

À l'instar des OGM transgéniques, les produits issus des nouvelles techniques de modifications génétiques devraient faire l'objet d'une réglementation stricte¹

27 septembre 2017

Les nouvelles techniques de modifications génétiques (NTMG) sont en plein essor, pour générer de nouvelles variétés de plantes destinées à la culture ou d'animaux d'élevage par exemple, mais elles peuvent également être utilisées à d'autres fins, comme le forçage génétique². Ces techniques comprennent entre autres CRISPR-Cas/Cpf, les TALEN, les nucléases à doigt de zinc, la mutagenèse dirigée par oligonucléotides, la cisgénèse, la transgreffe et la méthylation de l'ADN dirigée par l'ARN. Elles sont parfois appelées « nouvelles techniques de sélection (végétale) » (NTS ou NTSV)³ ou « techniques d'édition du génome ». Ces outils de modification génomique sont aussi vantés comme le moyen de permettre de grandes avancées dans la biologie de synthèse, l'un de ses buts étant de développer de nouvelles voies métaboliques, et par conséquent de nouvelles caractéristiques, au sein d'organismes tels que des bactéries, des plantes et des animaux⁴, mais aussi des virus. Tandis que d'un point de vue médical, on leur prête également de grandes qualités pour réaliser des modifications génétiques sans précédent, dans d'autres disciplines, leurs défenseurs semblent suggérer toutefois qu'étendre leur application exigerait un changement de règles. Ceci vaut particulièrement pour ce que nous appelons ici les applications à l'environnement, notamment l'agriculture et la gestion de nombreux problèmes agronomiques, tels que le désherbage, les maladies transmises par les insectes et bien d'autres. Les signataires de la présente déclaration défendent un encadrement des NTMG aussi strict que celui des OGM.

¹OGM = organisme génétiquement modifié

²Le forçage génétique est une modification génétique destinée à disséminer rapidement un caractère ou un handicap au sein de populations voire de toute une espèce animale (comme les souris, les moustiques ou les mouches) ou végétale (comme les plantes adventices ou les espèces envahissantes). Leur utilisation est envisagée pour plusieurs raisons, notamment lorsqu'il s'agit d'éradiquer une population entière de vecteurs de pathologies humaines ou animales (par exemple les moustiques, porteurs des agents pathogènes responsables du paludisme, ou les mouches de la cerise).

³Lusser M, Parisi C, Plan D, Rodríguez-Cerezo E (2011). New plant breeding techniques: State-of-the-art and prospects for commercial development. JRC Scientific and Technical Reports, EUR 24760 EN. Publications Office of the European Union (Luxembourg), EUR — Scientific and Technical Research Series. doi: 10.2791/54761, <http://ftp.jrc.es/EURdoc/JRC63971.pdf>

⁴PLOS Collections (2017). Synthetic biology: Genome editing. <http://collections.plos.org/synbio-genome-editing>

Les défenseurs des NTMG prétendent que celles-ci ne devraient pas être soumises aux mêmes règles que les OGM transgéniques

Les partisans d'une application à l'environnement des NTMG avancent que les virus, microorganismes, plantes et animaux issus de ces techniques ne sont pas des OGM à proprement parler, et ne devraient par conséquent pas être soumis aux mêmes règles que ces derniers. Par exemple, il a été avancé que les petites⁵ modifications de paires de base et la modification de fonction par manipulation épigénétique dans une ou plusieurs séquences d'ADN ne devraient pas être réglementées dans le domaine de l'agriculture, et ce, quelles qu'en soient les conséquences, au motif que de telles mutations surviennent spontanément dans la nature. Les défenseurs des NTMG exercent actuellement une forte pression pour empêcher toute réglementation concernant les produits issus de ces techniques, ou au moins pour leur accorder un statut réglementaire allégé centré sur les produits eux-mêmes. Tout ceci a pour but de réduire voire éviter toute évaluation de sécurité avant mise sur le marché et tout suivi post-commercialisation. L'évaluation « centrée sur le produit » (parfois appelée « centrée sur les caractéristiques ») est le pivot de la politique de dérèglementation américaine, dont le but est explicitement d'exonérer un produit de toute réglementation. Elle ne s'intéresse qu'aux résultats attendus d'une intervention théorique menée sur le génome, sans jamais tenir compte des incertitudes et des risques propres à toute modification génétique, de ses conséquences réelles après mise sur le marché, ni même de son impact nocif indirect.

Les défenseurs des NTMG veulent passer du principe de précaution à la « preuve de nocivité »

Accepter une telle dérèglementation irait à l'encontre de l'approche réglementaire européenne fondée sur le principe de précaution. Elle exigerait d'adopter ou au moins de s'aligner sur l'approche des États-Unis, axée sur la dérèglementation et sur ce que nous appelons ici la « preuve de nocivité ». Seulement, la charge d'une telle preuve de nocivité reviendrait à ceux qui refusent ces technologies et aux victimes éventuelles. Selon ce principe, les opposants ou victimes devraient prouver selon un haut niveau d'exigence scientifique tout dommage et lien de causalité éventuel avec un produit ou un procédé. Par contraste, nous suggérons, conformément à l'approche de l'Agence européenne pour l'environnement fondée exclusivement sur les faits⁶, que les concepteurs, promoteurs et bénéficiaires des procédés soient obligés de montrer par des études scientifiques rigoureuses et indépendantes

⁵Un maximum de 18 paires de bases a été proposé.

⁶Agence européenne pour l'environnement, *Signaux précoces et leçons tardives : le principe de précaution au 20e siècle*, 2001, Copenhague ; vol.2, *Science, Précaution, Innovation*, 2013, Copenhague, <https://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2/download>

l'absence de nocivité, et ce à tous les niveaux de la santé et de l'environnement concernés.

Arguments avancés par les défenseurs des NTMG pour justifier leur position

Les points suivants servent d'arguments pour défendre la dérèglementation, une dérogation ou une réglementation allégée centrée sur les produits eux-mêmes concernant les organismes et produits issus des NTMG dans le cadre d'applications à l'environnement :

- Seul le caractère recherché présent dans le produit final issu d'un « événement » NTMG⁷ doit être considéré par les législateurs, sans tenir compte des procédés qui ont permis ces « événements » au sein d'un organisme (microorganismes, plante ou animal, voire virus) dans son ensemble.
- Dans la plupart des événements NTMG, aucun ADN étranger n'est présent à la fin de la manipulation.
- Une petite modification de paires de bases d'ADN apportée par édition génomique, supprimant ou désactivant un gène, ou modifiant la fonction de la protéine ou de l'ARN issus de ce gène, peut très bien survenir spontanément au terme de mutations aléatoires, autrement dit sans intervention humaine.
- Les modifications volontaires apportées à l'ADN ou ARN sont précises et uniques, c'est-à-dire que les organismes cibles subissent peu voire aucune autre modification génomique.
- Le résultat d'un ou plusieurs « événements » NTMG est prévisible et les modifications souhaitées n'interagissent pas avec d'autres gènes, voies métaboliques, ni avec l'organisme dans son ensemble. Par conséquent, les produits issus de ces procédés sont sûrs, qu'il s'agisse de produits alimentaires ou d'organismes agricoles ou environnementaux autres.

Les signataires de la présente déclaration contestent ces observations

Nous, soussignés, contestons la véracité scientifique de ces affirmations. Nous prétendons au contraire que les NTMG sont bel et bien des techniques de modification génétique (en ceci qu'elles modifient le matériel génétique ou la régulation de l'expression des gènes, que ce soit de manière épigénétique ou autre) et que les organismes issus de ces méthodes sont en toute logique des organismes génétiquement modifiés (OGM).

⁷Une modification génétique touchant l'ADN ou l'ARN est souvent appelée « événement ». Par extension, le terme « événement » désigne également l'OGM résultant d'une seule modification génétique ; si ce processus est répété, le résultat obtenu est un événement différent (au nom également différent), étant donné que les conséquences d'une modification génétique ne sont pas prévisibles.

Nous affirmons que de telles techniques peuvent aboutir à des résultats totalement inédits :

- Même en admettant que certains produits issus de ces techniques puissent être indiscernables d'organismes n'ayant nécessité aucune intervention humaine, (ce qui n'est pas nécessairement le cas), cela ne signifie pas qu'il n'y a aucune conséquence métabolique au sein de l'organisme modifié, aucune répercussion sur la chaîne alimentaire et sur les interactions de cet organisme avec son environnement
- Même si, prises séparément, certaines modifications apportées par ces techniques sont indiscernables de celles survenant spontanément dans la nature, leur accumulation peut quant à elle être totalement inédite sur Terre. Les NTMG visant à modifier le génome sont conçues pour être mises en œuvre simultanément et/ou les unes à la suite des autres, et ce afin de permettre soit la modification de plusieurs séquences génétiques en même temps, soit la modification par étapes d'une même séquence ou de plusieurs séquences génétiques différentes⁸. Par conséquent, même lorsque chaque modification apportée peut ne pas avoir d'impact visible, l'ensemble de ces modifications peut conduire à un organisme considérablement différent de l'original non génétiquement modifié. Un tel organisme peut être aussi différent d'une lignée parentale que n'importe quel organisme transgénique issu de techniques de modifications génétiques « conventionnelles », voire davantage.
- L'affirmation générale qui consiste à dire que les génomes modifiés par les NTMG sont toujours identiques au niveau moléculaire à ceux qui pourraient se produire sans intervention humaine est une affirmation gratuite qui ne bénéficie d'aucune démonstration scientifique. Restreindre la modification à la séquence nucléotidique souhaitée repose sur une vision mécanistique, simpliste et obsolète du vivant, et ne saurait, par conséquent, en aucun cas constituer une preuve de cette affirmation.
- Il est faux d'affirmer que la plupart des événements NTMG conduisent à l'absence d'ADN étranger à la fin de la manipulation. Par exemple, la technique appelée CrispR-Cas9 permet de faire aussi bien de la mutagenèse ou conversion allélique que de la transgenèse (ADN donneur correspondant à une construction génétique artificielle élaborée à partir de séquences étrangères). Et dans les cas où aucune trace d'ADN étranger ne persiste dans le produit final, la modification génétique ou épigénétique voulue est détectable dans l'ADN ou ARN de l'organisme en question, et peut avoir d'importantes conséquences sur la régulation de l'expression de nombreux autres gènes, et donc sur le métabolisme et l'interaction de l'organisme avec son environnement
- Ces techniques induisent souvent des modifications secondaires et non souhaitées du génome lorsqu'elles sont utilisées sur certains organismes et à

⁸ Khurshid H, Jan SA, Shinwari ZK, Jamal M, Shah SH (2017). An era of CRISPR/ Cas9 mediated plant genome editing. *Curr Issues Mol Biol.* 26: 47-54. doi: 10.21775/cimb.026.047

notre connaissance, il n'est pas exclu que cela soit vrai pour tous les organismes. De telles modifications ont ainsi été montrées par des études, en particulier dans le cadre de modifications génomiques par les NTMG^{9,10}. Par exemple, des séquences de mutations inopinées induites par les NTMG visant à modifier le génome ont récemment été rapportées, aussi bien sur le site d'intérêt qu'en dehors de celui-ci^{11,12,13}. Ces résultats montrent que nous ne comprenons pas encore tous les mécanismes par lesquels ces méthodes modifient l'ADN, ni s'ils diffèrent entre les animaux et les plantes, voire entre certains sous-groupes. Tout ceci nous empêche de prédire efficacement le résultat de telles procédures. Tandis que les qualificatifs peuvent varier selon les articles¹⁴, les effets hors cible actuellement reconnus sont les suivants :

- Des effets imprévisibles résultant de modifications fortuites. Par exemple, si la modification porte sur l'activité ou la spécificité d'une enzyme, ceci peut entraîner ou amplifier des réactions biochimiques autres que celles visées.
- Des modifications ou mutations fortuites d'autres séquences d'ADN ou d'ARN en plus de la ou des séquences visées. Ce genre d'effets hors cible a souvent été observé^{9,10,12,13}. Dans les cas où de tels effets n'ont pas été retrouvés, c'est en général parce que l'ADN génomique n'avait pas été séquencé en entier¹⁵.

Les effets hors cible au niveau des protéines, de l'ADN ou de l'ARN, peuvent conduire à des modifications biochimiques indésirables dans l'organisme, même lorsqu'aucune trace d'ADN étranger n'est décelée au terme de la manipulation

⁹Yee JK (2016). Off-target effects of engineered nucleases. FEBS J. 283: 3239-3248. doi: 10.1111/febs.13760

¹⁰Bortesi L, Zhu C, Zischewski J, Perez L, Bassié L, Nadi R, Forni G, Lade SB, Soto E, Jin X, Medina V, Villorbina G, Muñoz P, Farré G, Fischer R, Twyman RM, Capell T, Christou P, Schillberg S (2016). Patterns of CRISPR/Cas activity in plants, animals and microbes. Plant Biotechnol J. 14 (12): 2203-2216. doi: 10.1111/pbi.12634

¹¹Schaefer KA, Wu WH, Colgan DF, Tsang SH, Bassuk AG, Mahajan VB (2017). Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing *in vivo*. Nat Methods 14: 547-548. doi: 10.1038/nmeth.4293

¹²Shin HY, Wang C, Lee HK, Yoo KH, Zeng X, Kuhns T, Yang CM, Mohr T, Liu C, Hennighausen L (2017). CRISPR/Cas9 targeting events cause complex deletions and insertions at 17 sites in the mouse genome. Nature Commun. 8: 15464. doi: 10.1038/ncomms15464

¹³Mou H, Smith JL, Peng L, Yin H, Moore J, Zhang XO, Song CQ, Sheel A, Wu Q, Ozata DM, Li Y, Anderson DG, Emerson CP, Sontheimer EJ, Moore MJ, Weng Z, Xue W (2017). CRISPR/Cas9-mediated genome editing induces exon skipping by alternative splicing or exon deletion. Genome Biol. 18: 108. doi: 10.1186/s13059-017-1237-8

¹⁴Effets fortuits, inattendus, hors cible, imprévus ou indésirables. La signification de ces termes peut varier selon les auteurs ou se recouper en partie. Ils sont parfois regroupés sous l'appellation « effets hors cible », et c'est la signification que nous retenons ici.

¹⁵Des études ont montré que les NTMG peuvent entraîner des mutations fortuites et indésirables, et que non seulement celles-ci se produisent dans des séquences précises prédites par des algorithmes informatiques, mais également dans des séquences non prévues. De plus, l'utilisation de « séquences guides » (nécessaires pour certaines techniques) plus longues, supposées augmenter la précision du procédé, ne réduit pas, voire amplifie ces effets hors cible.

NTMG. Dans le cas de cultures végétales produites à l'aide de ces techniques, les effets hors cible peuvent entraîner la production de toxines ou d'allergènes, ou encore modifier voire altérer la valeur nutritionnelle. Certes, les plantes non-OGM sont elles aussi tout à fait capables de produire des toxines, par exemple pour se défendre contre les nuisibles. Mais la nature extrême des modifications apportées par les NTMG peut aboutir à des taux anormalement élevés de ces toxines, voire à la production de nouvelles toxines. Plusieurs inquiétudes ont été soulevées au niveau écologique à propos des effets indésirables qu'auraient sur l'environnement la dissémination de produits issus de NTMG appliquées au bétail, aux organismes et aux cultures, qu'ils soient ciblés ou non ciblés. La difficulté de prédiction de tels effets est due à la complexité des écosystèmes et aux incertitudes concernant les conséquences sanitaires et environnementales, rendant difficile l'évaluation et la gestion des risques^{16,17,18}, sans compter les problèmes éthiques que cela soulève¹⁹.

- Le forçage génétique est une application d'une NTMG particulière (CRISPR-Cas). Il a pour objectif de disséminer volontairement des modifications génétiques au sein de certaines espèces choisies, voire à des organismes non ciblés. Il est en effet conçu pour favoriser la dissémination de modifications génétiques à des populations entières dans leur environnement, et peut même se répercuter à toute une espèce à l'échelle mondiale. Ce procédé peut par exemple servir à anéantir des populations ou des espèces et il est actuellement envisagé pour éradiquer des souris, des insectes (moustiques et mouches), des espèces envahissantes et des prédateurs agricoles. Plutôt que de s'attaquer aux véritables causes, par exemple une mauvaise gestion des déchets ou de mauvaises pratiques agricoles ou de conservation, une telle approche pourrait au contraire aggraver le problème, voire en causer de nouveaux. Au mieux, les symptômes seraient éliminés tandis que les causes resteraient inchangées. De plus, le risque de perturbation écologique est très élevé. Par exemple, l'éradication d'une espèce d'insecte entraînera des effets indirects complexes sur des écosystèmes entiers, modifiant voire bouleversant des chaînes alimentaires et la biodiversité associée, ou encore une fonction écosystémique (si les pollinisateurs sont touchés, par exemple). En outre, de plus en plus d'études montrent qu'une telle approche n'est pas viable. Les insectes ciblés par le forçage génétique (par exemple, les moustiques vecteurs d'agents pathogènes) peuvent

¹⁶Oye KA, Esvelt K, Appleton E, Catteruccia F, Church G, Kuiken T, Lightfoot SB-Y, McNamara J, Smidler A, Collins JP (2014). Regulating gene drives. *Science* 345(6197): 626-628. doi: 10.1126/science.1254287

¹⁷Rodriguez E (2016). Ethical issues in genome editing using Crispr/Cas9 system. *J Clin Res Bioeth.* 7: 266. doi:10.4172/2155-9627.1000266

¹⁸ Nuffield Council on Bioethics (2016) Genome editing. An ethical review. London. <https://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>

¹⁹Jasanoff S (2015). CRISPR democracy: Gene editing and the need for inclusive deliberation. *Issues Sci Technol.* 32(1): 25-32. <http://issues.org/32-1/crispr-democracy-gene-editing-and-the-need-for-inclusive-deliberation>

notamment développer rapidement une résistance^{20,21,22}. Enfin, nous savons bien que les limites selon lesquelles le matériel génétique s'échange entre les populations et les espèces sont floues. Il est donc très probable que les forçages génétiques à l'échelle de toute une population ciblée s'étendent à des populations non ciblées. Une fois disséminés dans l'environnement, les processus de forçage génétique destinés à éradiquer une espèce indésirable sont également susceptibles de se propager à des espèces proches génétiquement. À titre d'exemple, un forçage génétique destiné à éradiquer une plante adventice pourra très bien toucher les espèces cultivées de la même famille, et les conséquences pourraient être désastreuses pour l'homme.

Les NTMG exigent des précautions

Les points évoqués plus haut traduisent clairement l'éventualité d'un danger grave et irréversible. Outre les incertitudes scientifiques qui subsistent, il faut agir de toute urgence pour empêcher la survenue d'un tel danger. C'est l'essence même du principe de précaution. Il est l'un des principes fondateurs, non seulement de législation européenne, mais également de la Convention sur la diversité biologique (CDB) et de son protocole de Carthagène sur la biosécurité. Ce protocole intègre en effet le principe de précaution dans ses dispositions fondamentales.

Rappelons que le principe de précaution n'est pas né d'une volonté d'éviter le danger, mais d'une accumulation de « leçons tardives tirées de signaux pourtant précoces ».²³ Dans le cadre des OGM, le principe de précaution nous rappelle que ces organismes sont des entités vivantes qui possèdent la capacité de se reproduire et de disséminer partout leur matériel génétique modifié.²⁴ Comme nous l'avons récemment compris, même des interventions sur le génome pouvant être qualifiées de relativement précises au niveau moléculaire peuvent entraîner des effets hors de

²⁰Zentner GE, Wade MJ (2017). The promise and peril of CRISPR gene drives: Genetic variation and inbreeding may impede the propagation of gene drives based on the CRISPR genome editing technology. *Bioessays* 39(10): 1700109. doi: 10.1002/bies.201700109

²¹Unckless RL, Clark AG, Messer PW (2017). Evolution of resistance against CRISPR/Cas9 gene drive. *Genetics* 205(2): 827-841. doi: 10.1534/genetics.116.197285

²²Callaway E (2017). Gene drives thwarted by emergence of resistant organisms. *Nature* 542(7639): 15. doi: 10.1038/542015a, <http://www.nature.com/news/gene-drives-thwarted-by-emergence-of-resistant-organisms-1.21397>

²³Il existe un rapport du même nom, recensant en deux volumes de nombreux cas d'indices précoces de danger émanant de diverses techniques et méthodes qui ont été ignorés et dont les conséquences ont été désastreuses : Agence européenne pour l'environnement, Signaux précoces et leçons tardives : le principe de précaution 1896-2000, 2001, Copenhague, http://www.eea.europa.eu/publications/environmental_issue_report_2001_22; vol.2, Science, Precaution, Innovation, 2013, Copenhague, <https://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2/download>

²⁴Steinbrecher R, Paul H (2017). New genetic engineering techniques: precaution, risk, and the need to develop prior societal technology assessment. *Environ Sci Policy Sust Dev.* 59(5): 38-47. doi: 10.1080/00139157.2017.1350011

contrôle en raison de la complexité de tout organisme vivant — qui plus est, lorsqu'il est considéré au sein de son environnement — et notre manque de compréhension. La prétendue plus grande précision de ces techniques n'est que théorique et toute relative.

Par conséquent, tous les produits issus des NTMG doivent être soumis aux réglementations les plus strictes qui encadrent les OGM, et de nouvelles réglementations propres à certaines techniques peuvent s'avérer nécessaires

Les données scientifiques exposées plus haut nous persuadent de la nécessité de réglementer tous les produits issus des NTMG au moins aussi strictement que le sont les OGM transgéniques (selon la réglementation de l'Union européenne par exemple) tout en respectant le cadre défini par le protocole de Carthagène sur la biosécurité et le Codex Alimentarius.

Même si la réglementation existante en matière d'OGM peut être grandement améliorée, ceci n'est pas l'objet de la présente déclaration.

Certaines NTMG peuvent servir à remanier considérablement un organisme, modifiant complètement voire supprimant certaines voies métaboliques. De tels produits exigent une réglementation des plus strictes. De profonds changements peuvent par exemple résulter de plusieurs modifications d'un petit nombre de paires de bases, qu'elles aient été réalisées indépendamment ou les unes à la suite des autres.

Il peut également arriver que les produits issus des NTMG ressemblent de très près à des produits transgéniques « conventionnels ». Dans un tel cas, comment les premiers pourraient-ils ne pas être réglementés, alors que les seconds le sont ? Cette anomalie réglementaire pourrait nuire à la crédibilité envers la réglementation des questions de sécurité alimentaire et environnementale aux yeux du public.

Tous les OGM et leurs produits qu'ils soient obtenus par modification génétique « conventionnelle » ou par NTMG, devraient être labélisés du grain à l'assiette afin d'offrir le choix aux agriculteurs et aux consommateurs et de permettre une traçabilité, et un suivi pour détecter d'éventuels d'effets secondaires survenus après commercialisation. Une telle traçabilité est essentielle pour pouvoir établir des liens de causalité.

Dans la mesure où les NTMG facilitent la production rapide d'un grand nombre d'OGM, de nouvelles règles et de nouveaux seuils devraient être définis pour encadrer leurs éventuelles conséquences amplifiées (en plus de la réglementation européenne, par exemple). Certaines méthodes relevant des NTMG (comme CRISPR-Cas9) permettent de miniaturiser et automatiser la production à grande échelle de formes de vie OGM, en particulier de microorganismes. Lorsqu'il s'agit d'une dissémination massive d'OGM, l'aspect quantitatif doit être pris en compte et

constitue un nouvel échelon qui nécessite un cadre réglementaire mieux adapté et plus strict.

Le séquençage de l'ADN ne doit pas être limité aux sites hors cibles anticipés

L'encadrement des organismes issus des NTMG ne doit pas se limiter au séquençage de l'ADN effectué aux sites hors cibles prédits par des programmes informatiques (par exemple), sur la base de leur similarité de séquence avec celle du site ciblé. Des études ont montré que les outils d'édition génomique entraînent des sections de l'ADN à des emplacements non anticipés, ceux-ci étant très différents du site ciblé, provoquant des substitutions, insertions et délétions de paires de bases²⁵.

De plus, des transformations directes²⁶ ainsi que la culture de tissu végétal²⁷ provoquent un grand nombre de mutations aléatoires dans la plante ainsi génétiquement modifiée²⁸. Ceci vaut également pour la transformation de plantes à l'aide de CRISPR/Cas, car celle-ci entraîne l'intégration involontaire et aléatoire dans le génome de la plante^{29,30} de l'ADN bactérien utilisé comme vecteur. Ces mutations inhérentes à la technique sont de plus exacerbées par l'utilisation croissante de protoplastes. Tout ceci doit être pris en compte. L'affirmation selon laquelle seul le produit final devrait être réglementé, et non le procédé, parce que ces nouvelles techniques sont plus précises et donc mieux contrôlées, va à l'encontre des données scientifiques exposées plus haut, et serait donc un déni scientifique.

Biohacking, bioterrorisme et utilisation à double tranchant

Les NTMG visant à modifier le génome sont plus simples et moins chères à mettre en œuvre que les techniques de modifications génétiques « conventionnelles ». Les « scientifiques du dimanche » et les biohackers peuvent désormais se procurer des kits d'édition génomique sur Internet et fabriquer leurs propres produits

²⁵Fu Y, Foden JA, Khayter C, Maeder ML, Reyon D, Joung JK, Sander JD (2013). High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol.* 31(9): 822-826. doi: 10.1038/nbt.2623

²⁶La transformation consiste à insérer de l'ADN dans une cellule vivante.

²⁷La culture de tissu végétal consiste à régénérer un tissu végétal (voire une plante entière) à partir d'une seule cellule (génétiquement modifiée). Ce procédé est indispensable pour « l'édition génomique des plantes ».

²⁸Wilson AK, Latham JR, Steinbrecher RA (2006). Transformation-induced mutations in transgenic plants. *Biotechnol Genet Eng Rev.* 23 (1): 209-237. doi: 10.1080/02648725.2006.10648085

²⁹Braatz J, Harloff HJ, Mascher M, Stein N, Himmelbach A, Jung C (2017). CRISPR-Cas9 targeted mutagenesis leads to simultaneous modification of different homoeologous gene copies in polyploid oilseed rape (*Brassica napus*). *Plant Physiol.* 174(2): 935-942. doi: 10.1104/pp.17.00426

³⁰Li WX, Wu SL, Liu YH, Jin GL, Zhao HJ, Fan LJ, Shu QY (2016) Genome-wide profiling of genetic variation in *Agrobacterium*-transformed rice plants. *J Zhejiang Univ Sci B* 17(12): 992-996. doi: 10.1631/jzus.B1600301

génétiqnement modifiés. Ceci s'est déjà produit^{31,32} et fait partie des répercussions graves liées à ces techniques. Une simple modification génétique peut transformer une bactérie inoffensive en agent pathogène ou la rendre résistante aux antibiotiques. De telles applications des techniques de modification génomique, et d'autres encore, sont tellement simples à mettre en pratique que la survenue d'une utilisation imprudente voire malveillante présente une probabilité alarmante.

Des scientifiques universitaires et gouvernementaux ont souligné^{33,34} que si les techniques d'édition génomiques ne sont pas strictement réglementées, la menace d'un danger involontaire voire de bioterrorisme s'amplifiera de manière exponentielle.

Une réglementation centrée sur le produit et sur le procédé doit être mise en place

Étant donné que les NTMG :

- font appel à des techniques de modification artificielle de l'ADN ou de l'ARN en laboratoire³⁵ ;
- par nature, ne font pas intervenir d'hybridation croisée spontanée ;
- produisent des altérations volontaires de fonction ou d'activité d'une ou plusieurs séquences d'ADN ou d'ARN et que celles-ci deviennent transmissibles³⁶ ;
- provoquent des effets hors cibles fortuits et/ou imprévisibles ;
- sont parfois simples et peu chères à mettre en œuvre ;

la réglementation encadrant de tels produits doit être centrée sur le procédé aussi bien que sur le produit, comme c'est le cas avec la réglementation européenne sur les OGM. L'affirmation selon laquelle, de par leur précision, les nouvelles techniques de modification génétique n'entraînent que des effets volontaires et anticipés dans

³¹Regalado A (2016). Top U.S. Intelligence Official calls gene editing a WMD threat. MIT Technol Rev. 29 février. <https://www.technologyreview.com/s/600774/top-us-intelligence-official-calls-gene-editing-a-wmd-threat>

³²Marcus AD (2017). DIY gene editing: Fast, cheap—and worrisome. The Wall Street Journal. 26 février 2017. <https://www.wsj.com/articles/diy-gene-editing-fast-cheapand-worrisome-1488164820>

³³Mullin E (2016). Obama advisers urge action against CRISPR bioterror threat. MIT Technology Review. 17 novembre 2016. <https://www.technologyreview.com/s/602934/obama-advisers-urge-action-against-crispr-bioterror-threat>

³⁴Yuhua A, Kelkar K (2016). 'Rogue scientists' could exploit gene editing technology, experts warn. The Guardian. 12 février 2016. <https://www.theguardian.com/science/2016/feb/12/rogue-scientists-could-exploit-gene-editing-technology-experts-warn>

³⁵Cette caractéristique correspond à la définition de « biotechnologie moderne » utilisée par le Codex Alimentarius, étant donné que de telles procédures emploient des « techniques à base d'acide nucléique *in vitro* ».

³⁶Exception : dans le cas de la trans-greffe, la modification génétique peut ne pas être transmissible.

les nouveaux produits végétaux fabriqués, et aucun effet inattendu, est totalement fallacieuse.

Contrairement à une réglementation centrée sur le produit uniquement, une réglementation centrée sur le procédé permettrait de mettre en lumière les mécanismes à l'origine des effets hors cible et involontaires. Ainsi, toute tentative qui viserait à considérer une telle réglementation superflue ou excessive serait malhonnête et ferait peser sur la santé publique, l'environnement et le commerce un risque inacceptable. En refusant de se soumettre à une évaluation conforme au Codex Alimentarius, les produits européens seraient ainsi mis en péril sur le marché international. En effet, les pays exigeant une évaluation de sécurité complète pour ces techniques pourraient bloquer les importations provenant de pays non soumis à de telles évaluations.

Conclusion

Pour terminer, d'un point de vue strictement scientifique et technique, il ne fait aucun doute que les NTMG relèvent de la modification génétique et, par conséquent, qu'elles aboutissent à la production d'OGM. Appliqué à l'agriculture, la conservation ou la gestion écologique, ce genre de technique augmente les risques prévisibles, mais également ceux engendrés involontairement. C'est pourquoi, dans de tels contextes, les produits issus des NTMG (virus, microorganismes, plantes et animaux) doivent être soumis à une réglementation au moins aussi stricte que celle qui encadre les méthodes de transgénèse produisant les OGM réglementés et actuellement commercialisés. Ce faisant, la réglementation des NTMG dans le domaine, entre autres, de l'agriculture, serait alignée avec leur utilisation dans la recherche médicale, où elles sont considérées comme des modifications génétiques incontestables. De plus, une telle réglementation serait en accord avec le principe de précaution appliqué dans l'Union européenne. Contrairement aux affirmations répétées selon lesquelles il nuirait aux intérêts commerciaux, le principe de précaution n'exige pas une preuve de sécurité déraisonnable avant toute approbation réglementaire. Il exige plutôt des études scientifiques indépendantes et soutenues concernant la nocivité éventuelle de tels produits, avec la nécessité d'interdire même lorsque la preuve scientifique de nocivité est partielle, dès lors que les données scientifiques recueillies suffisent à présumer que les procédés mis en œuvre exposent à un risque potentiel. Premièrement, il est donc nécessaire que ces procédés soient eux-mêmes soumis à une évaluation réglementaire, et non pas seulement les produits qui en dérivent. Deuxièmement, lorsque les éléments de preuve sont suffisants, comme exposé plus haut, pour supposer que de tels procédés ne permettent pas de contrôler leurs conséquences involontaires, imprévues, et donc potentiellement dangereuses, la nécessité d'une évaluation du risque minutieuse, scientifique et indépendante, ne fait aucun doute.

À l'origine, ce document était signé par 60 scientifiques et experts.
À présent, il est ouvert à d'autres signatures ; les scientifiques titulaires d'un doctorat et les médecins (titulaires ou non d'un doctorat) qui partagent le point de vue exposé sont invités à signer la présente déclaration à l'adresse suivante : www.ensser.org.