



**MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

COMITE D'EXPERTISE DES UTILISATIONS CONFINÉES D'OGM

AVIS

en réponse à la saisine du MESR sur l'explicitation des conditions nécessaires à la qualification d'autoclone d'un micro-organisme

Paris, le 12 janvier 2024

Le Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM (CEUCO) a été saisi le 9 octobre 2023¹ par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (MESR) d'une demande d'avis relative à l'explicitation des conditions nécessaires à la qualification d'autoclone d'un micro-organisme.

Le présent avis a été discuté en séance plénière du CEUCO² les 22 novembre 2023 et 20 décembre 2023 sous la présidence de Jean-Christophe Pagès. Il a été adopté le 12 janvier 2024.

Abréviations

CEUCO Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM
OGM Organisme génétiquement modifié
MESR Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
MGM Micro-organisme génétiquement modifié

¹ La saisine est reproduite dans l'Annexe 1.

² Conformément à l'article L.532-1-1 du code de l'environnement, le CEUCO met en œuvre une expertise scientifique indépendante en matière d'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. Il peut être saisi, pour avis, par les autorités compétentes, sur toute question de fond relevant de son domaine de compétence. Ses membres ont été nommés par arrêté de la ministre de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation en date du 14 février 2022.

1. Contexte

Afin d'aider les responsables scientifiques concernés à bien identifier les organismes, qu'ils pourraient détenir ou vouloir produire et qui relèveraient de l'autoclonage, le MESR a sollicité le CEUCO afin que celui-ci se prononce sur des critères permettant de caractériser les produits relevant de cette technique telle qu'elle est définie dans les textes réglementaires. Ces derniers indiquent que le processus de qualification doit être réalisé par les obtenteurs.

2. Définition réglementaire

2.1. Directive 2009/41/CE relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiées

La partie A de l'annexe II de la directive 2009/41 liste les techniques ou méthodes de modification génétique produisant des micro-organismes à exclure du champ d'application de la présente directive, à condition qu'elles n'utilisent pas des molécules d'acide nucléique recombinant ou des MGM, parmi lesquelles l'autoclonage.

Dans ce cadre, l'autoclonage "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.

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."

2.2. Code de l'environnement

Le code de l'environnement transpose la directive 2009/41/CE en indiquant : « Ne sont pas soumis aux dispositions du présent titre et des articles L. 125-3 et L. 515-13 les organismes génétiquement modifiés obtenus par des techniques qui ne sont pas considérées, de par leur caractère naturel, comme entraînant une modification génétique ou par celles qui ont fait l'objet d'une utilisation traditionnelle sans inconvénient avéré pour la santé publique ou l'environnement. »

L'article D.531-2 du code de l'environnement précise que, pour être exclus du champ d'application de la réglementation, les micro-organismes produits par les techniques d'autoclonage doivent être utilisés en milieu confiné. Ainsi, les termes « autoclone » ou « micro-organisme autoclone » désignent des micro-organismes exclus du champ d'application de la réglementation relative aux utilisations confinées d'OGM.

3. Qualification d'autoclone d'un micro-organisme

3.1. Conditions préalables

- Le micro-organisme « autoclone » ne doit pas causer ou induire de maladies humaines, animales ou des plantes.
- Le développement et la culture de l'autoclone sont réalisés en environnement confiné.
- La définition de "micro-organisme" de la directive 2009/41/CE couvre les bactéries, virus, parasites, organismes unicellulaires et cultures de cellules animales et végétales. Dans ce cadre, les organismes pluricellulaires ainsi que les organoïdes qui pourraient être générés depuis ces micro-organismes ne peuvent bénéficier de la qualification d'autoclone.
- Les bactéries, champignons, parasites, virus et les vecteurs dérivés de chacun de ces micro-organismes, à visée thérapeutique ou vaccinale ou destinés à combattre ou prévenir une infection par des pathogènes, des agents de maladies vectorielles ou des ravageurs, pourraient entrer dans la catégorie des autoclones s'ils sont de classe 1.
- Le classement de l'autoclone doit être compatible avec un environnement C1. Un pathogène C2 à l'origine puis atténué pour être de classe 1, sous réserve d'utilisation de techniques autorisées par la directive 2009/41/CE, peut recevoir le statut d'autoclone. Dans ce cas, une demande de déclassement doit être effectuée auprès du MESR qui sollicitera l'avis du CEUCO.
- Si un organisme a fait l'objet d'un examen ou d'une validation du statut d'autoclone antérieurs, l'utilisateur doit disposer des documents l'attestant.
- Un utilisateur pourra faire reposer une analyse du statut d'autoclone sur la base des données de modifications et des caractéristiques décrites du micro-organisme dans une publication.

Point d'attention : Un éventuel projet d'utilisation disséminée d'organisme autoclone ne relève pas des textes réglementaires et directive s'appliquant aux manipulations en milieu confiné. Tout projet de dissémination devra faire l'objet d'une demande d'autorisation aux autorités compétentes selon les objectifs recherchés (ANSM, ANMV, ministère chargé de l'environnement, ministère chargé de l'agriculture).

3.2. Types de modifications possibles

a- La suppression de séquences d'un génome, par toutes techniques de biologie moléculaire, méthodes enzymatiques, de recombinaison homologue, CRISPR/Cas, ZFN, TALEN...

- La suppression peut concerner³ un gène, un ensemble de gènes, une séquence régulatrice (toute séquence de régulation à quelque distance du gène contrôlé), une partie de gène.
- La suppression de séquences nucléotidiques peut s'accompagner d'une réorganisation génomique, inversion, déplacement de séquences.

b- L'insertion de séquence(s) nucléotidique(s) dans le génome d'un micro-organisme ayant, ou non, été antérieurement modifié par la suppression d'une séquence nucléotidique, si cette séquence est :

- Issue du même organisme, par exemple : amplification génique, modification de promoteur, terminaison, changement de localisation, mutation ponctuelle ...

³ Liste non exhaustive.

- Issue d'un organisme avec lequel l'organisme receveur est connu pour pouvoir échanger du matériel génétique par des processus physiologiques naturels tels que, recombinaison, conjugaison, fécondation, échange de vésicules, transformation, transduction.

c- Les méthodes d'introduction de séquences couvrent :

- Les séquences véhiculées par un réplicon, des vecteurs bactériens ou des virus⁴, des méthodes de transfert physicochimiques.
- L'insertion d'une séquence obtenue par synthèse d'un génome complet de micro-organisme, ayant ou non été modifié selon les points a- et b-.
- L'insertion de séquence à un site défini ou non.

d- Lorsque le producteur réalise l'autoévaluation lui servant à déterminer le statut d'autoclone du micro-organisme généré, selon les manipulations décrites en a-, b- et c-, il doit :

- S'assurer que le micro-organisme résultant n'a pas acquis de nouvelles propriétés conférant des effets néfastes sur l'environnement, la santé humaine, animale ou végétale. L'organisme final doit être C1, indépendamment de l'organisme initial.
- S'assurer de l'absence de matériel génétique ne répondant pas aux conditions du point b-, comme des reliquats de vecteur par exemple.

e- Les méthodes de validation de la/des modification(s) génétique(s) du micro-organisme obtenu sont adaptées aux techniques mises en œuvre pour le produire et aux types de modifications réalisées. La pertinence du choix de cette validation sera éventuellement évaluée.

f- Si des tests fonctionnels de validation du phénotype « a-pathogène » sont nécessaires, ils doivent être réalisés dans un confinement adapté.

3.3. Responsabilité du chercheur/développeur

Après sa production, l'évaluation du statut d'autoclone d'un micro-organisme est réalisée par son obtenteur, lequel est ainsi responsable de ses utilisations.

Si l'appréciation du statut d'autoclone s'avérait erronée ou insuffisamment validée, le micro-organisme ne pourrait bénéficier de l'exclusion du champ d'application de la directive 2009/41/CE et toute utilisation serait alors soumise à l'ensemble des dispositions réglementaires du code de l'environnement, Livre V, titre III. En cas de vérification par des autorités compétentes, l'utilisateur devra rendre disponible l'ensemble des pièces de l'historique des modifications apportées.

⁴ Liste non exhaustive.

Annexe 1 : Saisine



**MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Service de la performance du financement et de la contractualisation avec les organismes de recherche

Département des pratiques de recherche réglementées

Cellule OGM

Affaire suivie par : Laurent Pinon
laurent.pinon@recherche.gouv.fr

1, rue Descartes
75231 Paris SP 05

Direction générale
de la recherche et de l'innovation

Paris, le 9 octobre 2023

Monsieur Jean-Christophe Pagès,
Président du Comité d'expertise des
utilisations confinées d'organismes
génétiquement modifiés

Objet : Demande d'avis les critères qui permettent de caractériser l'autoclonage

L'autoclonage est l'une des méthodes ou techniques génétiques mentionnées aux articles L. 531-2 et D.531-2 du code de l'environnement qui sont considérées comme n'entrant pas dans le champ d'application de la réglementation relative aux utilisations confinées d'OGM. Cette exemption ne concerne que les microorganismes receveurs de groupe de risque I et ne doit générer que des microorganismes sans caractère nocif ou pathogène pour l'homme ou pour l'environnement.

Dans le but d'aider les responsables scientifiques concernés à bien identifier les organismes relevant de l'autoclonage, dont l'utilisation confinée n'est donc pas soumise à déclaration, la direction générale de la recherche et de l'innovation aux obligations souhaiterait solliciter le Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM afin que celui-ci se prononce sur les critères permettant de caractériser cette technique telle qu'elle est définie dans les textes réglementaires.

Dans la perspective de mettre à disposition cet avis sur le site du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche au cours du premier trimestre 2024, je souhaiterais disposer de cet avis validé d'ici la fin du mois de novembre 2023 si cette échéance vous semble possible.

Je vous remercie de l'attention que vous porterez à ma demande et vous prie de croire, Monsieur le président, en l'assurance de ma meilleure considération.

Le chef du département des pratiques de
recherche réglementées

Laurent PINON