

Document de consultation:

Changements proposés aux orientations réglementaires de Santé Canada sur l'interprétation du titre 28 de la partie B du *Règlement sur les aliments et drogues* (le *Règlement sur les aliments nouveaux*) :

À quel moment un aliment dérivé d'une plante mise au point par sélection végétale est-il considéré comme un « aliment nouveau »?

mars 2021

Le but de cette consultation publique est d'obtenir les points de vue des personnes visées par les nouvelles orientations réglementaires, y compris les développeurs de plantes et le grand public.

Les orientations finales seront publiées d'ici la fin août 2021.



1. Présentation

Le *Règlement sur les aliments nouveaux* du Canada (Titre 28, partie B du *Règlement sur les aliments et drogues ou RAD*) a été publié en 1999. Ce règlement (énoncé à l'annexe 1) exige que le fabricant dépose un préavis de vente et que l'organisme de réglementation détermine si les renseignements contenus dans ce préavis établissent que l'aliment est salubre avant sa mise en marché. La portée de ces exigences est préétabli par la définition d'un aliment nouveau énoncée dans ledit règlement. Lorsqu'un aliment est « nouveau », le règlement exige un avis préalable à la mise en marché et une approbation réglementaire avant sa mise en marché.

Pour faciliter l'interprétation du *Règlement sur les aliments nouveaux*, Santé Canada a publié les [Lignes directrices sur l'évaluation de l'innocuité des aliments nouveaux](#). Ces lignes directrices décrivent les renseignements qui doivent être inclus dans un avis préalable à la mise en marché et la façon dont les organismes de réglementation évaluent l'innocuité des nouveaux aliments avant leur mise en marché. Ce document d'orientation a été mis à jour en 2006.

Depuis lors, les progrès technologiques ont permis de créer de nouveaux outils de modification génétique qui permettent de développer de nouvelles variétés de plantes. Ces outils sont collectivement appelés technologies de l'édition génique.

Les intervenants du secteur agricole ont souligné la nécessité d'avoir une réglementation claire, prévisible et transparente pour les produits de sélection végétale, y compris ceux mis au point à l'aide de technologies d'édition génique.

En août 2020, Santé Canada a annoncé son intention d'élaborer et de publier de nouvelles orientations réglementaires sur les aliments nouveaux afin d'améliorer la clarté et fournir une meilleure prévisibilité dans la façon dont le *Règlement sur les aliments nouveaux* est appliqué aux produits de sélection végétale. Ces nouvelles orientations interprétatives tiennent compte des objectifs de santé et de sécurité énoncés dans la réglementation et met à profit l'expérience de l'organisme de réglementation puisque ce domaine scientifique a évolué depuis la publication du règlement. Ces nouvelles orientations visent à interpréter le *Règlement sur les aliments nouveaux* d'une manière qui tient compte des connaissances scientifiques actuelles et du régime et de l'objectif sous-jacents de ces règles (exiger une évaluation préalable à la mise en marché des aliments nouveaux qui peuvent poser un risque potentiel pour le consommateur) d'une manière qui reflète l'importance de l'innovation et une meilleure compréhension des technologies de sélection végétale et les avantages de s'aligner sur nos partenaires internationaux en matière de réglementation.

Cette proposition complétera les orientations réglementaires existantes sur les aliments nouveaux en mettant l'accent sur les aliments issus de la sélection végétale. D'autres analyses seront entreprises plus tard pour évaluer les avantages de mettre à jour les orientations réglementaires sur les aliments nouveaux relatives aux aliments dérivés d'animaux et de microorganismes.

L'élaboration de ces orientations représente la première phase d'une vaste démarche pluriannuelle visant à moderniser les orientations visant tous les aliments nouveaux tels que définis dans le *Règlement sur les aliments nouveaux*. Au regard de ce que nous aurons appris au cours de cette phase, des modifications réglementaires seront apportées au besoin.

Le Ministère a l'intention d'ajouter ces nouvelles orientations en annexe aux *Lignes directrices relative à l'évaluation de l'innocuité des aliments nouveaux de 2006*. Cette nouvelle orientation vise à déterminer lesquels des aliments dérivés de produits de sélection végétale sont des aliments nouveaux, qui en vertu du Règlement sur les aliments nouveaux (titre 28, partie B, du [Règlement sur les aliments et drogues](#)), devront faire l'objet d'un avis et d'une évaluation préalable à leur mise en marché.

À mesure que d'autres parties des *Lignes directrices* de 2006 seront mises à jour au cours des prochaines années, Santé Canada pourrait revoir l'organisation globale de ces lignes directrices.

Depuis plus d'un siècle, les développeurs de plantes¹ utilisent une vaste gamme de méthodes de sélection pour produire des milliers de variétés de plantes qui ont été utilisées en toute sécurité dans l'approvisionnement alimentaire canadien. Au cours des 20 dernières années, Santé Canada a évalué divers aliments nouveaux dérivés de végétaux génétiquement modifiés (y compris les produits de la sélection traditionnelle² et de la biotechnologie).

Tous ces aliments ont été évalués conformément au *Règlement sur les aliments nouveaux* et leur consommation ne pose aucun problème d'innocuité. En tenant compte de cette expérience et de l'évolution des connaissances scientifiques sur l'innocuité de ces aliments, Santé Canada propose d'introduire de nouvelles orientations réglementaires afin de fournir une plus grande clarté et de prévisibilité aux développeurs de plantes à propos des aliments dérivés de produits de sélection végétale qui répondent ou qui ne répondent pas à la définition d'un « aliment nouveau » énoncée à l'article B.28.001 du *RAD*.

Au cours de l'élaboration de ces nouvelles orientations réglementaires, Santé Canada a évalué la façon dont les aliments dérivés de plantes mises au point à l'aide de technologies d'édition génique ont été réglementés à ce jour, la façon dont la science a évolué et comment l'interprétation actuelle de ces règlements pourrait être améliorée afin de mieux s'harmoniser avec leurs objectifs d'innocuité. Un document d'introduction sur les technologies d'édition génique a été élaboré pour éclairer la position proposée par le Ministère sur la façon dont les aliments dérivés de produits végétaux mis au point à l'aide de technologies d'édition génique doivent être réglementés. Ces produits doivent être réglementés selon une approche modifiée de l'application de la réglementation sur les aliments nouveaux dans la mesure où elle s'applique aux aliments dérivés de plantes développées à l'aide de ces technologies. Ce document d'introduction est fourni à l'annexe 2 du présent document de consultation.

¹ Aux fins du présent document, le terme « développeur » est utilisé comme terme générique qui représente toutes les parties impliquées dans le développement d'une nouvelle variété végétale, du concept à la commercialisation.

² Pour une liste d'exemples de méthodes conventionnelles de sélection végétale, consultez l'annexe 3 du présent document.

2. Contexte

2.1 Élaboration du Règlement sur les aliments nouveaux

Santé Canada a publié en 1999 une nouvelle réglementation afin de dissiper l'incertitude relative à la salubrité des végétaux développés au moyen de la biotechnologie d'édition génique (c.-à-d., les technologies de l'ADN recombinant [ADNr]). Cependant, contrairement à la plupart des juridictions qui ont élaboré des lois fondées sur un processus spécifique de modification génétique, le *Règlement sur les aliments nouveaux* du Canada a été rédigé de façon à caractériser (définir) de façon générale tous ces produits y compris certains produits issus de la sélection conventionnelle comme étant « nouveaux » afin d'exiger un avis et une évaluation préalable de leur innocuité avant leur mise en marché. À ce jour, ces règles ont été interprétées d'une manière qui ne tient pas compte de la question de savoir si la méthode de sélection utilisée pour mettre au point le végétal est bien caractérisée comme étant sûre afin de déterminer si ces exigences d'évaluation préalable à la mise en marché s'appliquent à un aliment.

2.2 Pratiques de sélection végétale qui appuient la salubrité des aliments

Les développeurs de plantes analysent et étudient rigoureusement leurs nouvelles variétés végétales en ce qui a trait à la salubrité des aliments pendant le processus de sélection avant la commercialisation et tout au long de la durée de vie commerciale des variétés végétales incluant celle mise au point au moyen de la biotechnologie. La caractérisation approfondie du produit limite le risque que les plantes puissent avoir des effets indésirables sur la salubrité des aliments liés à une caractéristique intentionnellement mise au point. Ces caractérisations donnent également l'assurance que tous les effets des nouvelles caractéristiques en lien avec la salubrité des aliments sont bien compris.

Les points suivants représentent la compréhension de Santé Canada des pratiques et des compétences des développeurs de plantes en ce qui a trait à la caractérisation complète d'un nouveau produit de sélection végétale, quelles que soient les méthodes utilisées pour son élaboration et sa sélection.

1. Les développeurs de plantes sont des experts de leur variété végétale et de l'espèce végétale en ce qui concerne son utilisation dans les aliments et la salubrité des aliments connexes. Cela signifie que :
 - a. Les développeurs connaissent la gamme typique d'analytes importants qui composent les nutriments, les antinutriments, les allergènes et les toxines de la variété végétale qu'ils développent ou qu'ils ont développée;
 - b. Les développeurs connaissent les caractéristiques prévues de leur nouvelle variété végétale et la façon dont elle peut influencer l'exposition des Canadiens aux nutriments, aux antinutriments, aux allergènes et aux toxines des aliments dérivés du végétal;

- c. Les développeurs sont conscients des utilisations finales prévues de leurs produits et de la façon dont ces utilisations finales influencent l'exposition des Canadiens aux nutriments, aux antinutriments, aux allergènes et aux toxines des aliments dérivés du végétal.
2. Il est bien établi que les développeurs de plantes sont à jour sur leurs connaissances de la façon dont les caractéristiques prévues peuvent influencer sur l'expression d'autres caractéristiques et en quoi cela peut avoir une incidence sur la salubrité des aliments. Par exemple, comment les changements dans une voie métabolique pourraient influencer sur la biodisponibilité des nutriments ou mener à l'accumulation d'autres métabolites qui peuvent avoir des propriétés allergéniques, toxiques ou anti-nutritionnelles.
3. Il est bien établi que les développeurs de plantes étudient s'il existe des risques possibles pour la salubrité des aliments liés aux nouvelles caractéristiques qu'ils ont introduits ou qu'ils prévoient introduire dans la plante. En ce sens, les développeurs de plantes envisagent des hypothèses de risque impliquant la modification des niveaux de nutriments, d'antinutriments, d'allergènes et de toxines.
4. Il est bien établi que tout au long du processus de développement d'une plante, les végétaux ayant des caractéristiques qui peuvent avoir une incidence négative sur la salubrité des aliments sont consignés et éliminés.
5. Il est bien établi qu'après la commercialisation, les développeurs de plantes observent attentivement les caractéristiques de leurs variétés végétales qui peuvent avoir une incidence négative sur la salubrité des aliments pour en établir le lien avec la variété végétale avec laquelle ils travaillent. Tous les végétaux qui présentent des caractéristiques pouvant avoir une incidence négative sur la salubrité des aliments sont consignés et éliminés.

Les données générées pendant le développement de la variété végétale, ainsi que l'intendance des variétés après la commercialisation sont d'une grande qualité et d'une rigueur suffisante pour appuyer adéquatement la conclusion selon laquelle cette catégorie de produits est salubre et ne doit donc pas être considérée comme un aliment nouveau au sens de l'article B.28.001 du *RAD*.

3. Orientations sur la mise en œuvre : Aliments dérivés de produits de sélection végétale génétiquement modifiés³ qui ne sont pas des aliments nouveaux nécessitant un avis et une évaluation préalable à la mise en marché

En tenant compte de ces conclusions, Santé Canada est d'avis que les cinq catégories d'aliments suivantes ne constitueraient aucun ajout à notre corpus de connaissances sur leur innocuité si elles étaient évaluées individuellement comme des aliments nouveaux conformément aux articles B.28.002-B.28.003 du *RAD* parce que leur innocuité est déjà bien caractérisée :

³ Selon la définition de l'article B.28.001 du *RAD*, « modifier génétiquement » signifie manipuler intentionnellement les caractères héréditaires d'un végétal, d'un animal ou d'un micro-organisme.

1. Aliments dérivés de végétaux avec des modifications génétiques qui n'altèrent pas une protéine endogène de sorte qu'elle démontre maintenant une homologie importante avec un allergène ou une toxine connu et pertinent pour la santé humaine;
2. Aliments dérivés de végétaux avec des modifications génétiques qui n'augmentent pas les niveaux d'un allergène endogène, d'une toxine endogène ou d'un antinutriments endogène au-delà de l'intervalle documenté;
3. Aliments dérivés de végétaux avec des modifications génétiques qui n'ont pas d'effet sur la composition nutritionnelle et/ou le métabolisme clés;
4. Aliments dérivés de végétaux avec des modifications génétiques qui ne modifient pas l'utilisation alimentaire du végétal; ou,
5. Aliments dérivés de végétaux avec des modifications génétiques qui ne sont pas le résultat de l'insertion d'ADN étranger ⁴.

Le Ministère propose d'interpréter le *Règlement sur les aliments nouveaux* de façon restrictive afin de classer les aliments qui relèvent de ces catégories comme des aliments qui ne satisfont pas au seuil de nouveauté des caractéristiques requises pour répondre à la définition d'un « aliment nouveau » énoncée à l'article B.28.001 du *RAD*. La définition interprétée de façon restrictive tient compte des objectifs de précaution en matière d'innocuité qui sous-tendent ces règlements d'évaluation préalable de l'innocuité avant la mise en marché.

La section 4 ci-dessous explique plus en détail la position du Ministère selon laquelle la salubrité de ces catégories d'aliments est bien caractérisée de sorte que leur évaluation n'ajouterait rien à ce que l'on sait au sujet de leur salubrité, si elles étaient assujetties à une évaluation préalable à leur mise en marché comme aliment nouveau conformément au *Règlement sur les aliments nouveaux*.

4. Justification du document d'orientation : Répercussions sur la salubrité des aliments et la nutrition

Bien que la plupart des caractéristiques introduites ou modifiées dans les végétaux soient réputées ne pas avoir d'effet sur la salubrité des aliments, certaines caractéristiques pourraient poser un problème de salubrité et ces aliments seraient considérés comme des « aliments nouveaux ». Ils nécessiteraient donc une évaluation préalable à leur mise en marché.

Ce qui suit explique les circonstances dans lesquelles les caractéristiques présentent des préoccupations potentielles en matière de salubrité ou de nutrition qui justifient qu'un aliment dérivé d'un végétal soit classé comme nouveau :

⁴ Le terme « ADN étranger » désigne couramment l'ADN qui ne fait pas actuellement partie du génome de l'organisme et qui est introduit par des moyens *in vitro*. Par exemple, une séquence d'ADN codant un gène d'une espèce bactérienne est considérée comme un ADN hétérologue à la plante pour laquelle la séquence est introduite.

4.1 Effets sur les allergènes, les toxines et les antinutriments

L'expression d'une protéine endogène altérée qui démontre maintenant une homologie significative⁵ avec un allergène ou une toxine connu et pertinent pour la santé humaine; l'expression accrue d'un allergène ou d'une toxine endogène ou l'accroissement de l'expression d'un antinutriment endogène sont tous considérés comme des éléments déclencheurs pour qu'un aliment soit considéré comme un « aliment nouveau ». Qui est assujéti à un avis et à une évaluation préalable de son innocuité avant sa mise en marché.

4.2 Répercussions sur la composition des nutriments clés et sur le métabolisme

Compte tenu de la variabilité de la composition nutritionnelle attribuable à divers facteurs, Santé Canada est d'avis que l'utilisation des intervalles documentés⁶ demeure une approche utile pour cibler les produits qui nécessitent une évaluation préalable avant leur mise en marché. Par conséquent, Santé Canada se concentrera sur les nutriments⁷ clés identifiés comme étant potentiellement préoccupants en raison de l'existence d'une prévalence d'inadéquation élevée (p. ex., plus de 10 % de la population a des apports habituels qui sont inférieurs au besoin moyen estimatif [BME]) ou d'une prévalence élevée des apports qui dépassent l'apport maximal tolérable (AMT) dans la population canadienne.

Tous les produits dont un nutriment clé préoccupant est en dehors de l'intervalle documenté et dont la consommation est susceptible d'entraîner une prévalence d'inadéquation plus élevée ou de surconsommation parmi les Canadiens doivent faire l'objet d'un avis et d'une évaluation préalable à leur mise en marché comme un nouvel aliment.

De même, les développeurs devraient tenir compte de la biodisponibilité des nutriments clés ou de la façon dont les aliments dérivés sont métabolisés dans l'organisme. Si une caractéristique d'un végétal fait en sorte que des nutriments clés deviennent plus ou moins disponibles à la consommation de l'aliment dérivé du végétal, cela peut à son tour aggraver la prévalence de l'inadéquation nutritionnelle ou des apports qui dépassent l'AMT. Les produits pour lesquels la biodisponibilité d'un nutriment clé est altérée doivent faire l'objet d'un avis et d'une évaluation préalable à leur mise en marché comme un nouvel aliment.

⁵ L'homologie significative est généralement supérieure à 35 % de l'identité globale de la séquence entre les séquences d'acides aminés, ou égale à 100 % de l'identité de la séquence sur 8 résidus d'acides aminés consécutifs avec la séquence d'un allergène connu.

⁶ Aux fins du présent document d'orientation, les intervalles documentés renvoient aux intervalles documentés dans les documents [Consensus Documents on Compositional Considerations for New Varieties](#) (en anglais seulement) de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et dans d'autres bases de données sur la composition des cultures (p. ex., [la base de données sur la composition des cultures de l'Agriculture and Food Systems Institute](#)). Les intervalles documentés de la littérature publiée et l'expérience des développeurs sont également des sources d'information acceptables lorsqu'elles renvoient à des variétés commercialisées.

⁷ Aux fins du présent document d'orientation, un nutriment clé est un nutriment d'un aliment qui a un besoin moyen estimatif (BME) ou un apport maximal tolérable (AMT) tel que décrit dans les apports nutritionnels de référence publiés par la [National Academy of Medicine](#).

4.3 Changements dans l'utilisation alimentaire du végétal

Dans certains cas, les nouvelles variétés végétales peuvent présenter des caractéristiques modifiées ou nouvelles qui modifient l'utilisation prévue des aliments qui en sont dérivés. De tels changements peuvent résulter de la modification d'un composant des tissus comestibles, de sorte que les consommateurs devraient consommer des quantités plus ou moins importantes d'aliments dérivés de la plante ou bien la plante est modifiée de façon à ce qu'une nouvelle partie ou un nouveau tissu de celle-ci soit consommé comme aliment. Les variétés végétales qui ont des caractéristiques modifiées ou nouvelles qui entraînent un tel changement dans l'utilisation alimentaire continuent d'être considérées comme des « aliments nouveaux » qui nécessitent un avis et une évaluation préalable à leur mise en marché.

4.4 Produits alimentaires dérivés de plantes contenant de l'ADN étranger

Les aliments dérivés de plantes qui ont été génétiquement modifiées et qui contiennent de l'ADN qui ne se trouvait pas auparavant dans cette espèce (c.-à-d., ADN étranger) doivent faire l'objet d'un avis et d'une évaluation préalable à leur mise en marché comme des aliments nouveaux.

Ce qui est particulièrement important pour les plantes dérivées de l'édition génique, le mécanisme d'édition génique d'encodage de l'ADN (p. ex., les protéines CRISPR Cas et les ARN guides connexes) est considéré comme de l'ADN étranger (car il est d'origine bactérienne). La plupart des développeurs de plantes retireront ces gènes lors de la sélection végétale subséquente. Cependant, dans le cas où une plante issue de l'édition génique contient toujours le mécanisme d'encodage de l'ADN dans son génome, les aliments dérivés d'une telle plante nécessiteront un avis et une évaluation préalable à leur mise en marché comme des aliments nouveaux.

5. Présenter une demande de détermination de nouveauté pour les aliments dérivés d'une nouvelle variété végétale

Le Ministère dispose d'un [processus](#) volontaire par lequel les développeurs peuvent demander une détermination de nouveauté pour les aliments dérivés de leur nouvelle variété végétale. Les développeurs de plantes sont encouragés à communiquer avec l'Unité de la gestion des demandes et de l'information de la Direction des aliments à hc.smiu-ugdi.sc@canada.ca pour faire une demande.

Santé Canada maintient une liste des déterminations effectuées depuis 2012 concernant des aliments et ingrédients alimentaires qui ne sont pas nouveaux. Cette liste, [disponible ici](#), est publiée pour accroître la transparence et fournir une prévisibilité aux développeurs de plantes.

6. Initiative de transparence volontaire étendue aux aliments issus de la sélection végétale utilisant des technologies d'édition génique qui sont en dehors du champ d'application de ces orientations réglementaires:

Les plantes mises au point à l'aide de technologies de l'édition génique qui ne sont pas visées par la définition d'un « aliment nouveau » selon les présentes orientations réglementaires ne seront pas assujetties à un avis préalable à leur mise en marché. Cependant, les organismes de réglementation, les développeurs de plantes et le public s'intéressent grandement et voient un avantage à ce qu'il y ait une plus grande transparence à l'égard de tous les produits mis au point à l'aide de ces technologies, qui sont présents dans l'approvisionnement alimentaire canadien.

Pour répondre à cet intérêt, Santé Canada étendra son initiative de transparence au-delà de sa liste des déterminations d'aliments et d'ingrédients alimentaires non nouveaux récemment lancée. Cette expansion inclura des plantes dérivées de l'édition génique pour des fins alimentaires qui ne sont pas des aliments nouveaux et pour lesquelles les développeurs seront invités à présenter à Santé Canada un ensemble concis de renseignements. Santé Canada publiera cette information en ligne à l'intention du public.

Le but de cette initiative est de fournir aux Canadiens une meilleure compréhension des produits issus de l'édition génique disponibles sur le marché canadien. L'objectif est de renforcer la confiance du public dans ces produits et dans le système de réglementation. Cette initiative aidera également les développeurs à comprendre comment le cadre réglementaire s'applique à leurs produits.

S'il est établi que les développeurs ne divulguent pas volontairement ces renseignements, des modifications au *RAD* pourraient être envisagées à l'avenir afin d'exiger la production d'un tel rapport.

Il est important de noter que ce système volontaire doit être utilisé pour les produits prêts pour la commercialisation et non pour les produits théoriques.

Les développeurs de plantes devront fournir les renseignements suivants :

- Personne-ressource et coordonnées de l'entreprise.
- Nom de la variété végétale / identificateur.
- Date prévue de commercialisation
- Nom de l'espèce végétale.
- Description des caractéristiques nouvelles ou modifiées de la nouvelle variété végétale. Cette description devrait expliquer les changements apportés au génome de la plante, le résultat de ces changements dans les cellules de la plante et le phénotype observé qui découle de ce(s) changement(s). Aucune donnée n'est requise pour cette description.
- Description de la façon dont les caractéristiques modifiées ou nouvelles ont été élaborées dans la nouvelle variété végétale.
- Description des analyses effectuées pour confirmer que la nouvelle variété végétale ne contient aucune séquence d'ADN liée à la technologie de l'édition génique utilisée dans le développement de la plante. La confirmation que toutes les séquences d'ADN du

génomique de la plante susceptibles d'être soumises à des contrôles « hors cible » basés sur la technologie de l'édition génique utilisées ont été analysées.

- Justification de l'autodétermination du développeur selon laquelle sa nouvelle plante dérivée de l'édition génique n'est pas nouvelle, incluant l'absence de différences substantielles qui seraient pertinentes pour l'innocuité des aliments.
- Description de l'utilisation alimentaire prévue pour la variété végétale.
- Description du statut réglementaire de la variété végétale comme aliment pour animaux et comme rejet dans l'environnement au Canada (le cas échéant).

Les développeurs de plantes sont encouragés à fournir les renseignements susmentionnés à l'Unité de la gestion des demandes et de l'information (UGDI) de Santé Canada au moins 90 jours calendaires avant la commercialisation de leur produit. Cette information sera fournie dans un formulaire (à développer) qui sera disponible sur le site Web de Santé Canada. En tant que « guichet unique » du Ministère pour les demandes liées aux aliments nouveaux, l'UGDI transmettra l'avis à la Section des aliments nouveaux pour un examen plus approfondi.

La Section des aliments nouveaux examinera les renseignements fournis et après avoir accepté la justification du développeur concernant le statut non nouveau des aliments dérivés de leur plante issue de l'édition génique, publiera un résumé de ces renseignements sur le site Web de Santé Canada dans les 60 jours civils sous un nouveau tableau intitulé « Liste de Santé Canada relative aux plantes dérivées de l'édition génique pour utilisation alimentaire qui ne sont pas nouvelles ».

Cet examen n'est pas une évaluation de l'innocuité avant la mise en marché de la plante issue de l'édition génique, mais plutôt une détermination du statut non nouveau des aliments issus de la plante dérivée de l'édition génique. Avant la publication, Santé Canada donnera au développeur la possibilité de passer en revue les renseignements qui seront publiés dans le but d'identifier et de supprimer toutes les informations considérées comme étant des renseignements commerciaux confidentiels (RCC).

Il est important de noter que Santé Canada se réserve le droit d'effectuer une évaluation de l'innocuité préalable à la mise en marché des aliments dérivés d'une plante issue de l'édition génique spécifique et de demander des renseignements supplémentaires si le Ministère croit que de tels aliments répondent à la définition d'un « aliment nouveau », comme décrit dans les présentes orientations réglementaires.

Annexe 1 : Règlement sur les aliments nouveaux

Règlement sur les aliments et drogues, Partie B, Titre 28

Aliments nouveaux

Définitions

B.28.001 Les définitions qui suivent s'appliquent au présent titre.

modifier génétiquement signifie manipuler intentionnellement les caractères héréditaires d'un végétal, d'un animal ou d'un micro-organisme. (*genetically modify*).

changement majeur signifie un changement apporté à un aliment à la suite duquel, selon l'expérience du fabricant ou la théorie généralement admise dans le domaine des sciences de la nutrition et de l'alimentation, les propriétés de celui-ci se situent en dehors des variations naturelles acceptables de l'aliment en ce qui a trait à l'un ou l'autre des éléments suivants :

- a) la composition, la structure, la qualité nutritive ou les effets physiologiques généralement reconnus de l'aliment;
- b) la manière dont l'aliment est métabolisé par le corps humain;
- c) l'innocuité générale, microbiologique ou chimique de l'aliment. (*major change*)

aliment nouveau signifie selon le cas :

- a) substance, y compris un microorganisme, qui ne présente pas d'antécédents d'innocuité comme aliment;
- b) aliment qui a été fabriqué, préparé, conservé ou emballé au moyen d'un procédé qui :
 - (i) n'a pas été appliqué auparavant à l'aliment,
 - (ii) fait subir à l'aliment un changement majeur;
- c) aliment dérivé d'un végétal, d'un animal ou d'un micro-organisme qui, ayant été modifié génétiquement, selon le cas :
 - (i) présente des caractères qui n'avaient pas été observés auparavant,
 - (ii) ne présente plus des caractères qui avaient été observés auparavant,
 - (iii) présente un ou plusieurs caractères qui ne se trouvent plus dans les limites prévues pour ce végétal, cet animal ou ce micro-organisme. (*novel food*)

Avis avant la vente

B.28.002 (1) Il est interdit de vendre ou d'annoncer en vue de la vente un aliment nouveau à moins que le fabricant ou l'importateur :

- a) n'ait donné au ministre un avis écrit de son intention de vendre l'aliment nouveau ou de l'annoncer en vue de la vente;
- b) n'ait reçu du ministre l'avis visé à l'alinéa B.28.003(1)a) ou au paragraphe B.28.003(2), selon le cas.

(2) L'avis visé à l'alinéa (1)a) est signé par le fabricant ou l'importateur, ou une personne autorisée à signer en son nom, et contient les renseignements suivants :

- a) le nom commun sous lequel l'aliment nouveau sera vendu;
- b) les nom et adresse du principal établissement du fabricant et, si l'adresse est à l'étranger, les nom et adresse du principal établissement de l'importateur;
- c) la description de l'aliment nouveau, accompagnée :
 - (i) des renseignements sur son élaboration,
 - (ii) des renseignements détaillés sur son mode de fabrication, de préparation, de conservation, d'emballage et d'emmagasinage,
 - (iii) de la description du changement majeur, le cas échéant,

 - (iv) des renseignements sur son utilisation proposée et son mode de préparation,
 - (v) le cas échéant, des renseignements sur l'historique de son utilisation comme aliment dans un pays autre que le Canada,
 - (vi) de renseignements permettant d'établir son innocuité;
- d) des renseignements sur les niveaux de consommation estimatifs chez les consommateurs de l'aliment nouveau;
- e) le texte des étiquettes qui seront utilisées avec l'aliment nouveau;
- f) les nom et titre du signataire de l'avis et la date de la signature.

B.28.003 (1) Dans les quarante-cinq jours suivant la réception de l'avis visé à l'alinéa B.28.002(1)a), le ministre examine les renseignements contenus dans l'avis et :

- a) si les renseignements établissent l'innocuité de l'aliment nouveau, il avise par écrit le fabricant ou l'importateur que ces renseignements sont suffisants;
- b) si d'autres renseignements sont nécessaires sur le plan scientifique afin d'évaluer l'innocuité de l'aliment nouveau, il demande par écrit au fabricant ou à l'importateur de les lui fournir.

(2) Dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception des renseignements additionnels visés à l'alinéa (1)b), le ministre les évalue et, s'ils établissent l'innocuité de l'aliment nouveau, il avise par écrit le fabricant ou l'importateur que ces renseignements sont suffisants.

DORS/99-392, art. 1; DORS/2018-69, art. 27

Annexe 2 : Document d'information sur les technologies d'édition génique en lien avec le cadre réglementaire de Santé Canada axé sur les produits pour les aliments nouveaux

1. Qu'est-ce que la technologie d'édition génique?

La technologie d'édition génique fait référence aux outils biotechnologiques qui peuvent être utilisés pour apporter des modifications au génome d'organismes vivants en ajoutant, en supprimant ou en modifiant des séquences géniques à des endroits précis. L'édition génique peut atteindre les mêmes objectifs que les méthodes de sélection conventionnelles, y compris le croisement et l'hybridation des plantes, la mutagenèse chimique et/ou physique (p. ex., ionisation) et/ou les modifications génomiques découlant de l'utilisation des technologies de l'ADNr. Cependant, les outils d'édition génique permettent d'atteindre ces objectifs avec une plus grande précision et non pas avec plus d'effets non intentionnels que les technologies utilisées à ce jour (Chen et coll., 2019; Graham et coll., 2020).

Le terme « technologie d'édition génique » s'applique à un certain nombre d'outils utilisés en sciences biologiques. Aujourd'hui, il est principalement utilisé pour décrire le système CRISPR-Cas9, mais il englobe également la mutagenèse dirigée à l'aide d'oligonucléotides (ODM), les nucléases effectrices de type activateur de transcription (TALENs), les nucléases à doigt de zinc (ZFNs) et les méganucléases, ainsi que des variantes de ces outils. Ces technologies continuent d'évoluer afin de devenir plus précises et efficaces. On cherche également à déterminer les conditions expérimentales qui permettraient d'accroître la variété des espèces végétales que les développeurs peuvent améliorer grâce à l'édition génique (Young et coll., 2019; références dans Graham et coll., 2020). Pour clarifier la terminologie, ces technologies sont aussi communément appelées innovations en sélection végétale (ISV). En Europe, on les appelle aussi nouvelles techniques de sélection (NTS) ou nouvelles techniques génomiques (NTG).

À ce jour, l'édition génique a été utilisée avec succès pour modifier le génome de nombreuses plantes (Zaman et coll., 2019) et on s'attend à ce que les développeurs de plantes utilisent des outils d'édition génique pour améliorer de nombreuses autres plantes et cultures à des fins alimentaires, entre autres choses.

2. Comment la technologie d'édition génique peut-elle être appliquée à la sélection végétale?

Les développeurs de plantes ont indiqué que l'édition génique sera utilisée pour introduire de nouvelles caractéristiques ou modifier les caractéristiques existantes afin d'améliorer le rendement agricole, la composition nutritionnelle et/ou la préférence des consommateurs pour les plantes (Zhang et coll., 2018). Les façons dont les développeurs de plantes utiliseront les outils d'édition génique pour atteindre ces objectifs pourraient consister en l'introduction de petites insertions ou délétions au niveau de sites génomiques précis, de délétions précises de plus grands segments d'ADN génomique, ainsi que d'insertions de gènes entiers accompagnés de leurs éléments régulateurs d'une manière analogue à l'ADNr (Chen et coll., 2019; Zhang et coll., 2018). En outre, les développeurs de plantes ont indiqué que l'édition génique peut aider à identifier des caractéristiques utiles dans des régions au sein de génomes végétaux que les développeurs ont actuellement de la difficulté à manipuler à l'aide des méthodes de sélection

conventionnelles. Par conséquent, l'édition génique a le potentiel de définir et d'améliorer de nouvelles caractéristiques au sein des espèces végétales qui étaient auparavant non accessibles aux développeurs de plantes.

3. Technologies d'édition génique – création de la variation génétique chez les plantes.

La sélection végétale dépend de la variation génétique. Dans les programmes de sélection conventionnelle, cette variation a évolué et continue d'évoluer naturellement chez les espèces végétales au fil du temps, ou elle est introduite dans l'espèce au moyen de vastes croisements, de techniques de culture tissulaire ou de l'application de mutagènes chimiques et/ou physiques. La technologie de l'ADNr, où des séquences géniques sont insérées dans le génome d'une plante à l'aide d'outils biotechnologiques, est une autre approche pour élargir la variation génétique dont dépendent les développeurs de plantes. Bien qu'il s'agisse de différentes sources de variation génétique, cette variation se produit de façon aléatoire en ce qui concerne son emplacement dans le génome de la plante (Schnell et coll., 2015).

Les technologies d'édition génique sont les outils les plus récents qui ont été mis au point pour accroître la variation génétique dont les développeurs de plantes ont besoin pour répondre aux demandes des producteurs et des consommateurs et contribuer aux objectifs mondiaux d'innocuité alimentaire et de durabilité. L'édition génique diffère de la sélection conventionnelle et de la sélection végétale basée sur l'ADNr en ce que la variation peut être introduite à des endroits précis et prédéterminés dans le génome de la plante (Chen et coll., 2019). La grande précision de l'édition génique peut simplifier l'évaluation d'une nouvelle culture sur le plan de l'innocuité alimentaire et offre donc la possibilité de développer et de commercialiser de nouveaux produits de façon opportune et efficace.

4. Technologies d'édition génique – Effets hors cible non intentionnelles.

Les modifications hors cible sont des changements génétiques qui résultent de l'utilisation d'outils d'édition génique sur des sites génomiques autres que le site de modification prévu (Wolt et coll., 2016). Les modifications hors cible peuvent introduire des caractéristiques imprévues et modifier le profil de risque des aliments d'origine végétale (Wolt et coll., 2016; Zhao et Wolt, 2017).

Dans cette optique, il y a un contexte important à comprendre lorsqu'on pense aux modifications hors cible. Les variations génétiques qui se produisent en raison des pratiques de sélection conventionnelles, ou de la technologie de l'ADNr, peuvent également introduire des caractéristiques imprévues et, par conséquent, modifier le profil de risque de l'aliment d'origine végétale. Santé Canada et l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) ont déjà déterminé que ces sources de caractéristiques non intentionnelles ne présentent pas de risques plus élevés que d'autres technologies de modification génomique et ne nécessitent donc pas une investigation plus poussée (Schnell et coll., 2015).

Comme il a été mentionné précédemment, les variations génétiques conventionnelles se produisent de façon aléatoire. Cependant, les modifications hors cible résultant de l'édition génique sont largement prévisibles parce que les outils d'édition génique sont utilisés sur des sites génomiques semblables au site de modification prévu. Sur la base de la séquence d'ADN ciblée à éditer, les développeurs de plantes peuvent utiliser des programmes qui prédisent quels autres sites génomiques peuvent être modifiés en raison du degré de similarité de leur

séquence. En fonction de la façon dont les modifications hors cible se manifestent, et puisque les développeurs de produits cibleront principalement les séquences géniques qui modifieront les processus biologiques pour générer de nouvelles caractéristiques ou modifier les caractéristiques existantes des plantes, les sites de modification hors cible sont plus susceptibles d'avoir par inadvertance une incidence sur les processus biologiques secondaires comparativement aux sources aléatoires de caractéristiques non intentionnelles qui ont déjà été analysées. Par conséquent, il n'est pas possible d'affirmer clairement que la même analyse des risques mentionnée précédemment (Schnell et coll., 2015) peut être étendue aux modifications hors cible qui résultent des technologies d'édition génique.

Bien que la probabilité d'influer sur un processus biologique soit plus élevée, il est important de reconnaître que cela ne crée pas nécessairement un risque pour la salubrité des aliments. De plus, il est important de souligner que, puisque les modifications hors cible peuvent être prédites, elles peuvent également être atténuées grâce à une bonne conception des outils d'édition génique. De plus, la présence de modifications hors cible peut faire l'objet d'une investigation directe au moyen du séquençage ciblé de l'ADN (Wolt et coll., 2016; Liang et coll., 2017), ce qui ne peut être raisonnablement accompli pour les variations aléatoires traditionnelles.

Des études scientifiques visant à évaluer les modifications hors cible semblent indiquer que, bien que ces modifications soient possibles, elles se produisent rarement, même sur les sites hors cible prévus dans les plantes (Young et coll., 2019, Hahn et Nekrasov, 2019 et Fichtner et coll., 2014).

Enfin, si des modifications hors cible devaient être présentes dans une plante issue de l'édition génique, les développeurs de plantes sont en mesure de les éliminer dans la plupart des cultures par sélection et/ou rétrocroisement (Kaiser et coll., 2020).

En résumé, Santé Canada s'attend à ce que les développeurs de plantes caractérisent les sites de modification hors cible potentiels de leurs plantes.

5. Technologies d'édition génique – Délivrance des outils d'édition génique aux cellules vivantes.

Les outils d'édition génique, comme toutes les autres formes de biotechnologie utilisées pour modifier les plantes, doivent être délivrés aux cellules vivantes pour fonctionner. Là où les technologies d'édition génique diffèrent des outils de sélection conventionnelle et d'ADNr, c'est dans la façon dont les séquences d'ADN codant les composants des technologies d'édition génique peuvent, dans certains cas, être intégrées au produit de façon à ce que la technologie elle-même apporte une nouvelle caractéristique au produit (Wolt et coll., 2016; Zhao et Wolt, 2017).

Il est important de noter que, bien qu'il s'agisse d'une façon de réaliser l'édition génique, il n'est pas nécessaire d'inclure ces séquences d'ADN dans le génome de la plante pour réussir à la modifier. Il est peu probable que les développeurs de plantes utilisent ce procédé (c.-à-d., l'intégration génomique de la technologie d'édition génique), à moins que ce ne soit la seule façon de réussir à modifier les gènes de la plante. De plus, au cours d'une [réunion du Groupe d'experts tenue le 16 octobre 2020](#) entre les organismes de réglementation gouvernementaux et les développeurs de plantes des secteurs universitaire et industriel, ces derniers ont expliqué

que s'ils choisissaient d'utiliser ce procédé, il est peu probable qu'ils commercialisent le produit ainsi obtenu sans avoir au préalable retiré ces séquences.

Si un développeur qui a créé une plante issue de l'édition génique, dans laquelle les séquences d'ADN codant les outils d'édition génique sont conservées dans le génome de celle-ci, désire l'amener à l'étape de la commercialisation, ce produit serait alors considéré comme un aliment nouveau et l'innocuité de cette nouvelle caractéristique devrait être démontrée dans le cadre d'une évaluation de leur innocuité préalable à la mise en marché.

6. Technologies d'édition génique – l'un des nombreux outils que les développeurs de plantes utilisent pour créer de nouvelles plantes.

Il est peu probable que la technologie d'édition génique soit utilisée comme outil isolé lors de la mise au point d'une nouvelle plante. À l'exception des plantes à multiplication végétative (p. ex., canne à sucre, pommes de terre, pommes, etc.), les plantes issues de l'édition génique feront l'objet de croisements et d'une sélection poussés. À cette étape, les développeurs de plantes utilisent des méthodes de sélection conventionnelle pour créer de grandes populations de plantes dont la majorité sont éliminées, et seules quelques plantes sont sélectionnées et conservées en vue d'un développement ultérieur. Grâce à cette méthode de croisement et de sélection, les développeurs de plantes éliminent les caractéristiques indésirables de la population tout en faisant progresser les caractéristiques souhaitables (Kaiser et coll., 2020; Glenn et coll., 2017). Une grande partie de ce travail sur le terrain se déroule sur une période de cinq ans ou plus et dans divers environnements pour évaluer le rendement agronomique et la qualité des cultures (Kaiser et coll., 2020).

Dans la plupart des cas, les essais sur le terrain sont contrôlés et administrés par le développeur de plantes parce que la grande majorité des caractéristiques avec lesquelles il travaille ne présentent aucun danger pour la salubrité des aliments. Dans les cas où une plante possède une caractéristique qui peut avoir une incidence sur la salubrité des aliments, la composition nutritionnelle et/ou le métabolisme, etc., et qui est considérée comme nouvelle, les concepteurs doivent effectuer leurs essais sur le terrain en coordination avec le programme d'essais de recherche au champ en conditions confinées de l'ACIA. (ACIA, 2012).

Cette mesure est importante en ce qui concerne les modifications hors cible et le transfert des séquences d'ADN codant les composants de la technologie d'édition génique au génome végétal, car les caractéristiques indésirables comprendraient les modifications hors cible, et pourraient également inclure l'ADN codant les outils d'édition génique. Par conséquent, ces caractéristiques uniques de la technologie d'édition génique seront éliminées de la plupart des produits destinés à l'approvisionnement alimentaire canadien.

7. Technologies d'édition génique – innocuité des produits préalable et postérieure à la mise en marché

Les consommateurs seront exposés aux plantes issues de l'édition génique, et non à la technologie utilisée pour les créer. Par conséquent, ce sont les caractéristiques conservées dans la plante duquel est dérivé un produit alimentaire qui déterminent l'innocuité du produit et si le produit nécessite ou non une évaluation de son innocuité préalable à la mise en marché.

Il est également important de noter qu'il y a des exigences postérieures à la mise en marché qui prévoient d'autres mesures de contrôle pour assurer l'innocuité des produits. En vertu [de l'article 4 de la Loi sur les aliments et drogues](#), il est interdit de vendre un aliment qui est nocif ou impropre à la consommation humaine. De plus, en ce qui concerne les aliments dérivés de sources végétales, le *Règlement sur les semences (Règlement sur les semences, C.R.C., ch. 1400, partie III, Enregistrement des variétés)* exige que, si un risque pour la salubrité des aliments est constaté pour une variété végétale enregistrée, l'homologation de cette variété végétale doit être annulée et que la variété doit être retirée du marché.

8. Résumé

Grâce aux technologies d'édition génique, les développeurs de plantes peuvent créer de nouvelles variétés de plantes dont certaines seront considérées comme « nouvelles », alors que d'autres, non. Les développeurs de plantes ont exprimé le besoin de directives claires et prévisibles pour aider à déterminer le statut réglementaire de leurs plantes issues de l'édition génique. À la suite d'une revue des connaissances scientifiques actuelles sur l'utilisation des technologies d'édition génique pour mettre au point de nouvelles variétés végétales Santé Canada conclut que l'utilisation des technologies d'édition génique ne suscite pas de préoccupations particulières en matière d'innocuité comparativement à d'autres méthodes de sélection végétale. Par conséquent, les aliments dérivés de plantes elles-mêmes issues de l'édition génique sont soumis aux mêmes considérations qui déterminent le statut de nouveauté de tous les produits résultant de la sélection végétale, y compris les nouveaux éléments des orientations réglementaires présentés dans ce document de consultation.

Santé Canada reconnaît la nécessité d'une plus grande transparence à l'égard des plantes issues de l'édition génique, car bon nombre de ces plantes ne seront pas considérées comme nouvelles et, par conséquent, ne feront pas l'objet d'une évaluation d'innocuité préalable à la mise en marché avant d'entrer dans l'approvisionnement alimentaire canadien. Afin d'accroître la transparence au sujet des variétés de plantes issues de l'édition génique qui sont présentes dans l'approvisionnement alimentaire canadien, le présent document d'information décrit une initiative de transparence volontaire en vertu de laquelle les développeurs de plantes sont encouragés à informer Santé Canada de toute variété de plantes non nouvelles issues de l'édition génique qu'ils ont mise au point à des fins commerciales.

Annexe 3 : Exemples de méthodes classiques de sélection végétale

<i>Techniques pour surmonter les obstacles à la reproduction</i>
<ul style="list-style-type: none">• Rapprochement des croisements• Pollinisation par l'utilisation de l'âge sous-optimal ou supra-optimal de la stigmatisation, ou des conditions sous-optimales• Pollinisation facilitée par les produits chimiques• Pollinisation à l'aide de traitements par mélange de pollen• Pollinisation par le traitement ou la manipulation du style• Pollinisation <i>in vitro</i>• Culture <i>in vitro</i> d'ovaires excisés• Culture <i>in vitro</i> d'ovules excisés• Culture <i>in vitro</i> d'embryons excisés (sauvetage d'embryons)• Fécondation <i>in vitro</i>
<i>Techniques de manipulation des chromosomes et du génome</i>
<ul style="list-style-type: none">• Haplométhode• Doublement du génome, polyploïdisation• Production de lignées d'addition ou de substitution• Translocation chromosomique• Manipulation de l'appariement chromosomique dans la méiose• Mutagenèse (par mutagène chimique ou rayonnement ionisant)• Fusion cellulaire (c.-à-d. hybridation somatique)• Transfert partiel du génome
<i>Autres techniques de sélection végétale</i>
<ul style="list-style-type: none">• Greffes interspécifiques• Production de variétés hybrides• Culture <i>de tissus in vitro</i>• Expression de genre chez les espèces monospécifiques ou dioïques• Apomixie• Sélection à l'aide de marqueurs moléculaires• Ciblage de lésions locales dans les génomes• Tri cellulaire

* On trouvera des descriptions détaillées et des exemples des techniques énumérées dans l'œuvre de van de Wiel et coll., 2010. Traditional plant breeding methods. Wageningen UR Plant Breeding, Wageningen. Report 338.

** Ce tableau représente une liste de méthodes qui ont été, au minimum, étudiées comme outils potentiels pour la sélection végétale. La majorité de ces méthodes ont été adoptées par les sélectionneurs de végétaux et sont utilisées dans les programmes de sélection actuels.

Références

Abdallah, Naglaa A., Channapatna S. Prakash et Alan G. McHughen. « Genome editing for crop improvement: Challenges and opportunities. » *GM Crops & Food* 6, no. 4 (2015): 183-205.

Académies nationales des sciences (ANS). 2016. *Genetically Engineered Crops: Experiences and Prospects*. Washington, DC: National Academies Press (États-Unis).

Bortesi, Luisa et Rainer Fischer. « The CRISPR/Cas9 system for plant genome editing and beyond. » *Biotechnology advances* 33, no. 1 (2015): 41-52.

Canadian Grocer: Gene-edited foods: Coming soon, but will consumers bite? Publié en ligne : 6 mars 2019. <https://www.canadiangrocer.com/worth-reading/gene-edited-foods-coming-soon-but-will-consumers-bite-86000> Consulté le 9 novembre 2020.

Chen, K., Wang, Y., Zhang, R., Zhang, H. et Gao, C. (2019). CRISPR/Cas genome editing and precision plant breeding in agriculture. *Annual review of plant biology*, 70, 667-697.

Graham, N., Patil, G. B., Bubeck, D. M., Doberf, R. C., Glenn, K. C., Gutsche, A. T., ... et Vega-Sanchez, M. E. (2020). Plant genome editing and the relevance of off-target changes. *Plant Physiology*, 183(4), 1453-1471.

Maher, M. F., Nasti, R. A., Vollbrecht, M., Starker, C. G., Clark, M. D. et Voytas, D. F. (2020). Plant gene editing through de novo induction of meristems. *Nature biotechnology*, 38(1), 84-89.

[Règlement sur les semences, C.R.C., ch. 1400, partie III, Enregistrement des variétés](#)

Schnell, J., Steele, M., Bean, J., Neuspiel, M., Girard, C., Dormann, N., ... et Macdonald, P. (2015). A comparative analysis of insertional effects in genetically engineered plants: considerations for pre-market assessments. *Transgenic research*, 24(1), 1-17.

Wolt, J. D., Wang, K., Sashital, D., et Lawrence-Dill, C. J. (2016). Achieving plant CRISPR targeting that limits off-target effects. *The plant genome*, 9(3), 1-8.

Young, Joshua, Gina Zastrow-Hayes, Stéphane Deschamps, Sergei Svitashv, Mindaugas Zaremba, Ananta Acharya, Sushmitha Paulraj et coll. « CRISPR-Cas9 editing in maize: systematic evaluation of off-target activity and its relevance in crop improvement. » *Scientific reports* 9, no. 1 (2019): 1-11.

Zaman, Q.U., Li, C., Cheng, H., et Hu, Q. (2019). Genome editing opens a new era of genetic improvement in polyploid crops. *The Crop Journal* 7, 141-150.

Zhang, Y., Massel, K., Godwin, I. D. et Gao, C. (2018). Applications and potential of genome editing in crop improvement. *Genome biology*, 19(1), p. 210.

Zhang, Yingxiao, Aimee A. Malzahn, Simon Sretenovic et Yiping Qi. « The emerging and uncultivated potential of CRISPR technology in plant science. » *Nature Plants* 5, no. 8 (2019): 778-794.

Zhao, H. et Wolt, J.D. (2017). Risk associated with off-target plant genome editing and methods for its limitation. *Emerging Topics in Life Sciences*, 1(2), 231-240.