

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 31 janvier 2025

AVIS

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

relatif au projet de décret relatif à la modification de la liste des techniques d'obtention d'organismes génétiquement modifiés ayant fait l'objet d'une utilisation traditionnelle et dont la sécurité pour la santé publique ou l'environnement est avérée depuis longtemps

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 la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.

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 21 novembre 2024 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) pour : « rendre un avis sur le projet de décret relatif à la modification de la liste des techniques d'obtention d'organismes génétiquement modifiés ayant fait l'objet d'une utilisation traditionnelle et dont la sécurité pour la santé publique ou l'environnement est avérée depuis longtemps, en application de l'article L. 531-2 du code de l'environnement. »

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Conformément à l'article L. 531-2 du Code de l'environnement, la liste des techniques, citées dans l'article D. 531-2, permettant d'obtenir des organismes génétiquement modifiés (OGM), ayant « fait l'objet d'une utilisation traditionnelle sans inconvénient avéré pour la santé publique ou l'environnement », et dont les produits ne sont donc pas soumis aux dispositions prévues par les articles L. 125-3, L. 515-13 et L. 531-1 à L. 537-1 du Code de l'environnement, est fixée par décret après avis de l'Anses.

Suite à un recours engagé en 2015 par la Confédération paysanne et d'autres organisations portant sur les variétés rendues tolérantes aux herbicides, notamment celles obtenues au moyen de techniques de mutagenèse, le Conseil d'État (CE) a interrogé à deux reprises la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) sur les techniques permettant d'obtenir des OGM entrant dans le champ d'application de la directive n° 2001/18/CE¹. Les conclusions de la CJUE sont exposées dans deux arrêts, rendus les 25 juillet 2018² et 7 février 2023³.

Afin de mettre en œuvre les décisions du CE du 7 février 2020⁴ et du 23 octobre 2024⁵, prenant en compte ces deux arrêts, un projet de décret a été élaboré par les autorités françaises.

Dans ce contexte, la DGAI et la DGPR ont donc saisi l'Anses pour avis sur le projet de décret relatif à la modification de l'article D.531-2 du Code de l'environnement.

Le CE précise, au considérant 5. de sa décision du 23 octobre 2024, qu' « *il appartient au Premier ministre d'adopter un projet de décret modifiant l'article D. 531-2 du code de l'environnement, qui fixe la liste des techniques permettant l'obtention d'organismes génétiquement modifiés qui, en application de l'article L. 531-2 du même code, ne sont pas soumis aux dispositions du titre III du livre V de ce code, afin d'ajouter, au premier alinéa, après les mots « comme donnant lieu à une modification génétique », les mots « ou qui ont fait l'objet d'une utilisation traditionnelle et dont la sécurité pour la santé publique ou l'environnement est avérée depuis longtemps », et au a) du 2°, après le mot « mutagenèse », le mot « aléatoire » ».*

Le CE précise que le décret devra être adopté dans un délai de quatre mois à compter de sa décision, après avis de l'Anses.

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 (Janvier 2024) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Biotechnologies » réuni le 21 janvier 2025, sur la base de l'analyse d'un rapporteur, présentée au CES le 13 décembre 2024. Elle a été conduite en se fondant sur les arrêts de la Cour de justice de l'Union européenne du 25 juillet 2018 et du 7 février 2023, sur les décisions du Conseil d'État du 7 février 2020 et du 23 octobre 2024, sur le projet de décret communiqué par la DGAI et la DGPR, uniquement sur les aspects scientifiques, ainsi que sur les éléments

¹ Directive 2001/18/CR 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.

² <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=204387>

³ <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=270253>

⁴ <https://www.conseil-etat.fr/fr/arianeweb/CE/decision/2020-02-07/388649>

⁵ <https://www.conseil-etat.fr/fr/arianeweb/CE/decision/2024-10-23/451264>

complémentaires jugés nécessaires par les experts du CES. L'analyse et les conclusions du CES ont été adoptées le 21 janvier 2025.

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/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Techniques de mutagenèse

Une mutation génétique est une modification héritable de l'information génétique portée par les acides nucléiques des organismes vivants. Une mutation résulte d'un changement dans la séquence des nucléotides (ou paires de bases azotées) dont sont constitués les acides nucléiques et dont l'ordre code l'information génétique. Leur fréquence d'apparition naturelle est de l'ordre de 1 sur 100 millions de paires de base à chaque génération (Huang et al., 2016 ; Krasovec et al., 2019 ; Ossowski et al., 2010 ; Rahbari et al., 2016). Elles sont spontanément induites par différents facteurs, notamment des erreurs de copie et de réparation de l'ADN lors de la division cellulaire, des irradiations naturelles, des stress chimiques, physiques, ou biotiques, l'insertion et la transposition d'éléments mobiles (Cui et al., 2017 ; Lucht et al., 2002), les réarrangements chromosomiques.

Il est possible d'augmenter la fréquence d'apparition de ces mutations, d'un facteur 1000 à 10 000, en appliquant transitoirement différents agents mutagènes, chimiques (par exemple un agent désaminant) ou physique (par exemple le rayonnement ultraviolet), *in vivo* sur des organismes entiers ou des graines par exemple, ou *in vitro* sur des tissus ou des cellules isolées. Comme la mutagenèse spontanée, ces techniques de mutagenèse induisent des altérations dont on ne peut prédire ni la localisation dans le génome ni l'effet sur l'organisme porteur. Dans le cadre d'une sélection variétale, il est donc nécessaire de trier et de choisir, parmi cette nouvelle diversité génétique créée, la ou les mutations qui confèrent à l'organisme la ou les caractéristiques recherchées.

Depuis les années 2000, de nouveaux outils de mutagenèse ont été développés : les nucléases à site de coupure spécifique (*site directed nucleases*, ou SDN). Il s'agit notamment des nucléases à doigt de zinc (*zinc finger nuclease*, ZFN), des méganucléases, des nucléases effectrices de type activateur de transcription (*transcription activator-like effector nuclease*, TALEN) et des systèmes CRISPR-Cas (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR-associated protein*). À la différence de la mutagenèse spontanée ou induite, ces nouvelles techniques permettent d'obtenir différents types de mutations induisant une modification ciblée, c'est-à-dire dans des zones choisies du génome. Ces techniques permettent donc une mutagenèse dite « dirigée ».

Trois types de modifications par SDN sont décrits (**Figure 1**). 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 plusieurs gènes (on parle alors de mécanisme SDN-2, la matrice n'est pas intégrée dans le

génomique), soit l'intégration de cette séquence dans le génome (on parle alors de mécanisme SDN-3). Les mécanismes SDN-1 et SDN-2 s'apparentent à de la mutagenèse. Le mécanisme SDN-3 s'apparente à de la cisgénèse ou de la transgénèse.

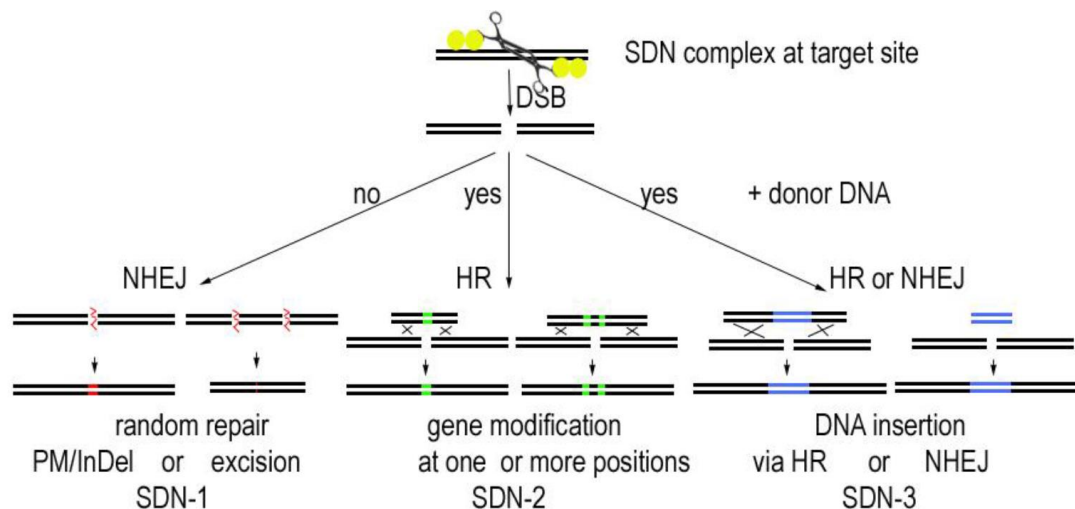


Figure 1. Représentation schématique des mécanismes SDN-1, SDN-2 et SDN-3 (issu de EFSA GMO Panel, 2012). *PM*: *point mutation* (mutation ponctuelle), *InDel*: *insertions/deletions* (insertions/délétions).

Une description détaillée des techniques de mutagenèse dirigée est disponible dans l'avis de l'Anses 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 (Anses, 2024).

S'agissant des techniques permettant d'obtenir des organismes génétiquement modifiés (OGM), le CES « Biotechnologies » rappelle que les questions relatives aux risques pour la santé ou l'environnement sont principalement liés au produit obtenu et non uniquement à sa technique d'obtention. Cependant, dans la mesure où le décret analysé dans le cadre de cette saisine s'inscrit dans le respect de la directive n°2001/18/CE, qui effectue une distinction en fonction de la technique d'obtention et non du produit obtenu, le présent avis se limitera au commentaire des modifications proposées par le décret.

3.2. Analyses des arrêts de la CJUE des 25 juillet 2018 et 7 février 2023

À deux reprises, la CJUE a été saisie par le CE dans le cadre de questions préjudicielles, visant à éclaircir le périmètre de la directive n°2001/18/CE. Les deux arrêts rendus successivement par la CJUE ayant eu directement un effet en France, au niveau du Code de l'environnement, sur la liste des techniques d'obtention d'organismes génétiquement modifiés ayant fait l'objet d'une utilisation traditionnelle et dont la sécurité pour la santé publique ou l'environnement est avérée depuis longtemps, et ayant motivé les décisions du CE, le CES « Biotechnologies » a choisi de les analyser en premier lieu.

3.2.1. Analyse de l'arrêt de la CJUE du 25 juillet 2018

Faisant suite au silence gardé par le Premier ministre, valant rejet de leur demande d'abrogation de l'article D531-2 (qui fixe la liste des techniques d'obtention d'organismes génétiquement modifiés ayant fait l'objet d'une utilisation traditionnelle sans inconvénient avéré pour la santé publique ou l'environnement), la Confédération paysanne et huit associations ont déposé le 12 mars 2015, auprès du CE, une requête visant notamment à annuler cette décision implicite de rejet.

Dans une première décision, rendue le 3 octobre 2016, le CE décide de surseoir à statuer, et de renvoyer une série de questions préjudicielles à la CJUE, dont celle du champ d'application des articles 2^o et 3^o de la directive n°2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001, vis-à-vis des différentes techniques de mutagenèse. Dans cette même décision, le CE note cependant déjà que « *la mutagenèse conventionnelle ou aléatoire, qui est visée par l'annexe I B de la directive du 12 mars 2001 et qui est exemptée du respect des obligations prévues par celle-ci, consiste en revanche à susciter des mutations aléatoires dans une séquence d'ADN par l'action d'agents mutagènes chimiques ou physiques (rayonnements ionisants) [...] in vivo sur des plantes entières ou parties de plantes* » et que « *postérieurement à l'adoption de la directive du 12 mars 2001, de nouvelles méthodes de modification génétique ont été développées* », dont d'abord des techniques de « *mutagenèse aléatoire in vitro* » puis, secondairement, « *de nouvelles techniques, dites de mutagenèse dirigée ou d'édition du génome* ».

Les réponses aux questions préjudicielles posées par le CE ont été apportées par la CJUE dans un premier arrêt rendu le 25 juillet 2018.

La CJUE indique d'une part que « *le législateur de l'Union européenne n'a pas inclus la mutagenèse dans la liste exhaustive des techniques n'entraînant pas de modification génétique* », et en conclut que « *l'article 2, point 2, de la directive 2001/18 doit être interprété en ce sens que les organismes obtenus au moyen de techniques/méthodes de mutagenèse constituent des OGM au sens de cette disposition* ».

La CJUE indique d'autre part, en s'appuyant en particulier sur le considérant 17^o de la directive n°2001/18/CE, que « *l'article 3, paragraphe 1, de la directive 2001/18, lu conjointement avec l'annexe I B, point 1, de celle-ci, ne saurait être interprété comme excluant du champ d'application de cette directive des organismes obtenus au moyen de techniques/méthodes nouvelles de mutagenèse qui sont apparues ou se sont principalement développées depuis l'adoption de ladite directive* ». La CJUE conclut que « *ne sont exclus du champ d'application de [la directive 2001/18] 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* ».

Le CES « Biotechnologies » retient, dans son analyse, que doit donc être considéré comme un OGM tout organisme obtenu à partir d'une technique de mutagenèse, qu'elle soit aléatoire ou dirigée, réalisée *in vivo* ou *in vitro*.

Le CES « Biotechnologies » retient, dans son analyse, que les organismes obtenus par mutagenèse dirigée ne sont pas exemptés des exigences prévues par la directive n°2001/18/CE.

⁶ Article relatif, notamment, à la définition d'un OGM et aux techniques donnant lieu ou non à des OGM.

⁷ Article relatif notamment aux techniques donnant lieu à des OGM mais dont les produits sont exemptés des exigences prévues par la directive n°2001/18/CE.

⁸ « *La présente directive ne devrait pas s'appliquer aux organismes obtenus au moyen de certaines techniques de modification génétique qui ont été traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps.* »

3.2.2. Analyse de l'arrêt de la CJUE du 7 février 2023

À la lumière de l'arrêt de la CJUE du 25 juillet 2018, le CE a rendu le 7 février 2020 une décision sur la requête précédemment mentionnée. Le CE, s'appuyant sur la mention par la CJUE de « *techniques/méthodes nouvelles de mutagenèse qui sont apparues ou se sont principalement développées depuis l'adoption de [la directive 2001/18]* », indique « *que tant les techniques ou méthodes dites dirigées ou d'édition du génome que les techniques de mutagenèse aléatoire in vitro [...] sont apparues postérieurement à la date d'adoption de la directive 2001/18/CE ou se sont principalement développées depuis cette date* ». Le CE conclut « *que ces techniques ou méthodes doivent être regardées comme étant soumises aux obligations imposées aux organismes génétiquement modifiés par cette directive* », et enjoint le Gouvernement de « *modifier le a) du 2° de l'article D. 531-2 du code de l'environnement, en fixant [...] la liste limitative des techniques ou méthodes de mutagenèse traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps* ».

Un projet de décret a ainsi été élaboré par le Gouvernement français, incluant dans la liste limitative des techniques la mutagenèse aléatoire, à l'exception de la mutagenèse aléatoire *in vitro*. Un avis circonstancié a été émis par la Commission européenne sur le projet de décret, indiquant en particulier l'absence de justification d'une distinction entre mutagenèse aléatoire *in vivo* et *in vitro*. Le projet de décret n'ayant pas été adopté dans le délai fixé par le CE, une nouvelle requête a été déposée le 12 octobre 2020 auprès du CE par la Confédération paysanne et les huit associations à l'origine de la requête initiale, demandant l'exécution de la décision du 7 février 2020. Dans une nouvelle décision, datée du 8 novembre 2021, et du fait notamment de l'avis circonstancié émis par la Commission européenne, le CE sursoit partiellement à statuer et renvoie à la CJUE deux nouvelles questions préjudicielles, dont la première vise notamment à définir les éléments à considérer « *pour distinguer parmi les techniques/méthodes de mutagenèse les techniques/méthodes qui ont été traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps* ».

Les réponses aux nouvelles questions préjudicielles posées par le CE ont été apportées par la CJUE dans un second arrêt rendu le 7 février 2023.

Concernant le cas spécifique de la mutagenèse *in vitro*, la CJUE indique que « *le législateur de l'Union n'a pas estimé que les modifications génétiques inhérentes aux cultures in vitro [...] justifiaient que les organismes touchés par de telles modifications constituaient nécessairement des OGM soumis aux procédures d'évaluation des risques [...] de la directive 2001/18* » et conclut que « *les effets inhérents aux cultures in vitro ne justifient pas, en tant que tels, que soient exclus de cette exemption les organismes obtenus par l'application in vitro d'une technique/méthode de mutagenèse qui a été traditionnellement utilisée pour diverses applications in vivo et dont la sécurité est avérée depuis longtemps au regard de ces applications* ».

Le CES « Biotechnologies » retient, dans son analyse, que les organismes obtenus par mutagenèse aléatoire, que celle-ci soit réalisée *in vivo* ou *in vitro*, sont exemptés des exigences prévues par la directive n°2001/18/CE.

3.2.3. Synthèse des analyses des arrêts de la CJUE des 25 juillet 2018 et 7 février 2023

Le CES « Biotechnologies » de l'Anses retient les principaux points suivants des deux arrêts de la CJUE dans son analyse du projet de décret :

- doit être considéré comme un OGM tout organisme obtenu à partir d'une technique de mutagenèse, qu'elle soit aléatoire ou dirigée, réalisée *in vivo* ou *in vitro* (arrêt du 25 juillet 2018) ;
- sont exemptés des exigences prévues par la directive n°2001/18/CE les organismes obtenus par mutagenèse aléatoire, que celle-ci soit réalisée *in vivo* ou *in vitro* (arrêt du 7 février 2023) ;
- ne sont pas exemptés des exigences prévues par la directive n°2001/18/CE les organismes obtenus par mutagenèse dirigée (arrêt du 25 juillet 2018).

3.3. Analyse des décisions du CE du 7 février 2020 et du 23 octobre 2024

Suite au premier arrêt de la CJUE (25 juillet 2018), le CE a « *enjoint au Premier ministre de modifier le a) du 2° de l'article D. 531-2 du code de l'environnement, en fixant par décret [...] la liste limitative des techniques ou méthodes de mutagenèse traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps* » par un arrêt du 7 février 2020.

Cette décision est précisée, conformément à l'arrêt rendu par la CJUE le 7 février 2023, dans la décision du CE du 23 octobre 2024 qui dispose qu' « *il appartient au Premier ministre d'adopter un projet de décret modifiant l'article D. 531-2 du code de l'environnement, qui fixe la liste des techniques permettant l'obtention d'organismes génétiquement modifiés qui, en application de l'article L. 531-2 du même code, ne sont pas soumis aux dispositions du titre III du livre V de ce code, afin d'ajouter, au premier alinéa, après les mots « comme donnant lieu à une modification génétique », les mots « ou qui ont fait l'objet d'une utilisation traditionnelle et dont la sécurité pour la santé publique ou l'environnement est avérée depuis longtemps », et au a) du 2°, après le mot « mutagenèse », le mot « aléatoire »* ».

Le CES « Biotechnologies » note que les modifications indiquées dans la décision du CE du 23 octobre 2024 ont été intégralement reprises pour la rédaction du projet de décret modifiant l'article D. 531-2 du Code de l'environnement. Le projet de décret est présenté et analysé ci-après.

3.4. Analyse du projet de décret modifiant l'article D. 531-2 du Code de l'environnement

Le projet de décret soumis à l'examen du CES « Biotechnologies » est disponible en **Annexe 2**. Pour une lecture facilitée, l'article D. 531-2 du Code de l'environnement tel que modifié si le projet de décret venait à être adopté en l'état est présenté en **Annexe 3**.

Le projet de décret vise à apporter deux modifications à l'article D. 531-2 du Code de l'environnement, précisées dans la décision du CE du 23 octobre 2024 :

- (i) l'ajout des termes « *ou qui ont fait l'objet d'une utilisation traditionnelle et dont la sécurité pour la santé publique ou l'environnement est avérée depuis longtemps* » à la nature des techniques énumérées dans l'article ;
- (ii) la précision que les techniques de mutagenèse concernées par cette liste sont uniquement les techniques de mutagenèse aléatoire.

Sur le point (i), le CES « Biotechnologies » de l'Anses note que la modification proposée est de nature à prendre en compte le fait que certaines des techniques mentionnées dans le décret, et notamment la mutagenèse, donnent bien lieu à l'obtention d'OGM, conformément à ce qui doit être retenu de l'arrêt de la CJUE du 25 juillet 2018.

Le CES souligne cependant le manque de précision concernant l'utilisation de certains termes, pouvant donner lieu à différentes interprétations :

- « utilisation traditionnelle » n'est pas défini au niveau réglementaire, ou encadré par des critères permettant une évaluation objective ;
- « longtemps » ne permet pas de définir une limite temporelle précise, notamment dans un contexte d'évolution rapide de ces techniques sur les dernières décennies.

Par ailleurs, le CES considère que la formulation « dont la sécurité [...] est avérée » ne peut être démontrée scientifiquement, dans la mesure où l'absence d'observation d'un effet négatif n'équivaut pas à l'absence de risque.

Pour le point (i), le CES propose l'ajout des termes « sans qu'un effet négatif notable pour la santé ou l'environnement lié à leur utilisation n'ait été mis en évidence à ce jour » à la nature des techniques énumérées dans l'article D. 531-2 du Code de l'environnement.

Sur le point (ii), le CES « Biotechnologies » de l'Anses note que ce dernier est bien de nature à exclure des exigences prévues par les articles L. 125-3, L. 515-13 et L. 531-1 à L. 537-1 du Code de l'environnement, les OGM issus de mutagenèse aléatoire, qu'elle soit réalisée *in vivo* ou *in vitro*, conformément à ce qui doit être retenu de l'arrêt de la CJUE du 7 février 2023. La formulation proposée n'exclut pas les OGM obtenus à l'aide d'une technique de mutagenèse dirigée, conformément à ce qui doit être retenu de l'arrêt de la CJUE du 25 juillet 2018.

3.5. Conclusions du CES

Le CES « Biotechnologies » conclut que le projet de décret soumis à son examen est conforme, sur les aspects techniques et scientifiques, aux arrêts de la CJUE des 25 juillet 2018 et 7 février 2023.

Le CES souligne cependant le manque de précision concernant l'utilisation des termes « utilisation traditionnelle » et « longtemps », pouvant donner lieu à différentes interprétations.

Le CES propose par ailleurs, en remplacement de l'ajout des termes « dont la sécurité pour la santé publique ou l'environnement est avérée depuis longtemps », l'ajout des termes « sans qu'un effet négatif notable pour la santé ou l'environnement lié à leur utilisation n'ait été mis en évidence à ce jour » à la nature des techniques énumérées dans l'article D. 531-2 du Code de l'environnement.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES « Biotechnologies » relatives aux aspects scientifiques et techniques du projet de décret lui ayant été soumis, et estime que la liste des techniques d'obtention des organismes génétiquement modifiés tel que décrites dans le projet de décret examiné est conforme sur ces aspects aux arrêts de la Cour de justice de l'Union européenne.

L'Agence considère que la formulation « dont la sécurité pour la santé publique ou l'environnement est avérée depuis longtemps » ne peut, en toute rigueur être démontrée

scientifiquement, et recommande de prendre en compte la proposition de reformulation du CES « Biotechnologies ».

L'Anses mentionne que les termes figurant dans l'article D. 531-2 du Code de l'environnement, sont directement issus de la version rédigée en français de la directive 2001/18/CE, justifiant leur utilisation lors de la transposition de cette directive au niveau national. Cependant elle note que certains termes, à savoir « longtemps » et « utilisation traditionnelle », s'avèrent imprécis et pourraient donner lieu à interprétation, en particulier en cas de situation contentieuse ou faisant grief.

Enfin, l'Agence rappelle que le projet de décret qui lui a été transmis pour avis traite de la définition, en droit français transposant une directive européenne, du périmètre des OGM. Elle souligne que cette inclusion ne préjuge pas des exigences applicables à différentes familles ou types d'OGM inclus dans ce périmètre, au regard des textes en vigueur et de ceux en discussion pour les applications alimentaires des nouvelles techniques génomiques.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

OGM, mutagenèse, techniques, législation, décret
GMO, mutagenesis, techniques, legislation, decree

BIBLIOGRAPHIE

Anses. (2024). 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.

Cui, H.R., Wu, Q.Y., and Zhu, B. (2017). Specific-locus amplified fragment sequencing reveals spontaneous single-nucleotide mutations in rice *OsMsh6* mutants. *BioMed Research International 2017: 4816973*.

EFSA GMO Panel. (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.

Huang, W., Lyman, R.F., Lyman, R.A., Carbone, M.A., Harbison, S.T., Magwire, M.M., and Mackay, T.F.C. (2016). Spontaneous mutations and the origin and maintenance of quantitative genetic variation. *Elife 5*, 23.

Krasovec, M., Sanchez-Brosseau, S., and Piganeau, G. (2019). First estimation of the spontaneous mutation rate in diatoms. *Genome Biology and Evolution 11*, 1829-1837.

Lucht, J.M., Mauch-Mani, B., Steiner, H.Y., Metraux, J.P., Ryals, J., and Hohn, B. (2002). Pathogen stress increases somatic recombination frequency in *Arabidopsis*. *Nature Genetics 30*, 311-314.

Ossowski, S., Schneeberger, K., Lucas-Lledo, J.I., Warthmann, N., Clark, R.M., Shaw, R.G., Weigel, D., and Lynch, M. (2010). The rate and molecular spectrum of spontaneous mutations in *Arabidopsis thaliana*. *Science 327*, 92-94.

Rahbari, R., Wuster, A., Lindsay, S.J., Hardwick, R.J., Alexandrov, L.B., Al Turki, S., Dominiczak, A., Morris, A., Porteous, D., Smith, B., *et al.* (2016). Timing, rates and spectra of human germline mutation. *Nature Genetics 48*, 126-133.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif au projet de décret relatif à la modification de la liste des techniques d'obtention d'organismes génétiquement modifiés ayant fait l'objet d'une utilisation traditionnelle et dont la sécurité pour la santé publique ou l'environnement est avérée depuis longtemps. Saisine 2024-SA-0163. Maisons-Alfort : Anses, 15 p.

ANNEXE 1

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.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- CES « Biotechnologies » (2024-2028) – 13 décembre 2024 et 21 janvier 2025

Présidente

Mme Laurence VERNIS – Chargée de recherche – INSERM – Génétique et physiologie des micro-organismes, biologie moléculaire, biologie rédox.

Vice-Présidents

M. Florian GUILLOU – Directeur de recherche – INRAE - Physiologie de la reproduction humaine, production animale

Mme Marie-Bérengère TROADEC – Professeure – Université de Brest - Génétique, oncologie

Membres

Mme Elisabeth BAEZA – Ingénieur de recherche – INRAE – Nutrition animale, composition des aliments, zootechnie des volailles

M. Luc BELZUNCES - Directeur de Recherche – INRAE - Toxicologie et Écotoxicologie - Physiologie, Biologie Cellulaire et Moléculaire, métabolisme - Chimie analytique - Évaluation du risque

M. Christophe BOËTE – Chargé de recherche – IRD - Ecologie évolutive, Entomologie médicale, Lutte Anti-Vectorielle

M. Rémy CACHON – Professeur des Universités – Institut Agro Dijon – Génie des Procédés Biotechnologiques - Microbiologie - Enzymologie

Mme Marie-Christine CHAGNON – Professeure des Universités – Institut Agro Dijon - Toxicologie alimentaire-Contaminants chimiques-Evaluation du risque

M. Nicolas DESNEUX – Directeur de recherche – INRAE – Toxicologie environnementale, espèces invasives, cultures et écosystèmes

M. Olivier FIRMESSE – Chargé de projets de recherche - Anses – Ecologie microbienne, pathogènes alimentaires, biologie moléculaire, *Bacillus thuringiensis*

M. Michel GAUTIER – Professeur – Institut Agro Rennes-Angers - Microbiologie dont microbiologie alimentaire (aliments fermentés et sécurité sanitaire des aliments), génie génétique, bactériophages

M. Philippe GUERCHE – Directeur de recherche – INRAE – Transgénèse végétale, caractérisation moléculaire, génétique

Mme Claire HELLIO – Professeure – Université de Bretagne Occidentale – Biotechnologies marines (enzymologie, microbiologie environnementale, produits naturels marins à activité biologique)

Mme Nolwenn HYMERY – Maître de conférences – Université de Bretagne Occidentale – Toxicologie alimentaire

M. Bernard KLONJKOWSKI – Chercheur – Ecole nationale vétérinaire d'Alfort - Virologie, caractérisation moléculaire

Mme. Valérie LE CORRE – Chargée de recherche – INRAE - Génétique des populations, agronomie, écologie évolutive, plantes adventices et envahissantes

M. Matteo LENER – Chargé de recherche – Institut italien supérieur pour la protection de l'environnement et la recherche - Evaluation des risques environnementaux, génie génétique

M. David MAKOWSKI – Directeur de recherche – INRAE - Statistiques, modélisation, méta-analyses, agronomie

Mme Julie MALLET – Chargée de projets recherche – Anses – Biologie moléculaire, méthodes de détection des OGM, physiologie végétale

Mme Marianne MAZIER – Ingénieure de recherche – INRAE - Génie génétique, Transgénèse végétale, Amélioration des plantes

M. François MEURENS – Professeur – Université de Montréal – Immunologie Vétérinaire (relations hôte/agent pathogène, immunité innée, immunologie des muqueuses, vaccins vétérinaires), Virologie, *Chlamydia* sp et Modèles biomédicaux (porc)

M. Sergio OCHATT – Chargé de recherches – retraité INRAE – physiologie végétale, génétique, transgénèse

M. Pierre ROUGE – Professeur émérite – Université Toulouse III – Allergologie

Mme. Patricia TAILLANDIER – Professeur – INP ENSIACET - Procédés technologiques de fermentation, Enzymologie, Microbiologie, Biochimie

Mme Corinne TEYSSIER – Maître de conférences – Université de Montpellier - Microbiologie alimentaire, écologie microbienne, sûreté alimentaire

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

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

M. Youssef EL OUADRHIRI – Chef de l'Unité « Biotechnologies » – DER – Anses

Secrétariat administratif

Mme Chakila MOUHAMED – Service d'appui à l'expertise – DER – Anses

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du [...],

Vu la consultation du public organisée du [...] au [...] conformément à l'article L. 123-19-1 du code de l'environnement,

Décète :

Article 1^{er}

L'article D. 531-2 du code de l'environnement est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, après les mots : « comme donnant lieu à une modification génétique », sont insérés les mots : « ou qui ont fait l'objet d'une utilisation traditionnelle et dont la sécurité pour la santé publique ou l'environnement est avérée depuis longtemps » ;

2° Le a) du 2° est complété par le mot : « aléatoire ».

Article 2

La ministre de l'agriculture, de la souveraineté alimentaire et de la forêt et la ministre de la transition écologique, de l'énergie, du climat et de la prévention des risques sont chargées, chacune en ce qui la concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le .

Par le Premier ministre :

La ministre de l'agriculture, de la
souveraineté alimentaire et de la forêt,

Annie GENEVARD

La ministre de la transition écologique,
de l'énergie, du climat et de la
prévention des risques,

Agnès PANNIER-RUNACHER

ANNEXE 3

Code de l'environnement – Article D531-2

Les parties rouges correspondent aux modifications qui seraient apportées par le projet de décret en cas d'adoption.

Les techniques mentionnées à l'article L. 531-2, qui ne sont pas considérées comme donnant lieu à une modification génétique **ou qui ont fait l'objet d'une utilisation traditionnelle et dont la sécurité pour la santé publique ou l'environnement est avérée depuis longtemps**, sont les suivantes :

1° A condition qu'elles ne fassent pas appel aux techniques de recombinaison de l'acide nucléique recombinant ou à des organismes génétiquement modifiés :

- a) La fécondation in vitro ;
- b) Les processus naturels tels que la conjugaison, la transduction, la transformation ou l'infection virale ;
- c) L'induction polyploïde ;

2° A condition qu'elles n'impliquent pas l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés en tant qu'organismes récepteurs ou parentaux :

- a) La mutagenèse **aléatoire** ;
- b) La fusion cellulaire, y compris la fusion de protoplastes, de cellules de n'importe quelle espèce eucaryote, y compris d'hybridomes, et les fusions de cellules végétales d'organismes qui peuvent échanger du matériel génétique par des méthodes de sélection traditionnelles ;
- c) L'infection de cellules vivantes par les virus, viroïdes ou prions ;
- d) L'autoclonage, qui consiste en la suppression de séquences de l'acide nucléique dans une cellule d'un organisme, suivie ou non de la réinsertion de tout ou partie de cet acide nucléique ou d'un équivalent synthétique, avec ou sans étapes mécaniques ou enzymatiques préalables, dans des cellules de la même espèce ou dans des cellules d'espèces étroitement liées du point de vue phylogénétique qui peuvent échanger du matériel génétique par le biais de processus physiologiques naturels, si le micro-organisme qui en résulte ne risque pas de causer des maladies pouvant affecter l'homme, les animaux ou les végétaux et s'il est utilisé en milieu confiné.

L'autoclonage peut comporter l'utilisation des vecteurs recombinants dont une longue expérience a montré que leur utilisation dans les micro-organismes concernés était sans danger.