

Critères d'évaluation des risques associés aux plantes produites par mutagenèse ciblée, cisgénèse et intragénèse

En octobre 2022, l'EFSA a publié une déclaration sur les critères d'évaluation des risques liés aux plantes produites par mutagenèse ciblée, cisgénèse et intragénèse, ainsi [que des FAQ connexes](#). À la suite de cette publication, l'EFSA a reçu des demandes d'informations et de clarifications supplémentaires concernant l'évaluation des risques liés aux nouvelles techniques génomiques (NTG). Afin de rendre nos réponses accessibles à toute personne intéressée par ce sujet, nous avons rassemblé et publié les FAQ additionnelles qui suivent.

L'EFSA évaluera-t-elle la vitesse ou la rapidité de développement de ces plantes ?

Non. L'évaluation des risques effectuée par l'EFSA se concentre sur les propriétés des plantes génétiquement modifiées et sur la manière dont elles ont été générées. Le temps nécessaire pour générer une plante génétiquement modifiée n'a pas d'incidence sur ses propriétés et ne constitue pas en soi un danger. L'EFSA ne prend donc pas en compte la durée de développement dans son évaluation des risques.

Que signifie le « réservoir génétique du sélectionneur » dans le contexte de l'évaluation des risques liés aux NTG ?

La définition des termes « réservoir génétique du sélectionneur » est fournie dans l'avis scientifique de l'EFSA sur la cisgénèse et l'intragenèse (EFSA, GMO Panel, 2012). La même définition est maintenue dans la déclaration de l'EFSA relative aux « critères d'évaluation des risques liés aux plantes produites par mutagenèse ciblée, cisgénèse et intragénèse » (EFSA GMO, 2022a). Le concept de réservoir génétique du sélectionneur distingue les plantes transgéniques des plantes qui peuvent être obtenues par des méthodes de reproduction/sélection conventionnelles. Ce concept est un critère utilisé, parmi d'autres, pour déterminer la pertinence des différentes questions d'évaluation dans le cadre de l'évaluation des risques.

Qu'entend-on exactement par « zone de sécurité génomique » ?

Les zones de sécurité génomique sont des régions du génome qui peuvent garantir l'expression d'une séquence d'ADN insérée sans perturber aucun gène végétal (endogène), qui permettent une expression prévisible/stable et qui évitent la génération de cadres ouverts de lecture fonctionnels dangereux au niveau des sites de jonction de l'insertion.

Les insertions ciblées dans ces zones se caractérisent par un potentiel d'effets non intentionnels considérablement réduit par rapport aux insertions aléatoires ou à la sélection conventionnelle (EFSA GMO Panel, 2022a).

Dans la déclaration de l'EFSA de 2022, cette considération est intégrée au critère 3, qui établit une distinction entre l'intégration aléatoire et le ciblage dans une zone de sécurité (par le biais d'approches telles que les nucléases ciblées (SDN)-3 abordées dans EFSA, GMO Panel [2012b](#)).

L'EFSA peut-elle fournir des éclaircissements supplémentaires sur l'évaluation de l'historique d'utilisation sûre et de la familiarité avec l'environnement ?

[Les FAQ](#) publiées par l'EFSA en octobre 2022 expliquent ce que l'on entend par « antécédents ou historique d'utilisation » et comment ils peuvent être évalués. Pour clarifier davantage, l'historique d'utilisation sûre (HoSU) est un critère proposé pour une évaluation proportionnée des risques des plantes obtenues par cisgénèse, intragénèse et mutagenèse ciblée, étant donné que la séquence d'ADN nouvellement modifiée et le caractère associé peuvent déjà être

Communiqué de presse

Critères d'évaluation des risques associés aux plantes produites par mutagenèse ciblée, cisgénèse et intragénèse

présents dans la nature (EFSA, GMO Panel, 2022). La démonstration d'une utilisation sûre repose sur des preuves que certaines ou toutes les parties d'une plante ont déjà été consommées par le passé (alimentation humaine et/ou animale et produits dérivés) pendant une longue période sans qu'aucun effet nocif pour le consommateur n'ait été mis en évidence, et que l'exposition résultant d'une nouvelle utilisation se situera dans une fourchette correspondant à celle de l'utilisation historique. Ce concept est déjà utilisé pour l'évaluation des OGM obtenus à l'aide de techniques mises au point avant 2001. Une approche similaire, appelée familiarité environnementale, est utilisée pour évaluer les risques pour l'environnement.

Si les antécédents d'utilisation sûre de la séquence d'ADN nouvellement modifiée et du caractère associé ne peuvent être suffisamment démontrés, il est proposé au critère 6 d'évaluer sa structure et sa fonction. Comme le précise la déclaration 2022 de l'EFSA sur les « critères d'évaluation des risques liés aux plantes produites par mutagenèse ciblée, cisgénèse et intragénèse », une définition opérationnelle du concept d'utilisation sûre devrait être proposée dans un avenir proche afin d'étayer l'évaluation des risques dans le cadre de cette déclaration et dans d'autres domaines où ce concept est utilisé.

L'EFSA a-t-elle été invitée à évaluer les effets involontaires causés par les NTG dans ses avis scientifiques récents ?

L'évaluation des effets non intentionnels des plantes génétiquement modifiées fait partie intégrante du processus d'évaluation des risques prévu par la directive CE 2001/18, le règlement CE 1829/2003, le règlement CE 503/2013 et les documents d'orientation de l'EFSA qui s'y rapportent. Dans les récents avis de l'EFSA sur les NTG, le groupe scientifique GMO s'est penché sur le mandat spécifique que lui avait confié la Commission européenne afin d'identifier les dangers et les risques potentiels que pourraient présenter pour l'homme, les animaux et l'environnement les plantes obtenues par mutagenèse ciblée (groupe GMO de l'EFSA, [2020](#)), par des approches cisgéniques et intragéniques (groupe GMO de l'EFSA, [2022a](#)) ou par des approches fondées sur la biologie synthétique (groupe GMO de l'EFSA, [2021](#)). Ces dangers et risques comprennent notamment l'éventualité d'effets involontaires causés par la modification génétique, y compris des changements génétiques non intentionnels et des effets involontaires sur la santé humaine et animale ou sur l'environnement. Les effets non intentionnels potentiellement causés par l'utilisation des NTG faisaient donc partie du mandat et ont été pris en compte par l'EFSA.

Comment l'EFSA a-t-elle évalué les effets non intentionnels causés par les NTG dans ses récents avis ?

Dans le cadre des données et de la méthodologie utilisées pour élaborer ces résultats, les experts du groupe GMO ont analysé toute la littérature scientifique pertinente. La littérature scientifique analysée par l'EFSA dans son avis sur les nucléases site-spécifique (SDN) comptait plus de 150 articles (EFSA GMO Panel, [2020](#)). En ce qui concerne la biologie synthétique, les experts ont procédé à une analyse documentaire indépendante et à un exercice d'analyse prospective comprenant des études de cas sur l'édition du génome (EFSA GMO Panel, [2021](#)). Pour l'avis de 2022 sur la cisgénèse et l'intragénèse, qui incluait également l'utilisation des technologies SDN, l'EFSA a étudié 650 publications. En outre, nos scientifiques ont effectué une recherche sur les brevets, en appliquant les critères énoncés dans un protocole spécifique. Ces informations sont accessibles au public dans deux annexes détaillées publiées par l'EFSA en même temps que l'avis scientifique (EFSA GMO Panel, 2022b).

Comment la documentation proposée par les répondants aux consultations publiques a-t-elle été prise en compte dans les travaux de l'EFSA et plus particulièrement dans l'élaboration de la déclaration de l'EFSA (qui n'a pas fait l'objet d'une consultation publique) ?

Communiqué de presse

Critères d'évaluation des risques associés aux plantes produites par mutagenèse ciblée, cisgénèse et intragénèse

La déclaration de l'EFSA de 2022 se fonde sur les avis scientifiques antérieurs de l'EFSA. Tous ces avis de l'EFSA ont fait l'objet de consultations publiques. Le groupe scientifique de l'EFSA sur les OGM a analysé les commentaires et évalué la documentation mentionnée dans les commentaires du public. Des réponses ont été apportées à chaque commentaire dans les rapports couvrant chaque consultation. Le groupe scientifique sur les OGM tient toujours compte de chaque commentaire et de chaque document reçu dans le cadre de la consultation publique et il modifie le projet d'avis scientifique en conséquence s'il le juge nécessaire. Si aucune preuve nouvelle n'est rapportée qui ait un impact sur les conclusions du groupe scientifique en relation avec les termes de référence de chaque évaluation, les citations proposées ne sont pas incluses dans la liste de référence de l'avis.

Une déclaration de l'EFSA est préparée en tant que conseil ou déclaration factuelle pour être examinée par la Commission européenne et, en raison de sa nature (à savoir qu'elle est basée sur des avis antérieurs), il n'y a pas eu de consultation publique. Toutefois, la déclaration a été discutée publiquement lors d'un [webinaire](#) spécial au cours duquel différentes parties prenantes ont fait part de leurs commentaires ainsi qu'à l'occasion de la [14e réunion](#) du Réseau sur l'évaluation des risques liés aux OGM.

Les critères d'évaluation de l'EFSA prennent-ils en compte la possibilité de multiplexage avec les NTG ?

La modification simultanée de plusieurs sites génomiques peut être réalisée non seulement par les NTG, mais aussi par des approches de sélection transgéniques ou conventionnelles (par exemple, l'empilement de gènes). L'évaluation des risques liés à des plantes présentant des traits complexes obtenus par multiplexage est abordée dans la déclaration de l'EFSA de 2022 sur les « critères d'évaluation des risques liés aux plantes produites par mutagenèse ciblée, cisgénèse et intragénèse » et dans les avis sur la biologie synthétique (groupe GMO de l'EFSA, 2021 ; 2022a). Aucun nouveau danger n'a été identifié pour les plantes obtenues par des approches de multiplexage par rapport à la transgénèse ou la sélection conventionnelle. Le groupe scientifique GMO a toutefois mis en évidence certains défis que l'évaluation des risques pourrait soulever lors de l'évaluation de ces produits selon les méthodologies actuelles.

Les modifications NTG sont-elles également possibles dans des zones génomiques qui ne sont pas accessibles par le biais de la sélection conventionnelle ?

Une étude récente a démontré que les mutations génétiques ne se produisent pas au hasard et qu'il existe des zones génomiques qui semblent moins susceptibles d'accumuler des mutations que d'autres (Monroe J.G. et al., 2022). Cependant, les données actuellement disponibles n'indiquent pas l'existence de zones génomiques dans lesquelles des mutations ne pourraient pas se produire du tout. Certaines zones présentent plutôt une réduction de la fréquence des mutations par rapport à d'autres (Monroe J.G. et al., 2022). Par conséquent, la sélection conventionnelle (y compris la mutagenèse aléatoire) peut toujours permettre d'obtenir le même résultat que les NTG, même si la création et la sélection d'une modification génétique spécifique peut nécessiter plus d'efforts et de temps.

Est-il donc exact de dire que la modification du génome par les NTG va au-delà de ce qui se fait dans le cadre de la sélection conventionnelle ?

Non. L'affirmation selon laquelle, en raison du multiplexage et de l'accessibilité du génome, les modifications génétiques réalisables par les NTG vont au-delà de ce qui est possible avec la sélection conventionnelle n'est pas correcte. Comme indiqué dans la réponse à la question précédente, le multiplexage peut également être réalisé par sélection conventionnelle (par exemple, par empilement de gènes) et sélection conventionnelle (y compris la mutagenèse aléatoire) et peut permettre d'obtenir le même résultat que les NTG, bien que ces méthodes

puissent nécessiter plus d'efforts et de temps pour générer et sélectionner une modification génétique spécifique.

Références :

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 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 2020;18(11):6299, 14 p. <https://doi.org/10.2903/j.EFSA.2020.6299>

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2012a. Scientific opinion addressing the safety assessment of plants developed through cisgenesis and intragenesis. EFSA Journal 2012;10(2):2561, 33 pp. <https://doi.org/10.2903/j.EFSA.2012.2561>

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2012b. Scientific opinion addressing the safety assessment of plants developed using Zinc Finger Nuclease 3 and other Site-Directed Nucleases with similar function. EFSA Journal 2012;10(10):2943. 31 pp. <https://doi.org/10.2903/j.EFSA.2012.2943>

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2021. Scientific Opinion on the 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 2021;19(2):6301, 21 pp. <https://doi.org/10.2903/j.EFSA.2021.6301>

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2022a. Updated scientific opinion on plants developed through cisgenesis and intragenesis. EFSA Journal 2022;20(10):7621. <https://doi.org/10.2903/j.EFSA.2022.7621>

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2022b. Statement on criteria for risk assessment of plants produced by targeted mutagenesis, cisgenesis and intragenesis. EFSA Journal 2022;20(10):7618, 12 pp. <https://doi.org/10.2903/j.EFSA.2022.7618>

Monroe, J.G., Srikant, T., Carbonell-Bejerano, P. et al. 2022. Mutation bias reflects natural selection in *Arabidopsis thaliana*. Nature 602, 101–105. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04269-6>