

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologies (OPECST)

Rapport sur « Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche »

M. Jean-Yves Le Déaut, député, président de l'OPECST

Mme Catherine Procaccia, sénateur, vice-présidente

Résumé :

L'OPECST a été saisi le 11 février 2015, par M. Jean-Paul Chanteguet, président de la commission du développement durable de l'Assemblée nationale, d'une « demande portant sur les enjeux économiques et environnementaux des biotechnologies », « en raison de l'intérêt d'effectuer un point sur l'état des recherches en matière de biotechnologies et d'organismes génétiquement modifiés ». Par la suite, deux saisines complémentaires ont été formulées sur les vignes résistantes et les huîtres triploïdes.

Lors de sa réunion du 3 mars 2016 approuvant l'étude de faisabilité, l'OPECST a souhaité élargir la question posée aux « Enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche ».

Depuis le début des années 1990, l'OPECST s'est intéressé de près aux biotechnologies avec la transposition de la première directive européenne sur les OGM : rapport de Daniel Chevalier de 1990, rapport de Jean-Yves Le Déaut en 1998 à l'issue de la première conférence de citoyens en France, trois rapports de Jean-Yves Le Déaut de 2005 préparatoires à la loi de 2008 sur les OGM, rapport de Geneviève Fioraso de 2012 sur la biologie de synthèse, pour ne parler que des plus importants.

Les biotechnologies ont fait récemment des progrès considérables, notamment avec les technologies de modification ciblée de génome (*genome editing*). Parmi elles, la découverte du système dénommé « CRISPR-Cas9 », par Emmanuelle Charpentier (Française, directrice de l'Institut Max Planck d'infectiologie à Berlin) et Jennifer Doudna (chercheur à l'université de Californie à Berkeley), qui a fait l'objet en 2012 d'une publication dans la revue scientifique américaine *Science*, constitue une véritable rupture car elle est plus simple, plus rapide et moins coûteuse et fonctionne sur tout organisme vivant.

Les applications possibles sont très prometteuses en médecine humaine (biotechnologies rouges). Ces techniques révolutionnent les méthodes de sélection des plantes (et des animaux) destinés à l'alimentation, dans une « ère post-OGM » (biotechnologies vertes), en rendant possible des procédés industriels respectueux de l'environnement (biotechnologies blanches). Les craintes sont à la hauteur des potentialités : questions éthiques sur la modification de l'espèce humaine, évaluation environnementale et sanitaire des nouvelles techniques de sélection végétale, propriété intellectuelle, biosécurité... Ces nouvelles techniques questionnent l'adéquation des règles actuelles tant au niveau national, qu'europpéen et international.

Les rapporteurs présentent leur rapport à l'issue de quinze mois d'étude, de deux auditions publiques contradictoires et ouvertes à la presse, de plusieurs missions en France (Géopole d'Évry, centre INRA de Gruissan dans l'Aude) et à l'étranger (Royaume-Uni, Allemagne, Suisse, États-Unis, Argentine, Brésil) et auprès d'organisations européennes et internationales (Commission européenne, EFSA, OEB, FAO, OMS). Soit l'audition de plus de 220 personnes : scientifiques, médecins, universitaires, ministres, parlementaires, responsables administratifs, industriels, représentants de la société civile, comités d'éthiques, ONG de patients...

Le rapport a étudié (I) la recherche en biotechnologies, (II) les applications des nouvelles biotechnologies à la médecine humaine, (III) les applications à l'environnement, (IV) les applications agricoles dénommées « nouvelles techniques de sélection », (V) les enjeux juridiques et sécuritaires et (VI) l'évaluation des risques et les conditions du débat public.

I. LA RECHERCHE EN BIOTECHNOLOGIES A RÉALISÉ DES AVANCÉES MAJEURES DEPUIS LE DÉBUT DES ANNÉES 2000

Nous sommes loin de la découverte de la double hélice d'ADN par Cricks et Watson en 1953. Les techniques de « modification ciblée du génome » (*genome editing*) depuis le début des années 2000 ont renouvelé les biotechnologies. Après les méganucléases, les doigts de zinc, les TALEN, la dernière génération CRISPR-Cas9 et CRISPR-Cpf1 représente une véritable rupture technologique comme on en connaît peu par décennie, par siècle. Les applications opérationnelles sont encore majoritairement sur la technique TALEN, mais sans doute plus pour longtemps. Avec CRISPR-Cas9, le nombre de publications scientifiques a augmenté exponentiellement, les laboratoires du monde entier s'en sont emparés. Fruit de la recherche fondamentale, à partir du mécanisme de défense des bactéries contre les phages, CRISPR-Cas9 associe un ciseau moléculaire à un guide ARN qui permet des modifications précises au gène près.

Les nouvelles biotechnologies ne se limitent pas à aux techniques de modification ciblée du génome. La Commission européenne a recensé sept autres techniques : mutagenèse dirigée par oligonucléotides (ODM), modulation de l'expression des gènes par RdDM, agro-infiltration, greffe végétale, cisgénèse/intragénèse, ségréants négatifs et génomique synthétique. Ces techniques sont radicalement différentes et beaucoup plus précises que celles de la transgénèse classique, qui sert notamment à fabriquer les plantes « OGM », et de la mutagenèse par radiation ou chimique, utilisée depuis des décennies. D'autres ruptures technologiques ont eu lieu (réaction de polymérisation en chaîne – PCR et protéine fluorescente verte – GFP, interférence ARN), ou sont en train d'apparaître (optogénétique, CRISPR-Cpf1...).

La France possède une longue tradition d'excellence en matière de recherche en biotechnologies. Le rejet des OGM végétales depuis deux décennies a démobilisé les équipes et les laboratoires, la recherche française pointe maintenant en sixième position derrière les États-Unis, la Chine, l'Allemagne, le Japon et le Royaume-Uni en nombre de publications avec un très fort impact, notre pays semble décrocher du peloton de tête. Le CNRS, l'INSERM et l'Institut Pasteur sont de loin les organismes français qui publient le plus sur CRISPR-Cas9.

Si plusieurs chercheurs ayant contribué à l'invention de CRISPR-Cas9 proviennent de l'Institut Pasteur, une nouvelle fois la recherche appliquée nous échappe et se concentre aux États-Unis sur les côtes est (Boston) et ouest (Californie). « La France a perdu sa capacité d'expertise internationale en biotechnologies », comme l'indique l'Organisation de l'agriculture et de l'alimentation (FAO). Quelques pôles d'excellence, par exemple le Génopole d'Evry, tentent de résister.

➔ Les rapporteurs se prononcent contre un moratoire des recherches sur les techniques de modification ciblée du génome. Ils demandent que la stratégie nationale de recherche (SNR) consacre une plus grande priorité aux biotechnologies.

II. L'ESPOIR DES BIOTECHNOLOGIES APPLIQUÉES À LA MÉDECINE HUMAINE

De nombreuses maladies ont des causes génétiques. « Réparer » le génome constitue un espoir et une piste thérapeutique prometteuse. Les premières recherches sur le génome humain à but thérapeutique ont débuté à la fin des années 1990. Après la démocratisation du séquençage du génome, après vingt ans de thérapies géniques, après les techniques des doigts de zinc et des TALEN, CRISPR-Cas9 fait naître de grands espoirs pour soigner non seulement des maladies génétiques, mais aussi le cancer, le sida et d'autres maladies très répandues comme la drépanocytose, Alzheimer, Parkinson, diabète, obésité...

Quelque 80 % des 7 000 maladies rares, ont une origine génétique et même monogénique. Trois millions de personnes sont concernées en France et 30 millions à l'échelle européenne. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) permet d'éviter certaines maladies mais pas toutes, il ne résout pas tous les cas et il ne les corrige pas.

La baisse significative du coût des recherches avec CRISPR a permis la multiplication des projets à travers le monde. Les premiers essais cliniques sur certains patients sont attendus aux États-Unis en 2017 (cancer et amaurose congénitale de Leber). En Chine, des essais cliniques auraient été effectués en 2016 sur le cancer. Une petite fille d'un an et demi, Layla atteinte de leucémie aiguë lymphoblastique incurable a été traitée et guérie au Royaume-Uni en 2016, à titre « compassionnel », grâce à la technique des TALEN mise au point par la société française Collectis.

L'OMS n'a malheureusement pas mesuré l'enjeu de ces technologies et n'a pas réactivé son programme de génomique humaine, dormant depuis plus de dix ans.

Ces modifications du génome peuvent provoquer des imprécisions dues à des effets hors cible, c'est-à-dire des coupures à d'autres endroits du génome. Ils ne peuvent être tolérés lorsqu'il s'agit de l'homme. Tous les scientifiques interrogés ont répondu que ces effets hors cible avaient déjà considérablement baissé et n'étaient maintenant pas plus nombreux que les variations qui surviennent naturellement au quotidien dans un organisme vivant, ne serait-ce que par l'effet du soleil. C'est plutôt le transfert du gène modifié dans la cellule, ou l'inoculation par un vecteur qui pour l'instant s'avère complexe.

Ces technologies posent cependant des questions éthiques et doivent conduire les États à s'interroger sur les règles. Il faut distinguer les interventions sur les cellules somatiques, qui ne concernent que le patient que l'on traite, de celles sur les cellules germinales, qui sont transmissibles à la descendance. L'article 13 de la convention d'Oviedo interdit de modifier le génome de la descendance, mais peu de pays au monde l'ont signée même si beaucoup l'appliquent. L'INSERM, l'Académie de médecine française, les académies américaines..., toutes les instances compétentes émettent des avis avec une grande convergence : il faut continuer les travaux de recherche, mais ne pas toucher à la lignée germinale humaine dans les traitements cliniques. De rares oppositions se manifestent, comme l'association Alliance Vita en France qui demande un moratoire, y compris sur les recherches fondamentales.

Les législations nationales de bioéthique sont très diverses, plutôt restrictives en Europe, notamment en Allemagne – à l'exception notable du Royaume-Uni –, plutôt permissives aux États-Unis et surtout en Chine, où l'application effective du droit en vigueur pose problème. Les États-Unis se prononcent pour une autorégulation dans le cadre d'une recherche responsable.

Le Royaume-Uni a autorisé, en 2015, le transfert mitochondrial, une réparation génétique sur un élément périphérique de la cellule humaine et faisant intervenir un tiers donneur. Les premiers essais cliniques ont eu lieu au Mexique et en Ukraine. La réparation entraîne une modification héréditaire, mais le futur enfant aura toutes les caractéristiques génétiques de son père et de sa mère, puisque l'ADN mitochondrial représente moins de 1 % de la quantité totale d'ADN.

→ Les rapporteurs estiment qu'il faut continuer les recherches, qu'un moratoire n'est ni souhaitable, ni possible. Il n'est cependant pas acceptable de modifier la lignée germinale humaine pour l'améliorer ou l'« augmenter », selon les thèses transhumanistes. Beaucoup de chercheurs pensent que, lorsque ces technologies seront sûres, il sera difficile d'interdire des modifications héréditaires du génome humain, au cas par cas, afin de soigner une maladie grave ou incurable. Cette décision devra être prise après une nécessaire concertation élargie avec la société civile. OMS et UNESCO devraient s'entourer d'un comité permanent d'experts sur le modèle du groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC), qui aurait pour mission d'évaluer le degré de maturité des nouvelles thérapies géniques, d'en apprécier les enjeux sanitaires et éthiques et de proposer des lignes directrices. En France, les règles de sécurité et d'éthique sont suffisantes, il n'est pas nécessaire de créer des règles spécifiques pour évaluer ces techniques de modification ciblée du génome humain. Le réexamen de la loi de bioéthique prévu en 2018 doit être l'occasion de poser la question du transfert mitochondrial.

III. LES BIOTECHNOLOGIES APPLIQUÉES À LA LUTTE BIOLOGIQUE ET AU DÉVELOPPEMENT DURABLE

Cette partie traite des techniques de modification des insectes porteurs de maladies à transmission vectorielle, afin de lutter contre les maladies qu'ils transmettent à l'homme et particulièrement de la nouvelle biotechnologie du « forçage génétique » ou *gene drive* qui modifie une espèce vivante. Mais aussi des biotechnologies industrielles et environnementales et de l'impact des nouvelles techniques de sélection végétale sur la biodiversité.

A. Insectes porteurs de maladies à transmission vectorielle

Les maladies à transmission vectorielle sont responsables de plus de 17 % des maladies infectieuses, elles provoquent plus d'un million de décès chaque année (dengue, paludisme notamment, mais aussi, trypanosomiase humaine africaine, leishmaniose, maladie de Chagas, fièvre jaune, virus Zika...). Les enjeux sont considérables.

L'OMS considère que les biotechnologies incluant celle du forçage génétique pourraient être un instrument supplémentaire utile et complémentaire des moyens traditionnels qu'elle préconise (insecticides, répulsifs, vêtements protecteurs, moustiquaires imprégnées...).

Le forçage génétique est une biotechnologie rendue possible avec CRISPR-Cas9, qui devrait être rapidement opérationnelle. Elle permet de passer outre les lois de l'hérédité de Mendel en propageant une modification génétique au fil des générations à 99 % de la population. Il est possible soit de modifier le gène de l'insecte pour le rendre résistant au virus qu'il transporte et l'empêcher de transmettre la maladie aux hommes, soit d'éteindre l'espèce purement et simplement. Cette dernière possibilité pose un problème d'éthique et environnementale car on ne mesure pas les incidences dans la chaîne écologique.

D'autres méthodes de modification des moustiques existent et font l'objet d'expérimentations au Brésil, au Vietnam, en Chine..., peut-être bientôt en Floride :

– Le contrôle de la population de moustiques avec la technique de la société d'origine britannique Oxitec consistant à rendre les mâles stériles en l'absence d'un antibiotique et à procéder à des lâchers successifs de moustiques.

– Et un projet de biocontrôle avec des moustiques chez lesquels est introduite une bactérie *wolbachia* pour accroître leur résistance aux virus (dengue, Zika). Ces moustiques ne sont pas modifiés génétiquement.

Le forçage génétique présente une efficacité puissance dix car la modification de l'espèce se maintient toute seule dans le temps et s'amplifie dans l'espace. Il n'est plus nécessaire de procéder à des lâchers successifs de moustiques. La question de l'effondrement de la biodiversité se pose bien sûr, mais tous les experts s'accordent à dire que l'agriculture productiviste, le recours aux pesticides et engrais chimiques ont eu plus d'incidences sur la transformation globale du monde vivant que n'en auront les techniques de modifications ciblées de gènes de certains vecteurs.

→ Nous nous prononçons donc pour la continuation des travaux et expériences de modifications génétiques de moustiques, en prenant en compte la balance entre les risques éventuels pour l'environnement et les bénéfices en termes de lutte contre des maladies humaines occasionnant des centaines de milliers de morts chaque année. Par contre, nous demandons l'instauration d'un mécanisme de réversibilité en cas d'effet non désiré et nous nous opposons à tout projet d'extinction d'une espèce vivante. Enfin un dialogue entre les pays du nord, détenteurs des technologies, et du sud, qui subissent les maladies, doit être organisé dans le cadre de l'OMS.

B L'étude a tenté de mesurer l'impact des nouvelles techniques de sélection végétale sur la **biodiversité**.

Les associations écologistes affirment que les OGM portent atteinte à la biodiversité (déclin des populations auxiliaires – coccinelles, abeilles –, contamination des cultures voisines ou des espèces sauvages par transfert de gènes, pollution des sols ou encore augmentation de la monoculture) et tentent d'assimiler les nouvelles biotechnologies aux OGM, sans aucune distinction.

Par contre, les nombreux experts scientifiques consultés et les académies recommandent d'envisager ces nouvelles techniques au cas par cas, et de comprendre exactement l'impact d'un caractère génétique nouveau sur l'environnement. Celui-ci doit se concevoir comme un ensemble dynamique dans lequel toute activité humaine a un impact ; les nouvelles techniques d'obtention végétales augmentent le nombre de caractères d'intérêt pour l'agriculture, sans compter leurs implications positives d'un point de vue économique et pour la biodiversité des variétés cultivées, car elle cible plus précisément l'insecte ravageur, alors que les insecticides tuent tous les insectes sans discrimination.

→ Les conclusions des académiciens français rejoignent celles des académies américaines des sciences et de médecine dans le rapport « La modification ciblée du génome humain : science, éthique et gouvernance » de février 2017 : les plantes génétiquement modifiées ne portent pas atteinte à la biodiversité, bien au contraire car elles limitent l'usage des pesticides qui eux détruisent tous les insectes sans distinction ni sélectivité.

C. Les biotechnologies blanches consistent à remplacer les composants chimiques polluants issus de la chimie traditionnelle par des produits durables. Cette nouvelle filière industrielle pourrait transformer radicalement les industries. Elle constitue un enjeu économique et environnemental important. De multiples jeunes pousses (*start-up*) sont créées à cette fin, elles travaillent par exemple sur les mécanismes de captation de CO₂

Si l'Allemagne est très en pointe sur ces technologies, le *Toulouse White Biotechnology* et le Genopole d'Évry constituent deux centres d'excellence en France.

→ Les rapporteurs demandent le soutien des recherches françaises sur les biotechnologies blanches par le programme d'investissements d'avenir PIA3 et la stratégie nationale de recherche (SNR).

IV. LES BIOTECHNOLOGIES APPLIQUÉES À L'AGRICULTURE, L'ÈRE POST-OGM

Les techniques de modification ciblée du génome pourraient avoir des applications révolutionnaires dans l'agriculture. Comme on l'a vu, elles consistent à introduire des modifications génétiques très précises qui permettent d'accélérer la vitesse de sélection. Elles représentent une rupture fondamentale par rapport aux « anciennes » OGM, dans la mesure où elles pourraient se produire naturellement et sont d'ailleurs quasi-indétectables. Elles s'inscrivent dans le droit fil de l'histoire de l'agriculture avec 10 000 ans de sélection végétale. Les traits recherchés ne concernent plus seulement la résistance au glyphosate (Roundup) ou l'amélioration de la productivité, comme pour les OGM actuelles développés par les multinationales, ils peuvent améliorer la qualité nutritionnelle des aliments (acide gras de type oméga-3), procurer une résistance accrue aux pestes et aux ravageurs, au stress hydrique, au réchauffement climatique ou à la salinité des terres, allonger la durée de conservation « sur étagère » (champignon qui ne brunit pas)... Les plantes modifiées permettent en particulier de diminuer voire de supprimer l'utilisation de produits phytosanitaires potentiellement toxiques.

Des espèces végétales créées avec la modification ciblée du génome (TALEN) sont déjà autorisées sur le continent américain. Partout dans le monde – sauf en Europe ? – les projets se multiplient de façon exponentielle avec le système CRISPR-Cas9. Les projets d'animaux modifiés voient également le jour : cochons résistants aux bactéries pathogènes, vaches sans cornes (diminution de la souffrance animale), vaches au lait anallergique et maternisé. Le premier saumon génétiquement modifié, qui grandit deux fois plus vite, a été commercialisé aux États-Unis et au Canada en 2016. Certaines de ces techniques devraient être régulées, voire interdites, d'autres favorisées.

L'histoire des OGM en France et en Europe est l'histoire de renoncements successifs qui ont conduit à un blocage généralisé, alors qu'ils se développent dans les autres parties du monde. Les premiers essais aux champs de plantes transgéniques ont été réalisés en 1983 aux États-Unis, en 1986 en France. La première directive européenne sur les OGM date de 1990. En 1995 est accordée en France la première autorisation de maïs transgénique résistant à la pyrale et tolérant aux herbicides. Mais dès 1996, les premières polémiques arrivent jusqu'au sommet de l'État et, depuis 1997, les gouvernements successifs interdisent les cultures OGM en plein champ (au mépris des autorisations européennes), alors que sont autorisées les importations et la consommation des mêmes plantes OGM... Pendant vingt ans, cette polémique prendra des proportions considérables avec deux camps irréconciliables, sur fond de « faucheurs volontaires » qui saccagent en une nuit des années de recherche. Alors qu'à la fin des années 1990 on comptait plus de 800 essais de culture

d'OGM en France, le dernier essai en plein champ s'est terminé en 2013 avec l'arrêt par l'INRA de ses cultures de peupliers près d'Orléans. Lors du Grenelle de l'environnement de 2007, un accord tacite entre le Gouvernement et plusieurs associations indique que la question du nucléaire ne sera pas abordée en contrepartie de l'invocation de la clause de sauvegarde contre le maïs Mon810... En 2012, l'« affaire Séralini » verra un scientifique publier un article concluant à la toxicité d'un maïs OGM sur des rats, puis retiré par l'éditeur, fait rarissime, pour insuffisance de puissance statistique et choix d'une souche de rats présentant des tumeurs de façon spontanée. Malgré un désaveu scientifique général, la presse et l'opinion publique en resteront durablement marqués.

Les nouvelles techniques de sélection végétale ne sont pas opposées mais complémentaires des méthodes d'agroécologie telles que préconisées par le Gouvernement dans le rapport « Agriculture – Innovation 2025 » de novembre 2015, et par la FAO, lors de deux symposiums internationaux organisés en 2014 et 2016. Ces techniques offrent une occasion de s'affranchir des technologies des grandes entreprises multinationales, qui sont orientées vers des rendements toujours plus élevés sans rechercher de mode de production durable. L'un des défenseurs européens de l'agriculture biologique, M. Urs Niggli, directeur de l'Institut de recherche sur l'agriculture biologique (FiBL), estime que les nouvelles biotechnologies ont un « grand potentiel » pour les sélectionneurs et les agriculteurs bio. M. Michel Griffon, lors de l'audition publique de l'OPECST, estimait que « nouvelles biotechnologies végétales offrent des opportunités très intéressantes pour consolider une agriculture ancrée dans une vision écologique de la production végétale. » Les nouvelles techniques de sélection végétale peuvent être appropriées par les pays du nord comme du sud, par les multinationales comme par les structures de plus petite taille.

Les OGM sont définis juridiquement au niveau européen dans la directive n° 2001/18 : « organisme dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement ». En sont exclues les techniques de mutagenèse par irradiation ou chimique, utilisées sans problème depuis des dizaines d'années et non soumises aux obligations d'évaluation, de surveillance et d'étiquetage. Or la Commission européenne ne cesse de reporter, depuis dix ans, la qualification juridique des nouvelles techniques de sélection végétale. Après un avis demandé à un groupe de travail en 2011, c'est maintenant un nouvel avis demandé au groupe d'experts « SAM » du président de la Commission européenne, et dernièrement l'attente d'un renvoi préjudiciel du Conseil d'État français devant la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE), dont la décision est attendue en... 2018. Les États membres également se « repassent la patate chaude » : depuis vingt ans, ils ne prennent pas leurs responsabilités dans les comités d'experts, laissant la Commission européenne seule décider au nom des vingt-huit, et bloquant ainsi le fonctionnement du processus d'autorisation des OGM. L'Agence européenne de sécurité alimentaire (EFSA), qui coordonne les évaluations relatives aux OGM, a reçu mandat de la Commission européenne de suspendre l'évaluation des nouveaux procédés de sélection des plantes. Cette agence a même renforcé ses protocoles d'évaluation à la suite des publications de M. Séralini, dont on a dit la faiblesse scientifique. Dernière reculade, en mars 2015, la modification de la directive européenne n° 2001/18 permet maintenant à chaque État membre d'interdire, pour des raisons autres que sanitaires ou environnementales, la culture sur son territoire national d'une plante génétiquement modifiée qui aurait pourtant reçu une autorisation au niveau européen. Résultat : les cultures OGM en Europe sont marginales, alors que l'alimentation animale est dépendante des importations de soja génétiquement modifié...

Les biotechnologies vertes constituent une filière économique importante au niveau mondial. Les États-Unis, le Brésil et l'Argentine en profitent largement. Le refus européen

des OGM végétales a conduit les entreprises et les chercheurs à se délocaliser sur d'autres continents, notamment américain : la coopérative française Limagrain, mais aussi les allemands Bayer et BASF. L'INRA, un temps leader des plantes génétiquement modifiées, n'a plus qu'un seul projet relatif au génie génétique, Genius, sans possibilité de faire des essais en plein champ. Les nouvelles techniques de sélection végétale, avec la baisse de leur coût, constituent une occasion pour l'Europe de se réapproprier cette filière.

Cent prix Nobel ont publié, en juin 2016, une déclaration à l'adresse de Greenpeace, des organisations internationales et des gouvernements du monde entier pour un plus grand usage des techniques modernes de sélection végétale. Pour eux, ne pas le faire constituerait un « crime contre l'humanité ». Les projections de la FAO suggèrent qu'en 2050, la production agricole devrait augmenter de 60 % globalement pour répondre aux demandes alimentaires d'une population accrue de 2 milliards de personnes. Pourtant, la FAO semble paralysée par les dissensions entre ses membres et a jusqu'à ce jour échoué à lancer un plan d'action pour utiliser le potentiel des biotechnologies vertes pour relever ces défis.

L'évaluation sanitaire et environnementale des OGM a été réalisée en 2016 par l'Académie des sciences américaine. Une méta-analyse portant sur les publications relatives aux OGM depuis vingt ans montre qu'il n'y a jamais eu un seul cas confirmé d'un résultat négatif sur la santé pour les humains ou les animaux dû à leur consommation. Ni d'ailleurs de conséquence négative sur l'environnement ou la biodiversité. Les résistances des mauvaises herbes et des ravageurs par contre sont avérées, mais il s'agit d'une lutte perpétuelle aussi ancienne que la vie et les mauvaises pratiques agricoles en sont sans doute la cause principale.

→ Les rapporteurs soutiennent le développement des nouvelles techniques de sélection végétale, qui se fera de toute façon en dehors de l'Europe. Ils estiment qu'elles ne sont pas des OGM au sens de la directive européenne n° 2001/18. Ils proposent dans un tableau ci-joint une réglementation de ces nouvelles biotechnologies. Il serait aberrant que des techniques plus précises que les mutations spontanées ou que celles utilisant des technologies aléatoires de la mutagenèse (exemptées de procédure lourde d'évaluation par l'EFSA) soient soumises à des procédures d'évaluation identiques à celles de la transgénèse. Il faut adapter les évaluations aux risques encourus.

Les rapporteurs ont étudié **deux cas spécifiques** : les vignes résistantes et les huîtres triploïdes.

L'INRA a développé depuis trente ans, par sélection végétale classique, des variétés de **vignes résistantes** aux champignons oïdium et mildiou et conservant leurs qualités œnologiques. Ces variétés permettraient de réduire fortement l'utilisation des fongicides, notamment le sulfate de cuivre, dont la toxicité est réelle.

→ Les rapporteurs se prononcent pour un classement rapide des nouveaux cépages dans le catalogue officiel, afin de procéder à leur exploitation commerciale. Ils estiment que l'utilisation des techniques de modification ciblée du génome permettrait d'étendre les traits de résistance aux autres cépages, comme ceux utilisés dans le champagne ou le cognac, sans attendre vingt années de sélection classique.

L'IFREMER a développé et permis la mise en culture **d'huîtres triploïdes**, résultats d'une modification génétique obtenue par sélection classique. Les critiques relatives à la surmortalité subie par ces huîtres ou à leur caractère invasif n'ont jamais été démontrées scientifiquement.

→ Les rapporteurs se prononcent pour la poursuite des recherches et le renforcement de la biovigilance des huîtres. Ils estiment que la coexistence des différentes façons de cultiver des huîtres, éclosérie-nurserie et ostréiculture traditionnelle, n'est pas menacée par les huîtres triploïdes. Ils souhaitent le développement des biotechnologies dans le secteur de l'ostréiculture, afin de mieux connaître la biologie des huîtres et pouvoir faire face aux risques que constituent les virus, les changements climatiques ou les pollutions marines.

V. LES ENJEUX JURIDIQUES ET SÉCURITAIRES

A. La **propriété intellectuelle** de ces biotechnologies constitue un enjeu économique important. Les brevets détenus par les grandes multinationales en agriculture constituent d'énormes enjeux financiers. S'agissant de CRISPR-Cas9, dont les applications sont multiples dans les domaines de la santé, du végétal ou de l'environnemental, l'enjeu est particulièrement important.

Deux camps se disputent la propriété intellectuelle initiale de CRISPR-Cas9, d'un côté Emmanuelle Charpentier (en son nom propre) et Jennifer Doudna (UC Berkeley), et de l'autre Feng Zhang (*Broad Institute* à Boston). Le différend est parti pour durer des années, malgré la reconnaissance en première instance par l'Office américain des brevets de février 2017 des droits de Feng Zhang. Il ne devrait cependant pas gêner les activités de recherche. Sans oublier en toile de fond l'attribution potentielle du prix Nobel à l'un ou plusieurs d'entre eux.

On constate depuis 2012 un accroissement important des demandes de dépôts de brevets pour la propriété intellectuelle **des applications** de CRISPR-Cas9 et des autres biotechnologies principalement aux États-Unis et en Chine, l'Europe et les autres pays restant loin derrière.

En Europe, la jurisprudence des chambres de recours de l'Office européen des brevets (OEB) montre une interprétation restrictive de la brevetabilité des éléments du corps humain et des séquences de gènes humains.

Quant aux nouvelles plantes, le droit européen connaît deux systèmes : le brevet et le certificat d'obtention végétale (COV). Les deux systèmes sont complémentaires : l'un des systèmes de protection englobe ce qui n'est pas protégeable par l'autre.

De fait, seules les plantes « autogames » (soja, blé..) permettent aux producteurs de conserver les semences d'une année à l'autre. Pour les plantes « hybrides » (maïs, coton, tournesol...), cela n'est pas pratiqué car cela entraînerait une baisse de rendement et une perte de recettes supérieure au coût de rachat de nouvelles semences. La technologie de stérilisation des semences, dénommée gène « Terminator » par les médias, qui empêche de replanter, est restée dans les laboratoires, Monsanto, détentrice des brevets, s'étant engagée en 1999 à ne pas la commercialiser.

→ Nous souhaitons donc que l'Union européenne et les États membres soutiennent d'avantage en matière de sélection végétale un système d'innovation ouvert, adossé au certificat d'obtention végétale (COV). C'est le seul système qui favorise la recherche et valorise les ressources génétiques. Il faut trouver un juste milieu entre un système très contraignant de domination de grosses firmes agro-chimiques et un système alliant producteurs, État et industrie semencière, qui contrôle la propriété intellectuelle et soutient la recherche.

Nous sommes persuadés que le développement et la facilité d'accès de la technique CRISPR-Cas9 devraient permettre à des petites structures de développer des semences qui, jusqu'à présent en raison de leur coût, restaient le monopole des grosses firmes agrochimiques, avec des redevances souvent excessives.

B. La biosécurité recouvre deux réalités : la sécurité au sein même des laboratoires, avec les questions de confinement et de manipulations involontaires et le bioterrorisme.

→ S'agissant du premier point, nous estimons qu'en France, comme dans les autres pays européens et occidentaux, les règles relatives aux laboratoires de recherche sont suffisamment sûres et que l'arrivée de CRISPR-Cas9 ne justifie pas un renforcement des règles de sécurité.

Par contre, la simplicité et le faible coût de la technique laissent craindre le développement de ce que l'on peut appeler la « biologie de garage ». Les utilisations potentiellement malveillantes des biotechnologies, comme la création d'un virus ou d'une bactérie mutante, ou à la modification d'un moustique par forçage génétique deviennent possibles. Aux États-Unis, en 2016, la CIA a classé CRISPR comme une « arme de destruction massive », compte tenu du risque de bioterrorisme accru. Conscient de ces menaces, le Gouvernement français a créé en 2015 le Conseil national consultatif pour la biosécurité (CNCB).

→ La biosécurité des nouvelles biotechnologies peut effectivement constituer une menace qui doit être appréhendée aux niveaux européen et international. Nous préconisons un renforcement de la coordination des travaux de recherche civile et militaire, avec des moyens accrus sous le contrôle des parlementaires de l'OPECST et des commissions de la défense des deux assemblées.

VI. L'ÉVALUATION DES RISQUES ET LE DÉBAT PUBLIC

A. En France, depuis la loi du 25 juin 2008 relative aux OGM, c'est le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) qui **évalue** les risques sanitaires et environnementaux liés à la culture d'OGM. Les risques liés aux aliments contenant des OGM sont examinés par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (ANSES). Les deux agences interviennent dans le cadre de la législation européenne, avec des décisions prises par la Commission européenne après expertise de l'Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA).

L'ANSES dispose des moyens d'analyse avec notamment le site d'Angers, désigné laboratoire national de référence pour la détection des OGM. Elle fonctionne de façon satisfaisante.

Ce n'est pas le cas du HCB, constitué de deux comités, le comité scientifique (CS), composé de 40 experts, reconnus pour leurs compétences scientifiques (génétique, biologie moléculaire, microbiologie, protection de la santé humaine et animale, agronomie, sciences appliquées à l'environnement, éco-toxicologie...). Le CS évalue les risques des biotechnologies pour l'environnement et la santé publique. Le comité économique, éthique et social (CEES) est composé de 33 membres parmi lesquels des élus et de représentants d'organisations professionnelles, de salariés, d'associations de protection de l'environnement, d'associations de défense des consommateurs et de personnalités qualifiées. Instance de débat, le CEES se prononce sur les aspects économiques, sociaux et éthiques des biotechnologies et de leurs applications. Il s'appuie pour ses travaux sur des

grilles d'analyse des différents types de dossiers qu'il est amené à instruire. La loi de 2008 dispose que le CS rend des avis alors que le CEES émet des recommandations.

Or le HCB connaît une crise d'identité à répétition. Déjà en 2012, la démission de plusieurs organisations du CEES, de différentes tendances écologiques et anti-OGM, avait paralysé l'institution pendant plusieurs années. Début 2016, de nouveau, plusieurs organisations ont suspendu leur participation au HCB. La cause en est le dépôt d'un avis du HCB sur les nouvelles techniques de sélection végétale (NTB), avec le refus du CS de publier l'opinion dissidente d'un de ses membres, M. Yves Bertheau, chercheur à l'INRA, reçu hors délai.

→ Les rapporteurs pensent qu'une meilleure coordination des rôles assignés en France au HCB et à l'ANSES pourrait optimiser l'efficacité du dispositif. Il n'est pas souhaitable de laisser perdurer ces querelles qui nuisent à la crédibilité de cette filière. Ils recommandent le transfert de toutes les missions confiées aujourd'hui au CS du HCB à l'ANSES, agence qui dispose d'une expertise reconnue en termes d'évaluation des risques et qui, de surcroît, bénéficie de l'appui technique d'une administration. Le HCB sera constitué d'un collège unique reprenant les compétences de l'actuel CEES, notamment en organisant le débat entre tous les acteurs, en faisant un état de l'évaluation sanitaire et environnementale, y compris en gérant les retours d'expérience en France et dans l'Union européenne, en évaluant les données sur la biovigilance et en proposant des évolutions éventuelles de l'encadrement réglementaire.

B. L'arrivée des nouvelles biotechnologies, avec les enjeux qui ont été précédemment décrits, nécessite un large **débat public**. Force est de constater les difficultés du débat public en France sur ce sujet, comme sur d'autres domaines technologiques que sont le nucléaire ou les nanotechnologies. Avant d'entamer le débat sur les nouvelles biotechnologies, les opposants historiques aux OGM parlent d'« OGM cachés », alors qu'il s'agit de techniques très différentes. L'utilisation des biotechnologies, anciennes et nouvelles, appliquées à la médecine humaine ne suscite pas les mêmes oppositions que pour les applications agricoles, alors qu'il s'agit des mêmes technologies. Avant même les premières applications de CRISPR-Cas9, 8 médicaments nouveaux sur 10 sont issus de procédés biotechnologiques, ils sauvent de nombreuses vies humaines. Ils constituent des avancées majeures pour lutter contre des maladies chroniques graves ou invalidantes telles que certains cancers, les déséquilibres thyroïdiens, les insuffisances rénales, l'hématologie ou encore le diabète.

→ Les rapporteurs estiment qu'il faut engager dès maintenant le débat public sur les nouvelles biotechnologies, même si elles sont encore à un stade expérimental, faute de quoi il risquerait d'être confisqué par leurs opposants systématiques aux modifications du génome. Nos concitoyens ont droit à une information complète, ils doivent pouvoir être entendus et contribuer au débat, avant que les décisions ne soient prises. Les rapporteurs soulignent la nécessité d'un débat public renouvelé avec une approche pluridisciplinaire et dans toutes les instances possibles : académies, Comité consultatif nationale d'éthique (CCNE), centres de recherche, presse...