020), pourraient avoir des effets négatifs sur la santé humaine et environnementale (Bain et al. 2020).

Ils notent aussi que la recherche en amélioration des plantes reste dominée par le secteur privé qui a ses propres intérêts qui peuvent différer des intérêts pour le bien public (Ajoykumar et al. 2020). Les ONG critiques à l'égard des OGM voient les NTG non pas comme des technologies neutres mais comme une extension du pouvoir que les sociétés de biotechnologie agricole détiennent sur les systèmes agricoles industriels, et donc sur les agriculteurs et les consommateurs (Helliwell et al. 2019). Certains acteurs craignent notamment une « *concentration ultérieure de l'industrie semencière et donc une offre pour les agriculteurs, pour les filières agricoles (...) qui sera réduite (...) Le risque qu'il se produise avec elles, comme il s'est passé avec les OGM, c'est que toute la valeur qui est créée par cette innovation soit captée par les détenteurs de quelques brevets. Il y a un rapport de force qui peut être très déséquilibré* » (cf. audition SEMAE).

L'étude des controverses permet de faire ressortir plusieurs points : 1) que le cadrage des débats sur la génétique est souvent relativement étroit : focalisé sur les aspects techniques, de risque et d'efficacité, il laisse dans l'ombre toute une série d'enjeux, comme la propriété intellectuelle, les dynamiques marchandes, la question de justice et d'équité, et les enjeux éthiques ; 2) que la réglementation technologique fait aussi appel à des questions démocratiques et de prises de décision publiques. Pour le dire autrement, la question de la réglementation des plantes et produits obtenus au moyen de NTG est une question qui concerne toute la société, et pas seulement le monde scientifique.

Les ONG et associations critiquent aussi la terminologie utilisée (Helliwell et al. 2019). La métaphore de « l'édition », l'inclusion de l'édition du génome dans la catégorie plus large des New Plant Breeding Techniques (NPBT), et le langage de « précision » utilisé pour décrire la pratique de l'édition du génome, aseptiseraient la controverse par l'utilisation d'un langage plus acceptable et rendrait le débat inabordable pour un public de profanes. Helliwell et al. (2019) cite un des acteurs auditionnés : « Le repositionnement du nouveau génie génétique en tant que « nouvelles techniques de sélection » (NTG) a été la première étape de l'industrie pour que cette nouvelle génération d'OGM apparaisse amicale et proche de la sélection végétale

classique". La CNAFAL parle ainsi de « *la propagande qui consiste à trafiquer un peu les mots* » (cf. audition CNAFAL). Les opposants préfèrent parler de « nouveaux OGM » ou d'« OGM 2.0 » (Bain et al. 2020).

Au-delà de cette terminologie par rapport aux procédés techniques, l'utilisation potentielle du mot « durable » pour qualifier certaines plantes issues de NTG fait aussi débat. « *Ce sont vraiment les systèmes qui sont durables, et (...) pas des soi-disant caractères qui seront durables* » estime la FNAB. La FCD souligne : « *Le sujet de la durabilité nous préoccupe particulièrement, parce qu'il serait de nature à expliquer l'intérêt de ces variétés au consommateur final (...) cela favoriserait son acceptation* ». Selon Synabio « *le côté durable n'est pas si évident que cela (...) c'est le système qui fait que vous serez dans un système durable ou pas. Un système durable, oui. Une plante durable, non* ».

Une préoccupation majeure des ONG opposées aux NTG est que le consommateur puisse avoir le choix de consommer des produits non-OGM. L'enjeu est double : assurer une traçabilité (pour fournir des informations sur la qualité, composition et l'historique d'un produit) et l'étiquetage (pour informer sur la présence, ou non, d'un certain élément). Si les produits issus de NTG sont exemptés de la réglementation sur les OGM, il n'y aura pas d'obligation réglementaire à instaurer une traçabilité de ces produits et les consommateurs ne pourront pas les sélectionner selon Helliwell et al. (2019). Ce dernier point rejoint les préoccupations des consommateurs en général (cf. section 7.4.2.5). Dans une méta-analyse des perceptions du public à travers le monde, Woźniak-Gientka et al. (2022) mettent en évidence qu'en dépit d'attitudes différentes (pour ou contre l'édition de gènes), les personnes enquêtées de toutes les régions du monde étaient d'accord pour dire que l'étiquetage des produits génétiquement modifiés ou édités est important et nécessaire, car les consommateurs veulent des informations sur le type de technologie génétique appliquée pour produire des aliments (cf. Section 7.4.2.5).

L'étude des controverses et des débats sur les NTG, tout comme les OGM issus de transgénèse, a montré que le public, en tant que consommateur, a une préférence pour la mise en visibilité de la question de la modification génétique et, ainsi, pouvoir être dans une position où il peut choisir de consommer, ou pas, un certain produit.

Si on interroge les différents acteurs concernés par les plantes et produits obtenus au moyen de NTG, les positionnements se diversifient et se complexifient. La FNAB tient à ce qu'il y ait une information « obligatoire » et que « *l'ensemble des produits (...) soient clairement étiquetés et identifiés pour nous, les agriculteurs, mais en allant jusqu'au consommateur* » (cf. audition FNAB). Le CNAFAL, lui-aussi, insiste sur les questions d'information du consommateur, de transparence, de traçabilité, qui sont considérées comme étant des principes raisonnables. « *La question de la responsabilité juridique est essentielle. S'il n'y a pas d'étiquetage, pourra-t-on tracer et retirer le produit ? Non. (...) S'il n'y a pas d'étiquetage, ce n'est plus la responsabilité de l'entreprise, ce qui n'est pas neutre* » (cf. audition CNAFAL). D'autres acteurs, au contraire, préfèrent un système « sans obligation de traçabilité ni d'étiquetage », car « *on ne sait pas faire (...) Nous serons obligés d'inscrire «NGT» partout. (...) Si nous avons un laboratoire, il faudrait analyser tous les grains. Évidemment, c'est un peu compliqué* » (cf. audition ANIA). Un avis partagé par la FNSEA : « *Concernant l'étiquetage spécifique, pour nous, cela doit être difficile à mettre en œuvre. (...) nous n'arrivons pas forcément à mettre les moyens et les gens d'accord pour un étiquetage particulier* » (audition FNSEA). Pour d'autres acteurs encore « *la traçabilité des NGT1 n'est pas un défi pour la filière semencière, parce que nous sommes dans une filière tracée. Les semences sont étiquetées* » (cf. audition Semae).

Le défi éthique posé par l'édition génomique ne peut se résumer à la question des « conséquences » et des effets secondaires « acceptables », mais doivent aussi prendre en compte les questions sociétales d'équité et de justice intra- et intergénérationnelle, et la question de la naturalité (Dabrock, 2009, Bartowski et al. 2018). Si ces types de questions - et plus largement les questions de type ELSI (pour ethical, legal and social implications) - sont parfois vues comme externes au débat, cette séparation est souvent critiquée. L'avis du comité d'éthique de l'INRA-Cirad-IFREMER sur les NTG (2018) a notamment souligné que la notion de risque doit être plurielle, pour inclure aussi les « risques économiques, sociaux et politiques ». En ce sens, les évaluations techniques doivent être associées aux enjeux plus généraux (de type propriété intellectuelle par exemple), et ne sont pas indépendantes de choix de société qui devraient, si on écoute la littérature citée, être à minima explicités.

- **Les enquêtes sur les publics et acteurs concernés**

Une étude réalisée par la Royal Society avec des focus groups (entretiens réalisés avec au moins deux personnes présentes) montre que les participants considéraient les applications de l'édition génomique comme inacceptables si elles créaient des monocultures et si les applications privilégiaient des bénéfices pour certains groupes (d'individus ou d'entreprises) au détriment de la société plus largement (van Mil et al. 2017).

Le point de vue de la société sur les plantes et produits obtenues au moyen de NTG ne se pose pas seulement pour le public, mais aussi pour les producteurs. C'est le cas, par exemple, des producteurs de pommes de terre bio en Italie (un pays très anti-OGM) (Pacifico et al. 2016) : la plupart des partisans de l'agriculture biologique sont hostiles à la modification génétique pour produire de nouvelles variétés et s'inquiètent des possibles effets non intentionnels sur la santé. Les auteurs qui plaident pour une dérégulation des produits issus de NTG argumentent généralement qu'une bonne « communication » envers les consommateurs est nécessaire¹⁴¹.

On peut aussi mentionner une étude qui a analysé l'image de l'édition auprès de différents publics aux États-Unis (scientifiques, agents dans des agences sanitaires et environnementales, ONG, association de consommateurs) ; ceux-ci s'accordent sur la nécessité d'une surveillance préalable à la mise sur le marché et d'un engagement des parties prenantes, mais ont des visions différentes en ce qui concerne la nouveauté de l'édition génomique, les espoirs suscités et les enjeux réglementaires (Kuzma et al. 2016). Des études conduites au Japon et en Espagne, montrent que les personnes ayant une formation en biologie moléculaire ou en biologie ont une perception beaucoup plus positive des OGM et des biotechnologies que les non-professionnels/spécialistes (Woźniak-Gientka et al. 2022, voir aussi Marris, 2001).

La principale conclusion à tirer de toutes ces études est que les attitudes du public face à l'ingénierie génétique ne sont pas « immuables » ni « irrationnelles » (Scott et al. 2016). Les attitudes et réponses des publics varient considérablement : selon les pays, les questions posées, les types d'enquête réalisées, la profession exercée, etc. Même parmi les « experts » en la matière, les visions peuvent diverger. Il n'y a donc pas seulement différents publics à prendre en compte, mais aussi le fait que ces différents publics - que ce soit les consommateurs ou les agriculteurs - ne forment pas des

¹⁴¹ A noter que cette vision d'un consommateur comme récepteur « passif » d'informations, un consommateur qui serait « irrationnel » a été critiquée dans la littérature (notamment celle du champ du public understanding of science) comme « modèle du déficit », modèle qui passe sous silence les valeurs, critiques, arguments, choix et questionnements politiques, voire systémiques, des publics.

ensembles homogènes. Les limites de cette partie de la littérature sur les NTG doivent aussi être soulignées : les publics sont souvent décrits de façon hypothétique, réductrice et quantitative, alors que des enquêtes ont été menées au moins auprès des consommateurs.

- ***Les principales lignes de tension***

La controverse autour des NTG ne se résume pas à un « pour » versus un « contre », mais elle est traversée de plusieurs lignes de tension. Une de ces lignes de tension est celle entre les différents systèmes et visées agricoles : d'un côté, une vision qui voit dans l'innovation technologique un garant pour plus de précision, plus de rendement et plus de bénéfices économiques ; de l'autre, une vision qui critique ce système, tout en argumentant qu'il ne répond pas aux enjeux sociétaux et écologiques. Se jouent ici les différences entre grande échelle versus petite échelle, agriculture conventionnelle versus biologique (Bartowski et al. 2018). Comme pour le cas des OGMs issus de transgénèse, la critique est adressée à un système trop basé sur la monoculture, les pesticides, et pas ouvert à des formes agroécologiques (voir la revue de littérature dans Nawaz et Satterfield, 2022a). Pour les plantes modifiées par des NTG, tout comme pour les OGMs, une des questions saillantes est de savoir si ces plantes sont vraiment nécessaires, ou s'il y a d'autres moyens (variétés anciennes, agroécologique, etc.) pour répondre aux défis actuels (climatiques, écologiques, alimentaires, etc.). Pour le dire autrement, on y voit une critique systémique et politique face aux NTG (Heliwell et al. 2019). Ces lignes de tension sont aussi visibles quand on analyse les attentes par rapport aux NTG. Lindberg et al. (2023) se basent sur des entretiens (n=27) et des articles publiés dans Euroactiv, un média spécialisé sur les politiques Européennes (n=53) afin d'analyser les différents futurs esquissés. Parmi les attentes positives, sont explicités : plus de compétitivité entre acteurs (et moins de dominance des multinationales), une meilleure qualité des aliments, moins d'impacts environnementaux négatifs et une meilleure productivité agricole. Parmi les attentes négatives, on s'attend à la continuation du système actuel (dégradations des sols, utilisation d'intrants) et la dominance des multinationales (Lindberg et al. 2023)

Sont critiquées « les affirmations selon lesquelles les NTG seront nécessaires pour relever les défis de la production agricole, arguant que les solutions aux problèmes agricoles, tels que les parasites des plantes, la sécheresse et l'adaptation au changement climatique et l'atténuation de ses effets, proviennent déjà de la sélection traditionnelle, de la production biologique et des approches agricoles intégrées » (Lindberg et al. (2023), p. 360).

Selon de Wit (2020), si la vision agroécologique et la vision techniciste s'opposent un dialogue entre les tenants des solutions agroécologiques et les partisans des NTG serait néanmoins imaginable.

Par conséquent, pour les différents publics, la question de la précision de l'édition génétique est moins primordiale que pour les promoteurs de cette technique (Nawaz et al. 2022). D'après les enquêtes de perception, les individus semblent plus concernés par les pratiques industrielles dominantes et des alternatives possibles. Par ailleurs, les différentes parties prenantes concernées par l'édition génomique – que ce soit le public, les ONG, les décideurs politiques, les journalistes, les agriculteurs (deux enquêtes en ligne : n=109, n=166) – partagent une préoccupation pour les mêmes problématiques : la sécurité, la transparence et la durabilité (Will et al. 2022).

Synthèse

L'analyse des controverses liées aux NTG, permet de montrer que le cadrage des problèmes à traiter ne fait pas l'unanimité : du fait que le débat soit souvent focalisé sur les aspects techniques, de risque et d'efficacité, celui-ci laisse dans l'ombre les enjeux associés au contexte systémique, la propriété intellectuelle, les dynamiques marchandes, la question de justice et d'équité, et les enjeux éthiques. Par conséquent, une des lignes de tension visible est celle observée entre les différents systèmes et visées agricoles : d'un côté, une vision qui considère l'innovation technologique comme un garant pour davantage de précision, de rendement et de bénéfices économiques ; de l'autre, une vision qui critique ce système, en argumentant qu'il ne répond pas aux enjeux sociaux et écologiques, qu'il est trop basé sur la monoculture, les pesticides, et qu'il mobilise - comme c'était le cas au début du développement des OGM ou de la biologie de synthèse - toute une « économie de la promesse ». Une des critiques formulées notamment dans certaines des auditions réalisées (voir tableau 10 dans le rapport) est que les NTG ne peuvent résoudre que certains symptômes du changement climatique et des problèmes écologiques, mais ne sont pas capables de résoudre leurs causes profondes. L'analyse des controverses liées aux NTG met aussi en évidence la question du choix. Que ce soit à travers la traçabilité et/ou l'étiquetage, les études montrent que le consommateur a une préférence pour la mise en visibilité de la question de la modification génétique.

Les auditions réalisées dans le cadre du traitement de cette saisine montrent l'existence de nombreuses lignes de tension et d'incertitudes. Ceci est cohérent avec les résultats de la littérature montrant que différents publics - que ce soit les consommateurs ou les agriculteurs ou autres parties prenantes - ne forment pas des ensembles homogènes, et que placer le « public » dans une position de receveur d'informations risque de passer sous silence les valeurs, critiques, arguments, choix et questionnements politiques, voire systémiques, des publics. Parmi les interrogations soulevées par les parties prenantes auditionnées, on peut mentionner : (i) l'attribution des coûts associés à un éventuel problème sanitaire ou de contamination et/ou déclassement d'un lot de produits biologiques à cause de produits NTG, (ii) l'implication de la profusion de nouveaux termes, comme « NTG », « NGT », « NBT » ou édition génomique - et la disparition parallèle de termes comme « OGM » - sur l'accessibilité des débats à différents publics, (iii) les conséquences potentielles du développement des plantes issues de NTG sur la diversification ou à la concentration du marché, (iv) les modalités d'un éventuel étiquetage de produits NTG et celles de la coexistence entre différents systèmes agricoles. En cas de révision de la réglementation actuelle, un nouveau nœud dans les controverses risque d'apparaître, relatif aux indicateurs utilisés pour tracer la frontière entre OGM et NTG (et déterminer une « équivalence » entre les produits conventionnels et les produits NTG), et deviendra probablement un sujet de vives contestations.

Principaux enjeux	CNAFAL	ANIA	FNAB	FNSEA	Semae	Confédération paysanne	FNE	FCD	Synabio
enjeux/effets d'une modification de la réglementation n 2001/18	_Economie de la promesse (avec peu d'exemple de réussite à ce jour); _Problème du modèle économique (à qui profite la technologie ?); _Perte de souveraineté industrielle/ Perte de liberté des agriculteurs et des consommateurs; _Le développement des plantes tolérantes aux herbicides n'est pas compatible avec le développement durable. _fonder la production de semences sur des techniques brevetés que les américains ou les chinois possèdent et augmenter la dépendance sur les semences nécessaires à une autonomie politique	_Déréglementation indispensable sinon coût de ségrégation importants (investissements en infrastructure, camion de transport spécifique, etc.) permettant de _Impossible de suivre le marché pour les usines de transformation pour des questions de cadence et de rentabilité; _Besoin d'une forte valorisation des produits comme le bio pour être rentable ; _Besoin de l'innovation pour assurer la compétitivité internationale.	_Incompatibilité entre le cahier des charges de l'agriculture biologique et l'utilisation des NTG; _En cas de contamination même à très faible taux, problème de déclassement des produits et de pertes économiques subies uniquement par les agriculteurs en l'absence de fonds d'indemnisation (application du principe pollueur-payeur). _Système/modèle économique derrière l'utilisation de ces technologies n'est pas durable. Ce ne sont pas des traits qui sont durables mais des systèmes agricoles. _Perte de confiance des consommateurs dans le mode de production biologique.	_Importance de la prise en compte de la durabilité (scénarios DGPR), mais pas définition de qu'est la "durabilité"; _Perte de compétitivité internationale si pas de réglementation cadrant l'usage de NGT; _Permet de développer de manière accélérée des variétés adaptées aux besoins des agriculteurs français (division pouvant aller jusqu'à 2 du temps de sélection);	_Permettra une mise en marché de variétés améliorées pour des caractères pour lesquels les semenciers rencontrent des difficultés à traiter rapidement et efficacement par la sélection dite conventionnelle; _Les impacts pourraient être différents selon les espèces végétales (grandes cultures Vs espèces potagères); _Risque de concentration renforcée avec dépendance accrue vis-à-vis d'un petit nombre de détenteurs des brevets et de réduction de l'offre pour les agriculteurs ; _Economie de la promesse dans les pays où l'édition de gènes est autorisée avec peu de réalisations probantes ; _Création de valeur captée par les grands groupes, détenteurs de la propriété intellectuelle.	_Il existe d'autres solutions aux problèmes évoqués ; _Economie des promesses difficiles à tenir (les brevets sont le seul objectif); _Impact négatif sur la biodiversité (réduction du nombre de variétés; _Incompatibilité avec le bio (problème pour la coexistence); _La disparition de la traçabilité et de la publication des procédés permettant de distinguer un OGM de tout autre produit (végétal); _Augmentera la concentration (4 entreprises avec 50% des parts de marché des semences) ; _Pas de système d'assurance prévu en cas de problème environnemental ou sanitaire.	_Via une Economie de la promesse (vise à induire un possible futur technologique via un verrou technologique); _La déréglementation qui comprend une suppression de traçabilité et d'étiquetage pose un problème moral (plus de liberté de choix des producteurs et consommateurs); _Provoque un déplacement du partage nature/artificiel qui n'est pas celui défendu par FNE ; _Interventions sur le génome et l'épigénome, jamais mentionné, relève de l'artifice et ne peut être désigné comme une évolution de la plante pouvant survenir "naturellement" (voir la fréquence du conditionnel dans l'argumentation de la Commission).	_Problème de coexistence des "NTG type 1" avec l'agriculture biologique et les produits "non-OGM" _Risque de problème de contamination croisées s'il n'existe pas de méthode de détection; _Préoccupation/méfiance dans la définition de la notion de "durabilité" dans la proposition (NTG type 2) de la Commission européenne ; _Importance de l'acceptation des consommateurs des plantes et produits issus des NTG; _Situation semblable à celle des OGM issus de transgénèse ("économie de la promesse") avec beaucoup de perspectives et très peu d'applications réelles	_Une déréglementation très forte pourrait être catastrophique pour le secteur bio car elle serait soit incompatible, soit inapplicable (absence de traçabilité, étiquetage non obligatoire) avec la réglementation bio; _Incertitudes concernant l'intérêt sur le long terme des plantes issues de NTG (irréversibilité des changements, absence de choix des semences, effets non désirés, impact commercial et absence de liberté de choix des consommateurs). _Les règles de coexistence pourraient occasionner des coûts supplémentaires pour le secteur bio (nécessité d'appliquer le principe du pollueur-payeur); _ caractère trompeur de la définition de la "durabilité" dans la proposition (NTG type 2) de la CE.

détection/traçabilité	_Etiquetage obligatoire, c'est essentiel (le système existe dans la directive 2001. 18 et il faut le conserver en l'état); _La traçabilité est importante pour rassurer les consommateurs et pouvoir les informer sur ce qu'ils mangent; _Le développement des techniques de détection n'est pas une priorité de la Commission européenne (Sur 350M € investis par la Commission seulement 2% dans la détection), pourtant elles sont nécessaires; _Mettre le code alphanumérique après le nom du produit ne va pas alourdir beaucoup les étiquetages. _ Les semenciers le peuvent par leurs brevets contrairement à l'affirmation de la CE concernant les NTG (méfiance de l'Europe et dans la politique) ; _l'étiquetage et la surveillance doit porter aussi sur les cosmétiques.	_Impossible de détecter les produits issus des NTG; _La traçabilité jusqu'au produit final n'est pas adaptée en dehors des OGM; _La traçabilité imposerait de doubler l'ensemble du parc agricole et de stockage français.	_La détection et la traçabilité sont essentielles pour maintenir la pérennité du secteur d'agriculture biologique et garantir l'absence de NTG et d'OGM en bio. ; _Les semenciers sont en capacité de détecter l'ensemble des NTG (et donc de les tracer et de les étiqueter) ; _Sans l'obligation d'imposer aux industries semencières de fournir des kits de détection, c'est la porte ouverte à la contamination généralisée et l'impossibilité de suivre un produit en cas de problème. _Nécessité de maintenir la réglementation en vigueur pour tous types de produits issus de ces technologies.	_Détection difficile car nécessitant des moyens (privés/publics ?) conséquents à prévoir, _Impliquent des coûts élevés; _Impossible d'isoler les flux NTG des autres flux (multiplication des silos et ségrégation de production par exemple) ;	_La traçabilité des NGT1 n'est pas un défi pour la filière semencière car les obligations réglementaires en matière de de certification des semences permettent de tracer; _Les critères d'équivalence avec les variétés conventionnelles ne sont pas clairs dans la proposition de réglementation de la Commission européenne; _Coûts de traçabilité élevés à assurer par le demandeur	_Une volonté politique de supprimer la traçabilité de ces "nouveaux OGM" (pas d'arguments techniques tenables); _Existence des outils de détection et d'identification; _Très peu de financement de recherche en détection en Europe (1,5% des fonds alloués sur le thème NTG, source Amis de la Terre); _Une traçabilité documentaire est possible (comme dans le bio); _Ce procédé de détection privé doit être rendu public (s'il y a dépôt de brevet, il y a une technique de détection associée obligatoirement, sinon impossible de faire valoir son droit de propriété intellectuelle); _Si suppression de la traçabilité des "nouveaux OGM", il y a aussi suppression de l'information sur l'existence des brevets déposés.	_Détection et traçabilité possible favorisée par la disponibilité de matériel de référence _ peut se baser en tout ou partie sur les tests des détenteurs des brevets relatifs aux produits NGT; _Les techniques connexes et NGT induisent de nombreuses modifications génétiques détectables et en partie transmises aux variétés; _De nombreuses techniques et outils de détection sont mobilisables ; _L'assertion selon laquelle des modifications jusqu'à un seuil de 20 nucléotides "n'auraient pas d'effets" relève du "mensonge par omission" ou de l'incompétence scientifique.	_Besoin d'un processus d'homologation strict comme pour les OGM issus de transgénèse (détection à toutes les étapes de la chaîne); _La traçabilité pour assurer le statut "non-OGM" des produits peut générer des coûts exorbitants; _La législation en vigueur sur les OGM convient parfaitement; _La charge de la preuve incombe à l'opérateur qui met sur le marché le produit NGT/OGM.	_Besoin d'un processus d'homologation strict comme pour les OGM issus de transgénèse (détection à toutes les étapes de la chaîne); _La traçabilité pour assurer le statut "non-OGM" des produits peut générer des coûts exorbitants; _La législation en vigueur sur les OGM convient parfaitement; _La charge de la preuve incombe à l'opérateur qui met sur le marché le produit NGT/OGM.

Information/perception des acteurs	_ Très attaché à la transparence (l'information du consommateur doit être garantie pour lui permettre de faire un choix éclairé); _ En cas de défaut d'information, une méfiance généralisée peut émerger chez les consommateurs; _ Favorable à la mise à disposition d'une base de données accessible pour tous les acteurs; _ « Les consommateurs lisent les étiquettes »; _ Besoin d'infos sur les types de NTG avec les pourcentages contenus dans les produits, les protocoles utilisés; _ Besoin de connaître les effets sur la santé (la durabilité d'accord mais il y a les risques également); _ NTG=OGM pour les consommateurs	_ Besoin de communiquer pour réduire les craintes et peurs des acteurs (consommateurs en particulier); _ Besoin d'encadrement des instances compétentes; _ Nécessité d'une harmonisation/respect du catalogue des semences européen ; _ L'inscription de variétés obtenues par ces technologies au catalogue est pertinente.	_ Il y a quelques semenciers qui s'engagent à fournir les informations des techniques qu'ils utilisent aux agriculteurs mais ils sont très peu nombreux. On le constate déjà sur le cas des variétés légumières obtenues via CMS par fusion cellulaire ; _ L'information sur la technologie utilisée pour obtenir une plante/semence ou un produit doit être obligatoire et clairement indiquée sur les sacs de semences et pas uniquement dans une base de données ; _ Besoin d'un étiquetage clair allant des agriculteurs jusqu'aux consommateurs (sur le produit fini, pas de QR code);	_ Infos dans les catalogues suffisantes ; _ Les agriculteurs font confiance aux fournisseurs; _ Identification de la variété lors de son inscription au catalogue; _ Préciser la technique utilisée; _ Ce n'est pas une modification mais une accélération d'un événement possible naturellement.	_ La déclaration devrait être obligatoire; _ Besoin d'harmonisation de la réglementation au niveau de l'Europe; _ Le positionnement/perceptions seront différents selon la taille des entreprises ; _ Tout doit être documenté au moment de la demande d'inscription de la variété (modes d'obtention, techniques utilisées) et mis à la disposition de tous les acteurs; _ Besoin d'avoir les informations sur les brevets présents dans les variétés pour que les sélectionneurs puissent éliminer les traits correspondants au cours du processus de création variétale.	_ Ce sont de OGM; _ Possibilité de savoir quel OGM est autorisé pour le producteur, mais impossible de savoir pour le consommateur s'il en consomme ou pas d'autant plus qu'il y a la possibilité de contamination tout le long de la chaîne (production/transformation) et des non-déclarations de NTG inscrite au catalogue impossible à contrôler; _ Les consommateurs seront obligés de ne manger que ce qui est breveté (ce qui est breveté, c'est la nourriture industrielle)	_ Tous les acteurs des filières jusqu'aux consommateurs vont se retrouver à manipuler/consommer des produits dont ils ne savent pas s'ils sont OGM/NTG ou pas; Des semenciers ont également soulevé la question du problème des brevets associés. _ Il y a un déficit démocratique important sur cette question depuis la suppression du CEES du HCB.	_ Les acteurs ne sont pas suffisamment informés sur les bénéfices et sur les risques liés à ces cultures; _ Pas d'opinion sur le fait que ces techniques soient moins coûteuses et plus faciles d'utilisation.	_ Les acteurs ne sont pas suffisamment informés sur les bénéfices et sur les risques liés à ces cultures; _ Pas d'opinion sur le fait que ces techniques soient moins coûteuses et plus faciles d'utilisation.
Commentaire général	_ Le CNAFAL et d'autres associations de consommateurs défendent la position de non brevetabilité du vivant; _ Ni pour ni contre, mais " besoin de l'information" la plus transparente; _ Il y a d'autres priorités que le NTG	_ Insiste sur le fait que ce sont des innovations utiles dans le contexte actuel; _ Ne considère pas les plantes et produits issus des NTG type 1 de la Commission européenne comme des OGM; _ Besoin de la	_ Refus catégorique d'utiliser ces plantes quelle que soit la technologie utilisée, puisque les OGM sont incompatibles avec les principes de la production bio et la réglementation bio européenne ; _ Insiste sur le fait que l'agriculture	_ Le souhait d'avoir une palette d'outils pour travailler, le NTG étant un outil parmi d'autres ; _ L'utilisation de ces techniques ne devrait pas remettre en cause le certificat d'obtention végétale auquel la FNSEA est attachée.	_ Précise que c'est aux acteurs de choisir (utiliseront la technologie si d'autres l'utilisent); _ Besoin d'avoir un meilleur cadre réglementaire de la propriété intellectuelle ; _ Demande explicite d'une implication	_ La Question des brevets est essentielle ; _ La seule chose qui justifie l'investissement financier dans ces techniques, c'est le retour sur investissement du brevet; _ Un brevet sur une	_ Demande un statut réglementaire en Europe ainsi qu'un ajout d'un règlement qui concerne les techniques elles-mêmes et pas seulement les produits; _ demande un renforcement des critères d'évaluation	_ Le secteur du commerce et de la distribution s'adaptera en fonction de l'appréciation des consommateurs; _ La FCD n'est pas opposée au progrès technique (à l'utilisation des NTG) mais attend	_ Le secteur du commerce et de la distribution s'adaptera en fonction de l'appréciation des consommateurs; _ La FCD n'est pas opposée au progrès technique (à l'utilisation des NTG) mais attend

	actuellement _Responsabilité juridique liée à l'usage de NTG doit être bien définie (qui assure les risques liés aux NTG?) ; _Risque/ bénéfice : Risque pour qui ? Bénéfices pour qui et à quels termes en temps ? _« Privatisation des profits et mutualisation des risques » _L'investissement privé peut aussi être suppléé par de l'investissement public (par de la recherche publique) ce qui est plutôt sain dans notre système.	communication et la pédagogie: tous les acteurs qui vont toucher à ce sujet et qui peuvent apporter aux consommateurs des éléments rassurants, factuels et scientifiques.	biologique disparaîtra du marché si les plantes issues des NTG sont déréglementées ; _Insiste le fait que le développement de ces technologies est basé sur une stratégie de promesse comme pour les premiers OGM. Ce qui entrave le développement de solutions agronomiques attestées scientifiquement, telles que l'agriculture biologique.	_Les NTG devrait permettre de renforcer les moyens financiers à la recherche fondamentale _Plutôt favorable au NTG mais avec des préoccupations sur les coûts de contrôle et de traçabilité _Si c'est utilisé en Europe, cela doit être aussi le cas en France (distorsion de concurrence) _La variété revient au cœur des stratégies agricoles _La rentabilité des semenciers n'est pas la même que celle des agriculteurs _Distinction variété obtenues par des méthodes donnant le même résultat que la sélection classique et variété transgénique.	forte de la puissance publique européenne et française; _ Le cadre réglementaire de la proposition de la Commission européenne est satisfaisant _La technologie pourrait être mieux acceptée si " les caractères ciblés sont des caractères qui vont dans le sens de la transition agroécologique et de l'adaptation au changement climatique" _Les enjeux sont différents selon qu'on est en grandes cultures ou en cultures potagères	information génétique ou une séquence génétique, cela peut être utilisé dans énormément de variétés et d'espèces différentes et sur toute la surface de la planète; _Les NTG font perdurer les systèmes/modèles économiques dominants et accentuent la concentration des acteurs du marché; _ "nous serons des cobayes"; _Il y a une question d'échelle, on ne développe pas des semences pour des contextes locaux, or il n'y que ça qui serait efficace pour sortir des pesticides et s'adapter aux variations des climats, mais ce n'est pas rentable dans cette configuration économique. _Préserver la diversité génétique est la meilleure préparation aux aléas des changements climatiques. _ Anticiper les menaces juridiques qui pèseront sur les agriculteurs et les amèneront à acheter des NTG pour être sûrs de ne pas avoir	des risques ; _Propose une lecture de la saisine dans un cadre éthique qui amène à questionner le cadrage de l'audition et de la saisine; _Il n'y a pas d'équivalence entre les bénéfices et les risques liés au développement des NGT selon les différents acteurs; _Le cadre actuel d'évaluation ne permet aucune approche holiste, par exemple à l'échelle d'un écosystème; _Conteste l'appellation chapeau NBT : "ce n'est pas du breeding" (de l'amélioration) mais un ensemble de modifications génétiques et épigénétiques non maîtrisées	réellement des preuves de son utilité pour les consommateurs finals.	réellement des preuves de son utilité pour les consommateurs finals.

						de procès a posteriori par les détenteurs de brevets.			
cas Concrets mobilisés	_Cas du coton aux USA qui a conduit à la ré autorisation du Dicamba, un produit interdit Plusieurs cas de tentative de mise sur le marché à l'étranger montrent la réticence des consommateurs à ce type de produits. « Les consommateurs sont prudents ». _Le cas du champignon qui ne brunit pas, il est autorisé mais n'est pas commercialisé (problème de brevets et de royalties). Ce problème sera identique pour toutes les NTG. On ne peut faire que des promesses sur elles; _La Tomate GABA a été refusée par les consommateurs japonais.	_Accélération de la sélection variétale (ex : pour lutter contre la jaunisse de la betterave en l'absence de NNI) _Amélioration variétale sur des espèces désinvesties en termes d'innovation variétale (ex : Sarasin, pois...) _Amélioration de la tomate contenant cinq fois plus de GABA (un hypotenseur) bénéfique pour les personnes seniors _Amélioration de la qualité d'huile à partir d'une variété de soja améliorée _Amélioration du blé permettant de réduire l'asparagine et donc la présence d'acrylamide lorsque les aliments sont cuits	_Des plantes issues de fusions protoplastes (CMS), qui sont des OGM exemptés de l'application de la réglementation aujourd'hui, que certains agriculteurs refusent d'utiliser. Plus de détails sur Produire-bio.org	_Cas de la maladie de la tomate il y a deux ans (la sélection classique a été plus rapide que les techniques modernes) _ Intérêt dans la tomate d'industrie, face au changement climatique, c'est une tomate qui peut aussi avoir un aspect intéressant vis-à-vis du delta virus qui malheureusement arrivera avec le changement climatique _Cas du pois chiche qui n'a pas résisté aux inondations ce printemps _Réutilisation des semences n'est pas possible pour les tomates qui sont des hybrides mais si on n'arrivait à avoir des lignées fixées aux mêmes caractéristiques que les hybrides cela réduirait les coûts pour la filière. _Potentiel des NGT pour obtenir plus rapidement des variétés multi-résistantes aux bioagresseurs dans le cadre des stratégies	_Tomate Gaba au Japon, un champignon aux États-Unis qui ne brunit pas, et un soja modifié avec un meilleur profil d'acides gras pour mettre en évidence l'absence d'un cadre réglementaire international harmonisé sur ces technologies; _S'agissant de la technique CRISPR, aujourd'hui, le portefeuille le plus opérationnel de brevets est entre les mains de Corteva et du Broad Institute; _Cas de Monsanto qui a utilisé le contrôle de la technologie OGM Round Up Ready et Bt pour acquérir des entreprises de sélection	_Un blé breveté cultivé en Argentine qui devait pouvoir tout affronter et ça ne marche pas en réalité; _Les colzas tolérants aux herbicides de la société Cibus ne sont plus cultivés; _La pomme de terre qui ne produit pas d'acrylamide quand on fait des frites n'est pas cultivée alors qu'il y a eu énormément d'investissements; _Comparaison avec les USA et les cas de poursuite d'agriculteurs pour contrefaçon d'OGM pour expliquer que ce marché soit aujourd'hui largement dominé par des grande entreprise commercialisant des OGM; _Au Canada ou aux USA, il n'y a plus de colza bio cultivé.	_ Limagrain défend en 2016 que la probabilité d'obtenir "naturellement" une variété de blé résistant à l'oïdium mobilisant les NTG est nulle ; _Cas des USA où les NTG sont autorisés depuis 2012 : très peu de produits mis sur le marché et aucun n'adresse des problèmes environnementaux du type sécheresse; _La société Transgène est un exemple de l'économie de promesse: aucun produit commercialisé et un bon niveau de rémunération pour les dirigeants; _Le soja de Calixt : retour sur investissement de ce soja ne convenait pas aux investisseurs; _Corteva, c'est le seul cas de plantes obtenues par NTG dont la caractéristique revendiquée est une tolérance à la sécheresse: pas de Commercialisation	_Hybridation naturelle entre un tournesol et une endive pour évoquer l'imprécision dans la notion "pool génétique " dans la proposition de la Commission européenne	_Hybridation naturelle entre un tournesol et une endive pour évoquer l'imprécision dans la notion "pool génétique " dans la proposition de la Commission européenne

				de protection intégrée des cultures		prévue; _ Voir les détails d'autres cas qui nuancent l'intérêt commercial des produits finaux issus de NTG (Colza, champignon, moutarde etc.) évoqués dans le verbatim.		

Tableau 10: Principaux points soutenus par les parties prenantes concernées par les plantes et produits issus des NTG

7.4.1.8 Gouvernance des controverses autour des NTG

En complément de l'analyse du positionnement des acteurs présentée dans la section ci-dessus, le GT a considéré que l'analyse des « enjeux économiques et sociaux » nécessite également d'aborder la question des processus de décisions et d'implications des différents acteurs.

- **Quelles formes et quels dispositifs de gouvernance et de mise en débat ?**

Nombreux sont les auteurs à faire un appel à des débats et délibérations publiques. Certains (Dryzek et al. 2020) proposent une « délibération citoyenne globale », avec une centaine de citoyens, sur toutes les formes d'édition génomique, tout en argumentant que cette délibération est nécessaire pour une gouvernance légitime, robuste, cohérente et démocratique.

Comment améliorer la réglementation de l'édition génomique ? A cette question, les experts questionnés par Kuzma et al. (2016) (n=31) soulignent la nécessité d'une plus large participation du public, de l'implication des parties prenantes, et de nouveaux régimes pour les droits de propriété intellectuelle.

Si **la nécessité d'un dialogue public semble donc faire consensus**, comment imaginer, équiper, organiser ce dialogue ? Certains auteurs proposent d'ouvrir le débat en posant des questions plus pertinentes pour le public (Nawaz et al. 2022) : au lieu de s'appuyer sur les arguments des partisans de l'édition génomique (notamment la précision et l'origine des gènes) – des arguments qui ne suscitent pas un large intérêt de la part du public – et de cantonner le débat autour des risques et avantages, ces auteurs proposent d'inclure des discussions sur les objectifs, les systèmes et les alternatives. Certains des acteurs auditionnés ont, par exemple, insisté sur les alternatives aux NTG : « *travaillez de manière traditionnelle, vous pouvez aussi y arriver et faire aussi bien* » (cf. audition FNAB), « *il existe des alternatives* » (cf. audition Synabio), « *ne ferait-on pas mieux de diminuer la consommation de maïs, et d'utiliser d'autres cultures, comme le sorgho ?* » (cf. audition CNAFAL)).

D'autres auteurs soulignent la nécessité de clarifier les objectifs de ces formes d'engagement, de se poser la question de leur efficacité, et leur prise en compte dans la prise de décision politique (Scheufele et al. 2021). Ils appellent à « des infrastructures (moyens de communication) plus efficaces pour l'engagement des citoyens, qui vont au-delà des modalités classiques de participation civique ».

Si certains auteurs suggèrent qu'il faut communiquer plus sur l'édition génomique, afin que le public fasse plus « confiance » à la technologie, rares sont les études qui expliquent en détail comment communiquer. D'autant plus que certains affirment qu'on ne peut pas « affirmer qu'une meilleure connaissance a une influence causale sur les attitudes positives » (Calabrese et al. (2021), n=519, États-Unis). Une exception étant l'étude de Will et al. (2022) qui recommande entre autres choses d'inclure les aspects sociétaux ; de rassembler différentes parties prenantes ; de multiplier les formats de communication, etc.

Union européenne vs. États-Unis

Dans la littérature académique, la situation en Europe est souvent contrastée avec celle des États-Unis, ces derniers ayant adopté une politique plus libérale et moins restrictive concernant les NTG que les premiers. Si on compare les Européens et Nord-Américains, on observe des attitudes politiques et des perceptions sociales différentes concernant les NTG

(Lassoued et al. 2021). Une étude comparative (basée sur deux questionnaires : n=201, n=173) montre que l'UE est socialement et politiquement plus prudente en ce qui concerne l'application de nouvelles technologies génétiques que le reste du monde (Lassoued et al. 2021). On pourra se reporter également aux travaux de Winickoff et al. (2005) sur les débats à l'OMC qui montrent que les conflits commerciaux et les différences de perception sont liés à des choix différents en termes de définition des règles et du cadre de ce qui est implémenté comme expertise et en termes d'organisation de la décision réglementaire.

En Europe, pour certains, il est « scientifiquement nécessaire et politiquement possible de réinterpréter **le principe de précaution** et de modifier la réglementation de l'UE en matière d'édition de gènes végétaux », notamment en vue du changement climatique (Garland, 2021). Des acteurs comme la European Plant Science Organisation, des scientifiques, des groupes industriels, et le gouvernement Américain ont notamment critiqué la décision de la CJUE de 2018. Pour d'autres, au contraire, le principe de précaution reste d'actualité (Hamburger, 2018).

Aux États-Unis, la position du US Department of Agriculture (qui est en charge de la réglementation sur les plantes obtenues au moyen de NTG et les OGM issus de transgénèse) ne fait pas l'unanimité et fait l'objet de controverses : des experts questionnés (n=31) désirent une régulation obligatoire avant la mise en marché, déplorent le fait que les décisions ne soient pas prises de façon ouverte et transparente et se disent « mécontents du système actuel » (Kuzma et al. 2016). La position du public aux États-Unis (enquête représentative, n=2000) est mitigée : la plupart (41%) se dit incertaine quant à l'adoption de l'édition génomique (contre 29% qui y est opposée et 29% qui est pour) et à qui faire confiance, et la plupart des américains (75%) est en faveur d'un étiquetage (Lindberg et al. 2023b).

Ce constat trouve écho dans une autre étude (n=45), qui discute des contestations croissantes aux États-Unis, avec certains experts (mais aussi des industriels) appelant à de nouvelles formes de réglementation, plus de transparence et d'engagement public (Selfa et al. 2021). Les auteurs montrent que la définition (équivalence entre NTG et OGM), la labellisation, et la régulation sont des lignes de tension entre acteurs. Ils terminent par une note pessimiste, argumentant que face au gouvernement qui a historiquement favorisé l'industrie agro-biotechnologique, les acteurs comme les ONG, les start-ups, les commerçants, ne feront pas le poids : « Il est peu probable que le pouvoir économique, discursif et politique exercé par les grandes entreprises agro-biotechnologiques soit sérieusement perturbé ».

Au sein de l'UE, les positions peuvent varier. Entre 8 et 10 pays peuvent être qualifiés de « très restrictifs », tandis qu'entre 8 à 10 autres (notamment des pays du Nord comme la Suède et la Finlande) sont plutôt « permissifs » par rapport aux OGM (Eriksson et al. 2017).

Pour la politique agricole de l'UE, la **coexistence de systèmes agricoles** (avec et sans OGM) est un principe fondamental. D'un côté, ce principe peut être un moyen pour éviter les conflits, car il permet l'existence de deux systèmes agricoles. De l'autre, il a néanmoins aussi exacerbé certains conflits en renforçant les asymétries entre l'agriculture industrialisée et les pratiques agricoles alternatives. « *Le fait que la Commission ne prévoit a priori pas de règles de coexistence pourrait complexifier le travail des différents opérateurs, où qu'ils se situent dans la chaîne d'élaboration des produits. Cela aura également des coûts. (...) Ces coûts, de toute façon, à un moment ou à un autre, se répercuteront dans le prix de vente consommateur* » estime la FCD (cf. audition FCD). Pour les mouvements anti-OGM, la coexistence est illusoire et n'est pas une option à long terme, car elle engendrera une disparition de l'agriculture sans

OGM et favorisera le modèle dominant de l'agriculture industrialisée tout en consolidant les processus de concentration du marché et de monopolisation (Friedrich et al. 2019). Selon la FNAB, « *autoriser de mettre sur le marché sans aucun test de détection, sans contrôler ces nouveaux OGM, c'est diffuser l'ensemble des OGM dans l'agriculture. C'est donc la mort (...) de toutes les autres formes d'agricultures, que ce soit de l'agriculture sans OGM et l'agriculture biologique (...) il n'y a aucune compatibilité entre l'agriculture biologique et les NGT* » (cf. audition FNAB). Pour Synabio « *si on dérègle la réglementation sur les OGM (...) on empêche le secteur bio de continuer à travailler correctement* » (cf. audition Synabio).

- **Agir dans un monde incertain**

L'émergence et l'application de nouvelles technologies, comme les NTG, nécessitent une coordination et une organisation collective entre les différents acteurs concernés (Nkott et Temple, 2021).

Hamburger (2018) dresse la liste des **différents acteurs et intérêts à prendre en compte** : les droits et intérêts des consommateurs, la santé humaine et la sécurité alimentaire, la protection de l'environnement, la cohérence du cadre réglementaire et les convictions éthiques ou religieuses, les intérêts de l'industrie, des agriculteurs, l'opinion publique. Ces intérêts différant entre pays, le rôle du législateur est de les identifier et trouver un équilibre approprié entre eux (Hamburger, 2018).

Cependant, du fait du nombre important d'acteurs et de priorités, il est difficile d'imaginer une seule et meilleure solution, et encore moins un groupe d'acteurs qui devrait prendre les décisions (Wirz et al. 2020). Par exemple, pour certains (associations, ONGs, groupes de consommateurs) les labels garantissent le droit de savoir et de choisir, alors qu'ils donnent une image trop négative pour les consommateurs et représentent une controverse à éviter pour les autres (notamment les acteurs privés). L'édition génomique est décrite dans de nombreux articles comme un « *wicked problem* » (problème épineux).

Au-delà d'un débat technique et technocratique, l'exemple du cas de l'introduction de riz à Madagascar (méthodologique : 38 entretiens, forum multi-acteurs, enquête avec 148 producteurs) montre que l'acceptabilité nécessite à la fois des structures réglementaires, des connaissances, des évaluations (des effets sur la biodiversité et le sol), et un dispositif de biosécurité (Nkott et Temple, 2021). Il n'y a pas une seule controverse autour des NTG, mais bien différentes thématiques qui sont discutées, dont la régulation, les droits de propriété intellectuelle, les aspects environnementaux, les aspects sanitaires, l'adaptation au changement climatique (Will et al. 2022). Cet argument rappelle les discussions de Levidow et al. (1997) sur l'existence de différents cadrages (ayant chacun leur modèle implicite d'ordre social) du risque en biotechnologie et celles de Marris et Calvert (2020) sur le fait que l'incertitude en biologie de synthèse est souvent réduite à la question du risque, et que le risque, à son tour, est supposé quantifiable et gérable.

Il n'y a donc pas une unique façon de faire participer le public (Scheufele et al. 2021). La question de la gouvernance des NTG peut aussi être posée en termes d'« imaginaire ». Si l'on analyse les commentaires publics soumis au dossier *Genome Editing in New Plant Varieties Used for Food* de la FDA, on peut déceler trois imaginaires : les plantes issues de NTG ne sont pas des OGM, elles peuvent engendrer une nouvelle révolution verte, et elles peuvent démocratiser les biotechnologies agricoles (Bain et al. 2020). Toutefois, ces imaginaires peuvent être critiqués et donner lieu à des contre-imaginaires. Ainsi le terme

« démocratisation » ne renvoie pas nécessairement à la question de l'accès aux connaissances ou le droit aux semences, mais le terme évoque plus souvent le faible coût de la technologie et une absence de réglementation (de Wit, 2020).

Certains préconisent, par exemple, de s'inspirer de la notion de « **recherche et innovation responsables** » afin de réunir les acteurs concernés par la régulation des NTG (Agapito-Tenfen et al. 2018 ; voir aussi Müller et al. 2022) - l'idée de recherche et innovation responsables est aussi mobilisée dans d'autres domaines, comme la biologie de synthèse (voir Brian, 2015 ; Douglas et Stemerding, 2012) et dans des arènes comme l'OCDE ou la Commission Européenne (voir Frahm et al. 2022). Par conséquent, se pose la question de l'acceptabilité, de la durabilité et de la désirabilité sociétale du processus d'innovation et de ne pas supposer qu'il y a « des réponses singulières aux questions scientifiques et sociétales » (Agapito-Tenfen et al. 2018). Certains auteurs proposent cinq caractéristiques essentielles pour promouvoir des formes de gouvernance plus socialement responsables : la franchise, la reconnaissance des valeurs sous-jacentes, l'implication d'une multiplicité d'acteurs, la prise en compte des alternatives (Hartley et al. 2016). Le « débat sur la biotechnologie agricole n'est pas seulement un débat technique sur les risques physiques : il implique d'autres préoccupations éthiques et sociales » écrivent Hartley et al. (2016).

De façon similaire, Gordon et al. (2021), discutant du contexte aux États-Unis, proposent 6 principes pour une meilleure gouvernance : prévention des risques et avantages sociétaux tangibles ; engagement sociétal robuste et inclusif ; réglementation gouvernementale efficace et fondée sur la science ; meilleures pratiques volontaires pour compléter la surveillance réglementaire ; transparence par rapport aux produits génétiquement modifiés dans l'environnement ; accès inclusif aux technologies et aux ressources. Toujours aux États-Unis, certains préconisent « une coalition et un processus de certification pour les développeurs de cultures biotechnologiques, basés sur des informations transparentes, et une gouvernance responsable et dirigée par la communauté » (Kuzma et Greiger, 2020).

Synthèse

La question de la gouvernance, face à ces controverses, se pose aussi. Si la nécessité d'un dialogue public semble faire consensus dans la littérature, les façons dont on peut organiser ce dialogue sont moins explicites. Le dénominateur commun est que le débat nécessite une coordination et une organisation collective entre les différents acteurs concernés : les droits et intérêts des consommateurs, la santé humaine et la sécurité alimentaire, la protection de l'environnement, la cohérence du cadre réglementaire et les convictions éthiques, les intérêts de l'industrie, des agriculteurs, l'opinion publique.

La littérature montre aussi que le contraste entre les États-Unis et l'Europe est moins net qu'il paraît à première vue. Aux États-Unis, il est observé des contestations croissantes, et une majorité d'experts consultés désirent une régulation obligatoire avant la mise en marché et demandent plus de transparence et d'engagement public. En Europe, à partir du principe de précaution et du principe de coexistence, on observe aussi que la notion de « recherche et innovation responsable » est mobilisée. Des appels à plus de transparence, d'accessibilité et d'ouverture par rapport à la gouvernance de la science sont ainsi observables. L'édition génomique ne pose pas

seulement la question de la faisabilité technique, mais aussi de la désirabilité sociale, de l'acceptabilité éthique, et du modèle démocratique.

Certains acteurs, en poussant vers une modification de la réglementation des plantes obtenues par NTG, visent aussi à éviter ou clore les conflits du passé, notamment ceux autour des plantes issues de transgénèse. Pour les promoteurs des NTG, plusieurs arguments sont avancés : la ségrégation entre produits sans NTG et produits avec NTG représenterait un coût et une logistique considérable ; sans déréglementation, l'écart se creusera entre pays, entraînant un manque de compétitivité ; les NTG représentent un potentiel considérable en termes d'innovation technique. Toutefois, cette ambition de clôture se ferait au prix d'une non-considération des arguments des consommateurs, des acteurs du bio, et des associations et ONG concernées. La littérature académique montre que la majorité des consommateurs préfère des produits qui ne sont pas transformés génétiquement.

7.4.2 Scénarios réglementaires des plantes et produits obtenus au moyen de certaines NTG et enjeux socio-économiques associés

La question de l'évolution possible de la réglementation OGM, et de la nécessité de considérer de façon identique, ou non, les variétés issues de transgénèse et celles issues de mutagénèse dirigée, peut être abordée sur différents plans. On peut d'abord l'analyser sous l'angle des impacts qu'elle pourrait avoir sur les incitations des acteurs des filières à développer et utiliser les variétés issues de mutagénèse dirigée, sur les choix donnés aux consommateurs, et d'une façon générale sur les avantages et désavantages, en particulier économiques, que peuvent y trouver les différents types d'acteurs.

Mais, au-delà des effets de court terme des options envisageables, l'évolution de la réglementation soulève aussi des questions au regard des dynamiques de plus long terme du système agricole et alimentaire, et du rôle, par exemple, que doit y jouer l'innovation variétale basée sur le génie génétique, par rapport à des changements de pratiques agricoles dans un modèle agroécologique de l'agriculture européenne, de la nécessité de repenser les réglementations des brevets et d'octroi des licences à l'occasion du développement de la technologie de mutagénèse dirigée, ou encore sur la place des acteurs publics de recherche pour garantir des innovations variétales répondant aux enjeux de durabilité.

Ces questions sont importantes mais dépassent le cadre de cette saisine. Elles mériteraient néanmoins d'être analysées et discutées de façon approfondie dans des travaux ultérieurs, et cela d'autant plus qu'elles sont à la racine de bon nombre de controverses (cf. section 7.2.4.7).

Cette section se limite donc à examiner des scénarios « faisables » à court terme, en privilégiant une analyse des possibles impacts économiques. Il a néanmoins tenté de la relier aux controverses identifiées dans d'autres sections de ce rapport, et ce faisant de la replacer par rapport à quelques enjeux de plus long terme.

Les 3 scénarios considérés ici vont du Statu Quo (scénario 1 : réglementation OGM actuelle) et une variante du Statu Quo (scénario 2 : adaptation du processus d'évaluation des risques)

à un scénario de révision de la réglementation actuelle (scénario 3) et donc d'une situation dans laquelle la probabilité du développement d'innovations variétales issues de technologie de mutagenèse dirigée est faible, à une situation où elle serait sensiblement plus élevée.

7.4.2.1 Scénario 1 : « Statu Quo : réglementation OGM non modifiée »

La mutagenèse dirigée présente deux caractéristiques majeures : (i) elle pourrait permettre le développement de nouvelles variétés pour des coûts de R&D plus faibles que pour les variétés issues de transgénèse et (ii) dans certains cas, on ne dispose pas de méthodes analytiques permettant de les différencier des variétés obtenues par des méthodes de sélection classiques.

La question est donc de savoir dans quelle mesure ces deux caractéristiques pourraient induire des impacts économiques différents de ceux qui ont été observés pour les OGM issus de transgénèse, dès lors que la réglementation ne serait pas modifiée et que toutes les variétés issues de mutagenèse dirigée relèveraient de la réglementation OGM actuelle (Figure 47).

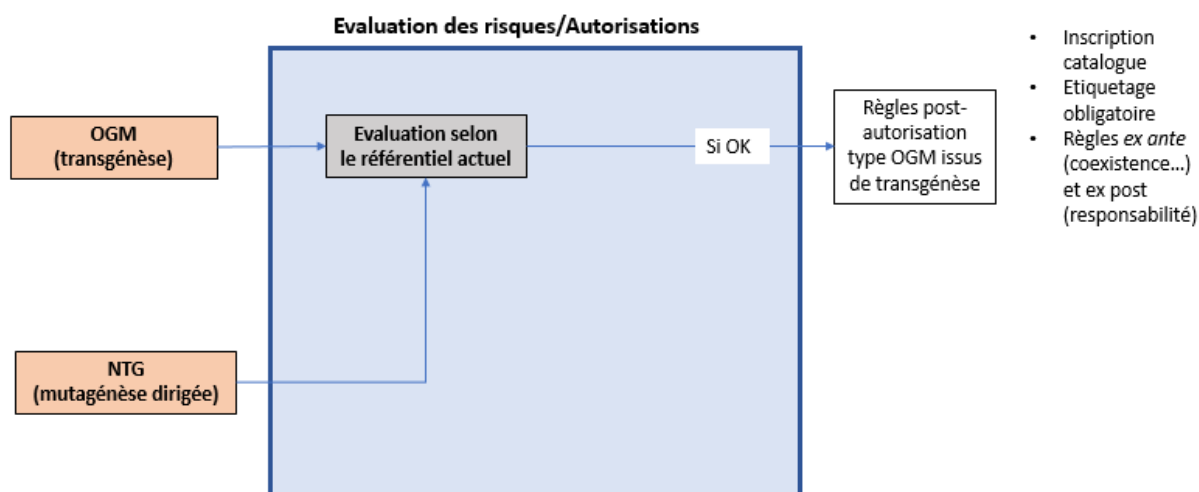


Figure 47. Statu Quo : réglementation OGM non modifiée pour les NTG

Le développement de la mutagenèse dirigée va dépendre du potentiel de création de valeur associé au développement et à l'utilisation des variétés qui en seraient issues ; des modalités par lesquelles cette valeur serait répartie, et qui conditionnent l'engagement des divers acteurs dans cette technologie ; des incertitudes commerciales et juridiques associées au fonctionnement du marché et à l'évolution des réglementations dans et hors UE.

• Incitations des acteurs amont à développer des semences issues de mutagenèse dirigée

La commercialisation de variétés issues de mutagenèse dirigée pour une production sur le sol européen va dépendre des incitations économiques des obtenteurs à conduire des activités de R&D avec cette technologie. Ces incitations vont dépendre d'un arbitrage mettant en balance (i) la baisse des coûts de R&D par rapport à la transgénèse et (ii) la valorisation possible de ces variétés issues de mutagenèse dirigée, c'est-à-dire la disposition à payer des

producteurs pour ces variétés, qui elle-même va dépendre des possibles gains de productivité qu'elles induisent au niveau agricole et de la disposition à payer de l'ensemble de la chaîne d'acteurs jusqu'aux consommateurs.

L'hypothèse d'une baisse des coûts de R&D est mise en avant par une grande partie de la littérature, sans que l'on puisse en évaluer précisément l'amplitude et l'impact concret. Les données variant sensiblement selon les sources. Les études convergent néanmoins pour indiquer un raccourcissement significatif des durées des phases de R&D et l'augmentation du taux de réussite dans le développement de nouvelles variétés. Cela étant, à réglementation inchangée, d'autres éléments vont jouer sur la probabilité d'un développement des variétés issues de mutagenèse dirigée.

Du côté des producteurs, si les variétés issues de mutagenèse dirigée permettent des gains de productivité (augmentation des rendements, baisse des intrants utilisés), ce sera le prix des semences qui déterminera l'intérêt de les adopter. Dans le cas des OGM issus de transgénèse, un prix des semences plus élevé que celui des semences conventionnelles a été observé dans les pays où ils ont été développés, permettant la remontée d'une fraction significative de la valeur vers les acteurs en amont de l'agriculture (voir **Annexe 14**). Ces niveaux du prix semblent avoir néanmoins permis une certaine augmentation des revenus des producteurs (condition pour qu'ils aient intérêt à adopter les variétés OGM issues de transgénèse).

On peut faire l'hypothèse que de façon similaire, le prix des semences des variétés issues de mutagenèse dirigée serait supérieur à celui des semences conventionnelles, le partage des gains associés à leur utilisation dépendant de la concentration des marchés amont et des règles de brevets et d'octroi des licences.

- **Coexistence et traçabilité**

À réglementation inchangée, les coûts associés aux autorisations de mise sur le marché, depuis l'évaluation des risques jusqu'à l'inscription des variétés au catalogue, ne devraient pas varier. Au niveau des producteurs, si la même réglementation s'applique, les coûts de la ségrégation au champ (distances entre cultures, bandes d'isolement...) et de la coexistence dans les filières (gestion séparée des flux de produits pour éviter les contaminations croisées), ne devraient pas varier par rapport à ce qu'ils seraient avec des OGM issus de transgénèse.

Une incertitude importante concerne la traçabilité des produits. En effet, la difficulté à distinguer, sur la base de méthodes analytiques, les variétés issues de mutagenèse dirigée des variétés conventionnelles (non-NTG), va poser la question du contrôle des semences utilisées, dès lors que les opérateurs en aval vont vouloir donner des garanties aux consommateurs sur l'absence de produits issus de produits NTG *via* l'étiquetage. Garantir aux consommateurs des produits non issus de variétés obtenues par mutagenèse dirigée peut avoir des effets à la hausse sur les prix de ces produits. En effet, cela va accroître les exigences de traçabilité documentaire et imposer des dispositifs de suivi et d'engagement contractuel renforcés qui, en général, se mettent en place dans le cadre de démarches de « certification ».

L'absence de méthodes analytiques de détection des NTG normalisées pourrait donc compliquer l'identification et le contrôle des produits et rendre non opératoires les règles actuelles de responsabilité, par exemple en cas de contamination entre un champ cultivé avec une variété issue de NTG et un champ cultivé avec une variété non-NTG. Sans possibilité de contrôle *ex post*, toute politique de ségrégation des marchés serait peu crédible, faute de pouvoir garantir qu'une variété issue de mutagenèse dirigée ne sera pas présente sur le

marché, ou encore que les produits issus de variétés obtenues par mutagenèse dirigée, d'ores et déjà autorisées hors UE, n'entreront pas dans l'UE. La difficulté à distinguer, sur la base de méthodes analytiques, les variétés issues de mutagenèse dirigée et les produits qui en sont dérivés, des variétés et produits conventionnels, peut être source de contestations dans les relations commerciales.

Vis-à-vis des filières non OGM, et particulièrement de l'agriculture biologique, la présence de variétés issues de mutagenèse dirigée et des produits qui en sont dérivés sur le marché peut rendre caduques les règles de coexistence, y compris si les variétés issues de mutagenèse dirigée ne se développent pas sur le sol européen. Il sera en effet difficile de garantir le caractère non OGM des produits importés, même si la règle est d'interdire les produits dérivés de variétés issues de mutagenèse dirigée dans les produits bio importés.

• Le marché final

Au niveau du marché final, on sait que les consommateurs sanctionnent les technologies basées sur la modification du génome, considérées comme « non naturelles », et cela par une moindre disposition à payer (voire un rejet) pour les produits en question. Ceci est particulièrement vrai si les caractères sélectionnés sont seulement destinés à améliorer l'efficacité de la production, sans ajouter de fonctionnalités présentant un possible intérêt pour les consommateurs (goût, qualité nutritionnelle...). Dans ces conditions, les produits issus de variétés obtenues par mutagenèse dirigée, comme ceux issus de variétés transgéniques, ne pourraient entrer sur le marché que sur un niveau de prix inférieur à celui des produits conventionnels. Dans cette hypothèse, la probabilité d'un développement de la mutagenèse dirigée, à réglementation inchangée, s'en trouverait encore diminuée.

La sélection de caractères valorisables par les consommateurs peut-elle rendre possible un développement des variétés issues de mutagenèse dirigée ? Si d'un côté les coûts de R&D baissent, grâce à l'utilisation de cette technique, et si de l'autre, des innovations permettent de déboucher sur des caractères valorisables par le consommateur, ceci pourrait faciliter le développement de cette technologie. On peut cependant noter que dans le cas des OGM issus de transgénèse, aucune innovation n'a débouché sur la mise sur le marché de produits positionnés sur des prix plus élevés que ceux des produits conventionnels, en tirant parti d'une éventuelle disposition à payer des consommateurs plus élevée pour certaines caractéristiques. Autrement dit, aucun caractère n'a permis de compenser la dévalorisation initiale des OGM issus de transgénèse par les consommateurs, de façon compatible avec les coûts de développement de ces OGM et la taille des marchés requise pour les couvrir (voir annexe 14). La mutagenèse dirigée, en permettant de rentabiliser les investissements de R&D sur des marchés de plus petite taille, pourrait faciliter cette voie de développement. Mais à réglementation inchangée (et donc avec les coûts induits par cette réglementation), ceci suppose de créer des caractères qui génèrent des augmentations significatives de la disposition à payer des consommateurs, ce ne que semblent pas démontrer les études disponibles.

On peut ainsi faire l'hypothèse que la baisse des coûts de R&D ne suffira pas à garantir le développement de variétés issues de mutagenèse dirigée. En présence de coûts élevés liés à la réglementation et d'une dévalorisation des produits par les consommateurs, il faudrait, soit que les variétés issues de mutagenèse dirigée induisent des gains de productivité importants, soit que les développeurs de ces variétés prennent en charge les coûts de coexistence portés par les filières, à travers la fixation d'un prix des semences très bas. Ceci n'est évidemment pas une hypothèse vraisemblable.

- **Commerce et échanges internationaux**

Au sein de l'UE, c'est essentiellement par l'importation de produits destinés à l'alimentation animale que les OGM issus de transgénèse ont pénétré le marché. Une des raisons est l'absence d'obligation d'étiquetage sur les produits finaux d'origine animale. Une évolution similaire pourrait s'opérer dans le cas des produits issus de variétés obtenues par mutagenèse dirigée.

Cependant, comme indiqué précédemment, l'absence actuelle de méthodes analytiques permettant de repérer les OGM issus de mutagenèse dirigée est de nature à remettre en cause la possibilité de commercialiser des produits qui en sont issus dans des marchés ségrégués. Cette remarque s'applique pour le commerce intra-UE, mais probablement encore plus pour le commerce international, étant donné le développement des cultures de variétés issues de mutagenèse dirigée hors UE et des possibilités de contrôle documentaire extra-UE par des instances européennes limitées.

En dehors de ces aspects réglementaires, se pose également la question de la compétitivité de la production agricole européenne vis-à-vis de celle des partenaires commerciaux de l'UE ayant accepté le déploiement de cultures de variétés issues de mutagenèse dirigée. De même, se pose la question des effets des choix de réglementation sur les incitations à maintenir et développer des forces de recherche publiques et privées en Europe dans ces domaines.

- **Enjeux de durabilité**

Dans ce contexte, quelle pourrait-être la place d'innovations visant à répondre à des enjeux environnementaux, et d'atténuation ou d'adaptation au changement climatique, pour lesquelles il n'y pas nécessairement d'incitations de marché à leur émergence (ni gains de productivité (ou diminution des risques de production) pour les producteurs, ni disposition à payer additionnelle des consommateurs) ? Et quelle place pour des innovations sur des espèces autres que les grandes productions mondiales sur lesquelles se sont développés les OGM issus de transgénèse? Une condition nécessaire à l'émergence d'innovations « durables » et sur des espèces diversifiées, serait probablement l'existence de soutiens publics forts au développement de la recherche dans ces directions. Mais on peut faire l'hypothèse que les enjeux liés à la ségrégation des produits, la coexistence avec les filières cherchant à valoriser le caractère non-NTG de leurs productions, la traçabilité et l'étiquetage des produits NTG rendront difficile leur développement.

- **Controverses autour de la réglementation OGM**

La question du maintien de la réglementation OGM pour les plantes et produits issus des NTG (Statu Quo) n'est donc pas seulement une question technique, mais aussi une question économique, sociale, réglementaire, éthique et politique. D'un côté, le Statu Quo aurait plusieurs mérites par rapport aux grands principes et lignes directrices politiques, comme le principe de précaution, la coexistence, et la ségrégation. Le Statu Quo n'est, dans ce sens, pas forcément un frein à l'innovation, mais peut être vu comme une incitation à innover autrement (et autre part). Faire des recherches sur des variétés anciennes (p.ex. résistantes à la sécheresse), renforcer la place de l'agroécologie, trouver des alternatives naturelles aux pesticides et insecticides, rééquilibrer la balance de pouvoir entre agriculture conventionnelle et agriculture biologique, prendre le consommateur plus au sérieux en lui donnant plus de prises décisionnelles sur son alimentation, mieux valoriser le savoir-faire ancestral et le rapport entre

les humains et le monde vivant : le Statu Quo pourrait induire des changements positifs à tous ces niveaux.

Le Statu Quo peut donc être interprété comme une prise en compte de l'histoire des controverses autour des biotechnologies, notamment celles autour des OGM. Comme la majorité des consommateurs préfère, in fine, des produits sans OGM, comme les externalités environnementales négatives engendrées par l'agro-industrie ne sont pas négligeables, et comme les NTG ne peuvent résoudre que certains symptômes du changement climatique et des problèmes écologiques, mais pas leurs causes profondes, le Statu Quo pourrait « apaiser » les controverses actuelles et futures et peut constituer une incitation à l'exploration de voies techniques, économiques et sociales alternatives. Toutefois, si le Statu Quo, dans cette lecture, sera un moyen pour éviter certaines controverses - et pour garantir un cadrage plus large et plus socio-politique de la question des NTG -, de nombreuses incertitudes demeureront. De quels moyens techniques disposera-t-on pour détecter et différencier des plantes issues de NTG ? Quels seront les moyens réglementaires, humains, et infra-structuraux nécessaires pour garantir une « cohabitation » entre différents systèmes agricoles ? Si certains acteurs ou pays développeront des NTG, quel en sera l'impact (négatif) au niveau Européen et/ou Français ?

On l'aura compris, si le Statu Quo pourra pacifier certaines lignes de tension, il en exaspéra d'autres. Pour les acteurs industriels, la nécessité de ségrégation entre produits sans NTG et produits avec NTG représenterait un coût et une logistique considérable. Au niveau scientifique, le risque est de voir se creuser un écart entre pays, voir même entre les acteurs publics et les acteurs privés. Et au niveau politique, le Statu Quo équivaldrait à désavouer certaines parties prenantes et certains lobbys qui se positionnent en particulier pour le développement de ces innovations.

7.4.2.2 Scénario 2 : « adaptation du processus d'évaluation des risques » (variante du Statu Quo)

Une seconde option (cf. Figure 48) serait, tout en maintenant la réglementation existante, de différencier, dans le processus même d'évaluation des risques, les semences issues des technologies de mutagenèse dirigée et transgénèse. Cette différenciation consisterait à distinguer, au sein des NTG issues de mutagenèse dirigée, des semences qui seraient considérées de la même façon que les OGM issus de transgénèse, et suivraient donc une évaluation des risques « complète », et celles qui pourraient suivre un processus d'évaluation plus léger, parce que considérées, sur des critères définis a priori, comme présentant des niveaux de risques moindres. Dans le second cas, les coûts des autorisations seraient sensiblement réduits.

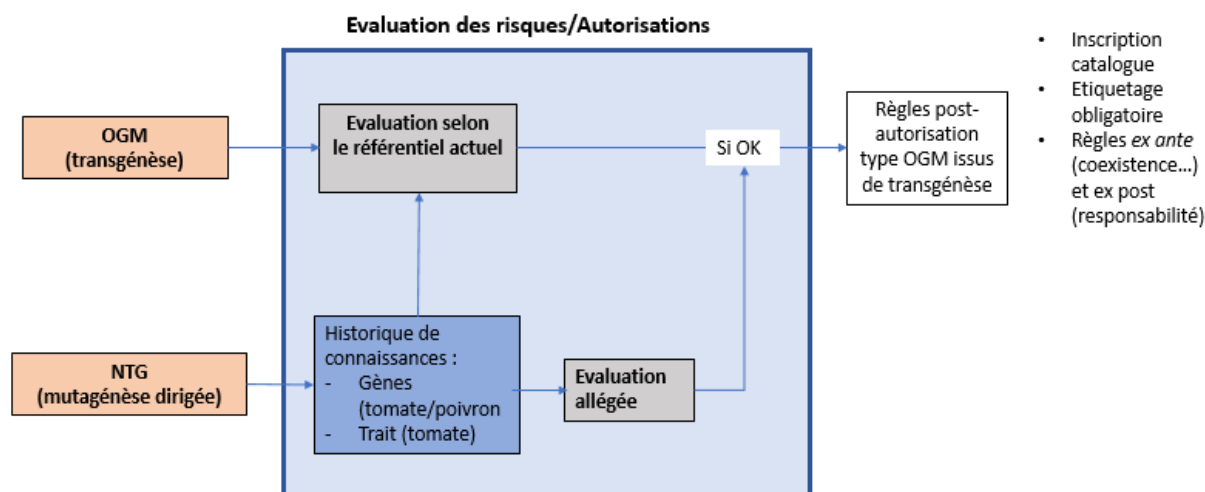


Figure 48. Statu Quo, avec modification de l'évaluation des risques

Dans cette hypothèse, l'ensemble des éléments décrits dans le Scénario « Statu Quo » seraient maintenus, à deux différences près.

Tout d'abord, la baisse des coûts des autorisations pourrait augmenter la probabilité du développement des variétés issues de mutagenèse dirigée sur le sol européen. Pour cela, il faudrait qu'elle soit suffisante pour, combinée avec la baisse des coûts de R&D et d'éventuels gains de productivité, compenser les coûts de coexistence et de traçabilité qui resteraient inchangés par rapport au Statu Quo.

Dans cette hypothèse, ce scénario amplifierait à la fois certains des avantages et des inconvénients notés dans le cas du Statu Quo. D'un côté, augmenter la probabilité d'un développement des plantes obtenues au moyen de NTG permettrait de mieux tirer parti des éventuels apports des caractères sélectionnés (gains de productivité, en particulier). D'un autre côté, en augmentant le nombre de variétés issues de mutagenèse dirigée sur le marché, ce scénario renforcerait les conséquences négatives sur les filières non-NTG.

Le second point concerne les critères utilisés pour distinguer, parmi les semences issues de mutagenèse dirigée, celles qui relèveraient d'un processus d'évaluation des risques identique à celui des OGM issus de transgénèse, et les autres bénéficiant d'une évaluation allégée. Une telle distinction est présente dans de nombreux pays, mais les modalités sont variables.

Le choix de ces critères, qui relève des évaluateurs des risques, n'est pas neutre quant aux impacts possibles du scénario. En effet, il peut affecter les arbitrages des sélectionneurs et des semenciers qui, anticipant des coûts d'autorisation plus faibles, vont plutôt privilégier des innovations en conformité avec ces critères. Les types d'innovations privilégiés peuvent donc différer selon les critères retenus.

• Controverses autour de l'adaptation du processus d'évaluation des risques

Au moins trois éléments peuvent poser problème dans ce scénario. Premièrement, se pose la question des impacts potentiels des nouvelles variétés obtenues au moyen des NTG sur les filières non-NTG, en particulier la filière bio. Si, sur le papier, le risque est faible et l'impact négatif est peu probable, le risque zéro n'existe pas. Deuxièmement, le fait de définir un caractère comme « durable » pose problème. Pour les uns, la durabilité est un élément important, positif, qu'il faut afficher et valoriser. Pour les autres, un « caractère durable » n'est

pas une unité réaliste, car il faut considérer le système entier - et dans le temps - pour pouvoir parler de « durabilité » (cf. section 7.4.2.7). Troisièmement, une nouvelle ligne de tension risque d'apparaître : comment distinguer différents degrés de risque, et comment donc tracer la frontière entre OGM issus de transgénèse et les plantes obtenues au moyen de NTG ? L'existence de cette frontière - et d'indicateurs utilisés pour la tracer - deviendra probablement une arène de vives contestations.

7.4.2.3 Scénario 3 : « modification de la réglementation »

Dans ce(s) scénario(s), les semences issues de mutagenèse dirigée qui répondent aux critères définis a priori, comme présentant des niveaux de risques moindres, peuvent, suite à une évaluation allégée (scénario 3a) ou sans évaluation (scénario 3b), être soumises au même cadre réglementaire applicables aux semences issues de sélection conventionnelle. Elles ne sont alors pas soumises aux règles de ségrégation et de coexistence, ni à un étiquetage obligatoire sur le marché final.

Deux variantes sont possibles. Dans un premier cas (cf. Figure 49), les variétés issues de mutagenèse dirigée qui répondent aux critères définis dans le scénario précédent, sont soumises à une évaluation allégée et, si celle-ci, s'avère positive, elles sont considérées comme des semences conventionnelles. Dans ce schéma, une phase d'évaluation des risques et d'autorisation est donc maintenue. Dans un second cas (cf. Figure 50), les variétés issues de mutagenèse dirigée qui répondent aux critères prédéfinis, sont dispensées d'une évaluation de risques et d'une procédure d'autorisation, et sont donc directement assimilées à des variétés conventionnelles.

Par rapport aux scénarios précédents, celui-ci serait, bien sûr, plus favorable au développement des NTG, la baisse des coûts de ségrégation et de coexistence (à la charge des filières OGM dans la configuration actuelle) se combinant à la baisse des coûts de R&D et des autorisations, la variante 2 amplifiant ces effets par rapport à la variante 1.

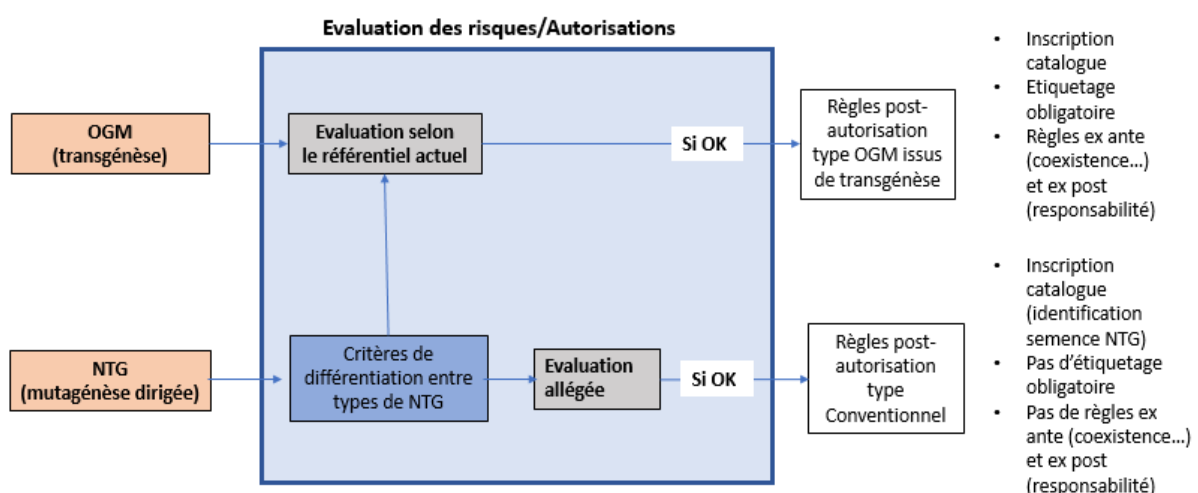


Figure 49. Scénario 3a : « Modification de la réglementation »

- **Incitations des acteurs amont à développer des semences issues de mutagenèse dirigée**

Si la technologie de mutagenèse dirigée permet de créer de la valeur (via des gains de productivité au niveau agricole par augmentation du rendement ou pour la réduction des pertes post-récolte, par exemple), alors l'engagement de chaque acteur – sélectionneur, semencier, producteur – dans le développement et l'utilisation des semences issues de mutagenèse dirigée, suppose qu'il bénéficie d'une part de cette valeur, ou qu'a minima il gagne au moins autant que dans l'option alternative (ne pas développer et ne pas utiliser les semences issues de mutagenèse dirigée).

S'il y a un potentiel de création de valeur associé à la technologie de mutagenèse dirigée, et hors situation de très forte dépendance¹⁴², on peut faire l'hypothèse que chacun de ces acteurs bénéficiera d'une part de la valeur créée, a minima pour que chaque acteur ait intérêt au développement et à l'utilisation des variétés issues de mutagenèse dirigée. Les modalités du partage dépendront des rapports de force qui s'exprimeront à travers la valorisation des brevets et des droits de propriété et le prix des semences. Ce dernier pourrait être, comme pour les OGM issus de transgénèse, supérieur au prix des semences conventionnelles, transférant une partie de la valeur associée aux gains de productivité vers les acteurs en amont de l'agriculture, et ce d'autant plus que le degré de concentration de ce niveau amont est élevé.

De ce point de vue, la baisse des coûts de R&D permise par la technologie de mutagenèse dirigée, d'un côté, et celle des coûts des autorisations, de l'autre, permettraient de réduire, par rapport aux OGM issus de transgénèse, la taille de marchés à atteindre pour rentabiliser les investissements requis au développement des nouvelles variétés. Ceci pourrait ouvrir le jeu concurrentiel en amont en permettant l'entrée d'opérateurs de plus petite taille, voire des acteurs publics, proposant des variétés issues de mutagenèse dirigée pour des espèces et des caractères plus diversifiés. Si les études montrent à ce stade la présence sur le marché des NTG issus de mutagenèse dirigée d'opérateurs de plus petite taille, y compris issus de la recherche publique, le haut degré de concentration des acteurs de l'innovation variétale et des semences laisse penser que ces acteurs-là conserveront une position dominante dans le développement des variétés issues de mutagenèse dirigée.

Un enjeu important réside dans la réglementation des brevets et des modalités d'octroi des licences, (principe d'exemption du sélectionneur, du privilège de l'agriculteur...). Leur possible adaptation dans le cas des variétés issues de mutagenèse dirigée influera sur les modalités du partage de la valeur. Par ailleurs, le développement des variétés issues de mutagenèse dirigée pourrait accélérer le rythme des innovations et faciliter l'empilement de caractères qui contribuerait à créer des « buissons de brevets ». Dans ce cas, le développement d'une nouvelle variété à partir d'une variété brevetée nécessiterait la négociation de plusieurs licences, ce qui affecterait nécessairement la répartition de la valeur et les stratégies industrielles des entreprises de l'amont de l'agriculture.

• Coexistence et traçabilité

Dès lors qu'elles seraient considérées comme des semences conventionnelles, les semences obtenues au moyen de NTG, et les produits qui en découlent, ne seraient pas soumis aux règles de coexistence et de traçabilité qui s'appliquent pour les OGM issus de transgénèse.

¹⁴² Ceci n'est bien sûr plus vrai si un des acteurs n'a aucune alternative à la transaction. S'il apparaît des situations d'abus de position dominante, c'est aux autorités de la concurrence à les caractériser et à intervenir si nécessaire.

Les questions soulevées portent ici plutôt sur les filières non-NGT, et en particulier l'agriculture biologique, au regard des risques de contamination croisée au champ (flux de gènes de parcelles de cultures issues de NTG vers des parcelles non-NTG), ou de mélanges entre semences et produits obtenus au moyen de NGT et non-NTG le long des chaînes logistiques (silos, sites de transformation, transport...).

Un premier élément réside dans l'inscription au catalogue national et européen qui mentionnerait que les variétés considérées sont issues de mutagenèse dirigée, de façon à ce que l'information soit rendue publique, en particulier pour les producteurs qui ne veulent pas utiliser de semences issues de cette technologie. L'étiquetage des semences, mentionnant la technologie utilisée, serait un requis indispensable à la traçabilité.

Par ailleurs, contrairement au cas des OGM issus de transgénèse, la présence fortuite de semences ou de traces de produits, issus de la technologie de mutagenèse dirigée, dans des produits conventionnels et bio, ne se traduirait pas nécessairement par un déclassement du produit, dès lors que les semences ou produits en question seraient considérés comme équivalents aux conventionnels (et non pas comme des variétés issues de transgénèse).

Reste que cette éventualité affaiblirait la crédibilité du signal non-NTG ou bio, dès lors que celui-ci repose sur un engagement, vis à-vis des consommateurs, d'absence de traces de produits issus de mutagenèse dirigée. C'est cet effet-là qui pourrait être le plus pénalisant pour les filières conventionnelles et bio. Pour se prémunir de cet effet de réputation, qui pénaliserait le label bio, les filières en question devraient renforcer les dispositifs de ségrégation et de traçabilité, ce qui peut in fine affecter les coûts de préservation de l'identité des produits et induire une hausse des prix.

Il est probable que cette tension entre filières utilisant des variétés issues de mutagenèse dirigée et celles qui les refusent dépendra des secteurs de produits, et particulièrement de deux facteurs : l'organisation spatiale de la production et l'imbrication des deux types de filières sur le territoire ; le degré d'ouverture du marché à des importations de produits bio venant de pays tiers (et contenant potentiellement des produits issus de mutagenèse dirigée).

• Le marché final

Comment le développement de la technologie basée sur la mutagenèse dirigée et la diffusion des semences qui en sont issues pourrait-il affecter la segmentation du marché final ? Celle-ci dépendra du type de caractères sélectionnés, d'un côté, et de l'acceptabilité et de la disposition à payer des consommateurs pour ces caractères, de l'autre.

Si les caractères sélectionnés visent uniquement des gains de productivité, sans fonctionnalités valorisables par les consommateurs, et si les consommateurs savent que les produits sont issus d'une technologie qu'ils dévalorisent par rapport aux pratiques de sélection variétale conventionnelle, alors les produits en question ne peuvent entrer sur le marché qu'à un prix inférieur à celui du produit conventionnel (c'est une façon de partager, avec les consommateurs, la valeur créée par les technologies de mutagenèse dirigée).

La question est de savoir de combien ce prix doit être inférieur pour que le produit soit préféré, par une fraction suffisante de consommateurs, au produit non-NTG. Les études suggèrent qu'il existe une forte hétérogénéité entre consommateurs quant à l'acceptabilité des NTG issus de mutagenèse dirigée, mais aussi une moindre dévalorisation de cette technologie par rapport aux OGM issus de transgénèse. Ceci devra être confirmé sur la base d'évaluations sur des données réelles d'achat. Mais dans ce cas, la décote par rapport au produit conventionnel serait moins importante que dans le cas de ces OGM (la décote est tellement forte dans le cas

des OGM issus de transgénèse, que ceux-ci ne se sont pas développés en Europe), renforçant la probabilité d'un développement des NTG issus de mutagénèse dirigée.

Si les produits en question sont directement substitués des produits conventionnels, il est possible que par ce mécanisme, les premiers prennent des parts de marchés aux seconds, pour éventuellement totalement les remplacer. Auquel cas, le produit issu de mutagénèse dirigée deviendrait le standard du marché, ce qui pourrait s'accompagner d'une remontée de son prix.

Si les caractères sélectionnés s'inscrivent dans des stratégies de différenciation, en mettant en avant des fonctionnalités potentiellement valorisables par des consommateurs, le développement de variétés issues de mutagénèse dirigée peut donner lieu à la création de marchés segmentés, voire de niche. Compte-tenu des coûts de R&D plus faibles, ces marchés segmentés pourraient se développer pour des différentiels de prix et de tailles de marchés plus faibles, que dans le cas des OGM issus de transgénèse. Le plus faible différentiel de prix requis pour assurer la rentabilité des investissements en R&D rendrait plus facile la mise en place de telles stratégies.

Ces différentes options de positionnement de marché vont beaucoup dépendre de l'information dont les consommateurs disposeront quant aux caractéristiques des produits (l'étiquetage des produits issus de mutagénèse dirigée n'étant pas obligatoire dans ce scénario), de l'attention qu'ils porteront à ce sujet (ils semblent moins concernés que dans le cas des OGM issus de transgénèse), et plus largement de l'évolution des perceptions des consommateurs et de l'opinion publique en général si les controverses sur les variétés issues de mutagénèse dirigée (ces variétés sont-elles identiques, ou non, aux variétés conventionnelles ?) se déploient dans le débat public (cf. sections 7.4.2.5 et 7.4.2.7).

- **Commerce et échanges internationaux**

Ce scénario se rapproche des réglementations adoptées dans bon nombre de pays non européens, qui soustraient de la réglementation des OGM issus de transgénèse une partie des variétés issues de mutagénèse dirigée. Il se traduirait par une certaine convergence des réglementations de l'UE avec celles adoptées au niveau international, rendant plus faciles les échanges sur ces types de produits.

Il resterait cependant des difficultés liées au fait que les critères distinguant les variétés issues de mutagénèse dirigée assimilables à des OGM issus de transgénèse, et celles considérées comme des semences conventionnelles, varient selon les pays. La définition de chaque catégorie de produits (conventionnel versus OGM) resterait hétérogène, maintenant de réelles complexités dans les échanges entre pays exportateurs et importateurs.

Dans l'hypothèse où les variétés issues de mutagénèse dirigée permettraient des gains de productivité (augmentation et moindre variabilité aux rendements...), leur utilisation pourrait contribuer à maintenir les niveaux de compétitivité des agricultures européennes. Par ailleurs, la possibilité de développer les technologies de mutagénèse dirigée aurait des effets sur les flux de financements dédiés à la recherche sur ces technologies, et pourrait atténuer les risques de délocalisation de certaines recherches et laboratoires européens.

- **Enjeux de durabilité**

La question de la contribution de la technologie de mutagénèse dirigée aux enjeux de durabilité se pose à plusieurs niveaux.

Ce scénario pourrait créer les incitations de marché rendant possible le développement de caractères affichés favorables sur le plan de la durabilité (impacts environnementaux et/ou de santé), dès lors qu'ils seraient associés à des avantages économiques au niveau de la production, ou à des dispositions à payer additionnelles de la part de certains consommateurs (ceux qui veulent répondre à des enjeux environnementaux).

Mais ceci serait plus difficile pour des caractères qui répondraient à des enjeux environnementaux sans qu'existent, pour autant, de telles incitations de marché. Une possibilité suggérée par le GT serait de confier entièrement le développement et la commercialisation de variétés issues de mutagenèse dirigée ayant des caractères d'intérêt général (notamment résistances au stress hydrique, résistances à des bio-agresseurs, efficacité de l'utilisation des nutriments) à des institutions publiques (ou à des firmes affiliées ou sous contrat). Cette option soulève néanmoins deux questions : (i) sa compatibilité avec les réglementations (nationales, européennes et internationales) actuelles et (ii) l'adhésion de l'opinion publique et des ONG.

Cet exemple montre que les enjeux de durabilité soulèvent, de façon plus large, la question des évolutions de long terme, face aux enjeux climatiques et environnementaux, et de la façon dont les choix actuels, en l'occurrence ici celui de la réglementation, conditionnent les options futures.

D'un côté, prévaut l'idée que les évolutions technologiques, et la technologie de mutagenèse dirigée en particulier, peuvent contribuer à répondre aux enjeux de l'évolution du climat et aux enjeux environnementaux ; ne pas favoriser leur développement aujourd'hui limiterait la palette des leviers d'action demain, débouchant sur une possible situation d'impasse, par exemple à cause d'une perte de compétences de recherche ou d'indépendance technologique dans le domaine.

D'un autre côté, prévaut l'idée que la réponse aux enjeux du climat et environnementaux suppose une re-conception profonde des systèmes agricoles et alimentaires, les réponses à donner étant plus dans le changement des manières de produire (agroécologie) que dans les technologies du génie génétique. L'adoption des NTG issus de mutagenèse dirigée éloignerait de cette re-conception des systèmes de production (par exemple, en mettant en difficulté les filières bio), re-conception qui serait rendue de plus en plus difficile au fur et à mesure que l'usage de la technologie de mutagenèse dirigée se développerait.

• Controverses autour de la modification de la réglementation

La modification de la réglementation signifierait, d'un côté, une prise en compte des arguments mis en avant par une partie de la communauté scientifique et certains des acteurs concernés par les plantes et produits issus de NTG. A travers une sortie des plantes et produits issus de NTG de la réglementation OGM, une partie de ces acteurs espèrent ainsi éviter les controverses et conflits du passé (Macnaghten, 2020). Le mot « OGM » serait moins utilisé et les termes techniques plus récents (comme NTG, NBT, mutagenèse, CRISPR) poseraient moins de problèmes ; l'innovation technique ne sera plus limitée par une régulation trop contraignante ; le manque d'appétit des consommateurs pour des produits contenant des OGM ne sera plus un problème ; et des débordements et positions critiques face aux OGM (fauchage des OGM) seront évitées. En d'autres termes, pour les promoteurs des NTG, une modification de la réglementation permettrait de « clore » l'histoire controversée des OGM. Les gains potentiels mis en avant sont nombreux : gains de productivité, bénéfices environnementaux, baisse des coûts des autorisations, plus de compétitivité, alignement de la réglementation européenne sur celle de pays comme les Etats-Unis, etc.

D'un autre côté, essayer de clore l'histoire controversée des OGM en excluant les plantes et produits issus de NTG de la réglementation actuelle se ferait, toutefois, à un certain prix. Ni l'opinion des consommateurs, ni celle des acteurs (du bio en particulier), ni celle des associations et ONG concernées n'auraient été pris en compte. Pour la filière bio se posera la difficulté d'éviter toute contamination et tout déclassement. Cette problématique est une question à la fois technique (comment détecter/garantir le caractère bio d'un produit ?), économique (qui payera les coûts ? sera-ce la « mort » du bio, comme le disent certaines des acteurs auditionnés ?) et politique (le conventionnel sera-t-il dans une position de domination par rapport au bio ?). Pour les consommateurs et les associations et ONG concernées se pose, entre autres, le problème de la représentativité et de leur place dans les débats science-société. Ces acteurs pourront se sentir exclus du débat : la profusion de nouveaux termes (NTG, etc.) et la disparition d'autres termes (OGM) rend le débat inaccessible et diminue la possibilité d'avoir une prise sur les systèmes agricoles.

Que faire si les promesses faites ne se matérialisent pas ? Qui est responsable dans le cas d'une contamination d'un lot de produits bio ? La dérégulation est-elle irréversible ? Verra-t-on à plus long terme une augmentation et diversification des acteurs privés, ou, au contraire, une concentration ? Peut-on garantir qu'un caractère « durable » se traduise en système durable ? et quelle sera la « durabilité » dans le temps de ce caractère ? Toutes ces questions montrent que de nombreuses incertitudes persistent dans le cas d'un changement de la réglementation concernant les plantes et produits issus de NTG (tout comme dans le cas d'un statu quo).

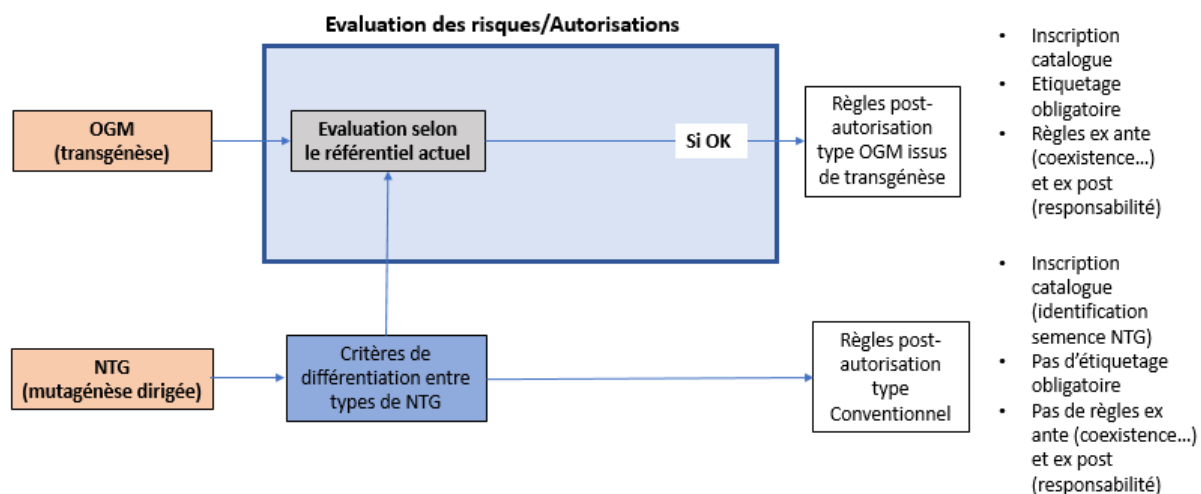


Figure 50. Scénario 3b : « Modification de la réglementation, sans évaluation des risques sur une partie des variétés issues de mutagenèse dirigée »

7.4.2.4 Avantages et inconvénients du « Statu Quo » vs la « modification de la réglementation »

Au total, les différents scénarios examinés se placent sur un gradient croissant d'ouverture du marché aux variétés issues de la technologie de mutagenèse dirigée. Les avantages et inconvénients des deux scénarios extrêmes sont résumés ci-dessous.

- **Statu Quo (scénario 1)**

Avantages :

- Statu quo sur les risques (principe de précaution).
- Principe de liberté des choix conservé, tant au niveau des producteurs (principe de coexistence) que des consommateurs (étiquetage).
- Protection des filières non NTG, si le contexte économique et réglementaire suffit à limiter le développement des NTG.
- En phase avec les représentations de l'opinion publique, la majeure partie du public, des consommateurs, des ONG et associations étant opposée au développement des NTG.

Inconvénients :

- Non possibilité de tirer parti des possibles avantages des caractères sélectionnés par la technologie de mutagenèse dirigée, soit en gains de productivité (rendements, résilience, et in fine baisse des prix finaux), soit à bénéfice environnemental (climat, biodiversité).
- Si malgré le Statu Quo réglementaire, on assiste à un développement des variétés issues de mutagenèse dirigée, alors les modalités de ségrégation et de contrôle seront très coûteuses ou/et peu crédibles, ce qui affaiblirait fortement le principe de coexistence et les règles d'étiquetage.
- Impacts possibles sur le différentiel de compétitivité entre agriculture européenne et celles des autres pays producteurs (qui utilisent les NTG).
- Effets possibles de délocalisation hors UE des forces de recherche sur ces technologies et sur la compétitivité des laboratoires européens.
- Hétérogénéité entre réglementation européenne et celle des autres grands pays producteurs, avec des effets sur le fonctionnement des marchés internationaux.

- **Modification de la réglementation 2001/18 (scénario 3)**

Avantages :

- Possibilité de tirer parti des possibles avantages des caractères sélectionnés par la technologie de mutagenèse dirigée, soit en gains de productivité (rendements, résilience, et in fine baisse des prix finaux), soit à bénéfice environnemental (sous certaines conditions).
- Baisse des coûts des autorisations et de coexistence pour les filières utilisant des variétés issues de mutagenèse dirigée.
- Impacts favorables possibles sur le différentiel de compétitivité entre agriculture européenne et celles des autres pays producteurs (qui utilisent les NTG).
- Conforte les forces de recherche des laboratoires européens sur ces technologies.
- Moindre hétérogénéité entre la réglementation européenne et celle des autres grands pays producteurs.

Inconvénients :

- Pas de dispositif réglementaire de coexistence et d'étiquetage obligatoire de la présence de variétés issues de mutagenèse dirigée, ce qui signifie un transfert de la charge de la preuve (que le produit n'est pas issu de variétés obtenues par mutagenèse

dirigée) aux filières non-NTG, avec de possibles effets sur les coûts et la crédibilité des engagements de ces filières.

- Principe de liberté des choix des consommateurs affaiblis, si ceux-ci veulent avoir connaissance des produits utilisant les technologies de mutagenèse dirigée.
- Difficultés liées aux décalages avec les représentations de l'opinion publique, la majeure partie du public, des consommateurs, étant plutôt réticente vis-à-vis des technologies de modification du génome.

Discussion des scénarios analysés

L'évolution de la réglementation aurait des effets à plusieurs niveaux. Cette partie s'est notamment focalisée sur les impacts économiques potentiels. Le GT estime que l'identification des impacts économiques est à la fois cruciale, mais, en même temps, qu'elle est complexe et difficile (les études scientifiques empiriques sont très rares, et les discussions académiques sont plus souvent basées sur des cas et projections hypothétiques que sur des enquêtes concrètes). L'impact économique est d'autant plus important à examiner de façon approfondie, car il se décline en plusieurs dimensions : le prix, l'impact sur les ventes et sur les coûts de production, la question des brevets, etc. En même temps, se posent des questions sur la façon dont seront (ou ne seront pas) tracés, étiquetés, enregistrés, et rendus publics les produits NTG sur le marché.

L'évolution de la réglementation aurait aussi des effets plus systémiques. La coexistence entre différents systèmes agricoles et alimentaires, la place du modèle agroécologique, le positionnement des acteurs publics de recherche dans l'écosystème des acteurs impliqués dans les NTG : la réglementation fournit un cadrage réglementaire et sécuritaire autour de procédés techniques, tout comme elle aura des conséquences plus larges sur les modèles d'agriculture, les formes d'économie et de société. En un mot, l'évolution de la réglementation est à la fois un problème technique et un problème politique.

Le concept de *recherche et innovation responsable* (cf. section 7.4.2.8.) permet de penser les deux. On peut mentionner ici le *Research Council* Norvégien, qui encourage l'adoption d'un cadre pour une gouvernance responsable afin de « Looking forward, thinking through, inviting along, and working together ». Pour certains auteurs (MacNaghten et al. 2020), le modèle Norvégien est intéressant à plusieurs niveaux : la Norvège dispose en effet d'un cadre réglementaire basé sur un *tiered assessment* (une évaluation à plusieurs niveaux), qui s'efforce de prendre en compte à la fois les arguments des partisans et ceux des opposants aux NTG. Ce modèle va au-delà d'une focalisation sur les questions de sécurité, pour se pencher sur les considérations socio-économiques, écologiques et éthiques plus larges, permettant, ainsi, selon les auteurs, de « rompre la rigidité actuelle » du débat sur la directive relative aux OGM¹⁴³.

Parmi les considérations plus larges à prendre en compte, figurent celle de la place du consommateur dans la gouvernance des NTG ainsi que les questions d'ordre éthique. « Nous

Les auteurs expliquent : « Le modèle norvégien pourrait servir d'exemple à l'UE et contribuer de manière importante à sortir de l'impasse, dans la mesure où il s'attaque sérieusement aux arguments des partisans et des opposants (...) Les avantages d'un tel système à plusieurs niveaux sont considérables dans la mesure où il offre en principe un moyen de lier l'évaluation des risques à l'évaluation des avantages, d'assouplir le régime réglementaire actuel uniquement dans le cadre d'un accord sur les avantages pour la société, la durabilité et l'éthique, et enfin un modèle conçu pour exploiter le potentiel des technologies génétiques tout en répondant aux préoccupations et au malaise importants de la société ».

soutenons qu'un cadre réglementaire concernant une technologie aussi controversée et conséquente, qui sera efficace et rentable à long terme, doit tenir compte des préférences des consommateurs et des producteurs, des considérations éthiques et des caractéristiques des transactions concernées » concluent Bartowski et al. (2018).

Une gouvernance responsable demande une prise en compte de multiples perspectives, au-delà de l'expertise technique sur le sujet (Scheufele et al. 2021). Une telle gouvernance nécessite l'adoption d'une définition du risque plus large, afin de ne pas réduire la question du risque à une question technique, mais en y incluant des aspects politiques et sociaux plus larges. Pour certains auteurs, une telle gouvernance responsable - ouverte à une multitude d'acteurs et d'arguments et ne réduisant pas le risque au risque technique -, permettra, in fine, de mettre en œuvre une démocratie participative autour des NTG (Friedrich et al. 2019). Le GT estime qu'un travail d'expertise sur les NTG est d'autant plus robuste, que cette expertise est **interdisciplinaire et plurielle, et qu'elle analyse les NTG comme des objets socio-techniques**.

8 Conclusions du groupe de travail

Les nouvelles techniques génomiques (NTG), développées principalement après l'entrée en vigueur de la directive 2001/18/CE, relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement, permettent la réalisation de modifications du génome des plantes à des sites spécifiques, choisis par l'obteneur. Dans certains cas, dits de mutagenèse dirigée (ou ciblée), un nombre limité de paires de bases peut être modifié, conduisant certaines parties prenantes à considérer ces modifications comme similaires à celles potentiellement obtenues par sélection classique (ou conventionnelle). De plus, quelques variétés de plantes obtenues au moyen de NTG sont déjà disponibles sur le marché de pays extra-communautaires et pourraient apparaître à court terme sur le marché européen. La question de la réglementation européenne concernant l'évaluation de la sécurité sanitaire et environnementale de ces plantes et de son éventuelle adaptation est donc posée, ainsi que celle des enjeux socio-économiques pouvant y être associés, au regard notamment du contexte international et notamment de l'absence d'évaluation spécifique de ces plantes dans certains pays.

Parmi les NTG, le système CRISPR-Cas, moins onéreux et plus simple à mettre en œuvre, s'avère être plus utilisé que les autres NTG recensées. Cette technique peut être aussi bien utilisée à des fins de mutagenèse dirigée, de cisgénèse que de transgénèse. L'utilisation de NTG à des fins de transgénèse étant en dehors du cadre de cette saisine (aucune adaptation de la réglementation n'étant prévue pour ces plantes, pour lesquelles la directive 2001/18/CE reste applicable), et la cisgénèse apparaissant quant à elle comme encore relativement peu utilisée, **le présent rapport d'expertise collective se concentre sur les plantes issues de mutagenèse dirigée obtenues au moyen du système CRISPR-Cas.**

Le premier objectif de ce travail a ainsi été de déterminer si la réglementation actuelle concernant l'évaluation des risques pour la santé et l'environnement des plantes génétiquement modifiées pouvait être appliquée aux plantes issues de mutagenèse dirigée obtenues au moyen du système CRISPR-Cas, ou si elle devait être adaptée ou modifiée. Pour cela, le groupe de travail a tout d'abord conduit une analyse systématique de la littérature relative aux effets non désirés sur le génome des plantes liés à l'utilisation du système CRISPR-Cas, afin d'identifier d'éventuels risques pouvant y être associés et de proposer des requis spécifiques quant à la caractérisation moléculaire des plantes obtenues au moyen du système CRISPR-Cas. Le groupe de travail a ensuite cherché, à partir de la littérature et notamment de cas concrets de plantes modifiées par mutagenèse dirigée, à déterminer quels étaient les éventuels risques sanitaires et environnementaux liés à ces plantes, puis à partir des risques ainsi définis de proposer des modalités spécifiques d'évaluation. Le deuxième objectif de ce travail, poursuivi en parallèle du premier, a été de mener une analyse des implications socio-économiques potentielles en France d'une modification ou non de la réglementation concernant les plantes obtenues au moyen de NTG. Pour ce faire, le groupe de travail a identifié les différents secteurs d'activités et acteurs potentiellement concernés par les plantes issues de NTG et produits dérivés à travers un descriptif de quatre filières agricoles (tomate, blé tendre, carotte et vigne) représentant diverses applications possibles des NTG et des situations technico-économiques différentes. Les enjeux socio-économiques associés aux NTG pour ces différentes filières et acteurs français ont ensuite été analysés à travers une

revue systématique de la littérature. Cette revue de littérature a été complétée par une analyse des positionnements des acteurs en se basant sur la littérature existante sur les controverses en lien avec les plantes issues des NTG ainsi que sur des auditions de parties prenantes. Sur cette base, le groupe de travail a analysé les implications socio-économiques potentielles d'une modification ou non de la réglementation concernant les plantes obtenues au moyen de NTG selon divers scénarios possibles.

L'analyse de la littérature scientifique montre que le système CRISPR-Cas peut être utilisé pour de **nombreuses applications**. En effet, il peut d'une part, être utilisé sur une très grande variété d'espèces et d'autre part, permettre de modifier un grand nombre de caractères de la plante, dont sa composition (les applications visant directement à modifier la composition de la plante représentent plus d'un quart des applications recensées). Le GT note en particulier que la modification d'espèces jusqu'à présent non concernées par la transgénèse pourrait entraîner des risques nouveaux pour l'environnement, en favorisant la **dissémination des gènes ou des plantes modifiées**, et en modifiant les **interactions entre les animaux et ces plantes**. Par ailleurs, en cas de modification de la composition des plantes, souhaitée ou inattendue, le GT considère possible un **changement de la toxicité, de l'allergénicité ou des caractéristiques nutritionnelles** de la plante. De manière plus générale, le GT note enfin la possibilité, suite à toute modification, d'**effets pléiotropes** conduisant à un changement des propriétés de la plante.

Le GT estime que le **référentiel actuel d'évaluation des plantes génétiquement modifiées permet la prise en compte de certains risques qui demeurent pertinents pour les plantes issues de mutagenèse dirigée, mais que d'autres requis ne sont généralement pas directement transposables ou pertinents pour l'évaluation des plantes issues de mutagenèse dirigée**. C'est le cas notamment des requis concernant les risques associés aux protéines nouvellement exprimées par la plante modifiée, qui ne concernent généralement pas le cas des plantes issues de mutagenèse dirigée. C'est également le cas des requis relatifs aux transferts de gènes de la plante modifiée vers des micro-organismes. De plus, le GT souligne que des **difficultés techniques** pourraient apparaître dans la réalisation de certaines études requises pour l'évaluation des plantes génétiquement modifiées, notamment les études toxicologiques et nutritionnelles.

De plus, si **certaines modifications du génome de la plante obtenue au moyen de CRISPR-Cas peuvent être similaires à celles obtenues par d'autres méthodes de sélection, notamment conventionnelles, d'autres modifications ne peuvent être obtenues qu'à l'aide de NTG**. Il s'agit par exemple des cas de modifications ciblant plusieurs gènes à la fois (multiplexage) ou ciblant des zones peu accessibles du génome. Dans les cas de multiplexage, comme dans le cas de modifications visant des facteurs de transcription, la probabilité d'apparition d'effets pléiotropes ou d'effets inattendus sur la composition de la plante est augmentée. Enfin, l'utilisation du système CRISPR-Cas peut permettre la domestication *de novo* d'espèces sauvages, pour lesquelles il n'existe pas d'historique de consommation sûre.

La littérature scientifique indique aussi que **l'utilisation du système CRISPR-Cas peut provoquer de manière inattendue des modifications non désirées du génome**, en particulier sur d'autres sites que sur la séquence ciblée. Ces modifications, dites hors cible,

peuvent cependant être limitées si l'ARN guide utilisé pour cibler la séquence du génome à modifier est conçu de manière à maintenir un nombre suffisant (plus de quatre) de mésappariements avec toute autre région du génome que celle ciblée, entravant ainsi la fixation de l'ARN guide sur ces régions.

Concernant l'identification des risques pour la santé et l'environnement associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée obtenues au moyen du système CRISPR-Cas, le GT conclut qu'**une partie des risques connus et déjà associés aux plantes génétiquement modifiées restent pertinents pour les plantes obtenues au moyen de CRISPR-Cas, mais que des risques nouveaux sont identifiés**. Ces nouveaux risques pourraient émerger du fait (i) de l'obtention de **génotypes ne pouvant pas être obtenus à l'aide d'autres techniques de sélection**, (ii) de la **grande diversité des espèces et caractères pouvant potentiellement être modifiés au moyen de CRISPR-Cas**, comparativement à ce qui est recensé pour les plantes issues de transgénèse (modification d'espèces plus invasives, ou modification facilitée de la composition par exemple) et (iii) de la **potentielle surexposition qui serait liée à l'importante augmentation des surfaces de culture de variétés présentant un même caractère modifié**.

Le GT observe néanmoins que dans certains cas, le système **CRISPR-Cas peut être utilisé pour reproduire des mutations connues**, soit parce qu'elles ont déjà été obtenues par d'autres systèmes, soit parce qu'elles visent à répliquer un allèle connu dans une autre variété ou dans une espèce proche. Dans ces cas, lorsque l'innocuité de la plante est déjà démontrée, le GT considère le niveau de risque moins préoccupant et pouvant justifier d'une évaluation simplifiée des risques.

Par conséquent face à la diversité des situations, le GT recommande que suite à leur caractérisation moléculaire, une évaluation des risques associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée obtenues au moyen du système CRISPR-Cas soit menée au cas par cas. Cette évaluation devra prendre en compte l'objet et les conséquences de la modification génétique sur les caractéristiques agronomiques, phénotypiques et de composition de la plante génétiquement modifiée, ainsi que des évaluations sur les plans immunologique, toxicologique et nutritionnel.

En matière de caractérisation moléculaire, le GT recommande que les **zones cibles soient séquencées, que les modifications obtenues soient caractérisées et que leur stabilité génétique soit démontrée, et qu'une méthode de détection appropriée soit fournie par le pétitionnaire**. Le GT recommande également que, lorsque cela est possible, l'obteneur utilise des **ARN guides présentant plus de 4 mésappariements avec les zones non ciblées du génome, et que les éventuels effets non désirés sur le génome soient recherchés avec la méthode la plus efficace possible**. La méthode retenue dépendra de la disponibilité de la séquence complète du génome de l'espèce modifiée et des possibilités techniques de reséquençage du génome de la plante modifiée.

Au final, pour l'évaluation des risques liés à l'utilisation des plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas, le GT recommande en particulier :

- d'évaluer selon la **réglementation actuelle** relative aux PGM, les plantes pour lesquelles **l'absence de matériel génétique étranger (système CRISPR-Cas y compris) dans le génome ne peut pas être démontrée** ;
- d'évaluer selon un **référentiel simplifié** se limitant à une étude comparative de la composition, **les plantes justifiant d'un historique de connaissances**. Ce dernier devrait démontrer que les modifications génétiques effectuées sont fonctionnellement similaires au plan moléculaire à des modifications obtenues par d'autres techniques et déjà autorisées sur le marché ou présentes naturellement chez une autre espèce, sans qu'un risque spécifique n'ait été décrit pour la santé ou l'environnement, et que les modifications génétiques effectuées conduisent à un phénotype connu dont la sécurité sanitaire et environnementale est démontrée ;
- d'évaluer les **autres plantes**, ne justifiant pas d'un historique de connaissance, selon un **référentiel adapté** à partir de celui utilisé actuellement pour des plantes génétiquement modifiées, à l'exception des requis liés à l'expression d'une protéine nouvelle et au transfert de gènes vers des micro-organismes, mais complété par des requis spécifiques liés à l'espèce ou au caractère modifié.

Enfin, considérant le manque de données sur les risques pour l'environnement à moyen et long terme associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée au moyen du système CRISPR-Cas, le GT recommande la mise en place d'un **plan de surveillance post-autorisation des risques environnementaux, par un organisme indépendant du pétitionnaire, quel que soit le référentiel d'évaluation utilisé**. Ce plan global de surveillance devra prendre en compte les **impacts cumulés** liés à la culture de différentes variétés issues de mutagenèse dirigée présentant un même caractère modifié ainsi que **l'impact de la mise sur le marché des plantes issues de mutagenèse dirigée sur les pratiques culturales**.

- **Conclusions sur les filières agricoles potentiellement impactées par les plantes issues de NTG**

Le descriptif des filières agricoles potentiellement impactées par les plantes issues de NTG sélectionnées pour l'étude (tomate, blé tendre, carotte et vigne), par la chaîne de valeur, a permis d'identifier les différents types d'acteurs et de percevoir certains enjeux pour ces filières d'une introduction de NTG en France ou ailleurs (Union européenne ou reste du monde). **Cependant, étant donnée l'absence de plantes issues de NTG cultivées et (ou) commercialisées (et de leurs produits dérivés) actuellement en France et en Europe, aucune analyse d'impacts sur les filières n'a pu être conduite.**

Les études de ces filières ont mis en exergue le dynamisme de la création variétale en France. Ce dynamisme n'est cependant pas observé dans le reste de la chaîne de valeur des filières. Par exemple, au cours de ces dernières années, la production de tomates tend à diminuer en France, les productions de blé tendre n'évoluent pas, celle du raisin fluctue sans qu'une tendance se dégage, et celle de la carotte augmente. Ces différentes évolutions peuvent s'expliquer par les systèmes de production (pouvant être impactés plus ou moins fortement par les conditions météorologiques, les maladies, etc.) dans lesquels sont insérées ces cultures mais aussi par les choix stratégiques des producteurs, les prix, la concurrence et l'intégration dans le commerce international. **L'impact de la réglementation actuelle ou de sa modification pourrait être différent suivant les spécificités des filières. Il dépendra**

notamment de la situation technico-économique de la filière (développement variétal, productivité, etc.) et de son intégration dans le commerce international.

Certaines filières pour lesquelles la consommation nationale est très dépendante des importations, pourraient être tentées, pour gagner en compétitivité, par la production de plantes obtenues au moyen de NTG (tomate et carotte). Cependant, l'introduction de plantes issues de NTG en France ou ailleurs pourrait affecter différemment les filières en raison des spécificités de leur intégration au commerce international. Les filières comme la carotte qui mènent essentiellement des échanges intra-branche et importent presque exclusivement de l'Union européenne pourraient être moins impactées par l'introduction de plantes et produits issus de NTG dans les pays hors de l'Union européenne contrairement à des filières dont les importations proviennent majoritairement de pays hors de l'Union européenne comme la filière de la tomate.

Pour le cas particulier des filières du blé tendre et de la vigne qui sont bien intégrées dans le commerce international avec un poids important dans le solde commercial de la France, les plantes issues des NTG pourraient également présenter un intérêt. Dans le cas de l'introduction de ces plantes dans l'Union européenne ou dans d'autres pays partenaires commerciaux de la France, ces filières pourraient être tentées de les utiliser afin de maintenir leurs parts de marché, voire d'en gagner.

Cependant, en dépit de l'intérêt que peuvent présenter les plantes obtenues au moyen des NTG à travers les différentes caractéristiques mises en avant dans les applications potentielles, l'adoption de ces innovations dans les diverses filières pourrait nécessiter des changements dans les cahiers des charges notamment pour l'agriculture biologique. Cela renvoie à de potentielles difficultés associées à la coexistence entre les filières NTG, conventionnelle et biologique.

- **Conclusions sur les enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus de NTG**

Le GT identifie deux caractéristiques importantes des NTG qui doivent être prises en compte, tant dans l'optique d'évaluer leurs possibles impacts sur les filières que dans la réflexion préalable aux choix de réglementation les concernant :

- (i) Premièrement, les NTG pourraient permettre **de développer des variétés de plantes susceptibles d'atteindre le marché final à un moindre coût et dans un délai plus court que les plantes issues de transgénèse**, du fait de la précision dans le ciblage des caractères à développer et d'une plus forte probabilité de succès dans les phases amont de la R&D. Il conviendrait alors de mettre en balance cette baisse des coûts de R&D avec les coûts induits par d'éventuels requis réglementaires, pour anticiper les choix des acteurs économiques et leurs conséquences sur le développement des plantes issues de NTG sur le marché.
- (ii) Deuxièmement, à la différence des plantes issues de transgénèse, **les variétés issues de mutagénèse dirigée sont dans certains cas difficiles à distinguer, sur la base des méthodes analytiques de détection actuelles, des variétés issues de techniques conventionnelles de sélection.** Cette caractéristique soulève des questions en matière de traçabilité, d'étiquetage et de contrôle des plantes et produits qui sont issus des NTG.

La réglementation OGM actuelle, associée à des réticences de la part des consommateurs, s'est traduite en Europe par un très faible développement des plantes génétiquement modifiées que ce soit en production et en utilisation de produit dérivés de ces plantes en Europe. Leur entrée sur le marché européen a été pour l'essentiel effectuée par le biais de l'alimentation animale importée. **A réglementation inchangée, à moins d'une baisse très significative des coûts de R&D et/ou d'un engagement des pouvoirs publics, rendant les NTG particulièrement attractives, il est donc probable, que leur développement sur le sol européen soit limité,** comme ce fut le cas pour les plantes issues de transgénèse. D'une part, cette limitation contenterait d'une large partie de l'opinion publique et d'une fraction des consommateurs réticents à l'égard de l'usage du génie génétique dans le domaine alimentaire. Elle satisferait des filières non-OGM dont les cahiers des charges excluent le recours à ce type de technologies. D'autre part, cette limitation signifierait que la France/UE renonce à tirer parti de cette technologie pour créer des innovations variétales susceptibles de contribuer à des gains de productivité ou à une amélioration des caractéristiques des produits, ou encore à apporter des éléments de réponse à certains enjeux environnementaux et d'adaptation au changement climatique (variétés adaptées à la sécheresse). En outre, même en l'absence d'un développement des plantes issues de NTG sur le sol européen, les difficultés actuelles pour détecter des produits qui en sont issus par des méthodes analytiques normalisées, rendraient difficile le contrôle des produits importés, dans un contexte de généralisation de cette technologie en dehors de l'Europe, et pourraient être à l'origine de points de tension dans les échanges commerciaux avec les pays exportant vers l'Europe.

Concernant les impacts économiques possibles de différents scénarios réglementaires, une évolution de la réglementation, basée sur la distinction entre les plantes issues de mutagénèse dirigée qui relèveraient de dispositifs réglementaires similaires à celles des plantes issues de sélection conventionnelle et celles qui continueraient à relever de la réglementation actuelle sur les OGM, **pourrait en particulier conduire à des impacts différents selon que l'innovation variétale se trouve dans l'une ou l'autre situation.**

Un premier point concerne les critères sur lesquels se ferait cette distinction. **Ces critères pourraient jouer un rôle important s'ils sont peu contraignants pour les entreprises de biotechnologies. Ils faciliteraient l'accès au marché des innovations variétales pour les plantes** qui relèveraient de dispositifs réglementaires similaires à ceux des plantes issues de sélection conventionnelle **et limiteraient le développement des innovations** relevant de la réglementation actuelle. Le décideur public peut à travers le choix de ces critères orienter la dynamique des innovations dans un sens attendu par la collectivité. Il est à noter qu'en matière d'évaluation des risques, la proposition du GT expliquée en première partie de cette conclusion, consiste à maintenir pour les variétés similaires à celles des plantes issues de sélection conventionnelle, une évaluation des risques, même allégée, pour obtenir une autorisation de mise en marché. Le GT préconise une approche au cas par cas, sans dispenser l'une ou l'autre type de NTG d'une évaluation des risques. En outre, en demandant la mise en place d'un dispositif de suivi des impacts environnementaux, cette proposition vise à s'assurer de la réversibilité des choix réglementaires, en cas d'effets négatifs sur l'environnement non anticipés.

Un deuxième point concerne les effets sur les filières qu'aurait **une évolution de la réglementation** visant à considérer des plantes issues de mutagenèse dirigée comme des variétés conventionnelles. Dans le cadre de la réglementation des variétés conventionnelles, cela **dispenserait les filières concernées des règles de ségrégation au champ, de coexistence et d'étiquetage, créant ainsi un contexte favorable à leur développement sur le sol européen**. Cette orientation de la réglementation renforcerait les effets liés à la baisse des coûts de R&D permis par la technologie de mutagenèse dirigée. D'un côté, le fait de considérer des plantes issues de NTG comme des variétés conventionnelles **rendrait possible l'usage de cette technologie, en complément d'autres leviers d'action, pour des innovations variétales d'intérêt agronomique et/ou environnemental**. Un certain rapprochement avec les réglementations mises en place en dehors de l'Europe serait aussi rendu possible, ce qui limiterait les points de tension à l'import et contribuerait à l'intervention des entreprises européennes sur les marchés NTG à l'export. D'un autre côté, une telle évolution de **la réglementation des OGM pourrait impacter fortement les filières non-NTG comme la filière biologique par exemple**.

Les différents points soulignés ci-dessus ont conduit le GT à proposer les recommandations suivantes :

- **Adapter le cadre réglementaire en matière de brevets, d'octroi des licences et de droits de propriété intellectuelle en lien avec les plantes issues de NTG.**

Le développement des variétés issues de mutagenèse dirigée pourrait accélérer le rythme des innovations et faciliter l'empilement de caractères qui contribuerait à créer des « buissons de brevets ». Dans ce cas, le développement d'une nouvelle variété à partir d'une variété brevetée nécessiterait la négociation de plusieurs licences, ce qui affecterait nécessairement la répartition de la valeur en termes de gains/bénéfices liés à son utilisation et les stratégies industrielles des entreprises de l'amont de l'agriculture. **La multiplication des brevets sur le végétal pourrait ainsi impacter fortement et négativement la capacité à innover des petites et moyennes entreprises du secteur de la création variétale en réduisant par exemple l'accès au pool de germoplasmes de qualité.**

Face à ces enjeux soulevés par le développement des NTG, plusieurs solutions sont proposées dans la littérature, qui vont de formes particulières de brevets à une réforme plus profonde du système réglementaire. Il s'agit là d'un sujet majeur à considérer en lien avec l'évolution éventuelle de la réglementation OGM, **l'adaptation du cadre réglementaire actuel en matière de droits de propriété intellectuelle s'imposent dans l'hypothèse où l'objectif serait de rendre possibles des dynamiques d'innovation variétale en limitant les déséquilibres entre acteurs en matière de partage de la valeur.**

- **Assurer un suivi des effets du développement des plantes issues de NTG sur les pouvoirs de marché et le degré de concentration des entreprises de biotechnologie et de la sélection variétale.**

Le développement des plantes issues de transgénèse a été associé, au niveau international, à un processus de concentration important renforçant les pouvoirs de marché des acteurs de la biotechnologie et de l'innovation variétale. La question de savoir dans quelle mesure les caractéristiques de la technologie de mutagenèse dirigée (précision dans la sélection des

caractères recherchés, plus faible coût de développement, facilité d'utilisation, etc.) pourrait amplifier ce processus de concentration du secteur de la sélection variétale et des semences, ou au contraire contribuerait à réduire les barrières à l'entrée sur ces marchés et favoriser l'implication d'entreprises de biotechnologie de petite et moyenne tailles, voire celle des acteurs de la recherche publique, reste une question ouverte.

Il est clair néanmoins que l'impact du développement des plantes issues de NTG sur la concentration du secteur de la sélection variétale et des semences est un enjeu majeur vis-à-vis duquel la puissance publique devrait être vigilante dans l'hypothèse d'une évolution de la réglementation OGM, et être attentive aux éventuels abus de position dominante sur les marchés.

- **Eviter les effets pénalisant sur les filières non-NTG.**

L'éventuelle évolution de la réglementation doit prendre en compte ses effets possibles sur les filières agricoles non-NTG, et en particulier sur l'agriculture biologique.

Pour ce qui concerne les variétés issues de mutagenèse dirigée qui pourraient relever de la réglementation actuelle sur les OGM, les règles actuelles de coexistence et d'étiquetage concernant les OGM s'appliqueraient et garantiraient, en principe, la protection de ces filières non-NTG (biologiques ou conventionnelles). En effet ces règles font porter par les filières OGM, la charge des pertes économiques, supportées par les filières non-OGM en cas de contamination par des produits OGM. Cependant, **la difficulté à tracer les variétés issues de mutagenèse dirigée par des méthodes analytiques normalisées soulève la question des modalités par lesquelles il faudrait identifier les possibles cas de contaminations croisées et faire appliquer les règles de responsabilité associées. Des solutions devraient être ici proposées.**

En cas de contaminations de cultures biologiques par des cultures issues de NTG qui relèveraient de dispositifs réglementaires similaires à ceux des plantes issues de sélection conventionnelle, les produits biologiques ne seraient pas nécessairement déclassés. Toutefois, cette situation pourrait affecter la réputation et la capacité à tenir les engagements pris par les filières biologiques et plus généralement non-NTG vis-à-vis des consommateurs, dès lors qu'elles ne pourraient pas leur garantir l'absence de contamination par des variétés issues de NTG. Ce risque imposerait aux filières non-NTG (biologiques ou non) de renforcer leurs systèmes de traçabilité documentaire, ce qui pourrait contribuer à un accroissement des coûts pour ces filières mettant potentiellement les filières biologiques en difficulté.

- **Répondre aux attentes d'information des consommateurs.**

Une des attentes des consommateurs est d'être informés sur la nature des produits qui leur sont proposés, en particulier en matière de technologies utilisées pour la sélection variétale. Cette préoccupation devrait être prise en compte, dans un objectif aussi d'accroissement de la transparence globale sur ces produits.

Concernant les produits dérivés des plantes issues de NTG qui relèveraient de la réglementation actuelle sur les OGM, l'obligation d'étiquetage serait maintenue et

s'appliquerait à ces produits comme à ceux dérivés des variétés issues de transgénèse. La difficulté serait là encore de garantir, par des méthodes analytiques de détection normalisées, le caractère non-NTG de produits présentés comme tels aux consommateurs. L'obligation faite au pétitionnaire, lors de sa demande d'autorisation de mise sur le marché de sa variété issue de NTG, de fournir une méthode de détection pour en permettre la traçabilité pourrait être une réponse à ces difficultés. On peut s'attendre néanmoins à ce que cette exigence dissuade davantage le développement de produits issus de NTG si ces derniers relevaient de la réglementation actuelle sur les OGM.

Concernant les produits issus des plantes obtenues au moyen de NTG qui relèveraient de dispositifs réglementaires similaires à ceux des plantes issues de sélection conventionnelle, l'obligation d'étiquetage serait plus problématique. Des filières (biologiques en particulier) voulant mettre en avant le caractère non-NTG de leurs produits pourraient développer un étiquetage spécifique relevant d'une démarche volontaire. **Toutefois, comme mentionné ci-dessus, cette disposition pourrait requérir un renforcement de la traçabilité documentaire, déjà en place dans les filières avec labels, et se traduirait très certainement par une augmentation des coûts de suivi des produits pour les filières mais aussi les autorités de contrôle, d'autant plus en l'absence de méthodes analytiques de détection normalisées. L'étiquetage des semences, mentionnant la technologie utilisée, serait un requis indispensable à la traçabilité.**

- **Garantir l'implication de la recherche publique pour la conception d'innovations variétales visant à répondre aux enjeux de bien commun.**

Si certaines caractéristiques de variétés issues de NTG (augmentation des rendements, produits sans allergènes, qualités sensorielles et nutritionnelles différentes, etc.) peuvent encourager les acteurs des filières à les développer, ce n'est pas forcément le cas pour certaines innovations qui, bien que répondant à des enjeux environnementaux et climatiques, ne génèrent ni gains de productivité ni croissance de la demande (disposition additionnelle à payer de la part des consommateurs pour ces caractéristiques etc.). **Dans ce cadre, en prenant en compte les préoccupations sanitaires, environnementales et sociales que ces innovations seraient susceptibles d'introduire, l'intervention publique, et tout particulièrement le soutien de la recherche publique, seraient déterminants pour garantir les capacités de développement d'innovations dans une perspective de plus grande durabilité du système agricole et alimentaire européen.**

- **Tenir compte des controverses qui questionnent les orientations à long terme du système agricole et alimentaire.**

Au-delà des avantages et inconvénients de court terme des options réglementaires envisageables, l'évolution de la réglementation soulève ainsi d'autres questions cruciales résumées ci-après :

- **La question de la place de l'innovation variétale basée sur le génie génétique dans des changements de pratiques agricoles pour mettre en œuvre la transition agroécologique de l'agriculture européenne;**

- **la question de la nécessité de repenser les réglementations des brevets et d'octroi des licences à l'occasion du développement de la technologie de mutagenèse dirigée ;**
- **ou encore la question de la place des acteurs de la recherche publique pour garantir des innovations variétales répondant aux enjeux de durabilité.**

Ces questions simplement abordées dans ce rapport, mériteraient d'être analysées de façon approfondie dans des travaux ultérieurs, d'autant plus qu'elles sont à l'origine de nombreuses controverses.

L'analyse de ces controverses conduite par le GT a permis d'identifier plusieurs points de tension. La technologie de mutagenèse dirigée crée **un nouveau nœud dans les controverses, à savoir celui de l'existence, ou non, d'une frontière entre les technologies dites « OGM » et « NTG »**, et celle des indicateurs utilisés pour tracer cette frontière et déterminer une éventuelle « équivalence » entre les produits conventionnels et les produits issus de mutagenèse dirigée (NTG). **Les débats sur l'évolution de la réglementation soulèvent de potentiels problèmes de « dépendance de sentier », c'est-à-dire que les décisions prises aujourd'hui pourraient limiter les marges de manœuvre dans le futur.** D'un côté, le choix, aujourd'hui, de ne pas recourir à la technologie de mutagenèse dirigée peut être vu comme limitant les capacités d'action en cas de difficulté à répondre, dans le futur, aux enjeux climatiques et environnementaux par le seul biais d'un changement des pratiques agricoles et des manières de produire. D'un autre côté, recourir à la technologie de mutagenèse dirigée peut être vu comme s'opposant à la nécessaire évolution du système agricole et alimentaire actuel vers un modèle agroécologique plus durable. **Le rôle de la technologie, et en l'occurrence du génie génétique, dans la mise en place d'un modèle agroécologique de l'agriculture européenne** est au cœur de ces débats.

Dans ce contexte, **la question des dispositifs permettant de garantir dans le débat public une expression, argumentée sur des bases scientifiques, des oppositions et de leurs fondements, ainsi que les conditions de leur dépassement, est cruciale.** Si la nécessité d'un dialogue public semble faire consensus, la façon dont ce dialogue doit être organisé et conduit, pour qu'il soit fécond et contribue à un dépassement de ces oppositions, est moins claire. L'étude des conditions et des modalités de la gouvernance de ces controverses dépassait le cadre de cette saisine. Là encore, des travaux ultérieurs devraient y être consacrés.

Compte tenu des incertitudes, d'ordre technique, économique et social, identifiées dans cette expertise et des controverses que soulève le développement des plantes issues de NTG, le GT recommande la **mise en place d'un dispositif de suivi des plantes NTG et produits qui en sont dérivés.** Ce dispositif devra permettre d'assurer la traçabilité et le contrôle de ces plantes et produits et d'informer les citoyens sur leurs caractéristiques. En complément d'une évaluation des risques spécifiques au cas par cas (cf. arbre de décision), le GT estime **qu'un plan de surveillance global doit être appliqué à chaque décision d'autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de recueillir les informations nécessaires qui, compilées par filière, permettraient d'évaluer les impacts socio-économiques du développement des plantes obtenues au moyen de NTG.** Ce plan de surveillance post-AMM devrait permettre de recueillir des informations d'ordre environnemental et socio-économique, concernant les

impacts *in situ* des plantes issues de NTG autorisés. Sur le plan socio-économique, il devrait aider à contrôler les effets du développement des plantes issues de NTG notamment sur les pouvoirs de marché et le degré de concentration des entreprises de biotechnologie et de la sélection variétale en étant attentif aux éventuels abus de position dominante sur les marchés. **La définition et la mise en œuvre d'un tel plan global devra engager l'ensemble des parties prenantes dans un cadre transparent et démocratique.**

Le GT conclut en soulignant que ses travaux ont mis en évidence des enjeux socio-économiques importants du fait de l'existence des plantes et produits issus de NTG. Ces enjeux montrent que les décisions de développement et d'encadrement des futures innovations variétales obtenues au moyen de NTG sont des choix de société qui ne peuvent pas uniquement s'appuyer sur des arguments scientifiques et socio-économiques. Le GT considère que ces choix de société devraient faire l'objet d'une gouvernance structurée et démocratique.

9 Bibliographie

9.1 Publications

Acha, Giovana, Ricardo Vergara, Marisol Muñoz, Roxana Mora, Carlos Aguirre, Manuel Muñoz, Julio Kalazich, et Humberto Prieto. 2021. « A Traceable DNA-Replicon Derived Vector to Speed Up Gene Editing in Potato: Interrupting Genes Related to Undesirable Postharvest Tuber Traits as an Example ». *Plants (Basel, Switzerland)* 10 (9): 1882. <https://doi.org/10.3390/plants10091882>.

Adachi, Kohei, Aya Hirose, Yuhei Kanazashi, Miki Hibara, Toshiyuki Hirata, Masafumi Mikami, Masaki Endo, et al. 2021. « Site-Directed Mutagenesis by Biolistic Transformation Efficiently Generates Inheritable Mutations in a Targeted Locus in Soybean Somatic Embryos and Transgene-Free Descendants in the T1 Generation ». *Transgenic Research* 30 (1): 77-89. <https://doi.org/10.1007/s11248-020-00229-4>.

Agapito-Tenfen, Sarah Z., Arinze S. Okoli, Michael J. Bernstein, Odd-Gunnar Wikmark, et Anne I. Myhr. 2018. « Revisiting Risk Governance of GM Plants: The Need to Consider New and Emerging Gene-Editing Techniques ». *Frontiers in Plant Science* 9: 1874. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01874>.

Aesaert, Stijn, Lennert Impens, Griet Coussens, Els Van Lerberge, Rudy Vanderhaeghen, Laurence Desmet, Yasmine Vanhevel, et al. 2022. « Optimized Transformation and Gene Editing of the B104 Public Maize Inbred by Improved Tissue Culture and Use of Morphogenic Regulators ». *Frontiers in Plant Science* 13 (avril): 883847. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.883847>.

Ajoykumar, K. N., G. Singh, et A. M. Shackira. 2020. « Socio-Ethical Aspect of Genetically Modified Organisms: A Critical Analysis ». In *Policy Issues in Genetically Modified Crops: A Global Perspective*, 421-50. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85127117116&doi=10.1016%2fB978-0-12-820780-2.00019-4&partnerID=40&md5=9f0db49a13b896ccedc11b6e90327c5d>.

Anders, S., W. Cowling, A. Pareek, K. J. Gupta, S. L. Singla-Pareek, et C. H. Foyer. 2021. « Gaining Acceptance of Novel Plant Breeding Technologies ». *Trends in Plant Science* 26 (6): 575-87. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2021.03.004>.

Anses. 2023. Avis relatif à l'analyse scientifique de l'annexe I de la proposition de règlement de la Commission européenne du 5 juillet 2023 relative aux nouvelles techniques génomiques (NTG) – Examen des critères d'équivalence proposés pour définir les plantes NTG de catégorie 1 (autosaisine n° 2023-AUTO-0189). Maisons-Alfort : Anses, 34 p.

Areal, F. J., L. Riesgo, et E. Rodríguez-Cerezo. 2013. « Economic and agronomic impact of commercialized GM crops: A meta-analysis ». *Journal of Agricultural Science* 151 (1): 7-33. <https://doi.org/10.1017/S0021859612000111>.

Arndell, T., N. Sharma, P. Langridge, U. Baumann, N. S. Watson-Haigh, et R. Whitford. 2019. « gRNA Validation for Wheat Genome Editing with the CRISPR-Cas9 System ». *BMC Biotechnology* 19 (1): 71. <https://doi.org/10.1186/s12896-019-0565-z>.

Badhan, S., A. S. Ball, et N. Mantri. 2021. « First Report of CRISPR/Cas9 Mediated DNA-Free Editing of 4CL and RVE7 Genes in Chickpea Protoplasts ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (1): 396. <https://doi.org/10.3390/ijms22010396>.

- Bain, C., S. Lindberg, et T. Selfa. 2020. « Emerging sociotechnical imaginaries for gene edited crops for foods in the United States: implications for governance ». *Agriculture and Human Values* 37 (2): 265-79. <https://doi.org/10.1007/s10460-019-09980-9>.
- Bartkowski, B., et C. M. Baum. 2019. « Dealing with rejection: An application of the exit-voice framework to genome-edited food ». *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 7 (MAR). <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00057>.
- Bartkowski, B., I. Theesfeld, F. Pirscher, et J. Timaeus. 2018. « Snipping around for food: Economic, ethical and policy implications of CRISPR/Cas genome editing ». *Geoforum* 96: 172-80. <https://doi.org/10.1016/j.geoforum.2018.07.017>.
- Bearth, A., G. Kaptan, et S. H. Kessler. 2022. « Genome-edited versus genetically-modified tomatoes: an experiment on people's perceptions and acceptance of food biotechnology in the UK and Switzerland ». *Agriculture and Human Values* 39 (3): 1117-31. <https://doi.org/10.1007/s10460-022-10311-8>.
- 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* 871. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01724>.
- Beghin, J. C., et C. R. Gustafson. 2021. « Consumer valuation of and attitudes towards novel foods produced with new plant engineering techniques: A review ». *Sustainability (Switzerland)* 13 (20). <https://doi.org/10.3390/su132011348>.
- Bellec-Gauche, Agnès, Yuna Chiffolleau, et Camille Maffezzoli. 2015. « Case Study: Multidimensional Comparison of Local and Global Fresh Tomato Supply Chains in France (Task 3.5) ». *Institut National de La Recherche Agronomique*.
- Berg, J. P. van der, L. M. S. Bouwman, E. Battaglia, et G. A. Kleter. 2021. « Future-proofing EU legislation for genome-edited plants: Dutch stakeholders' views on possible ways forward ». *Agronomy* 11 (7). <https://doi.org/10.3390/agronomy11071331>.
- Bonny, Sylvie. 2017. « Corporate concentration and technological change in the global seed industry ». *Sustainability* 9 (9): 1632.
- Borup, Mads, et Kornelia Konrad. 2004. « Expectations in Nanotechnology and in Energy–Foresight in the Sea of Expectations ».
- Brian, Jenny Dyck. 2015. « Special perspectives section: Responsible research and innovation for synthetic biology ». *Journal of Responsible Innovation* 2 (1): 78-80.
- Brinegar, Katelyn, Ali K. Yetisen, Sun Choi, Emily Vallillo, Guillermo U. Ruiz-Esparza, Anand M. Prabhakar, Ali Khademhosseini, et Seok-Hyun Yun. 2017. « The commercialization of genome-editing technologies ». *Critical Reviews in Biotechnology* 37 (7): 924-32. <https://doi.org/10.1080/07388551.2016.1271768>.
- Bullock, D. W., W. W. Wilson, et J. Neadeau. 2021. « Gene Editing Versus Genetic Modification in the Research and Development of New Crop Traits: An Economic Comparison ». *American Journal of Agricultural Economics* 103 (5): 1700-1719. <https://doi.org/10.1111/ajae.12201>.
- Butler, Nathaniel M., Nicholas J. Baltes, Daniel F. Voytas, et David S. Douches. 2016. « Geminivirus-Mediated Genome Editing in Potato (*Solanum tuberosum* L.) Using Sequence-Specific Nucleases ». *Frontiers in Plant Science* 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2016.01045>.
- Calabrese, Christopher, Jieyu Ding Featherstone, Matthew Robbins, et George A Barnett. 2021. « Examining the relationship between gene editing knowledge, value predispositions,

and general science attitudes among US farmers, scientists, policymakers, and the general public ». *Journal of Science Communication* 20 (2): A02.

Castagné, Paul, Armelle Guingand, Alexandra Moderc, et Sarah Monard. 2018. « Ingénierie du génome bactérien grâce à l'outil CRISPR/Cas12a ». *médecine/sciences* 34 (5): 399-400. <https://doi.org/10.1051/medsci/20183405009>.

Catacora-Vargas, Georgina, Rosa Binimelis, Anne I Myhr, et Brian Wynne. 2018. « Socio-economic research on genetically modified crops: A study of the literature ». *Agriculture and Human Values* 35: 489-513.

Centre commun de recherche (Commission européenne), Claudia Parisi, et Emilio Rodríguez-Cerezo. 2021. *Current and Future Market Applications of New Genomic Techniques*. LU: Office des publications de l'Union européenne. <https://data.europa.eu/doi/10.2760/02472>.

Cheng, Hongtao, Mengyu Hao, Bingli Ding, Desheng Mei, Wenxiang Wang, Hui Wang, Rijin Zhou, Jia Liu, Chao Li, et Qiong Hu. 2021. « Base Editing with High Efficiency in Allotetraploid Oilseed Rape by A3A-PBE System ». *Plant Biotechnology Journal* 19 (1): 87-97. <https://doi.org/10.1111/pbi.13444>.

Chu, Philomena, et Sarah Zanon Agapito-Tenfen. 2022. « Unintended Genomic Outcomes in Current and Next Generation GM Techniques: A Systematic Review ». *Plants* 11 (21): 2997. <https://doi.org/10.3390/plants11212997>.

Dabrock, Peter. 2009. « Playing God? Synthetic biology as a theological and ethical challenge ». *Systems and synthetic biology* 3: 47-54.

Dannenberg, Astrid. 2009. « The dispersion and development of consumer preferences for genetically modified food—a meta-analysis ». *Ecological Economics* 68 (8-9): 2182-92.

Deconinck, Koen. 2019. « New evidence on concentration in seed markets ». *Global Food Security* 23: 135-38.

Demont, Matty, et Yann Devos. 2008. « Regulating coexistence of GM and non-GM crops without jeopardizing economic incentives ». *Trends in Biotechnology* 26 (7): 353-58.

Demont, Matty, Koen Dillen, Wim Daems, Christophe Sausse, Eric Tollens, et Erik Mathijs. 2009. « On the proportionality of EU spatial ex ante coexistence regulations ». *Food Policy* 34 (6): 508-18. <https://doi.org/10.1016/j.foodpol.2009.04.003>.

Deng, Lei, Hang Wang, Chuanlong Sun, Qian Li, Hongling Jiang, Minmin Du, Chang-Bao Li, et Chuanyou Li. 2018. « Efficient generation of pink-fruited tomatoes using CRISPR/Cas9 system ». *Journal of Genetics and Genomics* 45 (1): 51-54. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2017.10.002>.

Détain, Alexandre, Pankaj Bhowmik, Nathalie Leborgne-Castel, et Sergio Ochatt. 2022. « Latest biotechnology tools and targets for improving abiotic stress tolerance in protein legumes ». *Environmental and Experimental Botany* 197 (mai): 104824. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2022.104824>.

Douglas, Conor MW, et Dirk Stermerding. 2013. « Governing synthetic biology for global health through responsible research and innovation ». *Systems and Synthetic Biology* 7: 139-50.

Dramburg, Stephanie, Christiane Hilger, Alexandra F. Santos, Leticia de Las Vecillas, Rob C. Aalberse, Nathalie Acevedo, Lorenz Aglas, et al. 2023. « EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0 ». *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 34 Suppl 28 (mars): e13854. <https://doi.org/10.1111/pai.13854>.

Drapal, Margit, Eugenia M. A. Enfissi, Juliana Almeida, Elzbieta Rapacz, Marilise Nogueira, et Paul D. Fraser. 2023. « The Potential of Metabolomics in Assessing Global Compositional Changes Resulting from the Application of CRISPR/Cas9 Technologies ». *Transgenic Research* 32 (4): 265-78. <https://doi.org/10.1007/s11248-023-00347-9>.

Dryzek, John S, Dianne Nicol, Simon Niemeyer, Sonya Pemberton, Nicole Curato, André Bächtiger, Philip Batterham, Bjørn Bedsted, Simon Burall, et Michael Burgess. 2020. « Global citizen deliberation on genome editing ». *Science* 369 (6510): 1435-37.

Duensing, Nina, Thorben Sprink, Wayne A. Parrott, Maria Fedorova, Martin A. Lema, Jeffrey D. Wolt, et Detlef Bartsch. 2018. « Novel Features and Considerations for ERA and Regulation of Crops Produced by Genome Editing ». *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 6: 79. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00079>.

Eckerstorfer, Michael F., Marion Dolezel, Margret Engelhard, Valeria Giovannelli, Marcin Grabowski, Andreas Heissenberger, Matteo Lener, et al. 2023. « Recommendations for the Assessment of Potential Environmental Effects of Genome-Editing Applications in Plants in the EU ». *Plants (Basel, Switzerland)* 12 (9): 1764. <https://doi.org/10.3390/plants12091764>.

Eckerstorfer, Michael F., Marion Dolezel, Andreas Heissenberger, Marianne Miklau, Wolfram Reichenbecher, Ricarda A. Steinbrecher, et Friedrich Waßmann. 2019. « An EU Perspective on Biosafety Considerations for Plants Developed by Genome Editing and Other New Genetic Modification Techniques (nGMs) ». *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 7: 31. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00031>.

Eckerstorfer, Michael F., Marcin Grabowski, Matteo Lener, Margret Engelhard, Samson Simon, Marion Dolezel, Andreas Heissenberger, et Christoph Lüthi. 2021. « Biosafety of Genome Editing Applications in Plant Breeding: Considerations for a Focused Case-Specific Risk Assessment in the EU ». *Biotech (Basel (Switzerland))* 10 (3): 10. <https://doi.org/10.3390/biotech10030010>.

EFSA. 2009. Response to public consultation on Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs, on request of EFSA. EFSA Journal 2009; 340. [37pp].

———. 2012. « Compendium of Botanicals Reported to Contain Naturally Occurring Substances of Possible Concern for Human Health When Used in Food and Food Supplements ». *EFSA Journal* 10 (5): 2663. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2663>.

———. 2019. « Human Dietary Exposure Assessment to Newly Expressed Proteins in GM Foods ». *EFSA Journal* 17 (7): e05802. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5802>.
———. 2021. « Overview of EFSA and European National Authorities' Scientific Opinions on the Risk Assessment of Plants Developed through New Genomic Techniques ». *EFSA Journal. European Food Safety Authority* 19 (4): e06314. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6314>.

EFSA GMO Panel. 2010. « Guidance on the Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Plants ». *EFSA Journal* 8 (11): 1879. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1879>.

———. 2011a. « Guidance for Risk Assessment of Food and Feed from Genetically Modified Plants ». *EFSA Journal* 9 (5): 2150. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2150>.

———. 2011b. « Guidance on Selection of Comparators for the Risk Assessment of Genetically Modified Plants and Derived Food and Feed ». *EFSA Journal* 9 (5): 2149. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2149>.

———. 2011c. « Guidance on the Post-Market Environmental Monitoring (PMEM) of Genetically Modified Plants ». *EFSA Journal* 9 (8): 2316. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2316>.

- . 2012. « Scientific Opinion Addressing the Safety Assessment of Plants Developed Using Zinc Finger Nuclease 3 and Other Site-Directed Nucleases with Similar Function ». *EFSA Journal* 10 (10): 2943. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2943>.
- . 2015. « Guidance on the Agronomic and Phenotypic Characterisation of Genetically Modified Plants ». *EFSA Journal* 13 (6): 4128. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4128>.
- . 2017. « Guidance on Allergenicity Assessment of Genetically Modified Plants ». *EFSA Journal* 15 (6): e04862. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4862>.
- . 2020. « Applicability of the EFSA Opinion on Site-Directed Nucleases Type 3 for the Safety Assessment of Plants Developed Using Site-Directed Nucleases Type 1 and 2 and Oligonucleotide-Directed Mutagenesis ». *EFSA Journal. European Food Safety Authority* 18 (11): e06299. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6299>.
- . 2021. « Evaluation of existing guidelines for their adequacy for the molecular characterisation and environmental risk assessment of genetically modified plants obtained through synthetic biology ». *EFSA Journal* 19 (2). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6301>.
- . 2023. « Animal Dietary Exposure in the Risk Assessment of Feed Derived from Genetically Modified Plants ». *EFSA Journal* 21 (1): e07732. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7732>.
- Egelie, K. J., G. D. Graff, S. P. Strand, et B. Johansen. 2016. « The emerging patent landscape of CRISPR-Cas gene editing technology ». *Nature Biotechnology* 34 (10): 1025-31. <https://doi.org/10.1038/nbt.3692>.
- El-Brolosy, Mohamed A., et Didier Y. R. Stainier. 2017. « Genetic Compensation: A Phenomenon in Search of Mechanisms ». *PLOS Genetics* 13 (7): e1006780. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006780>.
- Finger, R., N. E. Benni, T. Kaphengst, C. Evans, S. Herbert, B. Lehmann, S. Morse, et N. Stupak. 2011. « A meta analysis on farm-level costs and benefits of GM crops ». *Sustainability* 3 (5): 743-62. <https://doi.org/10.3390/su3050743>.
- Fischer, K., E. Ekener-Petersen, L. Rydhmer, et K. Edvardsson Björnberg. 2015. « Social impacts of GM crops in agriculture: A systematic literature review ». *Sustainability (Switzerland)* 7 (7): 8598-8620. <https://doi.org/10.3390/su7078598>.
- Flint, Shelby A., Ruth G. Shaw, et Nicholas R. Jordan. 2021. « Effects of Selection Regime on Invasive Characteristics in an Emerging Biomass Crop, Switchgrass (*Panicum Virgatum* L.) ». *Sustainability* 13 (9): 5045. <https://doi.org/10.3390/su13095045>.
- Frewer, Lynn J, Ivo A van der Lans, Arnout RH Fischer, Machiel J Reinders, Davide Menozzi, Xiaoyong Zhang, Isabelle van den Berg, et Karin L Zimmermann. 2013. « Public perceptions of agri-food applications of genetic modification—a systematic review and meta-analysis ». *Trends in Food Science & Technology* 30 (2): 142-52.
- Friedrich, B., S. Hackfort, M. Boyer, et D. Gottschlich. 2019. « Conflicts over GMOs and their contribution to food democracy ». *Politics and Governance* 7 (4): 165-77. <https://doi.org/10.17645/pag.v7i4.2082>.
- Fulton, Murray, et Konstantinos Giannakas. 2004. « Inserting GM products into the food chain: The market and welfare effects of different labeling and regulatory regimes ». *American Journal of Agricultural Economics*, 42-60.
- Gaj, Thomas, Charles A. Gersbach, et Carlos F. Barbas. 2013. « ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering ». *Trends in Biotechnology* 31 (7): 397-405. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.04.004>.

- Garland, S. 2021. « EU policy must change to reflect the potential of gene editing for addressing climate change ». *Global Food Security* 28. <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2021.100496>.
- Girard, Fabien, et Christine Noiville. 2014. « Propriété industrielle et biotechnologies végétales: la Nova Atlantis. À propos de la recommandation du Haut Conseil des Biotechnologies ». *Revue internationale de droit économique* 28 (1): 59-109.
- Gocht, A., N. Consmüller, F. Thom, et H. Grethe. 2021. « Economic and environmental consequences of the ECJ genome editing judgment in agriculture ». *Agronomy* 11 (6). <https://doi.org/10.3390/agronomy11061212>.
- Gordon, D. R., G. Jaffe, M. Doane, A. Glaser, T. M. Gremillion, et M. D. Ho. 2021. « Responsible governance of gene editing in agriculture and the environment ». *Nature Biotechnology* 39 (9): 1055-57. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01023-1>.
- Hahn, Florian, et Vladimir Nekrasov. 2019. « CRISPR/Cas Precision: Do We Need to Worry about off-Targeting in Plants? » *Plant Cell Reports* 38 (4): 437-41. <https://doi.org/10.1007/s00299-018-2355-9>.
- 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 (DEC). <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00176>.
- Hartley, S., F. Gillund, L. van Hove, et F. Wickson. 2016. « Essential Features of Responsible Governance of Agricultural Biotechnology ». *PLoS Biology* 14 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002453>.
- Hartman, Jeffrey C., Jesse B. Nippert, Rebecca A. Orozco, et Clint J. Springer. 2011. « Potential ecological impacts of switchgrass (*Panicum virgatum* L.) biofuel cultivation in the Central Great Plains, USA ». *Biomass and Bioenergy*, PROCEEDINGS OF A WORKSHOP OF IEA BIOENERGY TASK 31 ON 'SUSTAINABLE FORESTRY SYSTEMS FOR BIOENERGY: INTEGRATION, INNOVATION AND INFORMATION', 35 (8): 3415-21. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2011.04.055>.
- Hartung, Frank, et Joachim Schiemann. 2014. « Precise plant breeding using new genome editing techniques: opportunities, safety and regulation in the EU ». *The Plant Journal* 78 (5): 742-52.
- Helliwell, R., S. Hartley, et W. Pearce. 2019. « NGO perspectives on the social and ethical dimensions of plant genome-editing ». *Agriculture and Human Values* 36 (4): 779-91. <https://doi.org/10.1007/s10460-019-09956-9>.
- Hess, Sebastian, Carl Johan Lagerkvist, William Redekop, et Ashkan Pakseresht. 2016. « Consumers' evaluation of biotechnologically modified food products: new evidence from a meta-survey ». *European Review of Agricultural Economics* 43 (5): 703-36.
- Hillary, V. Edwin, et S. Antony Ceasar. 2023. « A Review on the Mechanism and Applications of CRISPR/Cas9/Cas12/Cas13/Cas14 Proteins Utilized for Genome Engineering ». *Molecular Biotechnology* 65 (3): 311-25. <https://doi.org/10.1007/s12033-022-00567-0>.
- Hu, Yang, Lisa A House, et Zhifeng Gao. 2022. « How do consumers respond to labels for crispr (gene-editing)? » *Food Policy* 112: 102366.
- Hurley, Terrance M. 2016. « Shock and awe pest management: time for change ». *Choices* 31 (4): 1-8.

- Jacobs, Thomas B., Ning Zhang, Dhruv Patel, et Gregory B. Martin. 2017. « Generation of a Collection of Mutant Tomato Lines Using Pooled CRISPR Libraries ». *Plant Physiology* 174 (4): 2023-37. <https://doi.org/10.1104/pp.17.00489>.
- Janik, Edyta, Marcin Niemcewicz, Michal Ceremuga, Lukasz Krzowski, Joanna Saluk-Bijak, et Michal Bijak. 2020. « Various Aspects of a Gene Editing System—CRISPR—Cas9 ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (24): 9604. <https://doi.org/10.3390/ijms21249604>.
- Jedličková, Veronika, Kateřina Mácová, Marie Štefková, Jan Butula, Jana Staveníková, Marek Sedláček, et Hélène S. Robert. 2022. « Hairy root transformation system as a tool for CRISPR/Cas9-directed genome editing in oilseed rape (*Brassica napus*) ». *Frontiers in Plant Science* 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2022.919290>.
- Jin, Yan, Dušan Drabik, Nico Heerink, et Justus Wesseler. 2019. « Getting an imported GM crop approved in China ». *Trends in biotechnology* 37 (6): 566-69.
- Jorasch, P. 2020. « Potential, Challenges, and Threats for the Application of New Breeding Techniques by the Private Plant Breeding Sector in the EU ». *Frontiers in Plant Science* 11. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.582011>.
- Jordan, N. R., J. Kuzma, D. K. Ray, K. Foot, M. Snider, K. Miller, E. Wilensky-Lanford, et G. Amarteifio. 2022. « Should Gene Editing Be Used to Develop Crops for Continuous-Living-Cover Agriculture? A Multi-Sector Stakeholder Assessment Using a Cooperative Governance Approach ». *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 10. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.843093>.
- Kalaitzandonakes, Nicholas, Jayson Lusk, et Alexandre Magnier. 2018. « The price of non-genetically modified (non-GM) food ». *Food Policy* 78 (juillet): 38-50. <https://doi.org/10.1016/j.foodpol.2018.02.005>.
- Kaufmann, Kerstin, Alice Pajoro, et Gerco C. Angenent. 2010. « Regulation of Transcription in Plants: Mechanisms Controlling Developmental Switches ». *Nature Reviews Genetics* 11 (12): 830-42. <https://doi.org/10.1038/nrg2885>.
- Kawall, K., J. Cotter, et C. Then. 2020. « Broadening the GMO risk assessment in the EU for genome editing technologies in agriculture ». *Environmental Sciences Europe* 32 (106). <https://doi.org/10.1186/s12302-020-00361-2>.
- Kawall, Katharina. 2021. « The Generic Risks and the Potential of SDN-1 Applications in Crop Plants ». *Plants (Basel, Switzerland)* 10 (11): 2259. <https://doi.org/10.3390/plants10112259>.
- Kloppenburg, Jack. 2018. « Re-purposing the master's tools: the open source seed initiative and the struggle for seed sovereignty ». In *Food and Culture*, 414-38. Routledge.
- Klümper, W., et M. Qaim. 2014. « A meta-analysis of the impacts of genetically modified crops ». *PLoS ONE* 9 (11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111629>.
- Kock, Michael A. 2021. « Open Intellectual Property Models for Plant Innovations in the Context of New Breeding Technologies ». *Agronomy* 11 (6): 1218.
- Kock, Michael A, et Floris ten Have. 2016. « The 'International Licensing Platform—Vegetables': A prototype of a patent clearing house in the life science industry ». *Journal of Intellectual Property Law & Practice* 11 (7): 496-515.
- Kok, E. J., D. C. M. Glandorf, T. W. Prins, et R. G. F. Visser. 2019. « Food and environmental safety assessment of new plant varieties after the European Court decision: process-triggered or product-based? ». *Trends in Food Science & Technology* 88: 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.03.007>.

- Kotschi, Johannes, et Bernd Horneburg. 2018. « The Open Source Seed Licence: A novel approach to safeguarding access to plant germplasm ». *PLoS Biology* 16 (10): e3000023.
- Kuzma, J., et K. Grieger. 2020. « Community-led governance for gene-edited crops ». *Science (Washington)* 370 (6519): 916-18. <https://doi.org/10.1126/science.abd1512>.
- Kuzma, J., A. Kokotovich, et A. Kuzhabekova. 2016. « Attitudes towards governance of gene editing ». *Asian Biotechnology and Development Review* 18 (1): 69-92.
- Lackner, Martin, Nelly Helmbrecht, Svante Pääbo, et Stephan Riesenber. 2023. « Detection of unintended on-target effects in CRISPR genome editing by DNA donors carrying diagnostic substitutions ». *Nucleic Acids Research* 51 (5): e26. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1254>.
- Lassoued, R., D. M. Macall, H. Hessel, P. W. B. Phillips, et S. J. Smyth. 2019. « Benefits of genome-edited crops: expert opinion ». *Transgenic Research* 28 (2): 247-56. <https://doi.org/10.1007/s11248-019-00118-5>.
- Lassoued, R., P. W. B. Phillips, D. M. Macall, H. Hessel, et S. J. Smyth. 2021. « Expert opinions on the regulation of plant genome editing ». *Plant Biotechnology Journal* 19 (6): 1104-9. <https://doi.org/10.1111/pbi.13597>.
- Lassoued, R., P. W. B. Phillips, S. J. Smyth, et H. Hessel. 2019. « Estimating the cost of regulating genome edited crops: expert judgment and overconfidence ». *GM Crops and Food: Biotechnology in Agriculture and the Food Chain* 10 (1): 44-62. <https://doi.org/10.1080/21645698.2019.1612689>.
- Le Corre, Valérie, Mathieu Siol, Yves Vigouroux, Maud I. Tenaillon, et Christophe Délye. 2020. « Adaptive introgression from maize has facilitated the establishment of teosinte as a noxious weed in Europe ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117 (41): 25618-27. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006633117>.
- Lemarié, S., et S. Marette. 2022. « The socio-economic factors affecting the emergence and impacts of new genomic techniques in agriculture: A scoping review ». *Trends in Food Science and Technology* 129: 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.07.013>.
- Levidow, Les, Susan Carr, David Wield, et Rene Von Schomberg. 1997. « European biotechnology regulation: framing the risk assessment of a herbicide-tolerant crop ». *Science, Technology, & Human Values* 22 (4): 472-505.
- Li, Jun, Huawei Zhang, Xiaomin Si, Youhui Tian, Kunling Chen, Jinxing Liu, Huabang Chen, et Caixia Gao. 2017. « Generation of Thermosensitive Male-Sterile Maize by Targeted Knockout of the ZmTMS5 Gene ». *Journal of Genetics and Genomics* 44 (9): 465-68. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2017.02.002>.
- Li, Ruiling, Alex Maioli, Zhe Yan, Yuling Bai, Danila Valentino, Anna Maria Milani, Valerio Pompili, et al. 2022. « CRISPR/Cas9-Based Knock-Out of the PMR4 Gene Reduces Susceptibility to Late Blight in Two Tomato Cultivars ». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (23): 14542. <https://doi.org/10.3390/ijms232314542>.
- Li, Shaofang, Lang Liu, Wenxian Sun, Xueping Zhou, et Huanbin Zhou. 2022. « A large-scale genome and transcriptome sequencing analysis reveals the mutation landscapes induced by high-activity adenine base editors in plants ». *Genome Biology* 23 (1): 51. <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02618-w>.
- Lin, Lin, David L Ortega, et Jiayu Sun. 2023. « The effectiveness of misinformation corrective strategies and implications for consumers' food preferences and policy attitudes ».

- Lindberg, S., C. Bain, et T. Selfa. 2023. « Regulating gene editing in agriculture and food in the European Union: Disentangling expectations and path dependencies » 63 (2): 348-69. <https://doi.org/10.1111/soru.12429>.
- Liu, Xiaojing, Jiangtao Yang, Yaya Song, Xiaochun Zhang, Xujing Wang, et Zhixing Wang. 2022. « Effects of sgRNA length and number on gene editing efficiency and predicted mutations generated in rice ». *The Crop Journal* 10 (2): 577-81. <https://doi.org/10.1016/j.cj.2021.05.015>.
- Liu, Yang, Paul Merrick, Zhengzhi Zhang, Chonghui Ji, Bing Yang, et Shui-zhang Fei. 2018. « Targeted Mutagenesis in Tetraploid Switchgrass (*Panicum Virgatum* L.) Using CRISPR/Cas9 ». *Plant Biotechnology Journal* 16 (2): 381-93. <https://doi.org/10.1111/pbi.12778>.
- Livingston, Mike, Jorge Fernandez-Cornejo, Jesse Unger, Craig Osteen, David Schimmelpfennig, Timothy Park, et Dayton M Lambert. 1992. « The economics of glyphosate resistance management in corn and soybean production ». *Economic Research Report No. ERR-184, US Department of Agriculture*.
- Lu, Yuming, et Jian-Kang Zhu. 2017. « Precise Editing of a Target Base in the Rice Genome Using a Modified CRISPR/Cas9 System ». *Molecular Plant* 10 (3): 523-25. <https://doi.org/10.1016/j.molp.2016.11.013>.
- Luby, Claire H, Jack Kloppenburg, Thomas E Michaels, et Irwin L Goldman. 2015. « Enhancing freedom to operate for plant breeders and farmers through open source plant breeding ». *Crop Science* 55 (6): 2481-88.
- Lucht, J. M. 2015. « Public acceptance of plant biotechnology and GM crops ». *Viruses* 7 (8): 4254-81. <https://doi.org/10.3390/v7082819>.
- Lusk, Jayson L, Mustafa Jamal, Lauren Kurlander, Maud Roucan, et Lesley Taulman. 2005. « A meta-analysis of genetically modified food valuation studies ». *Journal of agricultural and resource economics*, 28-44.
- Maaß, O., N. Consmüller, et H. Kehlenbeck. 2019. « Socioeconomic impact of genome editing on agricultural value chains: the case of fungal-resistant and coeliac-safe wheat ». *Sustainability* 11 (22). <https://doi.org/10.3390/su11226421>.
- Mackenzie, Adrian. 2013. « Realizing the promise of biotechnology: Infrastructural-icons in synthetic biology ». *Futures* 48: 5-12.
- Macnaghten, P., et M. G. J. L. Habets. 2020. « Breaking the impasse: Towards a forward-looking governance framework for gene editing with plants ». *Plants People Planet* 2 (4): 353-65. <https://doi.org/10.1002/ppp3.10107>.
- Marette, S., J. Beghin, A. C. Disdier, et E. Mojduszka. 2021. « Can foods produced with new plant engineering techniques succeed in the marketplace? A case study of apples ». *Applied Economic Perspectives and Policy*. <https://doi.org/10.1002/aepp.13208>.
- Marette, S., A. C. Disdier, et J. C. Beghin. 2021. « A comparison of EU and US consumers' willingness to pay for gene-edited food: evidence from apples ». *Appetite* 159. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.105064>.
- Marette, S., A. C. Disdier, A. Bodnar, et J. Beghin. 2022. « New plant engineering techniques, R&D investment and international trade ». *Journal of Agricultural Economics*. <https://doi.org/10.1111/1477-9552.12516>.
- Marris, Claire. 2001. « Public views on GMOs: deconstructing the myths ». *EMBO reports* 2 (7): 545-48.

- Marris, Claire, et Jane Calvert. 2020. « Science and technology studies in policy: the UK synthetic biology roadmap ». *Science, Technology, & Human Values* 45 (1): 34-61.
- Martínez-Reyna, J. M., et K. P. Vogel. 2002. « Incompatibility Systems in Switchgrass ». *Crop Science* 42 (6): 1800-1805. <https://doi.org/10.2135/cropsci2002.1800>.
- Mil, Anita van, Henrietta Hopkins, et Suzannah Kinsella. 2017. « Potential uses for genetic technologies: dialogue and engagement research conducted on behalf of the Royal Society ». *Findings Report*.
- Modrzejewski, Dominik, Frank Hartung, Heike Lehnert, Thorben Sprink, Christian Kohl, Jens Keilwagen, et Ralf Wilhelm. 2020. « Which Factors Affect the Occurrence of Off-Target Effects Caused by the Use of CRISPR/Cas: A Systematic Review in Plants ». *Frontiers in Plant Science* 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2020.574959>.
- Modrzejewski, Dominik, Frank Hartung, Thorben Sprink, Dörthe Krause, Christian Kohl, et Ralf Wilhelm. 2019. « What is the available evidence for the range of applications of genome-editing as a new tool for plant trait modification and the potential occurrence of associated off-target effects: a systematic map ». *Environmental Evidence* 8 (1): 27. <https://doi.org/10.1186/s13750-019-0171-5>.
- Montenegro de Wit, Maywa. 2019. « Beating the bounds: How does 'open source' become a seed commons? » *The Journal of Peasant Studies* 46 (1): 44-79.
- Mortensen, David A., et Richard G. Smith. 2020. « Confronting Barriers to Cropping System Diversification ». *Frontiers in Sustainable Food Systems* 4 (novembre). <https://doi.org/10.3389/fsufs.2020.564197>.
- Narushima, Jumpei, Shinya Kimata, Yuh Shiwa, Takahiro Gondo, Satoshi Akimoto, Keisuke Soga, Satoko Yoshiba, Kosuke Nakamura, Norihito Shibata, et Kazunari Kondo. 2022. « Unbiased Prediction of Off-Target Sites in Genome-Edited Rice Using SITE-Seq Analysis on a Web-Based Platform ». *Genes to Cells* 27 (12): 706-18. <https://doi.org/10.1111/gtc.12985>.
- Nawaz, S., et T. Satterfield. 2022a. « Climate solution or corporate co-optation? US and Canadian publics' views on agricultural gene editing ». *PLoS ONE* 17 (3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265635>.
- . 2022b. « On the nature of naturalness? Theorizing 'nature' for the study of public perceptions of novel genomic technologies in agriculture and conservation ». *Environmental Science and Policy* 136: 291-303. <https://doi.org/10.1016/j.envsci.2022.06.008>.
- Nawaz, S., T. Satterfield, et R. Phurisamban. 2022. « Does "Precision" Matter? A Q Study of Public Interpretations of Gene Editing in Agriculture ». *Science Technology and Human Values*. <https://doi.org/10.1177/01622439221112460>.
- Noleppa, Steffen, et Matti Carlsburg. 2021. « The socio-economic and environmental values of plant breeding in the EU and for selected EU member states ». *An Ex-Post Evaluation and Ex-Ante Assessment Considering the "Farm to Fork" and "Biodiversity" Strategies*.
- Nonaka, Satoko, Chikako Arai, Mariko Takayama, Chiaki Matsukura, et Hiroshi Ezura. 2017. « Efficient Increase of γ -Aminobutyric Acid (GABA) Content in Tomato Fruits by Targeted Mutagenesis ». *Scientific Reports* 7 (1): 7057. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06400-y>.
- OECD. 2008. *Essai N° 407: Toxicité Orale à Doses Répétées - Pendant 28 Jours Sur Les Rongeurs*. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development. https://www.oecd-ilibrary.org/environment/essai-n-407-toxicite-orale-a-doses-repetees-pendant-28-jours-sur-les-rongeurs_9789264070691-fr.

———. 2018. *Essai n° 408: Toxicité orale à doses répétées - rongeurs: 90 jours*. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development. https://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-408-toxicite-orale-a-doses-repetees-rongeurs-90-jours_9789264070714-fr.

Paudel, Bindu, Deepthi E Kolady, David Just, et Evert Van der Sluis. s. d. « Determinants of consumer acceptance of gene-edited foods and its implications for innovators and policymakers ». *Agribusiness*.

Paudel, Bindu, Deepthi Kolady, David Just, et Mariam Ishaq. 2023. « Effect of information and innovator reputation on consumers' willingness to pay for genome-edited foods ». *Food Quality and Preference* 107: 104825.

Pellegrino, Elisa, Stefano Bedini, Marco Nuti, et Laura Ercoli. 2018. « Impact of genetically engineered maize on agronomic, environmental and toxicological traits: a meta-analysis of 21 years of field data ». *Scientific reports* 8 (1): 3113.

Pompili, Valerio, Lorenza Dalla Costa, Stefano Piazza, Massimo Pindo, et Mickael Malnoy. 2020. « Reduced Fire Blight Susceptibility in Apple Cultivars Using a High-Efficiency CRISPR/Cas9-FLP/FRT-Based Gene Editing System ». *Plant Biotechnology Journal* 18 (3): 845-58. <https://doi.org/10.1111/pbi.13253>.

Porter, Michael E. 1985. « Competitive strategy: Creating and sustaining superior performance ». *The free*, New York.

Purnhagen, K. P., et J. H. H. Wesseler. 2019. « Maximum vs minimum harmonization: what to expect from the institutional and legal battles in the EU on gene editing technologies ». *Pest Management Science* 75 (9): 2310-15. <https://doi.org/10.1002/ps.5367>.

Qaim, Martin. 2009. « The economics of genetically modified crops ». *Annu. Rev. Resour. Econ.* 1 (1): 665-94.

Qiu, Jie, Yongjun Zhou, Lingfeng Mao, Chuyu Ye, Weidi Wang, Jianping Zhang, Yongyi Yu, et al. 2017. « Genomic Variation Associated with Local Adaptation of Weedy Rice during De-Domestication ». *Nature Communications* 8 (1): 15323. <https://doi.org/10.1038/ncomms15323>.

Rehman, Maqsood, Jennifer L. Hansen, Carol A. Mallory-Smith, et Robert S. Zemetra. 2017. « Impact of Transgene Genome Location on Gene Migration from Herbicide-Resistant Wheat (*Triticum Aestivum* L.) to Jointed Goatgrass (*Aegilops Cylindrica* Host) ». *Pest Management Science* 73 (8): 1593-97. <https://doi.org/10.1002/ps.4490>.

Ren, Qirong, Simon Sretenovic, Guanqing Liu, Zhaohui Zhong, Jiaheng Wang, Lan Huang, Xu Tang, et al. 2021. « Improved Plant Cytosine Base Editors with High Editing Activity, Purity, and Specificity ». *Plant Biotechnology Journal* 19 (10): 2052-68. <https://doi.org/10.1111/pbi.13635>.

Ribarits, Alexandra, Michael Eckerstorfer, Samson Simon, et Walter Stepanek. 2021. « Genome-edited plants: Opportunities and challenges for an anticipatory detection and identification framework ». *Foods* 10 (2): 430.

Ricroch, A. E., et M. C. Hénard-Damave. 2016. « Next biotech plants: new traits, crops, developers and technologies for addressing global challenges ». *Critical Reviews in Biotechnology* 36 (4): 675-90. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1004521>.

Rousselière, Damien, et Samira Rousselière. 2017. « Is biotechnology (more) acceptable when it enables a reduction in phytosanitary treatments? A European comparison of the

- acceptability of transgenesis and cisgenesis ». *PLOS ONE* 12 (9): e0183213. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183213>.
- Sánchez-León, Susana, Javier Gil-Humanes, Carmen V. Ozuna, María J. Giménez, Carolina Sousa, Daniel F. Voytas, et Francisco Barro. 2018. « Low-Gluten, Nontransgenic Wheat Engineered with CRISPR/Cas9 ». *Plant Biotechnology Journal* 16 (4): 902-10. <https://doi.org/10.1111/pbi.12837>.
- Schafer, Meredith G., Andrew A. Ross, Jason P. Londo, Connie A. Burdick, E. Henry Lee, Steven E. Travers, Peter K. Van de Water, et Cynthia L. Sagers. 2011. « The Establishment of Genetically Engineered Canola Populations in the U.S. » *PLOS ONE* 6 (10): e25736. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025736>.
- Scheufele, Dietram A, Nicole M Krause, Isabelle Freiling, et Dominique Brossard. 2021. « What we know about effective public engagement on CRISPR and beyond ». *Proceedings of the national academy of sciences* 118 (22): e2004835117.
- Schmitz, Ulf. 2004. « Frost resistance of tomato seeds and the degree of naturalisation of *Lycopersicon esculentum* Mill. in Central Europe ». *Flora - Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants* 199 (6): 476-80. <https://doi.org/10.1078/0367-2530-00176>.
- Schulze, Juerg, Tina Frauenknecht, Peter Brodmann, et Claudia Bagutti. 2014. « Unexpected Diversity of Feral Genetically Modified Oilseed Rape (*Brassica Napus* L.) Despite a Cultivation and Import Ban in Switzerland ». *PLOS ONE* 9 (12): e114477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114477>.
- Schyfter, Pablo, et Jane Calvert. 2015. « Intentions, expectations and institutions: engineering the future of synthetic biology in the USA and the UK ». *Science as Culture* 24 (4): 359-83.
- Selfa, T., S. Lindberg, et C. Bain. 2021. « Governing gene editing in agriculture and food in the United States: Tensions, contestations, and realignments ». *Elementa* 9 (1). <https://doi.org/10.1525/elementa.2020.00153>.
- Selin, Cynthia. 2007. « Expectations and the Emergence of Nanotechnology ». *Science, Technology, & Human Values* 32 (2): 196-220.
- Shea, Beverley J., Barnaby C. Reeves, George Wells, Micere Thuku, Candyce Hamel, Julian Moran, David Moher, et al. 2017. « AMSTAR 2: A Critical Appraisal Tool for Systematic Reviews That Include Randomised or Non-Randomised Studies of Healthcare Interventions, or Both ». *BMJ* 358 (septembre): j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
- Shew, A. M., L. L. Nalley, H. A. Snell, R. M. Nayga Jr., et B. L. Dixon. 2018. « CRISPR versus GMOs: public acceptance and valuation ». *Global Food Security* 19: 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2018.10.005>.
- Shi, Guanming, Jean-Paul Chavas, et Kyle W Stiegert. 2009. « Pricing of herbicide-tolerant soybean seeds: a market-structure approach ».
- Shillito, Raymond D., Sherry Whitt, Margit Ross, Farhad Ghavami, David De Vleeschauwer, Katelijn D'Halluin, Annelies Van Hoecke, et Frank Meulewaeter. 2021. « Detection of Genome Edits in Plants—from Editing to Seed ». *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Plant* 57 (4): 595-608. <https://doi.org/10.1007/s11627-021-10214-z>.
- Shimatani, Zenpei, Sachiko Kashojiya, Mariko Takayama, Rie Terada, Takayuki Arazoe, Hisaki Ishii, Hiroshi Teramura, et al. 2017. « Targeted Base Editing in Rice and Tomato Using a CRISPR-Cas9 Cytidine Deaminase Fusion ». *Nature Biotechnology* 35 (5): 441-43. <https://doi.org/10.1038/nbt.3833>.

- Shin, Na-Ri, Yun-Hee Shin, Han-Seul Kim, et Young-Doo Park. 2022. « Function Analysis of the PR55/B Gene Related to Self-Incompatibility in Chinese Cabbage Using CRISPR/Cas9 ». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (9): 5062. <https://doi.org/10.3390/ijms23095062>.
- Shin, Yun-Hee, et Young-Doo Park. 2022. « CRISPR/Cas9-Mediated Mutagenesis of BrLEAFY Delays the Bolting Time in Chinese Cabbage (*Brassica Rapa* L. Ssp. *Pekinensis*) ». *International Journal of Molecular Sciences* 24 (1): 541. <https://doi.org/10.3390/ijms24010541>.
- Smith, Vincent, Justus HH Wesseler, et David Zilberman. 2021. « New plant breeding technologies: An assessment of the political economy of the regulatory environment and implications for sustainability ». *Sustainability* 13 (7): 3687.
- Stilgoe, Jack. 2015. *Experiment Earth: Responsible innovation in geoengineering*. Routledge.
- Sturme, Mark H. J., Jan Pieter van der Berg, Lianne M. S. Bouwman, Adinda De Schrijver, Ruud A. de Maagd, Gijs A. Kleter, et Evy Battaglia-de Wilde. 2022. « Occurrence and Nature of Off-Target Modifications by CRISPR-Cas Genome Editing in Plants ». *ACS Agricultural Science & Technology* 2 (2): 192-201. <https://doi.org/10.1021/acsagascitech.1c00270>.
- Sumpter, Bethany. 2020. « The Growing monopoly in the corn seed industry: is it time for the government to interfere? » *Tex. A&M L. Rev.* 8: 633.
- Talberg, Anita, Sebastian Thomas, Peter Christoff, et David Karoly. 2018. « How geoengineering scenarios frame assumptions and create expectations ». *Sustainability Science* 13: 1093-1104.
- Tan, Jiantao, Dongchang Zeng, Yanchang Zhao, Yaxi Wang, Taoli Liu, Shuangchun Li, Yang Xue, et al. 2022. « PhieABEs: A PAM-Less/Free High-Efficiency Adenine Base Editor Toolbox with Wide Target Scope in Plants ». *Plant Biotechnology Journal* 20 (5): 934-43. <https://doi.org/10.1111/pbi.13774>.
- Temple, Ludovic, Frédéric Lançon, Florence Palpacuer, et Gilles Paché. 2011. « Actualisation du concept de filière dans l'agriculture et l'agroalimentaire ». *Economies et Sociétés. Série AG Systèmes agroalimentaires*, n° 33: 1785-97.
- Torshizi, Mohammad, et Jennifer Clapp. 2021. « Price effects of common ownership in the seed sector ». *The Antitrust Bulletin* 66 (1): 39-67.
- Touzdjian Pinheiro Kohlrausch Távora, Fabiano, Francisco de Assis Dos Santos Diniz, Camila de Moraes Rêgo-Machado, Natália Chagas Freitas, Fabrício Barbosa Monteiro Arraes, Eduardo Chumbinho de Andrade, Leila Lourenço Furtado, et al. 2022. « CRISPR/Cas- and Topical RNAi-Based Technologies for Crop Management and Improvement: Reviewing the Risk Assessment and Challenges Towards a More Sustainable Agriculture ». *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 10: 913728. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.913728>.
- Tran, Mil Thi, Duong Thi Hai Doan, Jihae Kim, Young Jong Song, Yeon Woo Sung, Swati Das, Eun-Jung Kim, et al. 2021. « CRISPR/Cas9-Based Precise Excision of SlHyPRP1 Domain(s) to Obtain Salt Stress-Tolerant Tomato ». *Plant Cell Reports* 40 (6): 999-1011. <https://doi.org/10.1007/s00299-020-02622-z>.
- Tremblay, Jacques P. 2015. « CRISPR, un système qui permet de corriger ou de modifier l'expression de gènes responsables de maladies héréditaires ». *médecine/sciences* 31 (11): 1014-22. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153111016>.
- Troadec, Marie-Bérengère, Jean-Christophe Pagès, et the Scientific Committee of the High Council for biotechnology, France. 2019. « Where Are We with Unintended Effects in Genome

- Editing Applications from DNA to Phenotype: Focus on Plant Applications ». *Transgenic Research* 28 (Suppl 2): 125-33. <https://doi.org/10.1007/s11248-019-00146-1>.
- Trtikova, Miluse, Andre Lohn, Rosa Binimelis, Ignacio Chapela, Bernadette Oehen, Niklaus Zemp, Alex Widmer, et Angelika Hilbeck. 2017. « Teosinte in Europe – Searching for the Origin of a Novel Weed ». *Scientific Reports* 7 (1): 1560. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01478-w>.
- Van Deynze, Braeden, Scott M Swinton, et David A Hennessy. 2022. « Are glyphosate-resistant weeds a threat to conservation agriculture? Evidence from tillage practices in soybeans ». *American Journal of Agricultural Economics* 104 (2): 645-72.
- Van Overwalle, Geertrui. 2009. *Gene patents and collaborative licensing models: patent pools, clearinghouses, open source models and liability regimes*. Cambridge University Press.
- Veillet, Florian, Laura Perrot, Laura Chauvin, Marie-Paule Kermarrec, Anouchka Guyon-Debast, Jean-Eric Chauvin, Fabien Nogu  , et Marianne Mazier. 2019. « Transgene-Free Genome Editing in Tomato and Potato Plants Using Agrobacterium-Mediated Delivery of a CRISPR/Cas9 Cytidine Base Editor ». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (2): 402. <https://doi.org/10.3390/ijms20020402>.
- Venezia, Matthew, et Kate M Creasey Krainer. 2021. « Current advancements and limitations of gene editing in orphan crops ». *Frontiers in Plant Science* 12: 742932.
- Waltz, Emily. 2021. « GABA-Enriched Tomato Is First CRISPR-Edited Food to Enter Market ». *Nature Biotechnology* 40 (1): 9-11. <https://doi.org/10.1038/d41587-021-00026-2>.
- Wan, Lili, Zhuanrong Wang, Mi Tang, Dengfeng Hong, Yuhong Sun, Jian Ren, Na Zhang, et Hongxia Zeng. 2021. « CRISPR-Cas9 gene editing for fruit and vegetable crops: strategies and prospects ». *Horticulturae* 7 (7): 193.
- Wang, Xianhang, Mingxing Tu, Dejun Wang, Jianwei Liu, Yajuan Li, Zhi Li, Yuejin Wang, et Xiping Wang. 2018. « CRISPR/Cas9-Mediated Efficient Targeted Mutagenesis in Grape in the First Generation ». *Plant Biotechnology Journal* 16 (4): 844-55. <https://doi.org/10.1111/pbi.12832>.
- Wang, Xianhang, Mingxing Tu, Ya Wang, Wuchen Yin, Yu Zhang, Hongsong Wu, Yincong Gu, Zhi Li, Zhumei Xi, et Xiping Wang. 2021. « Whole-genome sequencing reveals rare off-target mutations in CRISPR/Cas9-edited grapevine ». *Horticulture Research* 8 (janvier): 114. <https://doi.org/10.1038/s41438-021-00549-4>.
- Wessler, J., H. Politiek, et D. Zilberman. 2019. « The economics of regulating new plant breeding technologies - implications for the bioeconomy illustrated by a survey among Dutch plant breeders ». *Frontiers in Plant Science* 10 (December). <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01597>.
- Whelan, A. I., P. Gutti, et M. A. Lema. 2020. « Gene Editing Regulation and Innovation Economics ». *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00303>.
- Will, S., N. Vangheluwe, D. Krause, A. R. H. Fischer, P. Jorasch, C. Kohl, A. Nair, A. K. Nanda, et R. Wilhelm. 2022. « Communicating about plant breeding and genome editing in plants: Assessment of European stakeholders, sources, channels and content ». *Food and Energy Security*. <https://doi.org/10.1002/fes3.415>.
- Winickoff, David, Sheila Jasanoff, Lawrence Busch, et Robin Grove-White. 2005. « Adjudicating the GM food wars: science, risk, and democracy in world trade law ». *Yale J. Int'l L.* 30: 81.

- Wirz, C. D., D. A. Scheufele, et D. Brossard. 2020. « Societal Debates About Emerging Genetic Technologies: Toward a Science of Public Engagement ». *Environmental Communication* 14 (7): 859-64. <https://doi.org/10.1080/17524032.2020.1811478>.
- Wit, M. M. de. 2020. « Democratizing CRISPR? Stories, practices, and politics of science and governance on the agricultural gene editing frontier ». *Elementa: Science of the Anthropocene* 8 (9). <https://doi.org/10.1525/elementa.405>.
- Woźniak, E., E. Waszkowska, T. Zimny, S. Sowa, et T. Twardowski. 2019. « The Rapeseed Potential in Poland and Germany in the Context of Production, Legislation, and Intellectual Property Rights ». *Frontiers in Plant Science* 10. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01423>.
- Wu, Yuechao, Qiurong Ren, Zhaohui Zhong, Guanqing Liu, Yangshuo Han, Yu Bao, Li Liu, et al. 2022. « Genome-Wide Analyses of PAM-Relaxed Cas9 Genome Editors Reveal Substantial off-Target Effects by ABE8e in Rice ». *Plant Biotechnology Journal* 20 (9): 1670-82. <https://doi.org/10.1111/pbi.13838>.
- Yan, Daqi, Bin Ren, Lang Liu, Fang Yan, Shaofang Li, Guirong Wang, Wenxian Sun, Xueping Zhou, et Huanbin Zhou. 2021. « High-efficiency and multiplex adenine base editing in plants using new TadA variants ». *Molecular Plant* 14 (5): 722-31. <https://doi.org/10.1016/j.molp.2021.02.007>.
- Yang, Y., et J. E. Hobbs. 2020. « How Do Cultural Worldviews Shape Food Technology Perceptions? Evidence from a Discrete Choice Experiment ». *Journal of Agricultural Economics* 71 (2): 465-92. <https://doi.org/10.1111/1477-9552.12364>.
- Yang, Yang, Kaiyu Zhu, Huailin Li, Shaoqing Han, Qingwei Meng, Shahid Ullah Khan, Chuchuan Fan, Kabin Xie, et Yongming Zhou. 2018. « Precise Editing of CLAVATA Genes in Brassica Napus L. Regulates Multilocular Silique Development ». *Plant Biotechnology Journal* 16 (7): 1322-35. <https://doi.org/10.1111/pbi.12872>.
- You, Jun, Donghua Li, Li Yang, Senouwa Segla Koffi Dossou, Rong Zhou, Yanxin Zhang, et Linhai Wang. 2022. « CRISPR/Cas9-Mediated Efficient Targeted Mutagenesis in Sesame (*Sesamum indicum* L.) ». *Frontiers in Plant Science* 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2022.935825>.
- Zaman, Qamar U., Ali Raza, Rafaqat Ali Gill, Muhammad Azhar Hussain, Hua Feng Wang, et Rajeev K. Varshney. 2023. « New Possibilities for Trait Improvement via Mobile CRISPR-RNA ». *Trends in Biotechnology* 41 (11): 1335-38. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2023.05.001>.
- Zhang, Yingxiao, Yuechao Wu, Gen Li, Aileen Qi, Yong Zhang, Tao Zhang, et Yiping Qi. 2023. « Genome-Wide Investigation of Multiplexed CRISPR-Cas12a-Mediated Editing in Rice ». *The Plant Genome* 16 (2): e20266. <https://doi.org/10.1002/tpg2.20266>.
- Zhao, Hui, et Jeffrey D. Wolt. 2017. « Risk Associated with Off-Target Plant Genome Editing and Methods for Its Limitation ». *Emerging Topics in Life Sciences* 1 (2): 231-40. <https://doi.org/10.1042/ETLS20170037>.
- Zhou, Zheng, Hexin Tan, Qing Li, Junfeng Chen, Shouhong Gao, Yun Wang, Wansheng Chen, et Lei Zhang. 2018. « CRISPR/Cas9-mediated efficient targeted mutagenesis of RAS in *Salvia miltiorrhiza* ». *Phytochemistry* 148 (avril): 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.01.015>.
- Zong, Yuan, Yijing Liu, Chenxiao Xue, Boshu Li, Xiangyang Li, Yanpeng Wang, Ji Li, et al. 2022. « An Engineered Prime Editor with Enhanced Editing Efficiency in Plants ». *Nature Biotechnology* 40 (9): 1394-1402. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01254-w>.

9.2 Normes

AFNOR. 2003. NF X 50-110 *Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise*. AFNOR (indice de classement X 50-110).

9.3 Législation et réglementation

Commission Implementing Regulation (EU) No 503/2013 of 3 April 2013 on Applications for Authorisation of Genetically Modified Food and Feed in Accordance with Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council and Amending Commission Regulations (EC) No 641/2004 and (EC) No 1981/2006 Text with EEA Relevance. 2013. OJ L. Vol. 157. http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2013/503/oj/eng.

Council Directive 2002/53/EC of 13 June 2002 on the Common Catalogue of Varieties of Agricultural Plant Species. 2002. OJ L. Vol. 193. <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/53/oj/eng>.

Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil - Déclaration de la Commission. 2001. OJ L. Vol. 106. <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj/fra>.

Règlement (CE) n° 1829/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). 2003. OJ L. Vol. 268. <http://data.europa.eu/eli/reg/2003/1829/oj/fra>.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

2021-SA-0019

**GOUVERNEMENT**Liberté
Égalité
Fraternité

Paris, le 28 JAN. 2021

Ministère de la transition écologique et solidaire Ministère de l'agriculture et de l'alimentation

Direction générale de la prévention des risques
Service des risques liés à l'environnement, des déchets et des pollutions diffuses
Sous-direction santé-environnement, produits chimiques, agriculture
Bureau des biotechnologies et de l'agriculture

Direction générale de l'alimentation
Service des actions sanitaires en production primaire
Sous-direction de la qualité, de la santé et de la protection des végétaux
Bureau des semences et de la protection intégrée des cultures

Dossier suivi par : Charles BOURGEOIS
Tél : 01 40 81 71 56
Mél : charles.bourgeois@developpement-durable.gouv.fr

Dossier suivi par : Anne GREVET
Tél : 01 49 55 58 25
Mél : anne.grevet@agriculture.gouv.fr

Le Directeur général de la prévention des risques

Le Directeur général de l'alimentation

à

Monsieur le Directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie
94701 MAISONS-ALFORT CEDEX

Objet : Saisine : Travaux de fond sur les méthodes d'évaluation des risques liés à l'utilisation des OGM en alimentation animale et humaine (« METHEVALOGM ») – Action 2

Éléments de contexte :

Les NBT, ou « New Breeding Techniques », constituent un ensemble hétérogène de techniques de modification du génome, mettant en œuvre différents processus : mutations, insertions, ou délétions de gènes notamment.

Certaines de ces techniques visent à modifier de façon précise et ciblée une séquence du génome, offrant un champ d'application très large, y compris dans le domaine de la sélection variétale. Ces techniques, et notamment celles basées sur le système Crispr-Cas, se développent très rapidement, et certaines variétés végétales obtenues à l'aide de NBT sont d'ores et déjà mise sur le marché dans certains pays, notamment aux Etats-Unis et au Canada.

En Europe, l'arrêt rendu par la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE) le 25 juillet 2018 est venu préciser que tout produit issu d'une technique de mutagenèse est un OGM et que seuls sont exemptés du champ de la réglementation sur les OGM « les organismes obtenus au moyen de techniques/méthodes de mutagenèse qui ont été traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps ». Cette définition implique, de fait, que les nouvelles techniques de mutagenèse sont soumises à la réglementation sur les OGM, et que l'utilisation de ces techniques doit donc respecter le cadre réglementaire tel qu'il a été conçu pour les OGM issus de transgénèse, notamment en matière d'évaluation des risques, de procédure d'autorisation, de traçabilité ou de contrôle.

Le Conseil d'Etat a, dans sa décision du 7 février 2020, traduit au niveau national l'arrêt de la CJUE.

Dans ce contexte, le Conseil de l'Union européenne a demandé à la Commission européenne de remettre, d'ici au 30 avril 2021, une étude à la lumière de l'arrêt de la Cour de justice concernant le statut des nouvelles techniques génomiques dans le droit de l'Union, et une proposition, le cas échéant pour tenir compte des résultats de l'étude.

En parallèle, la Commission européenne a donné plusieurs mandats à l'EFSA, concernant notamment les nouvelles techniques de modification ciblée du génome et la biologie de synthèse. Ces travaux ont pour objectif d'évaluer l'adéquation des documents guides actuels de l'EFSA, conçus pour évaluer les OGM issus de transgénèse, à l'évaluation des risques des organismes obtenus à l'aide de ces nouvelles technologies.

Suite à ces saisines, l'EFSA a adopté plusieurs avis, et notamment :

- sur les nouvelles techniques de modification ciblée du génome, le 25 octobre 2012 (pour les techniques « SDN-3 ») et le 14 octobre 2020 (pour les techniques « SDN-1 », « SDN-2 » et « ODM ») ;
- concernant les organismes issus de biologie de synthèse, l'EFSA a divisé le mandat de la Commission européenne en six « work packages » (WP), qui donneront lieu à six avis ; seul celui sur les micro-organismes (WP1) a été adopté le 28 octobre 2020, l'avis sur les plantes (WP2) devant l'être prochainement.

Compte tenu de ces différents éléments de contexte, il apparaît nécessaire que l'Anses engage sans tarder une réflexion de fond sur les méthodes d'évaluation des risques liés à l'utilisation de ces nouvelles techniques de modification du génome.

Saisine :

Dans son programme de travail pour l'année 2021, l'Anses présente le projet « METHEVALOGM », consistant en des travaux de fond sur les méthodes d'évaluation des risques liés à l'utilisation des OGM en alimentation animale et humaine. L'action 2 de ce projet vise à engager une réflexion méthodologique sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des plantes issues des NBT (New Breeding Techniques), en particulier de CRISPR-cas9 et des techniques apparentées.

Il est demandé à l'Anses de lancer l'action 2 du projet METHEVALOGM, dont les résultats permettront d'apporter un appui scientifique aux autorités françaises dans les discussions à venir au niveau européen. Les travaux se concentreront en priorité sur l'évaluation de la sécurité sanitaire des plantes obtenues à partir de CRISPR-Cas9 et des techniques apparentées, en se focalisant dans un premier temps sur les applications les plus susceptibles d'aboutir à des variétés commerciales à court terme. Ils viseront à identifier les risques potentiels liés spécifiquement à ces techniques, en comparaison avec les risques liés à d'autres techniques de modification génétique déjà couramment utilisées, et le cas échéant à définir les adaptations nécessaires concernant la méthodologie d'évaluation de la sécurité sanitaire des plantes issues de ces techniques.

Dans un second temps, des éléments sont attendus concernant les plantes qui pourront être développées à plus long terme, comprenant des empilements complexes de traits ou des traits entièrement nouveaux dans la variété ou l'espèce.

Calendrier :

Compte tenu des discussions déjà en cours au niveau européen, nous vous saurions gré de bien vouloir lancer sans tarder les travaux sur l'action 2 du projet METHEVALOGM.

La durée de l'action sera de 18 mois à compter de la saisine. Cependant, du fait des échéances européennes à venir (étude de la Commission européenne sur le statut juridique des NBT) un premier point d'étape, par exemple sous la forme d'une réunion d'échanges, sera à présenter courant mai 2021.

Destinataires pour la réponse mail :

Destinataires DGAL : boîte institutionnelle du bureau métier (bspic.sdqspv.dgal@agriculture.gouv.fr), chargée de mission responsable du dossier (anne.grevet@agriculture.gouv.fr) et boîte institutionnelle saisines-anses.dgal@agriculture.gouv.fr

Destinataires DPGR : cheffe du Bureau des Biotechnologies et de l'Agriculture (alianne.descours@developpement-durable.gouv.fr), chef du pôle biotechnologies, responsable du dossier (charles.bourgeois@developpement-durable.gouv.fr)

Nos services se tiennent à votre disposition pour vous apporter toute information complémentaire.

Nous vous remercions de bien vouloir accuser réception de la présente demande.

Le Directeur général de l'alimentation

BRUNO
FERREIRA ID

Signature numérique
de BRUNO FERREIRA ID
Date : 2021.02.03
20:44:26 +01'00'

Bruno FERREIRA

Le directeur général
de la prévention des risques

Cédric BOURILLET

Annexe 2 : Liste des plantes issues de mutagénèse dirigée au moyen du système CRISPR-Cas identifiées par le GT et susceptibles d'arriver sur le marché

L'**Annexe 2** est disponible sur le site internet de l'Anses.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2021SA0019Ra-Anx2-4-7.xlsx>

Annexe 3 : Méthodologie de recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés du système CRISPR-Cas sur le génome de la tomate

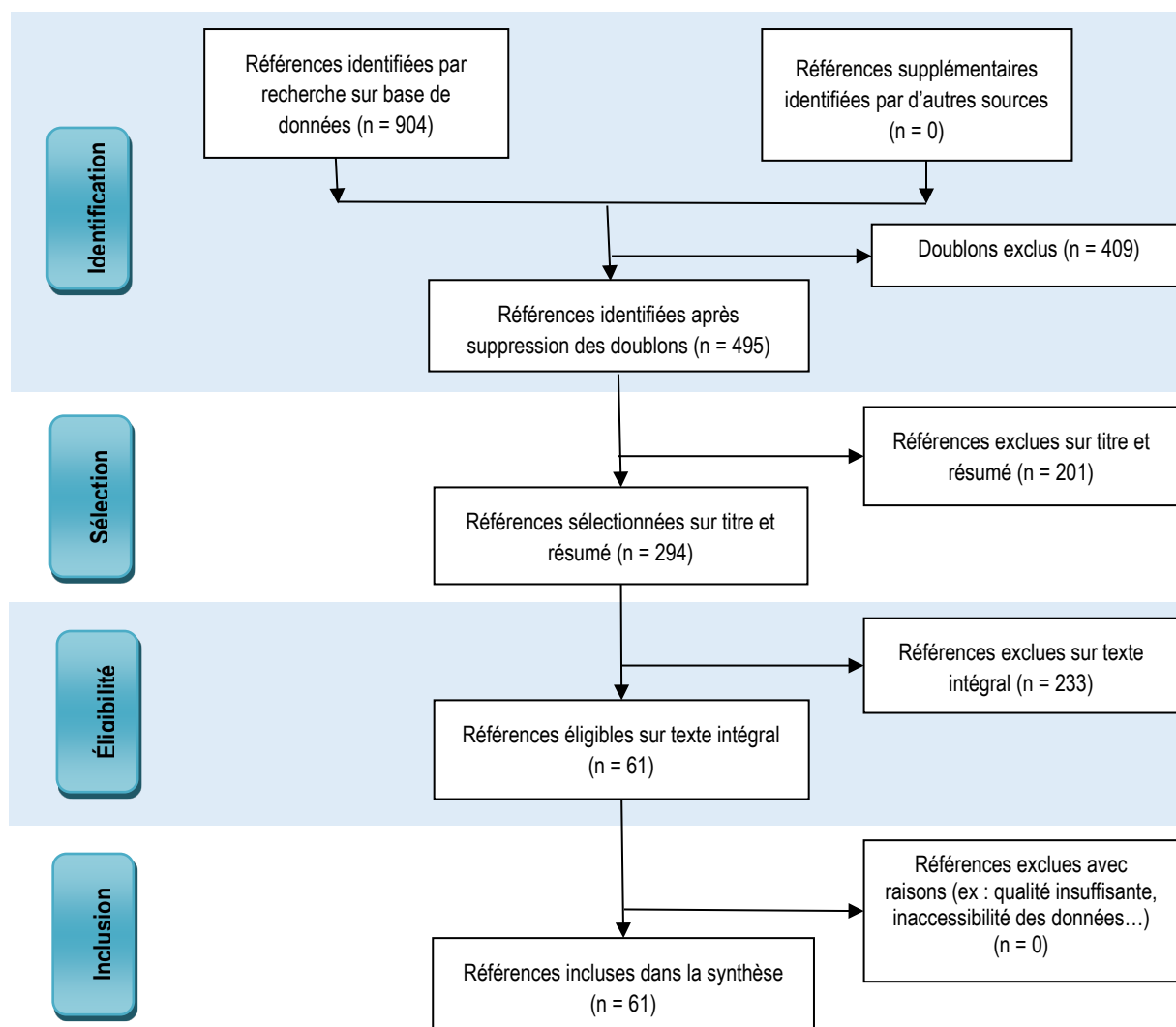
1. STRUCTURE PICO

Thématique	Mots-clés issus de thésaurus
Population (ou sujets étudiés)	Tomate
Intervention ciblée (peut désigner une technologie, un médicament, un mode d'intervention ou un programme)	Mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
Comparateur (scénario de référence contre lequel la population exposée est comparée)	Tomate non issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
Outcome (résultat d'intérêt, événement mesuré, critère de jugement. Ex : mortalité, effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions, résultats économiques)	Effets non désirés à la cible et hors cible
Temporalité (Périodes de recherche)	∞ - 15/12/2022

2. STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Base de données	Date	Requête	Nombre de références
Scopus	15/12/2022	(tomato OR lycopersicum) AND CRISPR Mots-clés recherchés dans les titres, résumés et mots-clés Articles en langue anglaise ou française	448
PubMed	15/12/2022	(tomato OR lycopersicum) AND CRISPR Mots-clés recherchés dans tous les champs Articles en langue anglaise ou française	336
CAB Abstracts	15/12/2022	(tomato OR lycopersicum) AND CRISPR Mots-clés recherchés dans tous les champs Articles en langue anglaise ou française	120

3. DIAGRAMME DE FLUX (PRISMA)



Annexe 4 : Tableau d'extraction des données contenues dans les articles retenus dans le cadre de la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés du système CRISPR-Cas sur le génome de la tomate

L'**Annexe 4** est disponible sur le site internet de l'Anses.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2021SA0019Ra-Anx2-4-7.xlsx>

Annexe 5 : Méthodologie de recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés du système CRISPR-Cas sur le génome de l'ensemble des plantes pour lesquelles des applications sont documentées

1. STRUCTURE PICO

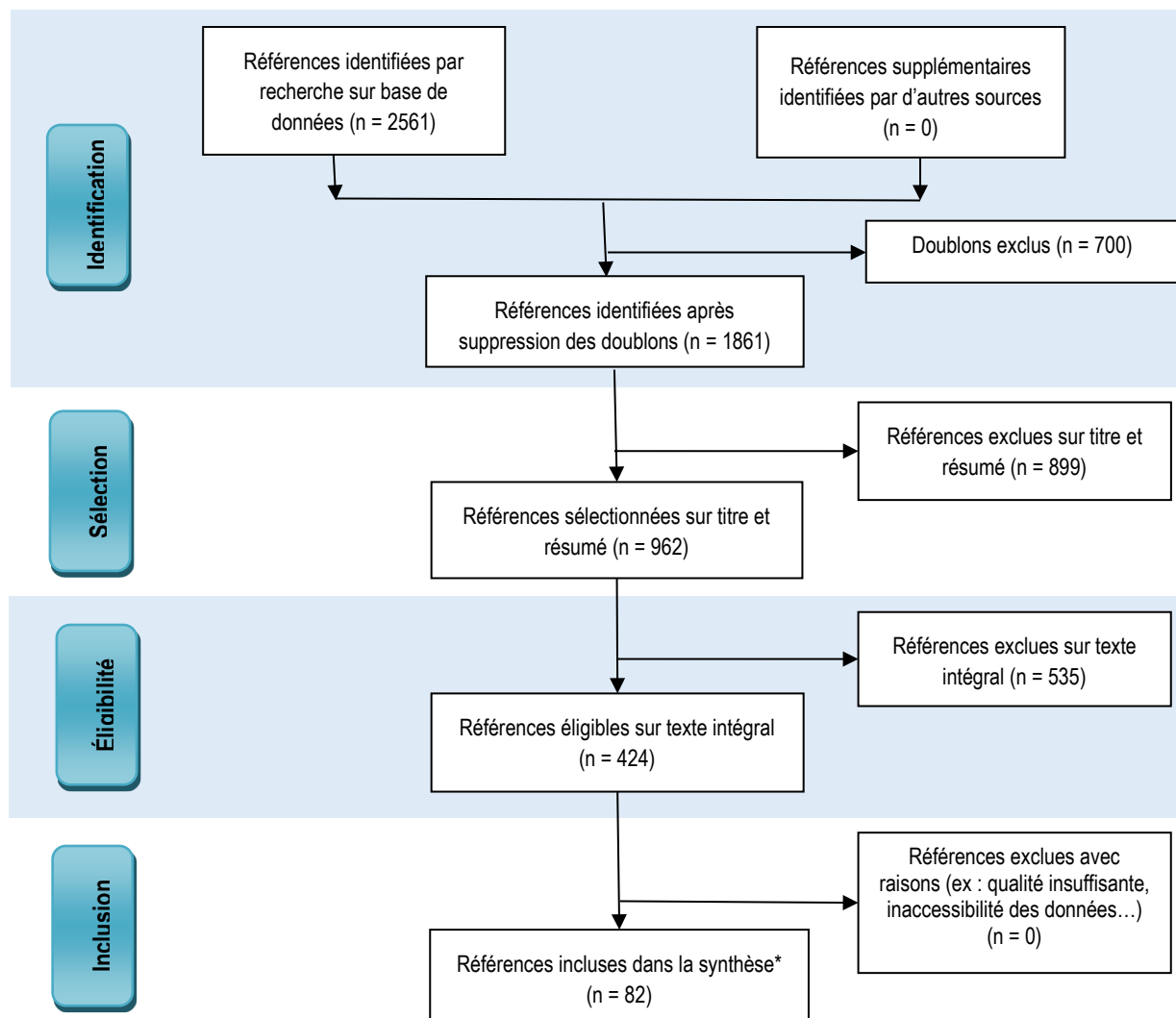
Thématique	Mots-clés issus de thésaurus
<u>Population</u> (ou sujets étudiés)	Plantes
<u>Intervention</u> ciblée (peut désigner une technologie, un médicament, un mode d'intervention ou un programme)	Mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
<u>Comparateur</u> (scénario de référence contre lequel la population exposée est comparée)	Plantes non issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
<u>Outcome</u> (résultat d'intérêt, événement mesuré, critère de jugement. Ex : mortalité, effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions, résultats économiques)	Effets non désirés à la cible et hors cible
Temporalité (Périodes de recherche)	∞ - 01/06/2023

2. STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Base de données	Date	Requête	Nombre de références
Scopus	01/06/2023	(plant OR plants OR crop OR crops OR tree OR trees OR rice OR "riz" OR "oryza sativa" OR tomato OR tomate OR "Solanum lycopersicum" OR maize OR "maïs" OR "zea mays" OR wheat OR "blé tendre" OR "triticum aestivum" OR medick OR burclover OR luzerne OR medicago OR camelina OR cameline OR soy OR soybean OR "glycine max" OR rapeseed OR canola OR colza OR "brassica napus" OR potato OR "pomme de terre" OR "solanum tuberosum" OR cucumber OR concombre OR "cucumis sativus" OR arabidopsis OR nicotiana) AND (CRISPR OR "genome editing" OR "genome-editing" OR "genome edition" OR "genome-edition" OR "gene editing" OR "gene-editing" OR "gene edition" OR "gene-edition" OR "site-directed mutagenesis" OR "directed mutagenesis" OR "NBT" OR "NGT" OR "new breeding techn*" OR "new genomic techn*") AND ("off-target" OR "off target" OR undesired OR unwanted OR unintended OR "on target" OR "on-target") Mots-clés recherchés dans les titres, résumés et mots-clés Articles en langue anglaise ou française	538

PubMed	01/06/2023	(plant OR plants OR crop OR crops OR tree OR trees OR rice OR "riz" OR "oryza sativa" OR tomato OR tomate OR "Solanum lycopersicum" OR maize OR "maïs" OR "zea mays" OR wheat OR "blé tendre" OR "triticum aestivum" OR medick OR burclover OR luzerne OR medicago OR camelina OR cameline OR soy OR soybean OR "glycine max" OR rapeseed OR canola OR colza OR "brassica napus" OR potato OR "pomme de terre" OR "solanum tuberosum" OR cucumber OR concombre OR "cucumis sativus" OR arabidopsis OR nicotiana) AND (CRISPR OR "genome editing" OR "genome-editing" OR "genome edition" OR "genome-edition" OR "gene editing" OR "gene-editing" OR "gene edition" OR "gene-edition" OR "site-directed mutagenesis" OR "directed mutagenesis" OR "NBT" OR "NGT" OR "new breeding techn*" OR "new genomic techn*") AND ("off-target" OR "off target" OR undesired OR unwanted OR unintended OR "on target" OR "on-target") Mots-clés recherchés dans tous les champs Articles en langue anglaise ou française	576
CAB Abstracts	01/06/2023	(plant OR plants OR crop OR crops OR tree OR trees OR rice OR "riz" OR "oryza sativa" OR tomato OR tomate OR "Solanum lycopersicum" OR maize OR "maïs" OR "zea mays" OR wheat OR "blé tendre" OR "triticum aestivum" OR medick OR burclover OR luzerne OR medicago OR camelina OR cameline OR soy OR soybean OR "glycine max" OR rapeseed OR canola OR colza OR "brassica napus" OR potato OR "pomme de terre" OR "solanum tuberosum" OR cucumber OR concombre OR "cucumis sativus" OR arabidopsis OR nicotiana) AND (CRISPR OR "genome editing" OR "genome-editing" OR "genome edition" OR "genome-edition" OR "gene editing" OR "gene-editing" OR "gene edition" OR "gene-edition" OR "site-directed mutagenesis" OR "directed mutagenesis" OR "NBT" OR "NGT" OR "new breeding techn*" OR "new genomic techn*") AND ("off-target" OR "off target" OR undesired OR unwanted OR unintended OR "on target" OR "on-target") Mots-clés recherchés dans tous les champs Articles en langue anglaise ou française	1447

3. DIAGRAMME DE FLUX (PRISMA)



*Comme indiqué dans le texte du rapport, après analyse de trois revues systématiques de la littérature, l'analyse s'est finalement limitée aux articles originaux publiés entre 2021 et juin 2023, alors que la recherche avait initialement été menée sur tout type de références, sans limites de dates.

Annexe 6 : Rapports d'évaluation AMSTAR-2 des revues systématiques identifiées par le GT relatives aux effets non désirés du système CRISPR-Cas sur le génome des plantes

Modrzejewski et al. 2019 11/12

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes: ☒ Population ☒ Intervention ☒ Comparator group ☒ Outcome	Optional (recommended) ☒ Timeframe for follow-up	☒ Yes ☐ No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: ☒ review question(s) ☒ a search strategy ☒ inclusion/exclusion criteria ☒ a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity ☒ justification for any deviations from the protocol	☒ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following: ☐ <i>Explanation for including only RCTs</i> ☐ <i>OR Explanation for including only NRSI</i> ☒ <i>OR Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		☒ Yes ☐ No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following): ☒ searched at least 2 databases (relevant to research question) ☒ provided key word and/or search strategy ☒ justified publication restrictions (e.g. language)	For Yes, should also have (all the following): ☒ searched the reference lists / bibliographies of included studies ☒ searched trial/study registries ☒ included/consulted content experts in the field ☒ where relevant, searched for grey literature ☒ conducted search within 24 months of completion of the review	☒ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		☒ Yes ☐ No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	☒ Yes	☐ No
☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes:		
☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	For Yes, must also have:	☒ Yes
	☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	☐ Partial Yes
		☐ No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following):		
☒ described populations	For Yes, should also have ALL the following:	☒ Yes
☒ described interventions	☒ described population in detail	☐ Partial Yes
☒ described comparators	☒ described intervention in detail (including doses where relevant)	☐ No
☒ described outcomes	☒ described comparator in detail (including doses where relevant)	
☒ described research designs	☒ described study's setting	
	☒ timeframe for follow-up	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from		
☐ unconcealed allocation, <i>and</i>	For Yes, must also have assessed RoB from:	☐ Yes
☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	☐ allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	☐ Partial Yes
	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ No
		☐ Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB:		
☐ from confounding, <i>and</i>	For Yes, must also have assessed RoB:	☐ Yes
☐ from selection bias	☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	☐ Partial Yes
	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ No
		☐ Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes		
☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	☐ Yes	☒ No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?									
RCTs For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>☐ AND investigated the causes of any heterogeneity</td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes	☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No	☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted		
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes								
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No								
☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted								
For NRSI For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</td> <td></td> </tr> </table>		☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes	☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No	☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted	☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes								
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No								
☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted								
☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review									
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ included only low risk of bias RCTs</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes	☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ No		☐ No meta-analysis conducted		
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes								
☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ No								
	☐ No meta-analysis conducted								
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ included only low risk of bias RCTs</td> <td>☒ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</td> <td>☐ No</td> </tr> </table>		☐ included only low risk of bias RCTs	☒ Yes	☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ No				
☐ included only low risk of bias RCTs	☒ Yes								
☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ No								
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ There was no significant heterogeneity in the results</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</td> <td>☒ Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No</td> </tr> </table>		☐ There was no significant heterogeneity in the results		☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☒ Yes		☐ No		
☐ There was no significant heterogeneity in the results									
☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☒ Yes								
	☐ No								
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☒ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes		☐ No		☒ No meta-analysis conducted		
☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes								
	☐ No								
	☒ No meta-analysis conducted								

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- ☐ The authors reported no competing interests OR
- ☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

☒ Yes
☐ No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Modrzejewski et al. 2020 10.5/12

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes: ☐ Population ☐ Intervention ☐ Comparator group ☐ Outcome	Optional (recommended) ☐ Timeframe for follow-up	☐ Yes ☐ No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: ☐ review question(s) ☐ a search strategy ☐ inclusion/exclusion criteria ☐ a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity ☐ justification for any deviations from the protocol	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following: ☐ <i>Explanation for including only RCTs</i> ☐ <i>OR Explanation for including only NRSI</i> ☐ <i>OR Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		☐ Yes ☐ No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following): ☐ searched at least 2 databases (relevant to research question) ☐ provided key word and/or search strategy ☐ justified publication restrictions (e.g. language)	For Yes, should also have (all the following): ☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies ☐ searched trial/study registries ☐ included/consulted content experts in the field ☐ where relevant, searched for grey literature ☐ conducted search within 24 months of completion of the review	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		☐ Yes ☐ No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCTs For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. ☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted
For NRSI For Yes: ☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis ☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present ☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available ☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	
For Yes: ☐ included only low risk of bias RCTs ☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ Yes ☐ No ☐ No meta-analysis conducted
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	
For Yes: ☐ included only low risk of bias RCTs ☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☒ Yes ☐ No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	
For Yes: ☐ There was no significant heterogeneity in the results ☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☒ Yes ☐ No
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	
For Yes: ☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes ☐ No ☒ No meta-analysis conducted

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?									
RCTs For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>☐ AND investigated the causes of any heterogeneity</td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes	☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No	☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted		
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes								
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No								
☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted								
For NRSI For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</td> <td></td> </tr> </table>		☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes	☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No	☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted	☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes								
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No								
☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted								
☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review									
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ included only low risk of bias RCTs</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes	☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ No		☐ No meta-analysis conducted		
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes								
☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ No								
	☐ No meta-analysis conducted								
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ included only low risk of bias RCTs</td> <td>☒ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</td> <td>☐ No</td> </tr> </table>		☐ included only low risk of bias RCTs	☒ Yes	☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ No				
☐ included only low risk of bias RCTs	☒ Yes								
☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ No								
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ There was no significant heterogeneity in the results</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</td> <td>☒ Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No</td> </tr> </table>		☐ There was no significant heterogeneity in the results		☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☒ Yes		☐ No		
☐ There was no significant heterogeneity in the results									
☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☒ Yes								
	☐ No								
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☒ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes		☐ No		☒ No meta-analysis conducted		
☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes								
	☐ No								
	☒ No meta-analysis conducted								

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- ☐ The authors reported no competing interests OR
- ☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest



Yes



No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Sturme et al. 2022 9.25/ 12

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes: ☐ Population ☐ Intervention ☐ Comparator group ☐ Outcome	Optional (recommended) ☐ Timeframe for follow-up	☐ Yes ☐ No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: ☐ review question(s) ☐ a search strategy ☐ inclusion/exclusion criteria ☐ a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity ☐ justification for any deviations from the protocol	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following: ☐ <i>Explanation for including only RCTs</i> ☐ <i>OR Explanation for including only NRSI</i> ☐ <i>OR Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		☐ Yes ☐ No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following): ☐ searched at least 2 databases (relevant to research question) ☐ provided key word and/or search strategy ☐ justified publication restrictions (e.g. language)	For Yes, should also have (all the following): ☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies ☐ searched trial/study registries ☐ included/consulted content experts in the field ☐ where relevant, searched for grey literature ☐ conducted search within 24 months of completion of the review	☐ Yes ☐ Partial Yes ☐ No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		☐ Yes ☐ No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	☒ Yes	☐ No
☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes:	For Yes, must also have:	
☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	☐ Yes ☐ Partial Yes ☒ No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
☒ described populations	☒ described population in detail	☒ Yes
☒ described interventions	☒ described intervention in detail (including doses where relevant)	☐ Partial Yes
☒ described comparators	☒ described comparator in detail (including doses where relevant)	☐ No
☒ described outcomes	☒ described study's setting	
☒ described research designs	☒ timeframe for follow-up	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from:	For Yes, must also have assessed RoB from:	
☐ unconcealed allocation, <i>and</i>	☐ allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	☐ Yes
☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
☐ from confounding, <i>and</i>	☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	☐ Yes
☐ from selection bias	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes		
☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	☐ Yes ☒ No	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?									
RCTs For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>☐ AND investigated the causes of any heterogeneity</td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes	☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No	☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted		
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes								
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No								
☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted								
For NRSI For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</td> <td></td> </tr> </table>		☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes	☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No	☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted	☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes								
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No								
☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted								
☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review									
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ included only low risk of bias RCTs</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes	☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ No		☐ No meta-analysis conducted		
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes								
☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ No								
	☐ No meta-analysis conducted								
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ included only low risk of bias RCTs</td> <td>☒ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</td> <td>☐ No</td> </tr> </table>		☐ included only low risk of bias RCTs	☒ Yes	☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ No				
☐ included only low risk of bias RCTs	☒ Yes								
☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ No								
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ There was no significant heterogeneity in the results</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</td> <td>☒ Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No</td> </tr> </table>		☐ There was no significant heterogeneity in the results		☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☒ Yes		☐ No		
☐ There was no significant heterogeneity in the results									
☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☒ Yes								
	☐ No								
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☒ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes		☐ No		☒ No meta-analysis conducted		
☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes								
	☐ No								
	☒ No meta-analysis conducted								

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- ☐ The authors reported no competing interests OR
- ☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

☒ Yes
☐ No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Chu et Agapito-Tenfen 2022 6 / 12

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes: ☒ Population ☒ Intervention ☒ Comparator group ☒ Outcome	Optional (recommended) ☐ Timeframe for follow-up	☒ Yes ☐ No
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: ☒ review question(s) ☒ a search strategy ☒ inclusion/exclusion criteria ☒ a risk of bias assessment	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: ☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> ☐ a plan for investigating causes of heterogeneity ☐ justification for any deviations from the protocol	☐ Yes ☒ Partial Yes ☐ No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following: ☐ <i>Explanation for</i> including only RCTs ☐ OR <i>Explanation for</i> including only NRSI ☒ OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI		☒ Yes ☐ No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following): ☒ searched at least 2 databases (relevant to research question) ☒ provided key word and/or search strategy ☒ justified publication restrictions (e.g. language)	For Yes, should also have (all the following): ☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies ☐ searched trial/study registries ☐ included/consulted content experts in the field ☐ where relevant, searched for grey literature ☐ conducted search within 24 months of completion of the review	☐ Yes ☒ Partial Yes ☐ No
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following: ☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include ☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies <i>and</i> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		☐ Yes ☒ No

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	☐ Yes ☒ No	
☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?		
For Partial Yes:	For Yes, must also have:	
☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	☐ Yes ☐ Partial Yes ☒ No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?		
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
☒ described populations	☒ described population in detail	☒ Yes
☒ described interventions	☒ described intervention in detail (including doses where relevant)	☐ Partial Yes
☒ described comparators	☒ described comparator in detail (including doses where relevant)	☐ No
☒ described outcomes	☒ described study's setting	
☒ described research designs	☒ timeframe for follow-up	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCTs		
For Partial Yes, must have assessed RoB from:	For Yes, must also have assessed RoB from:	
☐ unconcealed allocation, <i>and</i>	☐ allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	☐ Yes
☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only NRSI
NRSI		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
☐ from confounding, <i>and</i>	☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	☐ Yes
☐ from selection bias	☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	☐ Partial Yes ☐ No ☐ Includes only RCTs
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?		
For Yes		
☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	☐ Yes ☒ No	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?									
RCTs For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>☐ AND investigated the causes of any heterogeneity</td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes	☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No	☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted		
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes								
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No								
☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted								
For NRSI For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</td> <td></td> </tr> </table>		☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes	☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No	☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted	☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes								
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No								
☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted								
☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review									
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ included only low risk of bias RCTs</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes	☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ No		☐ No meta-analysis conducted		
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes								
☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ No								
	☐ No meta-analysis conducted								
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ included only low risk of bias RCTs</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</td> <td>☒ No</td> </tr> </table>		☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes	☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☒ No				
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes								
☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☒ No								
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ There was no significant heterogeneity in the results</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</td> <td>☒ Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No</td> </tr> </table>		☐ There was no significant heterogeneity in the results		☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☒ Yes		☐ No		
☐ There was no significant heterogeneity in the results									
☒ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☒ Yes								
	☐ No								
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☒ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes		☐ No		☒ No meta-analysis conducted		
☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes								
	☐ No								
	☒ No meta-analysis conducted								

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- ☐ The authors reported no competing interests OR
- ☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

☒ Yes
☐ No

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Annexe 7 : Tableau d'extraction des données contenues dans les articles retenus dans le cadre de la revue systématique de la littérature sur les effets non désirés du système CRISPR-Cas sur le génome de l'ensemble des plantes pour lesquelles des applications sont documentées

L'**Annexe 7** est disponible sur le site internet de l'Anses.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2021SA0019Ra-Anx2-4-7.xlsx>

Annexe 8 : Méthodologie de recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les risques pour la santé et l'environnement associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas

1. STRUCTURE PICO

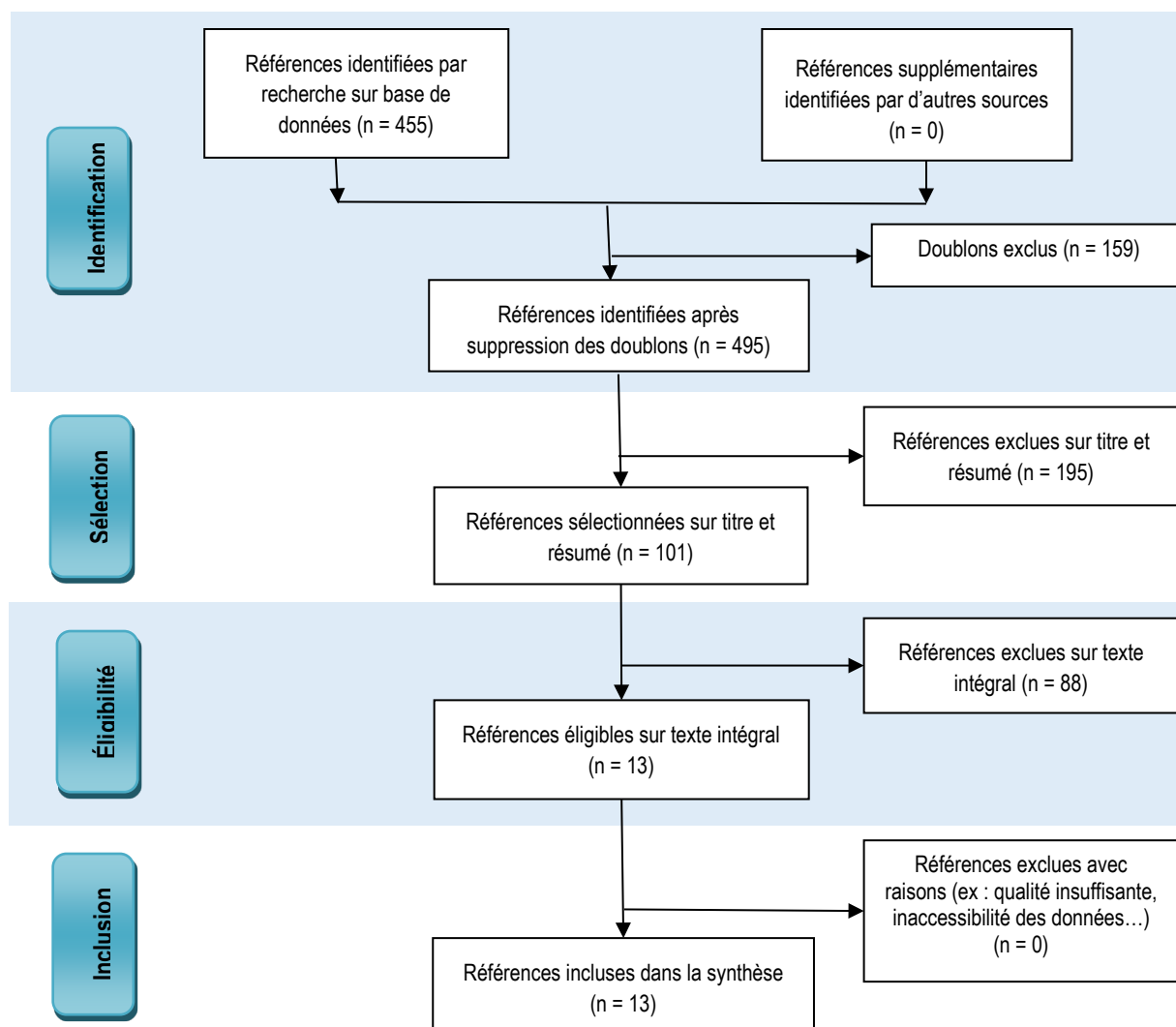
Thématique	Mots-clés issus de thésaurus
Population (ou sujets étudiés)	Plantes
Intervention ciblée (peut désigner une technologie, un médicament, un mode d'intervention ou un programme)	Mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
Comparateur (scénario de référence contre lequel la population exposée est comparée)	Plantes non issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas
Outcome (résultat d'intérêt, événement mesuré, critère de jugement. Ex : mortalité, effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions, résultats économiques)	Effets sur la santé ou sur l'environnement
Temporalité (Périodes de recherche)	∞ - 01/06/2022

2. STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Base de données	Date	Requête	Nombre de références
Scopus	01/06/2023	(((plant OR plants OR crop OR crops OR tree OR trees) OR (rice OR "oryza sativa" OR tomato OR "Solanum lycopersicum" OR maize OR "zea mays" OR wheat OR "triticum aestivum" OR medick OR burclover OR medicago OR camelina OR soy OR soybean OR "glycine max" OR rapeseed OR canola OR colza OR "brassica napus" OR potato OR "solanum tuberosum" OR cucumber OR "cucumis sativus") OR (arabidopsis OR nicotiana)) AND ((CRISPR) OR ("genome editing" OR "genome-editing" OR "genome edition" OR "gene editing" OR "gene-editing" OR "gene edition") OR ("site-directed mutagenesis" OR "directed mutagenesis") OR ("NBT" OR "NGT" OR "new breeding techn*" OR "new genomic techn*")) AND ((risk OR risks) AND (environment* OR health OR sanitary))) Mots-clés recherchés dans les titres, résumés et mots-clés Articles en langue anglaise ou française	198

PubMed	01/06/2023	(((plant OR plants OR crop OR crops OR tree OR trees) OR (rice OR "oryza sativa" OR tomato OR "Solanum lycopersicum" OR maize OR "zea mays" OR wheat OR "triticum aestivum" OR medick OR burclover OR medicago OR camelina OR soy OR soybean OR "glycine max" OR rapeseed OR canola OR colza OR "brassica napus" OR potato OR "solanum tuberosum" OR cucumber OR "cucumis sativus") OR (arabidopsis OR nicotiana)) AND ((CRISPR) OR ("genome editing" OR "genome-editing" OR "genome edition" OR "gene editing" OR "gene-editing" OR "gene edition") OR ("site-directed mutagenesis" OR "directed mutagenesis") OR ("NBT" OR "NGT" OR "new breeding techn*" OR "new genomic techn*")) AND ((risk OR risks) AND (environment* OR health OR sanitary))) Mots-clés recherchés dans tous les champs Articles en langue anglaise ou française	152
CAB Abstracts	01/06/2023	(((plant OR plants OR crop OR crops OR tree OR trees) OR (rice OR "oryza sativa" OR tomato OR "Solanum lycopersicum" OR maize OR "zea mays" OR wheat OR "triticum aestivum" OR medick OR burclover OR medicago OR camelina OR soy OR soybean OR "glycine max" OR rapeseed OR canola OR colza OR "brassica napus" OR potato OR "solanum tuberosum" OR cucumber OR "cucumis sativus") OR (arabidopsis OR nicotiana)) AND ((CRISPR) OR ("genome editing" OR "genome-editing" OR "genome edition" OR "gene editing" OR "gene-editing" OR "gene edition") OR ("site-directed mutagenesis" OR "directed mutagenesis") OR ("NBT" OR "NGT" OR "new breeding techn*" OR "new genomic techn*")) AND ((risk OR risks) AND (environment* OR health OR sanitary))) Mots-clés recherchés dans tous les champs Articles en langue anglaise ou française	105

3. DIAGRAMME DE FLUX (PRISMA)



Annexe 9 : Méthodologie de recherche relative à la revue systématique de la littérature sur les enjeux socio-économiques associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas

1. STRUCTURE PICO

Thématique	Mots-clés issus de thésaurus
<u>Population/Sujet</u> : enjeux socio-économiques associés aux NGT, en particulier à la mutagenèse dirigée à l'aide de CRISPR-Cas9 et des techniques qui en sont dérivées.	nouvelles techniques génomiques, édition de gènes, mutagenèse ciblée, édition du génome, ciblage du gène, ciblage du génome, crispr
<u>Intervention/champ</u> : plantes	semences, plantes, agro-alimentaire, agriculture
<u>Comparateur</u> : réglementation des NGT comme OMG Vs réglementation différente Vs réglementation semences actuelles	réglementation, législation
<u>Outcome 1</u> : Dynamique d'adoption des NTG et impacts en amont des filières	pouvoir de marché, multinationales, production de semences, propriété intellectuelle, brevet, licence
<u>Outcome 2</u> : Commerce, concurrence et impacts internationaux	sécurité alimentaire, souveraineté alimentaire, commerce international, compétitivité
<u>Outcome 3</u> : Coexistence, coûts de ségrégation, relations contractuelles et segmentation du marché	traçabilité, contrôle, détection, coexistence, chaîne de valeur, productivité, coûts-bénéfices, coût-efficacité, économie, impacts
<u>Outcome 4</u> : Les consommateurs face aux NTG	consommateur, attitudes, acceptabilité, consentement à payer, perception, préférence, comportement
<u>Outcome 5</u> : Choix de régulation	régulation, réglementation, accès au marché, législation, traçabilité, étiquetage
<u>Outcome 6</u> : Les controverses autour des NTG	controverse, perception, opinion, acceptation, débat, conflit
<u>Outcome 7</u> : Gouvernance des controverses et positionnements des acteurs	gouvernance, politique, gestion de conflit
Temporalité (Périodes de recherche)	Non définie

2. STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

Les requêtes pour la recherche bibliographique seront réalisées à partir de 3 équations combinées (voir tableau ci-dessous) :

Equation 1 (EQ1): définition du sujet principal

"NGT" OR "NBT" OR "new genomic techniques" OR "new breeding techniques" OR "gene edit" OR "gene-edit*" OR "targeted mutagenesis" OR "genome edit*" OR "gene targeting" OR "genome targeting" OR crispr OR crispr-cas9*

Equation 2 (EQ2): définition du champ d'application

tree OR plant OR crop OR agri-food OR agricultur**

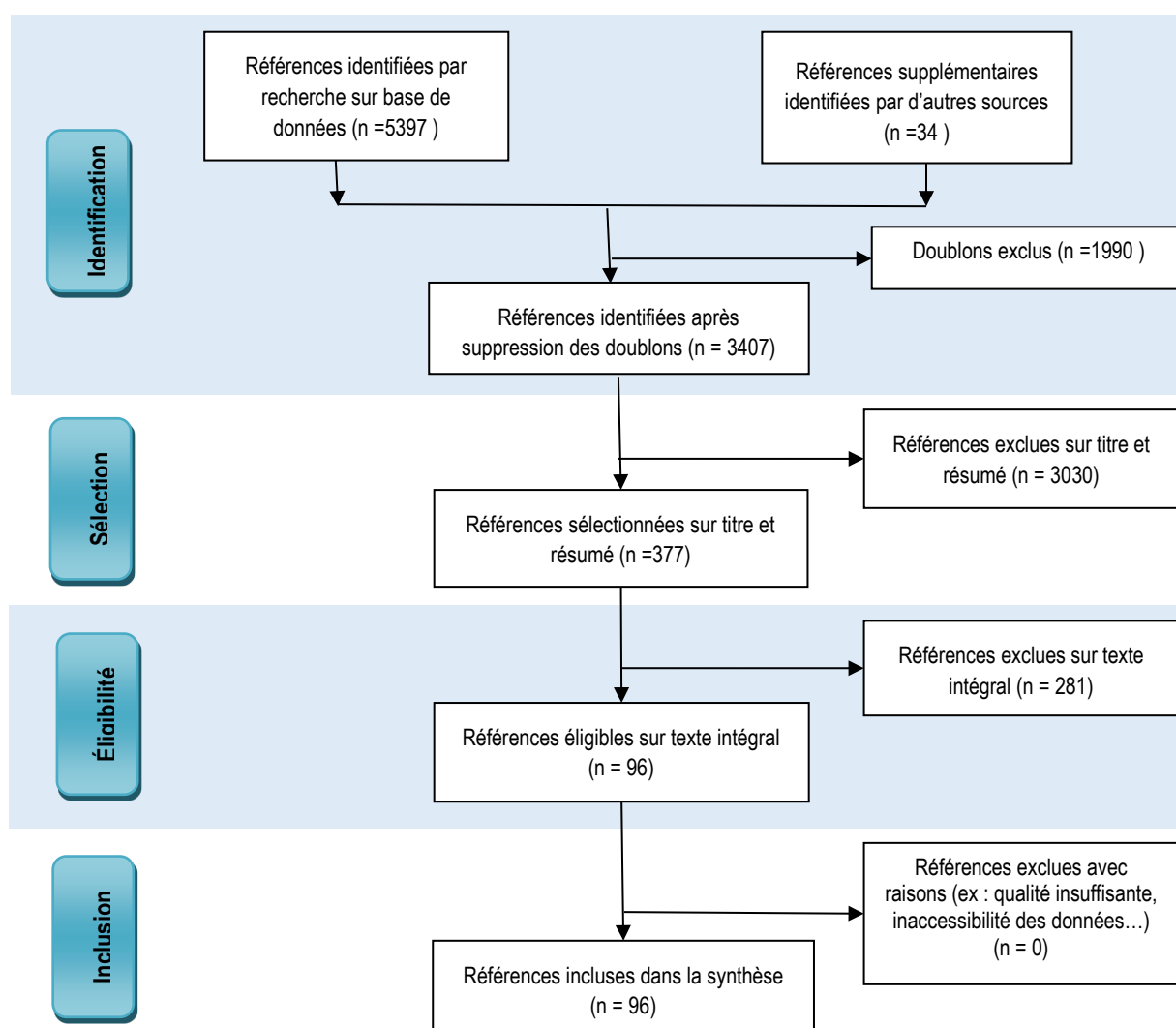
Equation 3 (EQ3): définition des résultats recherchés

- a) *Outcome 1 : "market power" OR market OR "multinational companies" OR "farmer* rights" OR "farmer seeds" OR "property rights" OR patent* OR license*
- b) *Outcome 2 : "food security" OR "food safety" OR sovereignty OR "competitiveness" OR productivity OR "trade"*
- c) *Outcome 3 : traceability OR detection OR coexistence OR "value chain" OR "supply chain" OR "cost benefit" OR "cost effectiveness OR economic*
- d) *Outcome 4 : consumer AND (attitudes OR valuation OR accept* OR perception OR preference OR behavior OR behaviour OR willingness)*
- e) *Outcome 5 : (regulation OR deregulation OR legislation) AND (label OR labelling OR traceability OR fraud)*
- f) *Outcome 6 : (societal OR social OR public OR risk) AND (concern OR perception OR opinion OR accept* OR debate OR relevance OR conflict)*
- g) *Outcome 7: governance OR "conflict management" OR "management of conflict" OR policy*

Base de données	Date	Requête	Nombre de références
Scopus	20/10/2022	EQ1 +EQ2+EQ3c	1430
CAB ABSTRACTS	20/10/2022		899
Scopus	20/10/2022	EQ1 +EQ2+EQ3a	274
CAB ABSTRACTS	20/10/2022		215
Scopus	20/10/2022	EQ1 +EQ2+EQ3b	978
CAB ABSTRACTS	20/10/2022		684
Scopus	12/10/2022	EQ1 +EQ2+EQ3d	78
CAB ABSTRACTS	20/10/2022		84
Scopus	12/10/2022	EQ1 +EQ2+EQ3e	50

Base de données	Date	Requête	Nombre de références
CAB ABSTRACTS	20/10/2022		17
Scopus	12/10/2022	EQ1 +EQ2+EQ3f	327
CAB ABSTRACTS	12/10/2022		203
Scopus	12/10/2022	EQ1 +EQ2+EQ3g	213
CAB ABSTRACTS			107

3. DIAGRAMME DE FLUX (PRISMA)



Annexe 10 : Questionnaires de l'audition sur l'offre des plantes obtenues au moyen des Nouvelles Techniques Génomiques (NTG) en lien avec les dimensions juridiques des droits de propriété intellectuelle, les brevets et l'octroi de licences



Réflexion méthodologique sur l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés à l'utilisation de plantes issues de mutagenèse dirigée ou de cisgénèse et enjeux socio-économiques associés

(Saisine n° 2021-SA-0019)

Audition de :

Stéphane Lemarié

Directeur de recherche INRAE, Laboratoire d'Economie Appliquée de Grenoble

Fabien Girard

Maître de conférences, droit privé - Université Grenoble Alpes, Centre de Recherches Juridiques

Date : 24 janvier 2022

Principales questions de l'audition

Cette audition est réalisée dans le cadre de la saisine de l'Anses « *Réflexion méthodologique sur l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés à l'utilisation de plantes issues de mutagenèse dirigée ou de cisgénèse et enjeux socio-économiques associés* ». Sur les enjeux socio-économiques en particulier, la saisine demande le traitement des deux questions suivantes :

- Établir un descriptif de la filière ou des filières concernées par l'utilisation de plantes et produits issus des NBT (*new breeding techniques*) de l'amont vers l'aval de la chaîne de valeur, en particulier de la mutagenèse dirigée et de la cisgénèse.
- Sur cette base, documenter et analyser les enjeux socio-économiques associés, en premier lieu pour les entreprises et opérateurs économiques concernés, s'agissant notamment de la compétitivité et de la capacité d'innovation, et en second lieu et selon l'état des données disponibles, pour les consommateurs et les autorités de contrôle.

Un collectif d'experts (groupe de travail) a été constitué pour traiter cette saisine. En complément de ses propres recherches, le collectif a identifié un besoin particulier d'éclairage sur les enjeux socio-économiques liés à l'offre des plantes et produits issus des NBT. L'objectif de l'audition est donc d'appuyer le groupe de travail dans sa compréhension ces enjeux. À cette fin, ce document présente les questions que le groupe souhaite soumettre aux experts auditionnés. Des questions complémentaires pourront être posées pour précision et clarification lors de l'audition.

Question 1

Quels sont (et comment sont définis) les droits de propriété intellectuelle/industrielle et les modalités de brevetage autour des plantes et produits issus des NBT selon la réglementation en vigueur sur les OGM et sur les semences en général ?

Question 2

Quelles pourraient être les conséquences/implications juridiques et économiques pour les acteurs économiques des filières concernées (reproductibilité semences/plantes, dépendance aux fournisseurs, etc.) des droits de propriété intellectuelle/industrielle tels que définis actuellement pour les plantes et produits issus des NBT ?

Question 3

Quel pourrait être l'impact d'une évolution réglementaire OGM spécifique aux plantes issus des NBT sur la recherche et développement des plantes et produits issus de ces techniques (en terme de stratégies des acteurs, de leviers/freins pour l'innovation, etc.) ?

Question 4

En matière de droit, les directives actuelles européennes sur les OGM/NBT sont-elles vues comme claires et précises, ou, au contraire, comme floues par les acteurs de l'agriculture (agro-industrie, chercheurs, pouvoirs publics...) ?

Question 5

On pourrait faire l'hypothèse que c'est principalement des acteurs privés qui plaident pour un changement concernant la réglementation sur les OGM, à savoir de considérer que les NBT ne devraient pas rentrer dans le cadre des directives européennes comme 2015/412 et 2018/350. Est-ce nécessairement le cas ? Est-ce qu'on observe d'autres acteurs se positionner en faveur d'un changement ?

Question 6

Il y a eu des débats et batailles juridiques autour des semences, avec une ligne de tension entre semences « libres » et semences propriétaires. Le débat sur le droit, en matière de plantes issues de NBT, porte-il aussi sur la question des licences libres ou des creative commons ? Ou, la question concerne t-elle surtout les droits et licences 'classiques' ?

Question 7

Certains observateurs parlent de « licences éthiques », quand des acteurs privés utilisent des brevets sur les techniques CRISPR pour interdire certaines pratiques, comme interdire l'utilisation de CRISPR pour modifier des plants de tabac (ex. Broad Institute). S'agit-il d'une pratique répandue ?

Annexe 11 : Compte rendu d'audition sur l'offre des plantes obtenues au moyen des Nouvelles Techniques Génomiques (NTG) en lien avec les dimensions juridiques des droits de propriété intellectuelle, les brevets et l'octroi de licences

L'audition se tient le 24 janvier 2023 par visioconférence. Elle est enregistrée afin que le compte-rendu soit fidèle aux informations communiquées par les experts auditionnés. Ces derniers sont informés de l'enregistrement.

Sont connectés par visioconférence :

Experts auditionnés :

- Fabien Girard : Maître de conférences, droit privé - Université Grenoble Alpes, Centre de Recherches Juridiques, membre junior de l'IUF
- Stéphane Lemarié : Directeur de recherche INRAE, Laboratoire d'Économie Appliquée de Grenoble

Experts du GT :

- Michel Gautier : Professeur, Responsable du laboratoire de microbiologie alimentaire, Institut Agro Rennes-Angers, campus de Rennes
- Valérie LE CORRE : Chargée de Recherche, UMR1347 Agroécologie Dijon, INRAE
- Youenn LOHEAC : Enseignant-chercheur, Rennes School of Business
- Morgan MEYER : Directeur de recherche au CNRS en sociologie, NRS, CSI Centre de sociologie de l'innovation (CNRS-Ecole des Mines)
- Louis-Georges SOLER : Directeur Scientifique Adjoint Alimentation & Bioéconomie, INRAE
- Paul VASSEUR : Professeure émérite toxicologie, Université de Lorraine

Coordination du GT :

- Youssef EL-OUADRHIRI : Chef de Mission, Mission Biotechnologies (UMB), Anses
- Legrand SAINT-CYR : Coordinateur du GT NBT, Direction Sciences Sociales, Economie et Société (DiSSES), Anses
- Karine FIORE : Coordinateur du GT NBT Direction Sciences Sociales, Economie et Société (DiSSES), Anses

Les experts auditionnés présentent des éléments concernant l'offre des NBT permettant de répondre aux principales questions qui leur ont été adressées en amont de l'audition à travers le questionnaire d'audition. Ces éléments sont organisés autour des points suivants.

I. Paysage réglementaire concernant les plantes

S'agissant des plantes, il existe deux titres de propriété industrielle qui s'appliquent en Europe :

a. Le droit d'obtention végétale

Le certificat d'obtention végétale (COV) a été créé par la Convention de Paris du 2 décembre 1961 (dite Convention UPOV dont la dernière version date du 9 mars 1991)¹⁴⁴ intégré au droit français depuis 1970 ;

Le règlement (CE) n° 2100/94 du 27 juillet 1994¹⁴⁵ permet désormais d'obtenir un certificat d'obtention variétale valable sur tout le territoire européen.

Dans le cadre européen, une variété végétale ne peut être protégée que par COV (et non par brevet)¹⁴⁶. Cette protection se fait sur la base d'un ensemble de critères qui confèrent à la variété végétale nouvelle ces caractéristiques DHS (distinction-homogénéité-stabilité).

Le titre de propriété industrielle permet au détenteur d'une variété végétale d'avoir un monopole d'exploitation sur une durée allant de 25 à 30 ans. Les droits exclusifs ne portent que sur les produits, ce qui permet aux sélectionneurs de reproduire les procédés pour obtenir d'autres variétés commercialisables. Depuis la révision de 1991, le droit de ressemer de l'agriculteur (semences de ferme) se présente comme une exception (facultative) au droit de l'obteneur. Il est appelé « privilège de l'agriculteur » et se trouve étroitement encadré.

Tout obtenteur bénéficie également du privilège du sélectionneur qui lui permet d'utiliser une variété protégée comme source de variation. Il n'a pas besoin de l'accord de l'obteneur de la variété protégée, que ce soit pour la mise au point de sa nouvelle variété ou sa commercialisation. Le consentement de l'obteneur de la variété initiale n'est nécessaire que si la production de la variété nouvelle nécessite l'emploi répété de la variété protégée ou si la variété nouvelle est une variété essentiellement dérivée (VED) de la variété initiale¹⁴⁷

Dans ces deux cas, le sélectionneur doit négocier une licence avec le détenteur de la variété protégée pour exploiter la nouvelle variété.

b. Les brevets

Les brevets sont régis dans le cadre européen avec la convention de Munich de 1973 (Convention sur le brevet européen – révision en 2000). Ce cadre a été adapté dans l'UE au développement des biotechnologies par la directive 98/44/CE¹⁴⁸.

Ne sont brevetables que les inventions nouvelles, impliquant une activité inventive et susceptibles d'application en industrie. Le brevet confère un monopole d'exploitation de 20 ans et il couvre la fabrication ainsi que la vente. Cependant, une distinction est à faire selon que le brevet est porté sur un produit ou d'un procédé.

L'exception des semences de ferme existe aussi pour les brevets en vertu de la directive 98/44/CE. Dans certains pays comme la France et l'Allemagne, il existe une exception de recherche étendue qui permet aux sélectionneurs d'utiliser le matériel biologique pour développer d'autres variétés sans l'accord du titulaire du brevet. Cependant, un sélectionneur ne peut pas mettre sur le marché des variétés avec des éléments brevetés sans l'accord préalable du breveté.

¹⁴⁴ https://www.upov.int/edocs/pubdocs/fr/upov_pub_221.pdf

¹⁴⁵ <https://cpvo.europa.eu/sites/default/files/documents/lex/394R2100/FR394R2100.pdf>

¹⁴⁶ Aux Etats-Unis, une variété végétale peut être protégée (y compris simultanément) par un droit d'obtention végétale et par un brevet.

¹⁴⁷ V. *infra*.

¹⁴⁸ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0044&from=EN>

c. Le cas des OGM et NBT

La dissémination volontaire des OGM/NBT et leur mise sur le marché intérieur en Europe sont régulées par la directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil¹⁴⁹. Le champ d'application de la directive s'étend sur un ensemble de techniques de mutation génétique sauf certaines exemptions comme la mutagenèse et la fusion cellulaire bien qu'elles soient des techniques modification génétique (annexe I B). L'Arrêt du 25 juillet 2018 (Confédération paysanne e.a., C-528/16) de la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE)¹⁵⁰ a cependant apporté des précisions supplémentaires en restreignant ces exemptions aux méthodes de mutagenèse apparues ou développées avant la directive et pour lesquelles la sécurité est avérée. De ces exemptions, sont donc exclus les techniques de mutagenèse dirigée (édition du génome) et les techniques de mutagenèse aléatoire *in vitro* soumettant des cellules de plantes à des agents mutagènes chimiques ou physiques¹⁵¹. Pour les plantes issues de ces techniques et considérées comme des OGM, il y a une obligation d'évaluation des risques, une autorisation spécifique et des recommandations en matière d'étiquetage, de traçabilité et de suivi-post-commercialisation.

La réglementation des OGM/NBT n'a pas d'impact direct sur la brevetabilité des plantes et produits issus de ces techniques. Cependant, l'offre de ces plantes et produits peuvent être indirectement impactée par la situation réglementaire. L'évolution de la réglementation peut influencer les décisions de dépôt de brevets selon qu'elle est perçue comme souple ou rigide par les entreprises de biotechnologies.

II. Implications juridiques des brevets sur les NBT

a. Brevetabilité des procédés

L'analyse présentée dans cette section porte que sur les techniques d'édition du génome (Oligonucleotide-directed mutagenesis (ODM), Site-directed nucleases (SDN) – targeted mutagenesis) et en particulier sur la technique de CRISPR-Cas dont le prix est relativement plus faible par rapport à d'autres techniques¹⁵². Selon la base de données IPStudies (2020), on recense environ 1232 familles de brevets liées aux techniques CRISPR qui se rapportent à l'amélioration des plantes¹⁵³. On entend par famille de brevets, un ensemble de brevets qui partagent la même technologie et la même date de priorité. Ces familles de brevets sont essentiellement détenues par des organismes de recherche universitaire. On constate une très nette augmentation des demandes des brevets liés à techniques CRISPR-Cas9 depuis 2014 (voir Figure 1).

¹⁴⁹ https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:303dd4fa-07a8-4d20-86a8-0baaf0518d22.0007.02/DOC_1&format=PDF

¹⁵⁰ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:62016CA0528&qid=1675081531484&from=FR>

¹⁵¹ Un arrêt de la Cour dans l'affaire C-688/21 | Confédération paysanne e.a. (Mutagenèse aléatoire *in vitro*) a été publié ultérieurement à l'audition le 03 février 2023. <https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2023-02/cp230022fr.pdf>

¹⁵² Cécile Collonnier, Webinar: New breeding techniques & the challenges of their IP protection, CPVO & European IP Helpdesk, 8 June 2021 : <https://cpvo.europa.eu/en/news-and-events/webinars/webinar-new-breeding-techniques-challenges-their-ip-protection>

¹⁵³ <https://www.ipstudies.ch/2020/10/2020-crispr-patent-landscape-where-do-we-stand/>

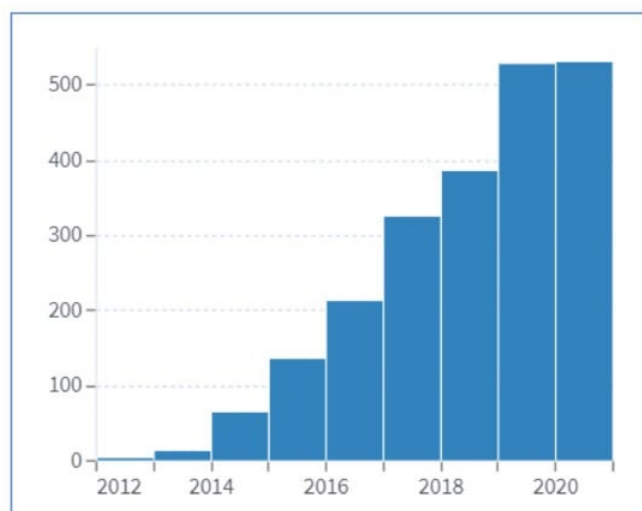


Figure A1 : Nombre de demandes de brevets (par année) relatives aux technologies CRSIPR-Cas présentant un intérêt pour les plantes. (issu de Kock, M.A.¹⁵⁴ (2021))

Le brevet protège d'abord le procédé lui-même. Tout obtenteur souhaitant utiliser un procédé protégé par brevet devra négocier une licence. Il est important de noter que, en fonction des objectifs de sélection, plusieurs procédés seront nécessaires. Par ex., des techniques nécessaires pour mise au point de caractères ou plantes par NBTs (e.g., techniques pour la génération efficace de plantes après édition ; technologies pour amélioration de la réparation par HDR) ; des ZFN et des Talens ; et il ne faut pas oublier les brevets sur les techniques fondatrices (Crispr-cas9 pour usage chez les eucaryotes). Une simple édition pourra parfois nécessiter, selon le contexte, la négociation de plusieurs licences. En remarquer que, compte tenu du contentieux en cours autour des techniques fondatrices¹⁵⁵, les négociations éventuelles de contrats de licence devront tenir compte de l'incertitude autour de la titularité des droits de propriété intellectuelle. Elles risquent de perdurer quelques années et il se peut qu'il y ait des divergences selon le système de brevet considéré (UE ou Etats-Unis, par ex.).

Le brevet de procédé s'étend aussi normalement au **produit obtenu** par le procédé. C'est le cas, par exemple, en vertu de l'Accord relatif à une juridiction unifiée du brevet 2013/C 175/01, dont l'article 25 stipule que « Un brevet confère à son titulaire le droit d'empêcher, en l'absence de son consentement, tout tiers: [...]

c) d'offrir, de mettre sur le marché, d'utiliser ou bien d'importer ou de détenir à ces fins un produit obtenu directement par un procédé qui fait l'objet du brevet ».

La portée de la règle varie selon les systèmes juridiques. La question est importante, puisque la portée du brevet de procédé va pouvoir s'étendre à tout produit obtenu par ledit procédé. À cet égard, on peut ranger les règles en trois catégories :

- dans certains cas, comme au Royaume-Uni, la portée du brevet ne s'étend qu'aux « produit directement obtenu », ce qui veut dire qu'il ne couvre que la lignée parentale, mais non la semence qui est obtenue après plusieurs générations de propagation¹⁵⁶

¹⁵⁴ Kock, M. A. (2021). Open Intellectual Property Models for Plant Innovations in the Context of New Breeding Technologies. *Agronomy*, 11(6), 1218. <https://doi.org/10.3390/agronomy11061218>

¹⁵⁵ <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00629-y>

¹⁵⁶ Ex., UK High Court of Justice, Monsanto Technology LLC v Cargill International SA (Case No: HC06C00585; decision of Oct. 10, 2007) HJ Pumfrey – pas d'extension du procédé d'obtention aux descendants : "the phrase "directly obtained by means of the process" signifie "the immediate product of the process", (No. 35). En conséquence, "all the RR soybean plants in Argentina... can be described as the ultimate product of the original

- dans d'autres cas, comme aux Etats-Unis, le brevet s'étend à tout produit aval (35 USC 271(g)).
- la directive 98/44/CE se place dans une position intermédiaire. Une revendication de méthode pour produire du matériel biologique avec « des propriétés déterminées » du fait du procédé s'étend aux descendants s'il a les mêmes propriétés (il faut donc que les propriétés soient encore présentes).

Une interprétation raisonnable de cette dernière règle est que, dans le cas d'un brevet étendu aux descendants, les propriétés déterminées doivent clairement divulguées pour éviter des contrefaçons dans l'usage et l'exploitation de la plante NBT.

b. Brevetabilité des produits

La convention sur le brevet européen établie par L'OEB (Office européen des brevets) permet de breveter des produits. Cependant, conformément à l'article 53 de la convention, l'OEB a révisé la règle 28(2) du Règlement d'exécution pour préciser que « *les brevets européens ne sont pas délivrés pour des végétaux ou animaux obtenus exclusivement au moyen d'un procédé essentiellement biologique* », une exception qui était déjà appliquée dans certains pays comme la France, l'Allemagne l'Italie et le Pays-Bas à travers leurs droits nationaux respectifs¹⁵⁷. De ce fait, l'octroi d'un brevet sur un produit pouvant être obtenu par un procédé essentiellement biologique nécessite l'introduction d'un « disclaimer » dont l'objet et l'effet est de limiter la revendication aux seuls produits obtenus par des moyens techniques. La situation se présente donc différemment selon la technique utilisée pour développer la plante (voir Tableau 1).

Techniques	Processus (technique/ess essentiellement biologique)	Produit	Brevetabilité (procédé) Art. 53(b)	Brevetabilité (produit) Art. 54	Nécessité d'un disclaimer
Transgenèse	Procédé technique	Séquence synthétique	Oui	Oui	
Intragenèse	Procédé technique	Séquence synthétique	Oui	Oui	
Cisgenèse	Procédé technique	Séquence « native »	Oui	? (oui)	Oui
SND3	Procédé technique	Séquence synthétique	Oui	Oui	

transformation of the parent plant. But I cannot see that it can be properly described as the direct product of that transformation, a phrase I would reserve for the original transformed plant. This aspect of the claim must fail." (No.37 of the ruling). <https://www.casemine.com/judgement/uk/5a8ff75f60d03e7f57eabda1>

¹⁵⁷ <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/official-journal/2017/07/2017-07.pdf> En Allemagne, Patentgesetz, PatG, section 2a (modifiée en 2013) ; en France CPI, art. 611-19, I 3° bis (modifié par L. n° 2016-1087 du 8 août 2016 pour la reconquête de la biodiversité, de la nature et des paysages) ; en Italie, Codice della proprietà industriale, art. 81quater (1)e) ; aux Pays-Bas, Rijkswet van 15 december 1994, houdende regels met betrekking tot octrooien, art. 3(1)d).

SDN3	Procédé technique	Séquence « native »	Oui	? (oui)	Oui
SDN2	Procédé technique	Mutation désirée – non native	Oui	Oui	
SND2	Procédé technique	Mutation désirée native	Oui	? (oui)	Oui
ODM, SDN1	Procédé technique	Mutation aléatoire – pas encore identifiée « dans la nature »	Oui	Oui	Oui
ODM, SDN1	Procédé technique	Mutation aléatoire – native	Oui	? (oui)	Oui
Mutagenèse aléatoire	Procédé technique	Mutation aléatoire (non encore identifiée dans la nature)	Oui	Oui	Oui
Mutagenèse aléatoire	Procédé technique	Mutation aléatoire (déjà identifiée dans la nature)	Oui	? (oui)	Oui

Tableau 1. Brevetabilité de procédé et de produit selon la technique d'édition du génome utilisée (le point d'interrogation qui précède certaines mentions exprime l'incertitude juridique qui caractérise la brevetabilité de certains produits)¹⁵⁸

III. Implications économiques des brevets sur les NBT

D'un point de vue économique, les enjeux pour les entreprises se trouvent au niveau de l'octroi des licences. Il existe des études sur les licences obtenues pour les procédés, cependant l'analyse présentée dans cette section se réfère qu'aux brevets pour les produits. Étant donné que très peu de produits de NBT sont déjà mis sur le marché, la littérature sur les OGM est mobilisée ici pour analyser la situation des NBT. Toutefois, le potentiel des NBT à produire

¹⁵⁸ Adapté de Cécile Collonnier, Webinar: New breeding techniques & the challenges of their IP protection, CPVO & European IP Helpdesk, 8 June 2021 : <https://cpvo.europa.eu/en/news-and-events/webinars/webinar-new-breeding-techniques-challenges-their-ip-protection>

des variétés modifiées plus rapidement que les technologies OGM pourrait avoir des effets sur le processus d'octroi de licence et donc des implications économiques différentes.

a. Relation entre semenciers et détenteur de brevet

Dans le cadre des OGM, les stratégies d'entreprises se jouent essentiellement autour du partage de la valeur entre deux entreprises qui arrivent à mettre sur le marché une variété combinant des caractéristiques déjà existantes (semence conventionnelle) et un caractère nouveau (semence OGM) (voir Figure 2).

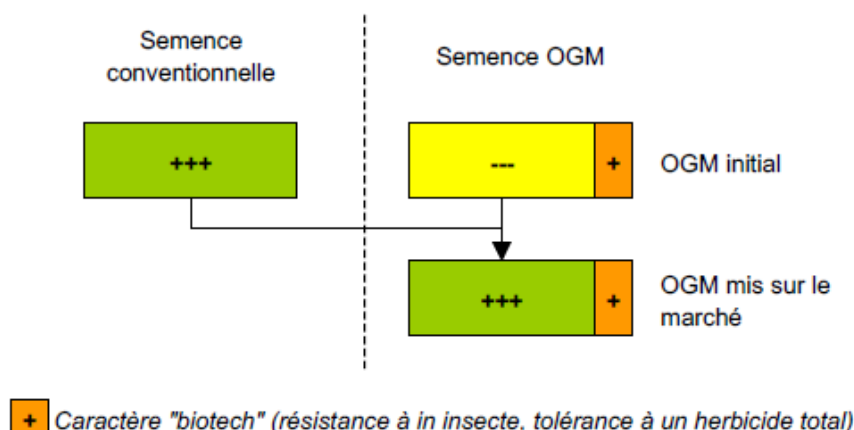


Figure A2. Illustration de la combinaison d'une variété conventionnelle et un caractère OGM sur le marché

La stratégie des entreprises ayant des brevets pour la production d'OGM dépend de la situation de l'entreprise sur le marché. Un détenteur de brevet a moins de pouvoir de négociation s'il n'est pas présent sur les marchés des semences. Par conséquent, le développement des OGM a conduit au rachat de semenciers par les firmes détenant des brevets liés aux caractères OGM (intégration verticale). Si l'entreprise a sa propre filiale de production de semence, elle peut réserver l'OGM qu'à sa propre filiale (stratégie de forclusion). Cependant, certaines entreprises peuvent continuer à vendre des licences à d'autres entreprises (stratégie de licence non exclusive). Cette dernière stratégie a été utilisée par certaines entreprises de biotechnologies comme Monsanto (devenu Bayer), d'où la grande dissémination de ces caractères OGM. On observe une augmentation de la part des ventes des semences OGM depuis leur introduction en 1996. Cette dynamique est accompagnée d'une forte augmentation de la concentration sur le marché global des semences (voir les figures 3 et 4). Le niveau de concentration sur les marchés est cependant variable selon les cultures concernées et les pays (voir Figure 5).

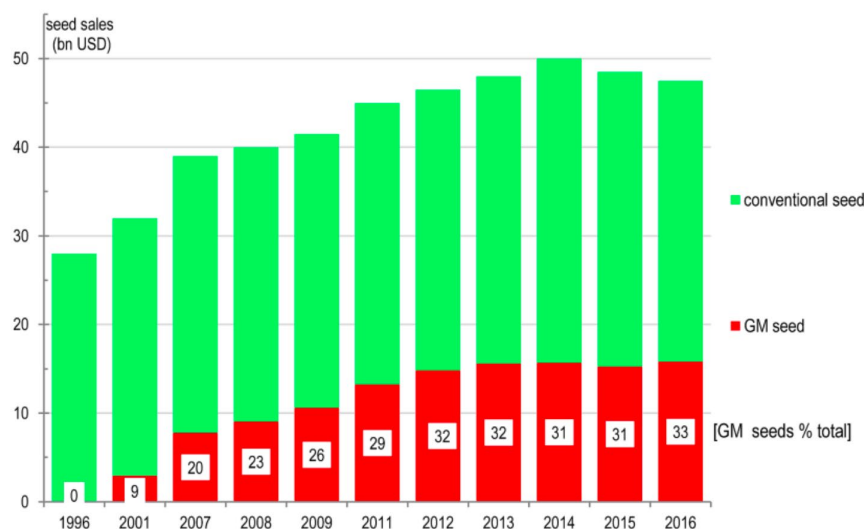


Figure A3. Evolution du chiffre d'affaires mondial de l'industrie des semences et sa répartition entre semences entre conventionnelle et OGM (issu de Bonny (2017)¹⁵⁹)

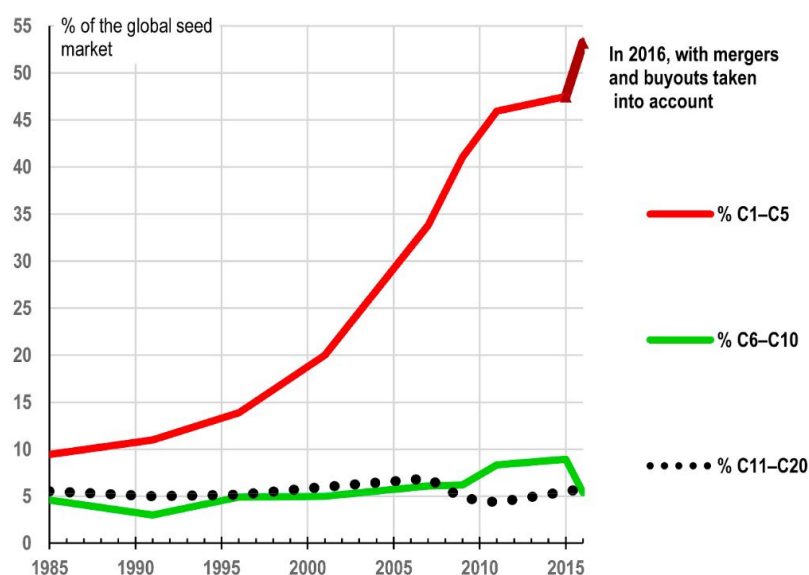
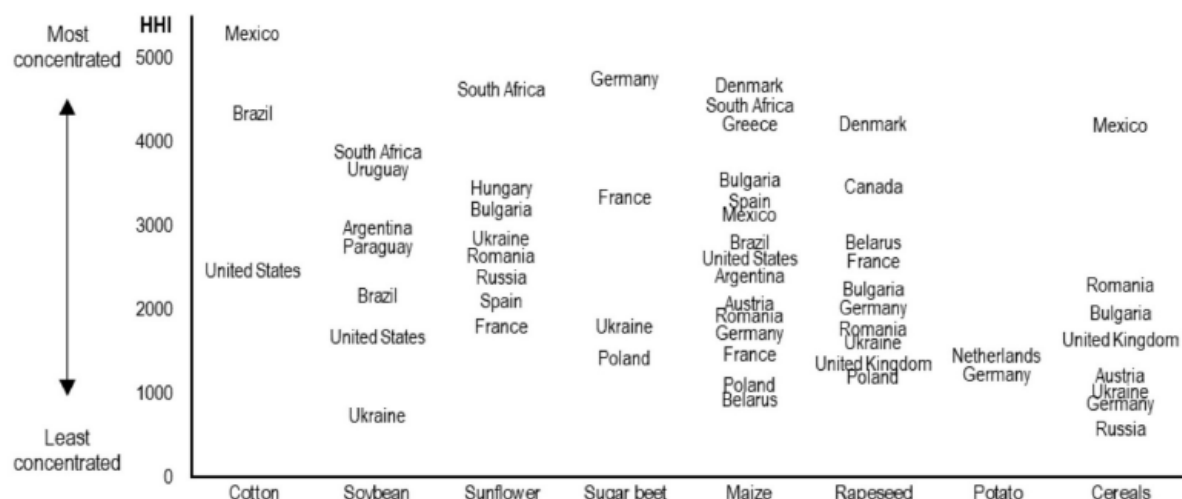


Figure A4. Evolution de la concentration sur le marché global des semences (issu de Bonny (2017))

¹⁵⁹ Bonny, S. (2017). Corporate concentration and technological change in the global seed industry. *Sustainability*, 9(9), 1632. <https://doi.org/10.3390/su9091632>



Note : HHI = somme du carré des parts en marché (min = 0 / max=10000)

Figure A5. concentration sur le marché des semences par culture et par pays (issu de Deconinck (2019)¹⁶⁰)

b. Enquêtes auprès des semenciers sur les efforts de recherche sur les NBT

Dans la littérature, Jorasch (2020)¹⁶¹ et Wesseler et al. (2019)¹⁶² présentent les résultats de deux enquêtes réalisées auprès des semenciers. L'échantillon enquêté par Jorasch (2020) compte 62 semenciers membres de Euroseeds ou d'associations nationales de semenciers. L'enquête couvre des entreprises de différentes tailles (53% petites, 37% moyennes ; 10% grandes).

Les résultats de ces enquêtes montrent que la part de ces entreprises qui investissent dans les NBT diffère selon les catégories de taille (100% des grandes, 86% des moyennes ; 47% des petites). Les efforts de recherche couvrent un large éventail d'espèces végétales, indépendamment de la taille des entreprises (voir Figure 6). On observe aussi une gamme très large des caractères travaillés. Sur ce point il ci-onvient néanmoins de nuancer le propos car la même observation avait été fait pour les OGM au début des années 2000, alors qu'un nombre très limité de caractère agronomique ont été diffusés in fine. Le filtre du marché est donc important. Une part importante des entreprises (67% des grandes, 4% des moyennes et 36% des petites) anticipe une mise sur le marché d'applications de NBT dans les 10 prochaines années.

¹⁶⁰Deconinck, K. (2019). New evidence on concentration in seed markets. *Global Food Security*, 23, 135-138. <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2019.05.001>

¹⁶¹ Jorasch, P. (2020). Potential, challenges, and threats for the application of new breeding techniques by the private plant breeding sector in the EU. *Frontiers in Plant Science*, 11, 582011. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.582011>

¹⁶² Wesseler, J., Politiek, H., & Zilberman, D. (2019). The economics of regulating new plant breeding technologies-implications for the bioeconomy illustrated by a survey among Dutch plant breeders. *Frontiers in Plant Science*, 10, 1597. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01597>

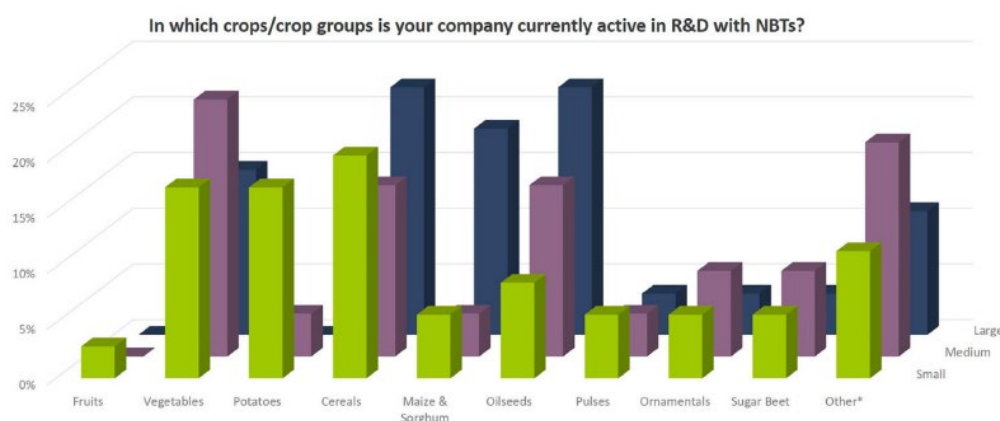


Figure A6. Efforts de recherches sur les NBT selon les espèces végétales (issu de Jorasch (2020))

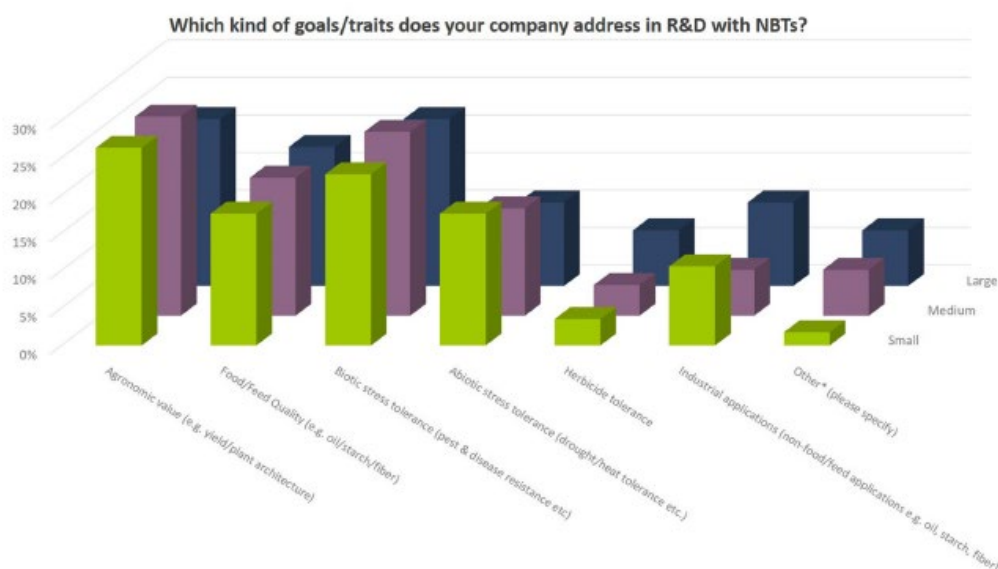


Figure A7. Efforts de recherche sur les NBT selon les types de caractères recherchés (issu de Jorasch (2020))

Les résultats de l'enquête montrent également que les questions liées à la régulation des NBT (par exemple incertitude et coûts de régulation) sont parmi les principaux facteurs qui pourraient influencer les investissements sur les NBT. Plus spécifiquement, la décision de la Cour de Justice de l'Union européenne (CJUE) du 25 juillet 2018 concernant les NBT pourraient impacter les stratégies des entreprises. En effet, un fort pourcentage d'entreprises (100% des grandes, 86% des moyennes, 68% des petites) choisirait d'investir dans les NBT si ceux-ci étaient régulés comme des semences conventionnelles. De plus, les grandes entreprises (100%) en particulier ont avoué avoir changé leurs stratégies pour s'orienter vers des produits avec des débouchés sur les marchés hors de l'Union européenne à la décision de la CJUE. Enfin, les entreprises anticipent un retard de la commercialisation des applications à l'échelle internationale suite à cette décision de la CJUE.

Bullock et al. (2021)¹⁶³ ont montré que les NBT ont besoin d'une plus faible part de marché pour être rentable par rapport aux OGM (voir Figure 8). Dans leurs estimations, cette différence est liée au fait que les coûts de R&D liés aux NBT sont inférieurs et les probabilités de succès supérieures. Une telle estimation pourrait laisser penser que des applications basées sur les NBT pourrait être faites sur des cultures mineures contrairement aux OGM. Ces estimations ont été faites en considérant le contexte réglementaire nord-américains qui est moins contraignant que le contexte européen.

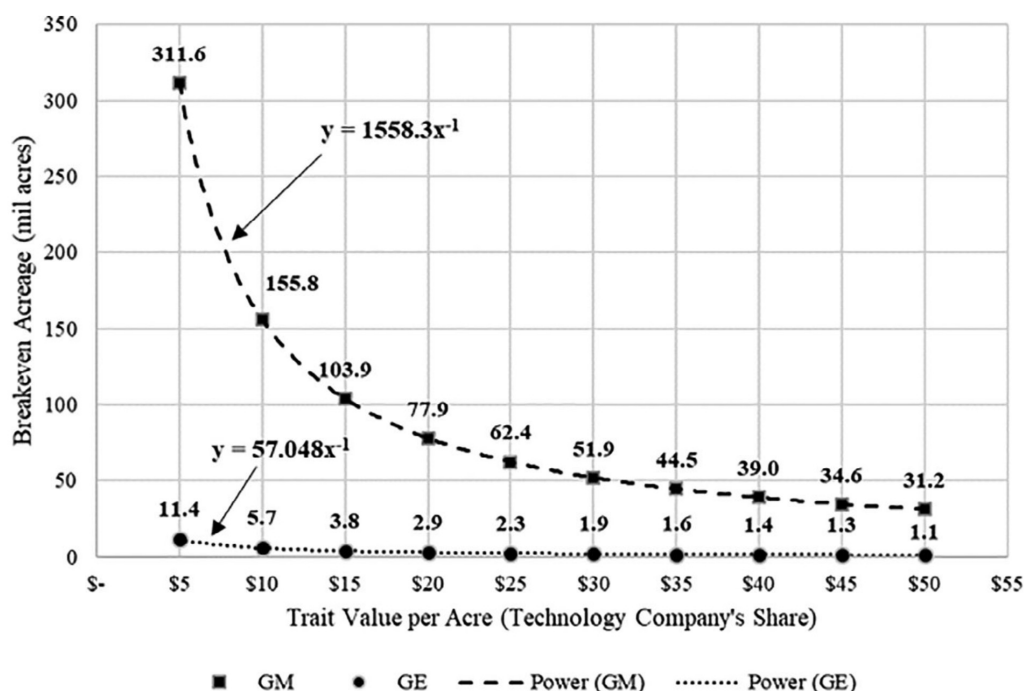


Figure A8. Estimation de la taille minimale du marché pour rentabiliser un effort de recherche sur les NBT vs OGM (issu de Bullock et al. (2021))

IV. Cas des variétés essentiellement dérivées (VED)

Une VED est une variété qui se distingue nettement de la variété initiale sauf en ce qui concerne les différences résultant de la dérivation¹⁶⁴. Elle est donc conforme à la variété initiale dans l'expression des caractères essentiels qui résultent du génotype ou de la combinaison de génotypes de la variété initiale. La VED peut être protégée mais elle ne peut pas être exploitée sans une licence octroyée par l'obteneur de la variété initiale. Dans le cas des NBT, une difficulté potentielle tient au fait qu'il y a une grande **conformité génétique** de la VED à la variété initiale mais **une nette distinction dans les caractéristiques essentielles** (phénotypiques) en fonction de du caractère recherché.

¹⁶³ Bullock, D. W., Wilson, W. W., & Neadeau, J. (2021). Gene editing versus genetic modification in the research and development of new crop traits: An economic comparison. *American Journal of Agricultural Economics*, 103(5), 1700-1719. <https://doi.org/10.1111/ajae.12201>

¹⁶⁴ UPOV, NOTES EXPLICATIVES SUR LES VARIÉTÉS ESSENTIELLEMENT DÉRIVÉES SELON L'ACTE DE 1991 DE LA CONVENTION UPOV, Document adopté par le Conseil à sa trente-quatrième session extraordinaire le 6 avril 2017, UPOV/EXN/EDV/2, 6 avril 2017, https://www.upov.int/edocs/expndocs/fr/upov_exn_edv.pdf
UPOV, NOTES EXPLICATIVES SUR LES VARIÉTÉS ESSENTIELLEMENT DÉRIVÉES SELON L'ACTE DE 1991 DE LA CONVENTION UPOV, PROJET (révision), 3 septembre 2021, UPOV/EXN/EDV/3 Draft 2, https://www.upov.int/edocs/mdocs/upov/fr/wg_edv_4/upov_exn_edv_3_draft_2_marked_version.pdf

L'impact du concept de VED sur les plantes obtenues par NBT va dépendre de l'interprétation qui est donnée de la VED (Girard and Noiville, 2014)¹⁶⁵ :

- Une première approche, soutenue par les grandes entreprises productrices de NBT, est basée sur le phénotype ;
- La deuxième approche, défendue par les sélectionneurs (entreprises de petite taille et de taille moyenne), basée sur le génotype.

D'un point de vue juridique, il est difficile de trancher, mais on peut considérer que les « caractères essentiels » (caractéristiques « indispensables » ou « fondamentales » d'ordre économique, agronomique et culturel) renvoient plutôt au phénotype.

Cependant, sur le plan de la jurisprudence (dans la pratique), l'approche génotypique est plus généralement utilisée du fait qu'elle semble privilégiée par la jurisprudence et les procédures d'arbitrage international. Par exemple, dans les lignes directrices de l'ISF (International Seed Federation), une analyse de composantes génotypiques peut être demandée pour justifier la distinction entre une VED et une variété initiale¹⁶⁶.

Tenant compte de ces éléments, l'impact du développement des NBT sur la filière pourrait être différent en fonction de la réglementation adoptée concernant les VED. Les entreprises productrices des NBT soulignent, en tout cas, qu'une approche moléculaire aurait pour effet de limiter l'utilisation du meilleur germoplasme dans les programmes de sélection par édition de génome.

V. Types de brevets pour les NBT : quelle(s) solution(s) pour l'avenir ?

On retrouve un nombre important de demandes de brevets pour les caractères NBT des plantes. On compte au moins 138 demandes de brevets pour des biotechnologies développées avec du CRISPR-Cas (Kock, 2021). Cependant, un nombre restreint de variétés est couvert par au moins un brevet (environ 1,85% selon le catalogue des variétés autorisées en Europe). Le développement des NBT pourrait donc impacter le nombre de variétés avec des brevets. Kock (2021) estime le nombre de brevet sur les variétés de plantes pourrait atteindre jusqu'à 30% en 2030 selon le pays et plus de 80% en 2040 aux États-Unis contre près de 50% en Europe. L'évolution du nombre de brevets sur les variétés de plantes, en Europe en particulier, dépendra non seulement de l'évolution du paysage réglementaire mais également de plusieurs autres facteurs comme l'acceptabilité de ces technologies et certains obstacles techniques liés à leur développement et leur adoption.

Le développement des NBT risque par ailleurs d'accélérer le rythme d'innovation et de faciliter l'empilement des caractères qui contribueraient à créer des « buissons de brevets » (voir Figure 9). Dans ce cas, le développement d'une nouvelle variété à partir d'une variété brevetée nécessiterait la négociation de plusieurs licences.

Plusieurs solutions sont proposées dans la littérature pour réguler/encadrer le développement des brevets sur les NBT. Ces propositions vont de certaines formes de brevet (Patent pools, clearinghouses, Licensing Pledges, Open source)¹⁶⁷ à une réforme législative du système

¹⁶⁵ Girard, F. & Noiville, C. (2014). Propriété industrielle et biotechnologies végétales : la Nova Atlantis: À propos de la recommandation du Haut Conseil des Biotechnologies. *Revue internationale de droit économique*, XXVIII, 59-109. <https://doi.org/10.3917/ride.281.0059> »

¹⁶⁶ https://worldseed.org/wp-content/uploads/2015/10/Guidelines_EDV_Ryegrass_Nov_2009.pdf

¹⁶⁷ V., entre autres, G. VAN OVERWALLE, *Gene patents and collaborative licensing models: patent pools, clearinghouses, open source models, and liability regimes*, Cambridge, Cambridge University Press, 2009 ; J. KLOPPENBURG, « Re-Purposing the Master's Tools: The Open Source Seed Initiative and the Struggle for Seed Sovereignty », *The Journal of Peasant Studies*, vol. 41, n° 6, 2 novembre 2014, pp. 1225-1246 ; C.H. LUBY, J.

avec différentes options possibles (abandon du brevet, révision profonde du droit des brevets ou des ajustements). L'intérêt et l'utilisation de ces différents types de brevets (en phase de développement) dépendent du type d'acteurs/entreprises qui développent ces technologies.

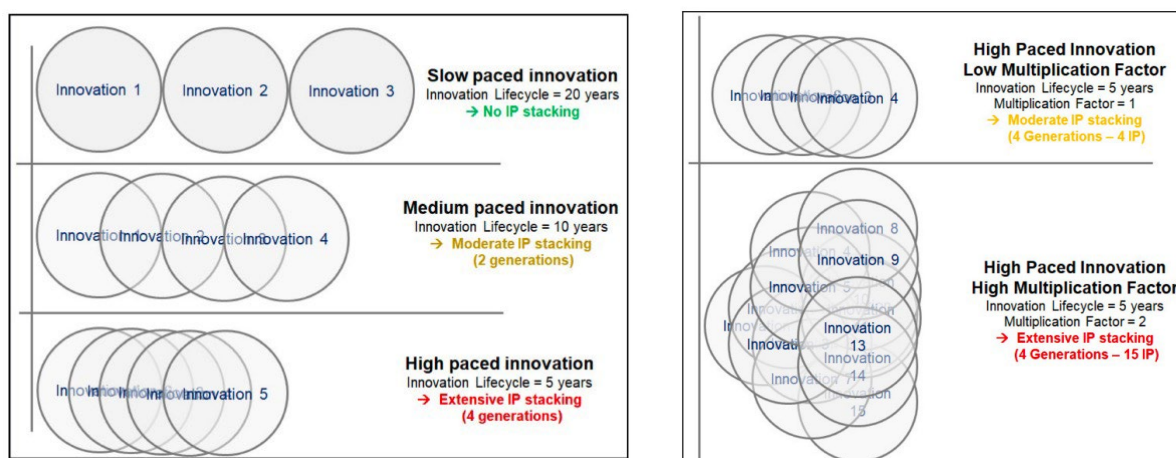


Figure A9. Accélération de l'innovation et « buissons de brevets » (issu de Kock et al. (2021))

Discussions

Sur la stratégie de forclusion :

L-G. Soler : *Quels sont les éléments d'arbitrage au niveau de l'entreprise pour la pratique de la stratégie de forclusion ? La décision de forclusion dépend-elle de caractéristique de l'entreprise (taille, positionnement sur le marché).*

S. Lemarié : Il n'y a pas d'étude menée dans la littérature pour expliciter les stratégies des entreprises pour ouvrir ou pas l'utilisation des biotechnologies à d'autres entreprises. Cependant, tenant compte des données disponibles sur la commercialisation de ces technologies (dans le cas de OGM), on peut identifier les entreprises qui utilisent l'une ou l'autre stratégie. Le choix de la stratégie adoptée dépendrait de l'objectif ou de l'activité principale de l'entreprise. La stratégie de forclusion pourrait être utilisée dans le cas où l'activité principale de l'entreprise est la production de semences. Dans ce cas, elle développerait des biotechnologies pour augmenter sa gamme de production et sa part de marché. Si l'activité de production de semences est secondaire, l'entreprise a plutôt intérêt à développer des licences non exclusives pour tirer profit principalement de la vente de la biotechnologie.

Sur les types de brevets et les détenteurs :

L-G. Soler : *Quel est l'effet sur les modalités de brevetage si la biotechnologie est développée par des organismes publics/universitaires ?*

KLOPPENBURG, T.E. MICHAELS et I.L. GOLDMAN, « Enhancing Freedom to Operate for Plant Breeders and Farmers through Open Source Plant Breeding », *Crop Science*, vol. 55, n° 6, novembre 2015, pp. 2481-2488 ; J. KOTSCHI et B. HORNEBURG, « The Open Source Seed Licence: A Novel Approach to Safeguarding Access to Plant Germplasm », *PLOS Biology*, vol. 16, n° 10, 23 octobre 2018, p. e3000023 ; M. MONTENEGRO DE WIT, « Beating the Bounds: How Does 'Open Source' Become a Seed Commons? », *The Journal of Peasant Studies*, vol. 46, n° 1, 2 janvier 2019, pp. 44-79 ; M.A. KOCK et F. TEN HAVE, « The 'International Licensing Platform—Vegetables': A Prototype of a Patent Clearing House in the Life Science Industry », *Journal of Intellectual Property Law & Practice*, vol. 11, n° 7, juillet 2016, pp. 496-515 ; M.A. KOCK, « Open Intellectual Property Models for Plant Innovations in the Context of New Breeding Technologies », *Agronomy*, vol. 11, n° 6, 15 juin 2021, p. 1218.

F. Girard : Dans la gestion des brevets, l'université devrait se comporter comme une entreprise selon la loi (dépôt de brevets, gestion de portefeuille de brevets, création de filiales, ...). Cependant, il pourrait avoir plus de pratique de « licences éthiques » dans le milieu universitaire par rapport au privé. Certaines institutions universitaires (Wageningen University, Broad Institute) mettent leurs licences en libre accès pour favoriser l'accès à des institutions à but non-lucratif, des ONG ou des pays en développement.

L-G. Soler : *Dans le cas des caractères qui permettraient de répondre à des enjeux futurs (adaptation au changement climatique par exemple) publique pour lesquels il n'y a pas un intérêt économique pour les producteurs ou les consommateurs, ne pourrait-on pas imaginer des types de brevets pour favoriser le développement de ces types de NBT qui seraient portés par des acteurs de la recherche ?*

S. Lemarié : Le problème qui pourrait se poser avec ces types de NBT est la complexité de la mise sur le marché. Il est donc important d'avoir une analyse prospective en tenant compte des contraintes à la commercialisation (y compris les problèmes de détection, de traçabilité et d'acceptabilité) des produits résultant de ces NBT. Il est également intéressant de mettre en face de ces technologies les alternatives possibles qui pourraient permettre de répondre au même problème avec des technologies différentes.

M. Meyer : *Le « disclaimer » est-il une nouveauté juridique ?*

Le disclaimer n'est pas une nouveauté juridique. C'est un ancien mécanisme du droit des brevets proposés par l'Office européen des brevets pour forcer les demandeurs à limiter la portée des brevets sur des caractères qui existent déjà dans la nature.

Sur les buissons de brevets :

L-G. Soler : *Étant donné que l'empilement de brevets peut impliquer des complications dans la procédure de brevetage et d'utilisation de ces technologies, quel est l'incitation à empiler les brevets pour les entreprises ?*

F. Girard & S. Lemarié : L'amélioration génétique est souvent définie comme un processus d'empilement de gènes favorables (caractéristiques agronomiques) au sein d'une même plante. L'utilisation des nouvelles technologies permettrait donc d'obtenir dans un délai plus court des caractères recherchés. Contrairement au certificat d'obtention variétal, ces caractères seront brevetés, ce qui peut rendre l'empilement plus compliqué.

M. Meyer : *Peut-on s'attendre à une démocratisation des NBT ? Ou, la même situation de concentration observée pour les OGM pourrait-elle se reproduire pour les NBT ?*

F. Girard & S. Lemarié : Les grandes entreprises disposent de plus de moyens (ressources financières, maîtrises du droit, etc.) pour se lancer sur le développement des NBT. Il y a eu beaucoup de start-ups également. Les start-ups sont de nature à être rachetées par les multinationales parce que leurs moyens de financement sont limités. De plus, les buissons de brevets pourraient rendre les caractères brevetés peu valorisables car les start-ups ne détiennent généralement qu'un fragment de la technologie dans le cas des NBT.

Sur les directives en matière de droit de propriété intellectuelle :

L. Saint-Cyr : *En matière de droit de propriété intellectuelle et des modalités de brevetage, les directives sont-elles claires pour les acteurs concernés ?*

F. Girard : La compréhension et l'utilisation des textes de lois sur la propriété intellectuelle et les modalités de brevetage est d'une grande complexité. Les entreprises utilisent

généralement des spécialistes en droit (cabinets) pour les accompagner avec des outils adaptés¹⁶⁸. En ce sens, les grandes entreprises ont un avantage stratégique dans l'accès au brevet. Rappelons aussi que ces entreprises (issues du médicament et de la biochimie) ont déjà la culture du brevet, ce qui leur donne un autre avantage sur les semenciers/sélectionneurs européens de taille moyenne. Ces derniers préfèrent le certificat d'obtention végétale qu'ils maîtrisent mieux en plus du fait qu'il permet de maintenir l'accès au germoplasme, ce à quoi ils sont attachés.

Sur le positionnement des acteurs concernant la régulation/dérégulation des NBT

M. Meyer : *Quels sont les positionnements de la société civile et des ONG concernant la régulation des NBT ?*

F. Girard & S. Lemarié : Les positionnements de la société civile et ONG sont assez clairs et les débats montrent que ces acteurs sont plutôt contre le développement des NBT qu'ils considèrent comme des OGM. Toutefois, les arguments ont un peu changé après le retrait des entreprises de biotechnologies du marché européen (faute de demande de dissémination volontaire). Le débat s'oriente sur des aspects économiques notamment sur la question de concentration en termes d'impact sur les trajectoires d'innovation, la disponibilité des semences, etc. Il existe très peu d'études en France sur l'analyse des controverses sur les NBT. Cependant, on peut se rapporter aux travaux qui ont été réalisés sur les OGM.

M. Meyer : *Comment doit-on interpréter l'orientation du débat vers les aspects économiques ? S'agit-il d'un appauvrissement ou un enrichissement du débat ?*

F. Girard : L'émergence de la thématique économique au détriment des aspects purement éthiques témoigne de la compréhension des enjeux qui se jouent derrière le développement de ces technologies. En ce sens, l'orientation du débat vers les aspects économiques peut être considérée comme un enrichissement avec une meilleure compréhension de l'impact des OGM à la fois sur la sélection, l'innovation et l'agriculture.

P. Vasseur : *Comment l'information aux consommateurs sera-t-elle faite en cas de dérégulation des NBT ?*

F. Girard & S. Lemarié : Le risque de ne pas pouvoir identifier et contrôler les plantes et produits issus des NBT est l'un des arguments sur lesquels s'appuient les opposants à la dérégulation. Cependant, contrairement aux OGM qui concernent un nombre limité de caractères recherchés et pour lesquels la détection est possible, la situation paraît plus complexe pour les NBT qui concerneraient plus de caractères et pour lesquels la détection semble plus difficile.

¹⁶⁸ Par exemple, l'information sur le lien entre variétés végétales et brevets n'existe sur aucun document. Le lien peut être cependant retracé à partir de base de données comme PINTO (<https://euroseeds.eu/pinto-patent-information-and-transparency-on-line/pinto-database/login>). En général, la veille juridique nécessite l'emploi de plusieurs personnes à temps plein.

Annexe 12 : Questionnaire des auditions de parties prenantes sur les enjeux socio-économiques associés aux plantes issues de mutagenèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas



Réflexion méthodologique sur l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés à l'utilisation de plantes issues de mutagenèse dirigée ou de cisgénèse et enjeux socio-économiques associés

(Saisine n° 2021-SA-0019)

Audition de :

Date :

Principales questions de l'audition

Cette audition est réalisée dans le cadre de la saisine de l'Anses « *Réflexion méthodologique sur l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés à l'utilisation de plantes issues de mutagenèse dirigée ou de cisgénèse et enjeux socio-économiques associés* ». Sur les enjeux socio-économiques en particulier, la saisine demande de :

- Établir un descriptif de la filière ou des filières concernées par l'utilisation de plantes et produits issus des NBT (*new breeding techniques*) de l'amont vers l'aval de la chaîne de valeur, en particulier de la mutagenèse dirigée et de la cisgénèse.
- Sur cette base, documenter et analyser les enjeux socio-économiques associés, en premier lieu pour les entreprises et opérateurs économiques concernés, s'agissant notamment de la compétitivité et de la capacité d'innovation, et en second lieu et selon l'état des données disponibles, pour les consommateurs et les autorités de contrôle.

Un collectif d'experts (groupe de travail) a été constitué pour traiter cette saisine. En complément de ses propres recherches, le collectif a identifié un besoin particulier d'éclairage sur les enjeux socio-économiques associés aux plantes et produits issus des NBT. L'objectif de l'audition est donc d'appuyer le groupe de travail dans sa compréhension de ces enjeux. A cette fin, ce document présente les questions que le groupe souhaite soumettre aux experts auditionnés. Des questions complémentaires pourront être posées pour précision et clarification lors de l'audition.

A. Questions générales (pour les diverses parties prenantes auditionnées)

- Certaines publications soutiennent que les effets du développement des plantes et produits issus des NBT pourraient être différents en fonction de la réglementation (plus ou moins contraignante) qui pourrait être adoptée concernant ces technologies. *Quelles seraient selon vous les conséquences potentielles sur votre secteur d'activités de l'une ou l'autre situation réglementaire (dans le cas des scénarios présentés par la DGPR dans le document en annexe) ?*
- Certaines publications soulèvent la nécessité d'avoir des informations disponibles sur le développement et l'adoption des plantes et produits issus des NBT au niveau européen et mondial à travers des bases de données accessibles au grand public.

Serait-il important d'avoir une base de données sur les plantes et produits autorisés issus des NBT ? Faut-il les intégrer dans les dispositifs actuels ?

- *La littérature scientifique identifie la question de la détection et la traçabilité des produits issus des NBT comme l'un des enjeux majeurs. Quel serait selon vous le système de traçabilité/d'étiquetage adapté pour les plantes et produits issus des NBT (en l'état actuel des connaissances) si ces plantes et produits obtiennent des autorisations de mise sur le marché ?*
- *Les acteurs que vous représentez sont-ils suffisamment informés sur les bénéfices et les risques liés aux plantes et produits issus des NBT ?*
- *Faites-vous une différence entre les différents types de modifications génétiques qu'il est possible d'obtenir via les techniques regroupées sous le terme NBT (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR), oligonucleotide-directed mutagenesis (ODM), Transcription activator-like effector nuclease (TALEN), Zinc-finger nuclease (ZFN)...) ? Si oui, envisagez-vous des conséquences économiques et sociales différenciées ?*
- *Observez-vous des divergences sur ce sujet parmi les acteurs que vous représentez ? Si oui, quels sont les sujets débattus ?*

B. Questions spécifiques (partie prenante)

B.1. Les questions suivantes s'adressent aux semenciers : Groupement national interprofessionnel des semences et plants (Semae)

- *Envisagez-vous de créer des variétés par mutagenèse dirigée ? Si oui, lesquelles/combien ?*
- *Avez-vous d'ores et déjà obtenu des variétés par mutagenèse dirigée réalisée à l'aide de CRISPR-Cas9 ou de techniques dérivées de CRISPR-Cas9 ?*
- *Prévoyez-vous de réaliser des essais au champ en France, dans l'Union européenne ou ailleurs ? Prévoyez-vous d'inscrire ces variétés au catalogue officiel français ou européen des variétés ?*
- *Quelles informations seriez-vous disposés à fournir, dans votre dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, concernant l'ensemble du processus d'obtention de votre (vos) variété(s) issue(s) de mutagenèse dirigée ? Sous quelles conditions de confidentialité ?*
- *Comment le développement des plantes et produits issus des NBT pourrait-il impacter la diversité des espèces et des variétés disponibles dans le catalogue officiel français ou européen ?*

- *Estimez-vous que les plantes et produits issus des NBT seraient susceptibles de transformer la dynamique du secteur des semences ? Si oui, comment ?*

B.2. Les questions suivantes s'adressent aux syndicats agricoles : Fédération nationale des syndicats d'exploitants agricoles (FNSEA) et Confédération paysanne

- *Comment les plantes et produits issus des NBT sont-ils perçus par les agriculteurs utilisateurs des semences ?*
- *Le développement des plantes et produits issus des NBT présente-t-il un enjeu particulier pour la réutilisation des semences (« privilège de l'agriculteur ») par rapport aux méthodes conventionnelles ?*
- *Quels pourraient être les effets du développement et l'adoption des plantes et produits issus des NBT sur le secteur agricole ?*
- *Question pour la Confédération Paysanne : Vous critiquez régulièrement le terme NBT ? Pourquoi ?*
- *Question pour la Confédération Paysanne : Selon votre article (https://www.confederationpaysanne.fr/sites/1/mots_cles/documents/Livret_OGM_V3_w eb.pdf), les petites et moyennes entreprises (PME) qui développent des plantes et produits issus des NBT risquent à terme de disparaître et/ou être absorbées par les multinationales : comment arrivez-vous à cette conclusion ?*

B.3. Les questions suivantes s'adressent aux acteurs de l'agriculture biologique : Fédération Nationale d'Agriculture Biologique (FNAB)

- *Le développement des cultures de plantes issues de NBT est-il compatible avec le cahier de charges de l'agriculture biologique -et pourquoi ?*

B.4. Questions spécifiques aux acteurs de la distribution : Fédération du Commerce et de Distribution (FCD)

- *Souhaitez-vous un système de surveillance/contrôle des lots produits issus de NBT provenant des fournisseurs non européens ?*
- *Les produits issus des NBT présenteraient-ils un intérêt particulier pour le secteur/les acteurs de la distribution ?*

B.5. Les questions suivantes s'adressent aux acteurs de la transformation/agro-industrie : Association nationale des industries alimentaires (ANIA) et Syndicat des entreprises bio agroalimentaires (Synabio)

- *Quels pourraient être les impacts du développement des plantes et produits issus NBT sur la transformation et la conservation des aliments ?*

B.6. Les questions suivantes s'adressent aux associations de défense des consommateurs : Conseil National des Associations Familiales Laïques (CNAFAL)

- *Existe-t-il une demande des consommateurs pour certaines caractéristiques ou propriétés des plantes et produits pouvant être obtenus par les NBT ?*
- *Certains acteurs mettent en avant la précision et la rapidité des processus de la R&D, des gains de productivité, des caractéristiques répondant à des demandes des consommateurs et de durabilité (eau, sécheresse, climat, réduction des intrants...), etc. Que pensez-vous ?*
- *A en juger des articles que vous avez publié sur votre site internet, vous utilisez surtout le terme NBT, mais pas celui d'édition génomique ou génétique ou CRISPR. Pourquoi ce choix ?*

B.7. Questions spécifiques aux associations de protection de l'environnement : France Nature Environnement (FNE)

- *Quels sont les enjeux du développement des NBT concernant la protection de l'environnement (bénéfices et risques) ?*
- *Certains acteurs mettent en avant la précision et la rapidité des processus de recherche et développement (R&D), des gains de productivité, des caractéristiques répondant à des demandes des consommateurs et de durabilité (eau, sécheresse, climat, réduction des intrants...), etc. Que pensez-vous ?*
- *Quelle devrait être la place des ONGs dans la gouvernance des risques liés aux NBT ?*
- *Certaines ONGs estiment que le débat autour des NBT est trop centré sur la technologie et le risque, et qu'il ne prend pas assez en compte les aspects sociaux, politiques, écologiques, éthiques etc. Partagez-vous cet avis ?*

Annexe : Scénarios d'évolution possible de la réglementation concernant les plantes et produits issus des NBT (source : présentation de la DGPR)

Volet 1 : Évaluation et gestion des risques

Scénario pour 2030-2035	Évaluation des risques	Détection
0 : Politique et réglementation inchangées	Comme aujourd'hui : évaluation des risques selon les exigences actuelles de la législation sur les OGM	Comme aujourd'hui : détection requise avec différenciation du produit conventionnel
A1 : Autorisation avec évaluation proportionnelle des risques et exigences en matière de méthode de détection adaptée	Proportionné au profil de risque du produit issu de NGT	Méthode de détection requise mais la différenciation du produit issu de NGT du produit conventionnel n'est pas requise si elle n'est pas techniquement possible
A2 : Pré-notification des produits qui peuvent également être obtenus naturellement ou par sélection conventionnelle	Non nécessaire si le produit issu de NGT peut également être obtenu naturellement ou par sélection conventionnelle	Non nécessaire si le produit issu de NGT peut également être obtenu naturellement ou par sélection conventionnelle

Évaluation par l'EFSA

Vérification par l'EFSA

Volet 2 : Traçabilité et étiquetage

Scénario pour 2030-2035	Étiquetage (exigences spécifiques aux OGM)	Traçabilité (exigences spécifiques aux OGM)
0 : Politique et réglementation inchangées	Comme aujourd'hui : l'étiquetage en tant qu'OGM est toujours requis	Comme aujourd'hui : la traçabilité de l'OGM est toujours exigée
B1 : Étiquette de durabilité supplémentaire	Comme aujourd'hui, mais avec la possibilité d'un label supplémentaire pour les allégations de durabilité, faisant référence à la contribution à la durabilité du trait introduit	Comme aujourd'hui, mais avec une traçabilité supplémentaire pour les allégations de durabilité
B2 : Pas d'étiquetage si durable	Pas d'étiquetage OGM, seulement l'inclusion dans le registre public si le produit issu de NGT contribue à la durabilité	Comme aujourd'hui
B3 : Pas d'étiquetage et de traçabilité si un produit peut également être obtenu naturellement ou par sélection conventionnelle	Non nécessaire si le produit issu de NGT peut également être obtenu naturellement ou par sélection conventionnelle, seulement l'inclusion dans le registre public	Non nécessaire si le produit issu de NGT peut également être obtenu naturellement ou par sélection conventionnelle

Volet 3 : Prise en compte des critères de durabilité

Scénario pour 2030-2035	Autorisation
0 : Politique et réglementation inchangées	Comme aujourd'hui : aucune exigence de durabilité/incitation à l'autorisation
C1 : Incitations au développement durable pour l'autorisation	Incitations réglementaires positives pour l'autorisation : Les produits végétaux issus de NGT dont les traits contribuent aux objectifs de durabilité bénéficient d'incitations réglementaires positives pour l'autorisation. Ex : conseils réglementaires et scientifiques avant et pendant la procédure d'approbation, mesures visant à faciliter le processus d'autorisation (financières ou administratives)
C2 : Exigence de durabilité : pas d'autorisation si préjudiciable à la durabilité	Les produits végétaux présentant des caractères préjudiciables aux objectifs de durabilité ne sont pas autorisés

Quelle vérification des critères de durabilité ?

Plusieurs options semblent être sur la table : au niveau national (autorités compétentes) ou au niveau européen (EFSA)

Annexe 13 : Verbatim des auditions de parties prenantes sur les enjeux socio-économiques associés aux plantes issues de mutagénèse dirigée réalisée au moyen du système CRISPR-Cas

L'**Annexe 13** est disponible sur le site internet de l'Anses.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIORISK2021SA0019Ra-Anx-13.pdf>

Annexe 14 : Historiques des plantes issues de transgénèse sur le marché : résultats des méta-analyses existantes

I. Impacts économiques des OGM sur les producteurs

Encadré 4 : Production et commercialisation de plantes issues de transgénèse

Les cultures basées sur des semences OGM ont commencé à être commercialisées il y a une vingtaine d'années. Depuis cette date, elles ont pris une part croissante, leur progression au niveau mondial étant prévue à un rythme annuel de 9.4% sur la période 2022-2030 (Marone et al. 2023). Elles couvraient 190 millions d'ha en 2022 (contre 1.7 en 1996), réparties dans 29 pays, dont 24 en développement et 5 pays industrialisés. Les principaux pays producteurs sont les Etats-Unis, le Brésil, l'Argentine, le Canada et l'Inde. En Europe, les cultures OGM sont faiblement développées et présentes pour l'essentiel en Espagne et au Portugal.

La très grande majorité des surfaces cultivées avec des plantes OGM concerne quatre productions, à savoir le soja, le maïs, le coton et le colza, la plus grande partie étant destinée à l'alimentation animale, ou des usages industriels. C'est sur le maïs que le nombre de traits OGM approuvés est le plus important, suivi par le coton, la pomme de terre, le soja et le colza. Les traits principaux concernent la tolérance aux herbicides et la résistance aux insectes.

Une abondante littérature a été publiée sur les impact économiques des OGM depuis leur lancement sur le marché des semences. Les méta-analyses et revues disponibles se concentrent surtout sur les impacts économiques au niveau de la production agricole, en considérant souvent certaines cultures ou certains traits particuliers, et essaient de dégager des résultats généraux quant aux effets sur les rendements, les coûts des semences, les quantités et coûts des pesticides utilisés, les gains des producteurs. Carpenter (2010) évalue 168 études portant sur les performances des semences OGM en matière de rendements et note des augmentations de rendements dans 124 études, une absence d'effets dans 32 études et une baisse de rendements dans 13 études. Carpenter (2013) synthétise une vingtaine d'études économiques publiées à la fin des années 90-début des années 2000. L'auteur en dégage les idées suivantes : les producteurs qui adoptent les plantes issus d'OGM ont des gains plus élevés ; les petits producteurs des pays en développement bénéficient de la technologie OGM en termes de revenus ; en matière de travail, les résultats sont plus ambigus, certaines études montrant un accroissement des besoins en travail, d'autres notant plutôt une réduction.

Klümper et Qaim (2014) se focalisent sur le soja OGM en examinant les résultats de 147 études au niveau mondial. De celles-ci, il ressort que l'utilisation des semences OGM permet une réduction de l'usage de pesticides (-37%), une augmentation des rendements (22%) et des gains des producteurs. Les gains de rendements et les réductions de pesticides sont plus élevés pour les cultures avec résistance aux insectes que celles avec tolérance aux herbicides ; ils sont également plus élevés dans les pays en développement que dans les pays développés. La méta-analyse de Pellegrino et al. (2018) porte sur les impacts agronomiques et toxicologiques du maïs OGM. Les auteurs font ressortir des gains de rendements (5 à 25%) et une réduction des niveaux de contamination (par exemple, -28% de mycotoxines). Finger et al. (2011) appliquent un traitement statistique à 721 études issues de 203 publications pour évaluer les effets des OGM sur les coûts et gains des producteurs. Pour l'essentiel, ils notent une augmentation des rendements, une réduction des quantités et dépenses en pesticides utilisés, et une hausse des dépenses en semences, du fait des prix plus élevés des semences OGM par rapport aux semences non-OGM. Au total, les effets rendements et réduction de pesticides sont plus importants que l'augmentation du poste semences, ce qui se traduit par une amélioration des performances économiques des producteurs utilisateurs de semences

OGM. Les auteurs notent néanmoins une forte variabilité selon les pays et les régions de production, du fait de l'hétérogénéité des pressions de pathogènes et des pratiques culturales mises en œuvre. Areal et al. (2012) proposent une méta-analyse des impacts agronomiques et économiques des OGM, en se focalisant sur les deux principales caractéristiques des cultures génétiquement modifiées (tolérance aux herbicides (HT) et résistance aux insectes (Bt)) et trois des principales cultures génétiquement modifiées produites dans le monde (coton Bt, soja HT et maïs Bt). L'analyse porte sur les pays en développement et les pays développés, sur six régions du monde et sur tous les pays confondus. Les résultats des analyses statistiques indiquent que les cultures génétiquement modifiées sont plus performantes que leurs équivalents conventionnels en termes agronomiques et économiques (marge brute). En ce qui concerne le niveau de développement des pays, les cultures génétiquement modifiées tendent à être plus performantes dans les pays en développement que dans les pays développés, le coton Bt étant la culture la plus rentable.

Au total, les résultats des revues et méta-analyses vont plutôt dans le sens d'effets positifs pour les producteurs qui ont adopté les OGM au niveau mondial, grâce aux impacts sur les rendements et la réduction de certains postes de dépenses (pesticides), et cela malgré une hausse des coûts des semences OGM. **Ces travaux doivent cependant être considérés avec prudence, tant à cause de certaines limites méthodologiques (la plupart des méta-analyses publiées ne suivent pas les procédures aujourd'hui recommandées, en particulier en matière de transparence pour la sélection des articles retenus ; les études synthétisées reposent généralement sur des démarches et données très hétérogènes...), que parce que la plupart de ces études reposent sur des données collectées au début des années 2000, et ne permettent donc pas de savoir si ces conclusions seraient confirmées sur le long terme.** En particulier, certains résultats concernant les résistances au glyphosate, induites par les OGM tolérants à cet herbicide, sont maintenant bien établis, y compris aux Etats-Unis (Livingston et al. 2016, Mortensen and Smith, 2020, Van Deynze et al. 2021). Ceci tend à accroître l'utilisation d'herbicides et réduire de ce fait les gains des producteurs comme le montrent des rapports de l'Anses¹⁶⁹.

En outre certaines questions restent assez peu documentées, en particulier les dimensions sociales. Sur ce plan, la revue de Fischer et al. (2015) insiste sur la variabilité des impacts économiques selon les types de producteurs, les contextes politiques et réglementaires, l'existence ou l'absence d'accompagnement institutionnel (conseil, accès au crédit, soutiens publics...). Les auteurs notent aussi les ambiguïtés des résultats des études disponibles en matière de travail et d'activités au sein des petites exploitations, le faible nombre de travaux considérant les effets en lien avec le genre (travail des femmes) et le manque de travaux sur les agricultures des pays du Nord. Ce point de vue critique sur les publications disponibles ressort également de la revue systématique de Catagora-Vargas et al. (2017) basée sur 410 publications. Les principales conclusions sont les suivantes : la majorité des recherches publiées porte sur un ensemble restreint de paramètres économiques monétaires ; il y a très peu d'études empiriques sur les aspects sociaux et non monétaires ; les contextes et conditions locaux variables sont généralement ignorés dans la méthodologie ; l'agriculture conventionnelle est le comparateur couramment utilisé, avec une prise en compte minimale d'autres systèmes agricoles substantiellement différents. Ces constatations mettent en évidence le manque de recherches empiriques et exhaustives sur les impacts socioéconomiques des cultures génétiquement modifiées pour les pays en développement.

¹⁶⁹ Voir le rapport de l'Anses sur les variétés rendues tolérantes aux herbicides. <https://www.anses.fr/fr/system/files/UPO2015SA0063Ra.pdf>

On peut aussi noter que les études disponibles portent plutôt sur les effets microéconomiques, mais peu d'entre elles dégagent des vues d'ensemble sur les conséquences sur les dynamiques de l'agriculture. Par exemple, il est probable que les OGM (avec les enrobages de semence) aient contribué à deux mouvements du secteur agricole aux Etats-Unis : concentration des terres dans de très grandes exploitations de grandes cultures et maintien d'un nombre important d'exploitations de petite taille gérées à temps partiel (Hurley 2016). Les résistances aux insectes éliminent des traitements. La tolérance des cultures au glyphosate permet d'exploiter, au moins à moyen terme, l'efficacité hors-norme de cet herbicide pour passer au semi direct. Ces conséquences permettent d'économiser beaucoup de travail et donc d'agrandir les exploitations ou de ne travailler qu'à temps partiel.

II. Concentration, prix et partage de la valeur

Le secteur des biotechnologies et de l'industrie des semences a connu un mouvement de concentration très important au cours des 20/30 dernières années. Ce mouvement, concomitant du développement des OGM, se traduit à différents niveaux. Au niveau mondial, 4 firmes contrôlaient 21% du marché des semences en 1994, 32% en 2000 et 54% en 2009. En 2008, 3 entreprises détenaient 85% des brevets sur le maïs OGM, et 70% des brevets OGM hors maïs. Les impacts économiques de ce phénomène de concentration ont été étudiés dans un certain nombre de publications. On ne dispose pas (à notre connaissance) de méta-analyses rigoureuses, mais quelques travaux ont tenté de dégager des éléments de synthèse des résultats disponibles.

Un premier résultat général concerne le prix des semences OGM, qui est de façon constante évalué comme étant plus élevé que celui des semences non-OGM (Shi et al. 2009). Ce prix plus élevé peut s'expliquer d'abord par les dépenses d'investissements en R&D des industries de biotechnologies et semences OGM. Ce prix plus élevé exprime aussi la remontée d'une partie de la valeur que le producteur tire de l'usage d'une semence OGM (par rapport à une semence conventionnelle) vers le semencier.

Concernant les producteurs, les résultats résumés ci-dessus laissent supposer, si l'on admet que leurs gains sont, en moyenne, plus élevés avec des semences OGM que non-OGM, qu'ils récupèrent une fraction de la valeur associée au développement des OGM. La revue de Smythe et al. (2015) porte précisément sur cette question et s'appuie sur une quinzaine de publications analysant la répartition des gains entre entreprises semencières, producteurs agricoles et consommateurs dans 5 pays (Etats-Unis, Canada, Argentine, Espagne, Inde, Chine) et pour 4 cultures (colza, soja, maïs, coton). Les résultats sont très variables, d'une part à cause des méthodologies différentes utilisées dans les études considérées, d'autre part à cause des contextes institutionnels et réglementaires différents selon les pays (droits de propriétés, en particulier). Les auteurs concluent néanmoins que les gains associés aux cultures OGM sont répartis entre les divers types d'acteurs, les producteurs et les consommateurs captant, en moyenne, une fraction non nulle de ces gains.

Là encore, les résultats doivent être considérés avec prudence compte-tenu de l'hétérogénéité des démarches utilisées dans les études prises en compte. Les données datent ici également du début des années 2000 et ne garantissent pas que les conclusions sont valides sur le long terme. En outre, si les gains des producteurs ne sont pas nuls malgré une forte concentration de l'industrie semencière, aucune analyse ne vise à établir si ces gains seraient plus élevés en présence d'un marché des semences plus concurrentiel.

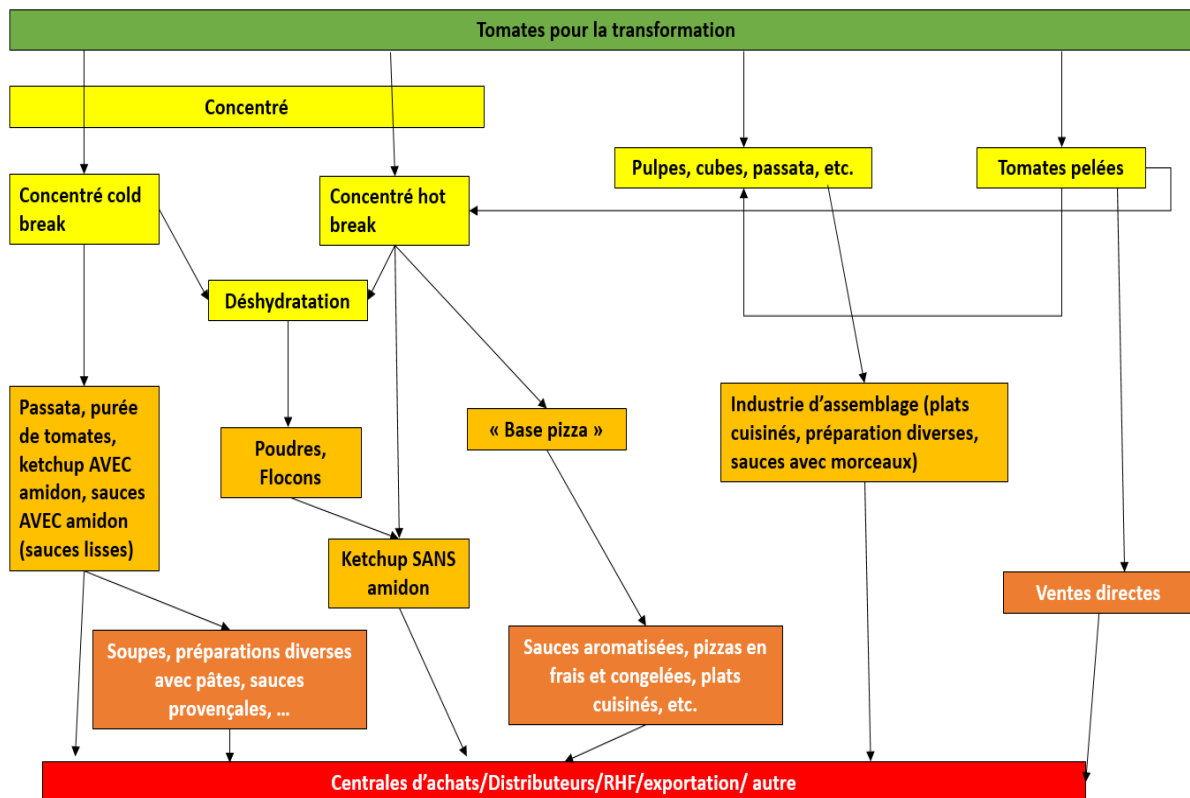
C'est à travers le prix des semences que se règle le partage de la valeur entre industrie semencière et producteurs. En position de monopole, l'industrie semencière pourrait fixer ce prix de façon à capter la totalité des gains, et donc positionner les profits des producteurs à presque zéro. Si l'on admet l'existence de gains pour les producteurs OGM, ceci laisse penser que l'industrie semencière n'est pas en mesure, malgré le fort niveau de concentration, d'augmenter les prix des semences jusqu'à un tel niveau. Deux raisons peuvent expliquer cela (Demont et al. 2007). La première tient à la forte hétérogénéité des performances agronomiques et techniques des producteurs. La seconde tient au fait que l'industrie semencière est en concurrence avec celle des traitements chimiques des cultures : si le prix des semences OGM est trop élevé, alors les producteurs peuvent préférer, dans les situations dans lesquelles ils ont le choix, utiliser des semences conventionnelles et répondre aux risques phytosanitaires par des traitements chimiques.

Concernant les consommateurs, la question de savoir s'ils bénéficient d'une part de la valeur associée au développement des OGM, doit être abordée à travers celle des prix finaux. Sur ce plan, il faut d'abord noter que de façon générale, les consommateurs sanctionnent les produits OGM, y compris dans les pays où ils sont fortement présents, par une plus faible disposition à payer pour les produits OGM par rapport aux produits non-OGM. La méta-analyse de Lusk et al (2004) montre ainsi qu'au sein de l'UE, la disposition à payer pour des produits OGM, variable selon les types de produits, est en moyenne 30% inférieure à celle des produits non-OGM (26% aux Etats-Unis). Cela signifie que les produits OGM (en l'absence de caractéristiques spécifiques valorisées par les consommateurs) ne peuvent entrer sur le marché qu'avec un prix inférieur à celui des produits non-OGM. Dans ces conditions, pour obtenir des parts de marché suffisantes, les entreprises amont doivent restituer une part de la valeur aux consommateurs à travers des niveaux de prix plus faibles. Ce niveau plus faible des prix des produits OGM par rapport aux produits non-OGM est clairement établi dans les pays dans lesquels les deux types de produits (OGM et non-OGM) sont présents (voir Kalaitzandonakes et al. (2018) pour une étude économétrique approfondie sur données aux Etats-Unis).

La question du partage de la valeur est in fine conditionnée par les modes de régulation mis en place (politique de la concurrence, règles de la coexistence...). **On ne dispose pas de revues systématiques ou de méta-analyses faisant un point d'ensemble sur cette question. Mais il s'agit là d'un enjeu majeur qui doit être pris en compte dans les réflexions de politiques publiques.**

Annexe 15 : Descriptif de la transformation de tomates

Le schéma suivant est un graphique adapté de celui de M. François-Xavier BRANTHÔME de SONITO :



La couleur jaune représente la première transformation, l'orange clair la deuxième et l'orange foncé la troisième transformation.



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex

www.anses.fr — @Anses_fr