

N°4618

ASSEMBLÉE NATIONALE

CONSTITUTION DU 4 OCTOBRE 1958

QUATORZIÈME LÉGISLATURE

Enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale

le 14 avril 2017

N° 507

SÉNAT

SESSION ORDINAIRE 2016 - 2017

Enregistré à la présidence du Sénat

le 14 avril 2017

RAPPORT

au nom de

**L'OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION
DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES**

sur

**Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques
des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche**

TOME II : Comptes rendus et annexes

PAR

M. Jean-Yves LE DÉAUT, député, et Mme Catherine PROCACCIA, sénateur

Déposé sur le Bureau de l'Assemblée nationale

par M. Jean-Yves LE DÉAUT,

Président de l'Office

Déposé sur le Bureau du Sénat

par M. Bruno SIDO,

Premier vice-président de l'Office

Composition de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Président

M. Jean-Yves LE DÉAUT, député

Premier vice-président

M. Bruno SIDO, sénateur

Vice-présidents

M. Christian BATAILLE, député
Mme Anne-Yvonne LE DAIN, députée
M. Jean-Sébastien VIALATTE, député

M. Roland COURTEAU, sénateur
M. Christian NAMY, sénateur
Mme Catherine PROCACCIA, sénatrice

DÉPUTÉS

M. Bernard ACCOYER
M. Gérard BAPT
M. Christian BATAILLE
M. Alain CLAEYS
M. Claude de GANAY
Mme Françoise GUÉGOT
M. Patrick HETZEL
M. Laurent KALINOWSKI
Mme Anne-Yvonne LE DAIN
M. Jean-Yves LE DÉAUT
M. Alain MARTY
M. Philippe NAUCHE
Mme Maud OLIVIER
Mme Dominique ORLIAC
M. Bertrand PANCHER
M. Jean-Louis TOURAINE
M. Jean-Sébastien VIALATTE

SÉNATEURS

M. Patrick ABATE
M. Gilbert BARBIER
Mme Delphine BATAILLE
M. Michel BERSON
M. François COMMEINHES
M. Roland COURTEAU
Mme Catherine GÉNISSON
Mme Dominique GILLOT
M. Alain HOUPERT
Mme Fabienne KELLER
M. Jean-Pierre LELEUX
M. Gérard LONGUET
M. Pierre MÉDEVIELLE
M. Franck MONTAUGÉ
M. Christian NAMY
M. Hervé POHER
Mme Catherine PROCACCIA
M. Bruno SIDO

SOMMAIRE

	Pages
COMPTES RENDUS	9
I. COMPTES RENDUS DES AUDITIONS PUBLIQUES	9
A. AUDITION PUBLIQUE DU 7 AVRIL 2016 SUR « LES ENJEUX DES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES : LA MODIFICATION CIBLÉE DU GÉNOME AVEC CRISPR-CAS9	9
OUVERTURE	9
PREMIÈRE TABLE RONDE : CRISPR-CAS9, UNE RUPTURE TECHNOLOGIQUE ISSUE DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE	11
INTERVENTIONS	12
DÉBAT	24
DEUXIÈME TABLE RONDE : LES DIFFERENTS DOMAINES D'APPLICATION DE CRISPR-CAS9	31
THEME 1 : THÉRAPIES GÉNIQUES : DE LA RECHERCHE À LA CLINIQUE	31
INTERVENTIONS	31
DÉBAT	41
THEME 2 : QUEL POTENTIEL DES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES POUR UNE AGRICULTURE DURABLE ET COMPÉTITIVE ?	49
INTERVENTIONS	51
DÉBAT	65
CONCLUSION	74
B. AUDITION PUBLIQUE DU 27 OCTOBRE 2017 SUR « LES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES : QUELLES APPLICATIONS, QUEL DÉBAT ? »	75
OUVERTURE	75
PREMIÈRE TABLE RONDE : LES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES : RECHERCHE ET DÉBAT PUBLIC	76
DÉBAT	87
DEUXIÈME TABLE RONDE : APPLICATIONS DES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES EN MÉDECINE HUMAINE : POTENTIALITÉS ET QUESTIONS ÉTHIQUES	90

DÉBAT	103
TROISIÈME TABLE RONDE : APPLICATIONS DES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES EN AGRICULTURE : LES MODIFICATIONS CIBLÉES DU GÉNOME DES PLANTES ET DES ANIMAUX	106
DÉBAT	122
CONCLUSION	126
II. COMPTES RENDUS DES MISSIONS À L'ÉTRANGER ET EN FRANCE	129
A. ROYAUME-UNI (23 ET 24 MAI 2016).....	129
B. ÉTATS-UNIS (MAI-JUIN 2016)	179
1. Boston (31 mai 2016).....	179
2. Washington (1 ^{er} et 2 juin 2016)	204
3. San Diego (3 et 4 juin 2016)	228
4. San Francisco (5 et 6 juin 2016)	242
C. ALLEMAGNE (JUILLET 2016)	261
1. Berlin (4 et 5 juillet 2016).....	261
2. Munich (6 juillet 2016)	286
D. BRÉSIL (SEPTEMBRE 2016)	303
1. Rio de Janeiro (27 et 28 septembre 2016)	303
2. Sao Paulo (28 et 29 septembre 2016)	314
E. ARGENTINE (30 SEPTEMBRE AU 3 OCTOBRE 2016).....	321
F. ROME FAO (28 OCTOBRE 2016)	339
G. GENÈVE (30 NOVEMBRE ET 1 ^{ER} DÉCEMBRE 2016).....	347
H. BRUXELLES (6 DÉCEMBRE 2016).....	372
I. VISITE DU GÉNOPOLE D'EVRY	385
ANNEXES	393
ANNEXE N° 1 : BIBLIOGRAPHIE PARLEMENTAIRE SUR LES BIOTECHNOLOGIES	395
ANNEXE N° 2 : SAISINE DE L'OPECST SUR LES VIGNES RÉSISTANTES	399
ANNEXE N° 3 : RÉPONSES DE L'IFREMER SUR LES HUITRES TRIPLOÏDES	403
ANNEXE N° 4 : RECENSEMENT DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES FRANÇAISES SUR CRISPR-CAS9 (2011-2016).....	411
ANNEXE N° 5 : TRAVAUX EN COURS SUR DES ORGANISMES VIVANTS GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS AVEC CRISPR-CAS9, AOÛT 2016 (SOURCE : MME JENNIFER DOUDNA).....	417

ANNEXE N° 6 : SOMMET INTERNATIONAL SUR LA MODIFICATION CIBLÉE DU GÉNOME HUMAIN, WASHINGTON, 1-3 DÉCEMBRE 2015.....	431
ANNEXE N° 7 : LETTRE DE SOUTIEN DE 100 PRIX NOBEL À L'AGRICULTURE DE PRÉCISION (OGM), JUIN 2016.....	433
ANNEXE N° 8 : LA CONFÉRENCE D'ASILOMAR, 24-27 FÉVRIER 1975.....	435
ANNEXE N° 9 : DÉCLARATION SUR LES TECHNOLOGIES DE MODIFICATION DU GÉNOME, COMITÉ DE BIOÉTHIQUE (DH-BIO), CONSEIL DE L'EUROPE, 1-4 DÉCEMBRE 2015.....	437
ANNEXE N° 10 : PROPOSITION DE RECOMMANDATION DE L'ASSEMBLÉE PARLEMENTAIRE DU CONSEIL DE L'EUROPE, 30 NOVEMBRE 2015.....	441
ANNEXE N° 11 : ÉTAT DES SIGNATURES ET RATIFICATIONS DE LA CONVENTION D'OVIEDO CONCLUE DANS LE CADRE DU CONSEIL DE L'EUROPE.....	443
ANNEXE N° 12 : RAPPORT « MISE À JOUR DE SA RÉFLEXION SUR LE GÉNOME HUMAIN ET LES DROITS DE L'HOMME » DU COMITÉ INTERNATIONAL DE BIOÉTHIQUE (CIB) DE L'UNESCO, OCTOBRE 2015.....	447
ANNEXE N° 13 DÉCLARATION DU CONSEIL CONSULTATIF DES ACADÉMIES DES SCIENCES EUROPÉENNES SUR LES NOUVELLES TECHNIQUES D'AMÉLIORATION, JUILLET 2015.....	451
ANNEXE N° 14 : DÉCLARATION D'EXPERTS EUROPÉENS ET FRANÇAIS DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE L'INSERM : PROMOUVOIR LA RECHERCHE RESPONSABLE AVEC LES TECHNOLOGIES DE MODIFICATION CIBLÉE DU GÉNOME : UNE PERSPECTIVE EUROPÉENNE (NOVEMBRE 2016).....	453
ANNEXE N° 15 : PRINCIPES ÉTHIQUES DU PROGRAMME EUROPÉEN HORIZON 2020.....	455
ANNEXE N° 16 : DÉCLARATION DU GROUPE EUROPÉEN D'ÉTHIQUE (GEE) DE 2016 SUR LA MODIFICATION CIBLÉE DES GÈNES (<i>GENE EDITING</i>).....	457
ANNEXE N° 17 DÉCLARATION DU <i>HINXTON GROUP</i> SUR LES TECHNOLOGIES DE MODIFICATION CIBLÉE DU GÉNOME ET LA MODIFICATION GÉNÉTIQUE DE LA LIGNÉE GERMINALE HUMAINE (SEPTEMBRE 2015).....	459
ANNEXE N° 18 : DÉCLARATION DU CONSEIL DE LA RECHERCHE EN BIOTECHNOLOGIES ET SCIENCES BIOLOGIQUES (BBSRC) BRITANIQUE SUR L'UTILISATION DE CRISPR-CAS9 ET AUTRES TECHNIQUES DE MODIFICATION CIBLÉE DU GÉNOME DANS LA RECHERCHE PRÉCLINIQUE (SEPTEMBRE 2014).....	461

ANNEXE N° 19 : MODIFICATION DU GÉNOME HUMAIN : LA LÉGISLATION ALLEMANDE	463
ANNEXE N° 20 : GROUPE DE TRAVAIL INTERDISCIPLINAIRE SUR LES TECHNOLOGIES GÉNÉTIQUES DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES DE BERLIN-BRANDEBOURG (BBAW).....	467
ANNEXE N° 21 : LES COMMISSIONS D'ÉTHIQUE EN SUISSE.....	469

L'enregistrement vidéo des deux auditions publiques est inclus dans le DVD.

COMPTES RENDUS

I. COMPTES RENDUS DES AUDITIONS PUBLIQUES

A. AUDITION PUBLIQUE DU 7 AVRIL 2016 SUR « LES ENJEUX DES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES : LA MODIFICATION CIBLÉE DU GÉNOME AVEC CRISPR-CAS9

OUVERTURE

M. Jean-Yves Le Déaut, député, président de l'OPECST. L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques a été saisi par la Commission du développement durable de l'Assemblée nationale d'une demande portant sur « les enjeux économiques et environnementaux des biotechnologies », demande justifiée par l'intérêt de « faire le point sur l'état des recherches en matière de biotechnologies ».

Je précise qu'une requête similaire a été formulée ultérieurement par notre collègue sénatrice Mme Marie-Christine Blandin, témoignant ainsi du fait qu'il s'agit là d'une réelle préoccupation au niveau parlementaire.

Cette nouvelle étude actualisera un travail constant de l'OPECST sur les biotechnologies, commencé en 1990 avec le rapport de M. Daniel Chevalier, réalisé à l'occasion de la première transposition d'une directive européenne sur les biotechnologies. Ce travail s'est poursuivi au fil des années avec de nombreux rapports sur les organismes génétiquement modifiés, que j'ai eu l'honneur de présenter en 1998, mais aussi avec l'organisation, en 2005, de la première conférence de citoyens en France sur ce sujet, pour laquelle nous avons notamment bénéficié du concours précieux de sociologues et de juristes. Citons également, en 2012, le rapport de Mme Geneviève Fioraso sur la question de la biologie de synthèse, et l'audition publique et contradictoire que M. Bruno Sido et moi-même avons consacré aux travaux de M. Gilles-Eric Séralini sur le maïs transgénique NK 603.

Madame Procaccia, sénatrice, et moi-même avons été désignés par l'Office, à l'automne dernier, comme rapporteurs de cette nouvelle étude, dans le cadre de laquelle nous avons d'ores et déjà auditionné une douzaine de personnalités qualifiées, dont certaines présentes aujourd'hui dans la salle, afin de mieux comprendre la problématique. Ceci a donné lieu à la rédaction d'un rapport de faisabilité, visant à déterminer s'il était ou non opportun de poursuivre une étude, au regard de la réglementation et de la législation.

Nous avons en outre participé, le 16 mars dernier, au séminaire de l'Inserm intitulé *Promouvoir la recherche responsable avec CRISPR-Cas9*.

Nous avons également assisté à la séance publique de l'Académie des sciences du 22 mars, au cours de laquelle nous avons pu écouter les conférences données par Mesdames Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, auteures en 2012 de la première publication consacrée à CRISPR-Cas9, dans la revue scientifique américaine *Science*. Nous avons en outre rencontré longuement Emmanuelle Charpentier, à l'occasion de la remise du prix L'Oréal/Unesco pour les femmes et la science.

Tout ceci nous a permis de constater la rupture technologique considérable que représente la découverte du procédé CRISPR-Cas9 (« *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* », pour « courtes séquences palindromiques répétées, groupées et régulièrement espacées »), qui permet schématiquement de couper le gène et d'en remplacer certains morceaux.

Les biotechnologies se développent depuis maintenant une soixantaine d'années, avec la découverte de la double hélice de l'acide désoxyribonucléique (ADN) par Watson et Crick en 1953, la compréhension du code génétique en 1962 et, dès le début des années 1970, la mise au point de la transgénèse, autour des expériences de Shapiro en 1971.

L'essor des techniques de modification ciblée du génome date du début des années 2000, avec les méganucléases, les nucléases dites « doigts de zinc », les TALEN (« *Transcription Activator-Like Effector Nuclease* »), qui ont précédé la récente découverte de la véritable révolution que constitue CRISPR-Cas9.

Cette technique renouvelle en effet profondément la problématique des biotechnologies, tant en thérapie génique qu'en agronomie, en biologie de synthèse ou dans d'autres domaines encore des sciences et des techniques.

Les potentialités sont considérables, mais cela ne va pas sans craintes. La technique a évolué si rapidement qu'il apparaît essentiel que le Parlement se saisisse de cette question, afin d'en comprendre parfaitement les enjeux.

Nous avons tous noté la multiplication récente des articles consacrés à CRISPR-Cas9 dans la presse grand public. Sans critiquer la presse, je remarque toutefois que l'accent est souvent mis, dans ces publications, sur les aspects potentiellement les plus sensationnels, comme la possibilité de réapparition du mammoth ou de l'homme de Neandertal, ou encore le fait que ces nouvelles techniques sont susceptibles d'ouvrir la voie à l'eugénisme ou au transhumanisme.

Le 2 mars dernier, Monsieur José Bové co-organisait au Parlement européen une conférence sur le thème *Nouvelles techniques de sélection : OGM cachés ?* S'agit-il véritablement d'OGM cachés ou au contraire de modifications ciblées du génome susceptibles d'être utiles dans un certain nombre de cas ? Nous aurons l'occasion d'en débattre.

Les biotechnologies constituent un sujet très polémique, tout comme les cellules souches, le nucléaire, les nanotechnologies ou le gaz de schiste, autant de thématiques complexes dont l'OPECST s'est saisi.

L'audition publique d'aujourd'hui a pour objet de présenter une information la plus exacte possible, précise et compréhensible par tous. Nous l'avons souhaitée publique et contradictoire. L'OPECST assure ainsi, en établissant le lien entre les Assemblées, le monde académique et les citoyens, sa fonction traditionnelle d'organisateur du débat public.

Une deuxième audition publique est d'ores et déjà prévue sur ce sujet à l'automne prochain. D'ici là, Catherine Procaccia et moi-même nous rendrons dans plusieurs pays d'Europe et du monde pour nous rendre compte sur place de l'évolution de ces technologies et de leur encadrement.

Permettez-moi de rappeler les règles de nos débats de ce jour. Trois séquences se succéderont, consacrées successivement à la rupture technologique et aux applications de ces techniques en thérapie génique et en agronomie. Lors de chaque séquence, cinq intervenants effectueront une présentation initiale de sept minutes maximum. Le respect de ces temps de parole permettra, après chacune de ces trois séquences, qu'un débat soit ouvert.

Je cède la parole à Madame Procaccia, qui va présider les deux premiers temps d'échange, le troisième étant animé par Madame Anne-Yvonne Le Dain.

**PREMIÈRE TABLE RONDE :
CRISPR-CAS9, UNE RUPTURE TECHNOLOGIQUE
ISSUE DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE**

Présidence de Mme Catherine Procaccia, sénatrice, vice-présidente de l'OPECST.

Mme Catherine Procaccia. CRISPR-Cas9 est la transposition à l'ingénierie du génome du système naturel de défense des bactéries. La nouveauté réside dans le guidage par l'ARN, qui permet à l'ADN d'être précisément coupé à l'endroit désiré.

Cette technologie semble révolutionnaire : elle est simple, efficace, très puissante, facile et peu chère à mettre en œuvre. De très nombreux laboratoires l'utilisent, d'autant qu'elle fonctionne sur tous les organismes vivants : levures, plantes, poissons, amphibiens et mammifères, y compris l'homme.

Cette technique demeure toutefois expérimentale et ne sort donc pas des laboratoires de recherche.

Il apparaît en outre que les interventions effectuées avec CRISPR-Cas9 sont ou seraient peu ou pas traçables, point toutefois discuté par les scientifiques.

Se pose par ailleurs la question des effets hors cible ou non intentionnels. Il semble cependant que, depuis deux ans, les chercheurs aient progressé dans ce domaine et que le taux d'effets « *off target* » ait ainsi considérablement diminué.

Cette étude nous conduit à nous poser de multiples questions.

Cette technique de recherche va-t-elle pouvoir se décliner à l'innovation et à l'industrie ?

Quels sont les enjeux économiques de ces nouvelles biotechnologies, en termes notamment de propriété intellectuelle et de brevet, avec une gigantesque bataille en perspective dans ce domaine ?

Dans le domaine agricole, conviendra-t-il de classer ces nouvelles technologies dans la catégorie des OGM ? Quelle complémentarité pourra-t-on trouver entre biotechnologies et agro-écologie ?

Comment prendre en compte les impacts de l'environnement, avec notamment le guidage de gène ? Faudra-t-il laisser éradiquer des espèces de moustiques, même si ces derniers sont porteurs de maladies ? Les nouvelles cultures pourront-elles coexister avec les cultures traditionnelles ?

Quels sont les risques en matière de sécurité, autour notamment de la question du bioterrorisme ?

Comment développer les potentialités considérables de ces techniques en thérapie génique, dans le respect des règles d'éthique ?

Comment organiser le débat public et l'information des citoyens ? Quel doit être, dans ce cadre, le rôle du Haut Conseil des biotechnologies ?

Cette audition devrait contribuer à nous éclairer sur un certain nombre de ces points.

INTERVENTIONS

Mme Catherine Procaccia. Je vais tout d'abord passer la parole à Monsieur Philippe Horvath, docteur en biologie moléculaire et cellulaire, qui travaille comme cadre scientifique dans l'entreprise DuPont *Nutrition & Health*. Il vient de recevoir le prix canadien Gairdner, avec quatre autres scientifiques dont Mesdames Charpentier et Doudna. Il a en outre reçu le prix Massry en octobre 2015 et très récemment le prix Warren Alpert, ce qui illustre bien sa contribution à la « révolution CRISPR-Cas9 ».

J'espère, Monsieur, que vous allez pouvoir nous présenter brièvement l'historique des découvertes majeures qui ont conduit à l'émergence de ces techniques de modification ciblée du génome et nous expliquer les parts respectives de la recherche fondamentale et de la recherche appliquée dans cette découverte dont la paternité – ou plutôt la « maternité » - est très discutée.

M. Philippe Horvath, cadre scientifique (*senior scientist*), DuPont. Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Le Déaut et Madame Procaccia de leur invitation, ainsi que Monsieur Bokobza pour son aide.

Je suis effectivement cadre scientifique chez DuPont, dans la Vienne, à Dangé-Saint-Romain, près de Chatellerault. Cette petite ville abrite un site « nutrition et santé », que j'ai rejoint après une thèse de doctorat dans le domaine de la microbiologie et de la biologie moléculaire, présentée à Strasbourg en 2000. J'ai démarré ma carrière en 2000 chez Rhodia *Food*, anciennement Rhône-Poulenc. En 2004, Rhodia a cédé sa partie « *Food* » à Danisco, société danoise leader mondial dans le domaine des ingrédients alimentaires, elle-même rachetée en 2011 par DuPont.

Nous travaillons, au sein de la division « nutrition et santé », sur le développement de ferments, notamment pour l'industrie laitière. Danisco, et aujourd'hui DuPont, ne sont toutefois pas des industriels laitiers, contrairement à ce qui est parfois écrit dans la presse : ce sont des entités différentes.

C'est dans le cadre de cette activité de développement de ferments que nous avons découvert en 2005 le rôle biologique de CRISPR et des gènes associés Cas, en tant que système immunitaire de lutte contre les virus. Les fameuses « bonnes bactéries » du yaourt et du fromage sont en effet occasionnellement attaquées par des virus lors de la fermentation du lait. Or cette prédation virale peut avoir des conséquences désastreuses sur la qualité des produits fermentés, avec à la clé des pertes économiques importantes pour les producteurs laitiers. DuPont consacre ainsi des moyens importants en R&D pour étudier la robustesse des bactéries qui constituent les ferments vis-à-vis notamment de ces attaques virales.

J'utiliserai, pour illustrer mon propos, une frise issue d'un article paru dans la revue *Cell*. Elle présente la chronologie des principales découvertes dans le domaine CRISPR-Cas. L'histoire remonte à 1987, avec la découverte fortuite de CRISPR par une équipe japonaise. La recherche a ensuite balbutié pendant une quinzaine d'années, jusqu'en 2002 où, grâce à l'accumulation des génomes, les scientifiques se sont aperçus qu'il s'agissait d'un élément très fréquent dans les génomes de bactéries. Ce n'est que vingt ans après la première découverte, en 2007, que le rôle biologique de CRISPR en tant que système immunitaire a été mis en évidence.

Ce travail, que j'avais initié en 2002 chez Rhodia, a pu être développé chez Danisco. Au départ, nous avons utilisé CRISPR en tant que cible génétique pour différencier les bactéries du yaourt et avons rapidement constaté que CRISPR était impliqué dans un système de résistance contre les virus. Ces découvertes ont fait l'objet de dépôts de brevets dès 2005. Nous avons ensuite soumis nos résultats au journal *Science*, qui les a publiés en 2007, après une revue quelque peu difficile.

Ceci constitue notre contribution majeure à la thématique CRISPR ; mais ce n'est pas la seule. Entre 2007 et 2013, qui marque le début de la révolution CRISPR pour le *genome editing*, nous avons contribué à différentes découvertes essentielles dont, en 2008, la caractérisation du PAM, en 2010, la description de la coupure précise de l'ADN cible par nucléase Cas9, en 2011, la démonstration que le système CRISPR-Cas pouvait être transféré d'une bactérie à Gram positif à une bactérie à Gram négatif *Escherichia Coli*, ce qui a ouvert la voie à des transferts du système dans des conditions hétérologues et, en 2012, la mise en évidence de la capacité de l'enzyme Cas9 à être programmée par un petit ARN.

Sur la base de cette chronologie, je vais me hasarder à vous proposer une analogie avec une course de relais. Le *sprint* final a, en 2012, été remporté par Mesdames Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier, dont on ne peut que reconnaître la performance pour ce qui est de la découverte d'un chaînon manquant, le fameux « *tracer RNA* », et de la transformation d'un système à trois composants en un système à deux composants, beaucoup plus simple à utiliser pour des applications biotechnologiques. Il ne faut toutefois pas oublier l'ensemble des relais qui ont précédé, dont plusieurs réalisés par Danisco-DuPont.

Concernant l'acronyme CRISPR, je trouve pour ma part qu'il se prononce et se traduit bien. D'autres dénominations ont été proposées, ce qui complique quelque peu les recherches bibliographiques. Il en va de même pour la nomenclature des gènes Cas associés à CRISPR. Ainsi, Cas9 s'appelait auparavant Cas5, ce qui explique peut-être pourquoi nos travaux manquent de visibilité par rapport à l'appellation Cas9.

Je souhaiterais tout particulièrement insister sur la distinction à effectuer entre le système naturel CRISPR-Cas, que l'on utilise pour lutter contre les virus, et l'outil biotechnologique basé sur Cas9 et sur le petit ARN, et utilisé pour le *genome editing*.

Mme Catherine Procaccia. Nous accueillons à présent Monsieur Pierre Jouannet, professeur émérite à l'université Paris Descartes, membre de l'Académie nationale de médecine et du Comité d'éthique de l'Inserm, ancien responsable du laboratoire de biologie et de reproduction à l'hôpital Cochin à Paris.

Vous avez, Monsieur, mené des recherches sur les aspects fondamentaux, cliniques et éthiques de la fertilité humaine et de la procréation médicalement assistée. Vous avez également été vice-président du Conseil médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine de 2005 à 2008.

Vous êtes enfin l'un des rares Français, avec Madame Jennifer Merchant, ici présente, et Madame Charpentier, à avoir participé, en décembre 2015, au Sommet international de Washington sur la modification ciblée du génome chez l'homme.

Nous aimerions aujourd'hui vous entendre évoquer les raisons pour lesquelles on pourrait modifier le génome de l'embryon humain, les conditions dans lesquelles cela serait éventuellement réalisable, ainsi que les limites de l'exercice.

M. Pierre Jouannet, professeur émérite à l'université Paris Descartes, membre de l'Académie nationale de médecine. Je vais vous parler de l'embryon humain. Si les applications possibles de CRISPR-Cas9 à la recherche médicale sont multiples, l'embryon se retrouve, une fois de plus, au cœur du débat, notamment depuis la publication, voici tout juste un an, d'un article chinois montrant que l'on pouvait utiliser CRISPR-Cas9 pour tenter de modifier le génome embryonnaire humain.

Cet article a déclenché une vague de commentaires et de réactions extraordinaire dans les journaux scientifiques internationaux et au-delà. Depuis lors, l'application éventuelle de la technologie à l'embryon humain est objet de discussion.

Je vais essayer de discuter ici l'approche médicale de cette question et tout d'abord de savoir pourquoi modifier le génome de l'embryon humain et quelles en seraient les applications éventuelles.

On peut distinguer trois types d'application.

Le premier vise à essayer de prévenir la transmission à l'enfant d'une maladie monogénique grave. Il peut exister d'autres moyens d'éviter cette transmission, dont le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire. Pourquoi, alors, recourir à CRISPR-Cas9 ? Il faut savoir que, dans certains cas, il n'est pas possible de réaliser un DPI : il en va ainsi lorsque l'un des futurs parents est porteur d'une altération homozygote pour une pathologie grave, comme la Chorée de Huntington, ou lorsqu'il existe une homozygotie récessive chez les deux parents, en cas par exemple de mucoviscidose. Le DPI ne permet pas, dans ces situations, de disposer d'embryons dépourvus de l'altération en question. Il serait donc envisageable d'appliquer la technique CRISPR-Cas9 pour éviter la transmission, en agissant sur les embryons atteints. Ces indications sont toutefois exceptionnelles.

Le deuxième type d'application parfois évoqué est de vouloir prévenir l'apparition de pathologies communes dans lesquelles des variants génétiques peuvent jouer un rôle. On pense notamment au diabète ou à la maladie d'Alzheimer. Cette hypothèse semble peu réaliste, dans la mesure où l'on connaît mal le rôle et la responsabilité de ces variants dans ces pathologies, dans lesquelles d'autres gènes et déterminants (environnementaux ou autres) interviennent. Il est ainsi sans doute illusoire de croire que l'on pourrait agir sur un embryon pour créer un individu protégé, d'aucuns diraient « amélioré » par rapport à nous tous, car présentant moins de risques de développer ces pathologies.

La troisième situation, certainement la plus souvent évoquée dans la presse, concerne des indications non motivées médicalement, visant à promouvoir des traits génétiques particuliers chez l'enfant, pour des raisons diverses.

Comment procéder ?

La méthode la plus efficace pour faire agir CRISPR-Cas9 consiste à introduire la construction moléculaire par microinjection dans un embryon d'une cellule, c'est-à-dire au stade zygote, peu après la fécondation. C'est ainsi que l'équipe chinoise a procédé. Une fois CRISPR-Cas9 introduit, on peut espérer que toutes les cellules de l'embryon et de l'individu qui en résultera seront modifiées et que cela produira l'effet recherché.

En réalité, les choses ne sont pas aussi simples. Si l'on considère les nombreux travaux publiés ces dernières années, dans lesquels on a appliqué CRISPR-Cas9 sur l'embryon pour obtenir la naissance de petits génétiquement modifiés, avec l'objectif d'agir sur différents types de gènes, on constate que le nombre de petits nés après l'opération est assez faible par rapport aux embryons traités au stade zygote. On observe surtout que le nombre de petits modifiés, c'est-à-dire dont le génome porte la modification recherchée, est lui aussi relativement faible.

Cela dit, le taux de succès est bien supérieur à celui obtenu avec les autres techniques de transgénèse, utilisées auparavant pour obtenir des animaux transgéniques.

Si CRISPR-Cas9 est très intéressant d'un point de vue expérimental, notamment en recherche animale (le fait que peu d'animaux soient atteints n'est pas forcément un inconvénient, puisque l'on va conserver les animaux d'intérêt et éliminer les autres), vous imaginez bien que l'utilisation d'une telle démarche est impossible dans le cadre de l'embryon humain. On ne pourrait alors envisager que cette technique ne soit pas efficace à 100 % pour faire naître des enfants génétiquement modifiés.

Le problème de cette technique réside notamment dans le fait qu'elle est si efficace qu'elle agit sur le gène cible, mais peut aussi produire des effets hors cible, à d'autres endroits de la molécule d'ADN, avec des conséquences non désirées. Il faut donc absolument maîtriser ce risque « *off target* » de CRISPR-Cas9. Cette conséquence devrait absolument être prise en compte si l'on voulait modifier des embryons humains. Il faudrait disposer pour cela de moyens de contrôle, à mettre en œuvre avant le transfert des embryons dans l'utérus, par exemple au stade blastocyste. La question se pose par ailleurs de savoir si l'on pourrait agir sur l'embryon à d'autres stades du développement embryonnaire, par exemple au stade huit cellules, auquel est réalisé le diagnostic préimplantatoire, ou au-delà. De nombreuses questions restent donc en suspens.

La conclusion de ce raisonnement est que si aucune application clinique ne semble aujourd'hui envisageable sur l'embryon humain, il est en revanche indispensable de développer la recherche, d'une part sur les techniques, en évaluant notamment leurs conséquences, d'autre part en utilisant CRISPR-Cas9 pour étudier la biologie normale et anormale des embryons humains. Merci.

Mme Catherine Procaccia. Je vais à présent passer la parole à Monsieur Jean-Claude Ameisen, dont chacun connaît la chronique hebdomadaire sur *France Inter*, intitulée *Sur les épaules de Darwin*.

Vous présidez, Monsieur Ameisen, le Comité consultatif national d'éthique, êtes professeur d'immunologie à l'université Paris Diderot et avez présidé le comité d'éthique en recherche médicale et en santé de l'Inserm de 2003 à 2011. Vous êtes en outre directeur du centre d'études du vivant (institut des humanités de Paris de l'université Paris-Diderot).

Vous avez souhaité nous parler des problèmes éthiques soulevés par CRISPR-Cas9, notamment dans le domaine médical.

M. Jean-Claude Ameisen, médecin, président du Comité consultatif national d'éthique. L'objet de ma présence à ce type de réunion est aussi d'apprendre, ce qui sera assurément le cas aujourd'hui.

Je précise que je m'exprime ici à titre personnel, dans la mesure où le Comité consultatif national d'éthique s'est saisi de ces questions à la fin de l'année dernière et poursuit actuellement sa réflexion.

Je pense qu'il s'agit en premier lieu de recherche fondamentale.

Il apparaît ainsi qu'une recherche menée sur des bactéries non pathogènes et n'ayant absolument pas pour but une application humaine se trouve avoir finalement des applications imprévisibles.

Il me semble important de mettre l'accent sur un message, souvent oublié du fait de la focalisation des recherches sur de possibles applications, qui est celui de l'intérêt qu'il y a à financer et à soutenir une recherche très large, d'où peuvent surgir des applications capitales imprévisibles.

La technologie CRISPR-Cas9 est présentée comme plus rapide, plus facile, plus précise que les autres techniques : est-ce un simple changement d'échelle ou cela change-t-il profondément les questions, notamment éthiques, qui se posent ? Voici 45 ans, le prix Nobel de physique Philip Anderson avait publié dans *Science* un article intitulé *More is different*. Le fait qu'une technique soit plus rapide, plus facile, plus précise, change-t-il fondamentalement les choses ?

Dans l'une des applications envisageables, en thérapie génique somatique, je pense que cela ne change pas réellement la donne, et renvoie à des problèmes de sécurité, d'effets secondaires possibles, de choix libre et informé des patients.

Je souhaiterais, pour ce qui concerne la possibilité d'application en thérapie génique germinale, formuler trois remarques. La première est qu'il s'agit d'un sujet discuté depuis fort longtemps au niveau national, européen et international, et ayant fait l'objet de conventions. Le fait qu'une application devienne possible change-t-il radicalement les réflexions antérieures ? Autrement dit, les réflexions menées lorsque les applications semblent difficiles, voire impossibles, sont-elles d'une nature différente de celles qui se développent quand on se retrouve confronté à des applications possibles ?

Ma deuxième remarque est qu'une thérapie génétique germinale a déjà eu lieu, en Angleterre, avec le transfert de mitochondries. Est-ce important de savoir si l'on procède à une thérapie en modifiant intentionnellement des gènes ou par transfert de mitochondries, sans savoir précisément ce que l'on modifie ? Dans les deux cas, il s'agit de thérapie germinale. Cela pose des questions quant à la notion d'intentionnalité.

Le troisième point, commun à diverses applications et pour lequel les questions d'atteintes hors cible sont importantes, renvoie au fait que si cette technique est rapide, facile et précise, elle est aussi réversible. Le transgénérationnel n'est pas forcément extraordinairement stable et peut être corrigé : par conséquent, si la thérapie germinale pouvait être corrigée aussi facilement qu'elle peut être induite, elle deviendrait une thérapie sur une génération.

Le problème nouveau réside, me semble-t-il, dans ce que l'on pourrait qualifier de « nouvelles manières de domestiquer le vivant non humain ». Un article publié voici deux semaines traduit des avancées conjointes pour une modification radicalement nouvelle du vivant : programmer des circuits génétiques en utilisant un langage informatique constitue un élément nouveau, que cette technique va faciliter. Il s'agit d'une forme de domestication.

Ceci nous invite également à un exercice d'humilité. Craig Venter a publié il y a un mois des travaux présentant un mycoplasme dans lequel, pour la première fois, la moitié des gènes présents dans l'organisme naturel suffit à le faire vivre artificiellement dans un milieu nutritif. La surprise est qu'un tiers de ces gènes, pourtant essentiels à la vie, agit sans que les scientifiques ne sachent précisément comment.

Cette facilité à manipuler le vivant pose aussi des questions en matière de recherche fondamentale. Le « *gene drive* » ou « guidage génétique » apporte là aussi, en association avec la technique, un changement, puisque l'on peut, en faisant la copie d'une modification génétique sur les deux chromosomes, obtenir 100 % de la descendance portant la modification, alors que le résultat est d'ordinaire d'un descendant sur deux. Il existe donc une possibilité de transmettre avec une très grande amplitude des modifications génétiques chez des bactéries, des parasites, des moustiques, des animaux ou des plantes. Je crois que cela pose, pour la première fois peut-être par rapport à la manière dont les modifications

génétiques étaient envisagées dans le monde vivant, des questions de traçabilité, mais aussi de modifications d'équilibres écologiques, qui n'avaient pas été pensées jusqu'alors et qui, à mon sens, requièrent une réflexion.

Je pense que la recherche dans ce domaine devrait être encouragée : plus on aura de recherche, plus on aura une idée des possibilités d'applications, y compris de celles que l'on ignore encore aujourd'hui.

Il existe sans doute également une nécessité de régulation en termes de sécurité, autour de la question des gains de fonction. Ceci est notamment discuté depuis quelques années à propos du virus de la grippe aviaire H5N1 : faut-il le rendre plus pathogène qu'il n'est pour pouvoir le comprendre et s'en protéger ? Ceci peut être effectué aujourd'hui avec des parasites, avec le paludisme, le trypanosome ou *candida albicans*. La discordance entre la facilité d'introduire une modification génétique dans un microorganisme et la difficulté d'avoir un laboratoire de confinement pose sans doute des problèmes qui ne se posaient pas à cette échelle jusqu'à présent. Il m'apparaît donc nécessaire de réfléchir à une régulation en termes de sécurité.

Une réflexion collective doit en outre certainement avoir lieu, au niveau tant national qu'europpéen et international, pour imaginer la manière dont on choisira les applications à mettre en œuvre, aussi bien en matière de clinique humaine que dans le monde du vivant hors humain.

Le Comité consultatif national d'éthique va vraisemblablement étudier ces questions, parmi d'autres, et, dans le cadre de ses nouvelles missions, réfléchir avec l'Office parlementaire à la manière dont il pourrait participer à l'organisation et à l'animation d'un débat public sur ce sujet.

Mme Catherine Procaccia. Nous allons à présent entendre Monsieur Jean-Christophe Pagès, professeur des universités et praticien hospitalier, spécialiste en biochimie et biologie moléculaire.

Vous présidez, Monsieur, le comité scientifique du Haut Conseil des biotechnologies ; nommé à ces fonctions pour cinq ans en mai 2009, vous avez été renouvelé en janvier 2015. Vous êtes par ailleurs, depuis octobre 2015, directeur de la recherche et de la valorisation de l'innovation de l'Etablissement français du sang.

Je rappelle que le HCB a remis à la Commission européenne, le 20 janvier dernier, un double rapport de son comité scientifique et de son comité économique, éthique et social, sur les nouvelles techniques d'obtention des plantes, dites « *new plant breeding techniques* ».

M. Jean-Christophe Pagès, professeur, président du comité scientifique du Haut Conseil des biotechnologies (HCB). Mesdames, Messieurs, je vais m'exprimer ici au nom du comité scientifique du Haut Conseil des biotechnologies, dont je vais brièvement vous rappeler les missions.

Le HCB a été mis en place à la suite du Grenelle de l'environnement en 2009, avec pour objectif de conseiller le gouvernement, mais également d'informer nos concitoyens sur les biotechnologies au sens large, avec une focale historique sur la question des OGM.

Cette première table ronde est centrée sur la question de savoir si cette technologie constitue ou non une rupture scientifique. Il s'agit également, pour le HCB, de se demander si cette technique est susceptible de créer une rupture réglementaire.

Il est important de souligner qu'il existe, au sien du HCB, un comité économique, éthique et social et un comité scientifique, qui examinent chacune des biotechnologies sous deux aspects complémentaires.

Concernant le système CRISPR-Cas9, le travail s'est effectué en deux temps. Il a tout d'abord fallu définir les différentes techniques : nous avons ainsi émis un rapport, un avis, une note essentiellement orientés sur des aspects descriptifs sur le plan moléculaire, importants pour la qualification ultérieure de ces technologies et leur encadrement. Après cette première phase de travail, nous sommes entrés dans un deuxième temps de réflexion, actuellement en cours et sur lequel je ne pourrai donc pas vous donner d'éléments. Il s'agit pour nous d'examiner les questions de suivi des modifications. Pour le système CRISPR-Cas9, il s'agit par exemple de savoir si l'on a fait une modification précise, si elle est unique, s'il est possible d'y associer d'autres modifications, ce qui signifierait que l'on a bien utilisé ce système et que l'on n'a pas simplement sélectionné un variant présent dans la nature. Nous allons également étudier les risques associés à ces manipulations. Nous avons vu que pouvaient notamment se poser des problèmes liés à d'éventuels effets hors cible, c'est-à-dire à des mutations associées à la mutation que l'on cherche à réaliser.

Forts de cet ensemble d'éléments, nous pourrions alors proposer un encadrement, dont nous verrons s'il peut s'inscrire dans les textes existants ou nécessite de les adapter. Ces décisions appartiennent, sur le plan européen, à la Commission. Je ne me positionnerai donc pas sur ce point.

L'un des aspects importants de CRISPR-Cas9 est qu'il s'inscrit dans ces nouvelles techniques, dans une approche décrite par l'acronyme SDN, pour « *Site Directed Nucleases* ». Ce terme désigne des enzymes qui vont aller couper précisément le génome, à un endroit que l'on aura choisi.

Grâce à ces systèmes, il est possible de faire trois types d'opérations :

- on peut tout d'abord simplement provoquer la cassure et observer les conséquences de la réparation, dans l'idée d'obtenir des « dys-réparations », c'est-à-dire des altérations aux sites de réparation, l'objectif étant d'inactiver un gène ;

- la deuxième technique, qui aurait des applications en médecine et en agronomie, consisterait à changer une séquence : cela pourrait permettre, en médecine, de corriger une maladie, et en agronomie d'apporter éventuellement une variation génétique présente dans la nature mais dont on voudrait, pour diverses raisons, disposer plus rapidement que par croisement ;

- le troisième type d'opération enfin consiste en un apport de matériel génétique exogène à la plante. Quelques applications, restreintes, seraient également envisageables chez l'homme.

Le travail du Haut Conseil des biotechnologies vise à qualifier ces modifications et à examiner si chacune d'entre elles peut s'intégrer dans le cadre réglementaire existant.

Concernant les systèmes et leurs applications, la réflexion se déroule à un deuxième niveau, qui va dépendre à la fois des questions réglementaires, mais aussi de la facilité avec laquelle on peut les obtenir. Il est vrai que l'on envisage le système CRISPR-Cas9 comme une révolution ; il ne faut néanmoins pas faire abstraction des difficultés de son application. Le système d'inactivation de gène fonctionne relativement facilement. Pour ce qui est des substitutions ou des introductions de matériel exogène, la situation est un peu plus complexe, en particulier *in vivo* chez l'animal, dans la mesure où il faut apporter une matrice, pour laquelle on rencontre actuellement de gros soucis de vectorisation. *In vitro*, en culture, l'opération est beaucoup plus aisée. C'est la raison pour laquelle la majorité des applications sont des applications de recherche et éventuellement des applications pour lesquelles il est possible de reconstituer des organismes à partir de cultures *in vitro*. Cela concerne certaines plantes, d'où les interrogations de la Commission européenne pour statuer sur ces nouvelles techniques.

Le travail est en cours. Il se fera à l'échelle de chaque gouvernement, préalablement à une décision communautaire qui répondra ou sera en partie basée sur les éléments fournis par chacun des comités équivalant au HCB en Europe.

Mme Catherine Procaccia. La dernière intervention de cette première table ronde est celle de Madame Jennifer Merchant, professeure à l'université Paris 2 Panthéon – Assas, politologue et membre de l'institut universitaire de France.

Vous avez, Madame, participé en décembre 2015 au Sommet de Washington, au cours duquel vous avez présenté un exposé sur les interactions entre science et société. Vous avez en outre présidé le sous-groupe consacré au panorama international des régulations de la thérapie génique, dont les travaux ont été exposés en février dernier.

Vous avez souhaité nous présenter aujourd'hui le travail que vous avez effectué dans ce cadre international, ainsi que les recommandations du comité d'éthique de l'Inserm. Je vous laisse la parole.

Mme Jennifer Merchant, professeure à l'université Paris 2 Panthéon-Assas, politologue, membre de l'institut universitaire de France. Je vais effectivement vous parler tout d'abord, brièvement, des recommandations du comité d'éthique de l'Inserm, dont je fais partie, avant d'évoquer non pas le contenu des travaux du *study group* issu du Sommet de Washington, mais plutôt la méthodologie utilisée. Notre travail est en effet actuellement en cours et nous ne sommes pour l'heure parvenus à aucune conclusion.

Nous nous sommes, lors des différentes réunions du comité d'éthique de l'Inserm concernant l'application de CRISPR, attachés à pointer quelques enjeux éthiques et socio-économiques indéniables, dont vous pouvez prendre connaissance sur les *slides* qui vous sont présentés. Ce ne sont bien évidemment pas les seuls, mais ceux qui, pour l'instant, nous ont paru les plus importants.

Cela nous a conduits, après avoir été saisis par le président de l'Inserm, à formuler un certain nombre de recommandations, disponibles depuis 48 heures sur le site de l'Inserm, à l'adresse suivante : <http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/l-ethique-a-l-inserm/saisines-et-notes-du-comite-d-ethique>.

Les points de réflexion mentionnés par le directeur de l'Inserm concernaient les questions soulevées par la technologie en tant que telle, les problèmes particuliers posés par la rapidité de son développement et la question de savoir si sa simplicité d'utilisation appelait un encadrement de sa mise en œuvre en laboratoire.

Je ne vais évidemment pas vous faire ici lecture des cinq recommandations que nous avons formulées à ce propos, mais simplement vous en indiquer les grandes lignes. Je souligne par ailleurs que nombre d'entre elles font écho aux propos de Monsieur Ameisen.

Nous avons tout d'abord insisté sur la nécessité d'encourager une recherche dont l'objectif est d'évaluer la sécurité, l'efficacité et l'innocuité de la technologie CRISPR.

Nous invitons également, dans nos recommandations, à explorer avec beaucoup d'insistance les effets potentiellement indésirables du guidage du gène, qui doivent être évalués à toute étape et sur des périodes longues.

Nous préconisons par ailleurs de respecter pour l'instant (ce qui est actuellement le cas pour la plupart des pays d'Europe de l'Ouest) l'interdiction de toute modification du génome nucléaire germinale à visée reproductive dans l'espèce humaine. La carte qui vous est projetée représente, en rose, les pays dans lesquels cette interdiction est en vigueur et en gris ceux dont la position reste très ambiguë sur cette question.

La quatrième recommandation de notre rapport renvoie davantage à une réflexion philosophique éthique. Il s'agissait pour nous d'attirer l'attention sur la question qui met en tension la plasticité du vivant avec l'idée d'une nature

humaine fondée sur le seul invariant biologique. Il s'agit d'un aspect très important, qui requiert l'implication de philosophes et d'anthropologues.

Nous recommandons enfin de participer, en tant que pays et que spécialistes français, à toute initiative nationale ou internationale qui traiterait des questions de liberté de la recherche et d'éthique médicale. La technique CRISPR-Cas9 a en effet potentiellement vocation à être utilisée dans le monde entier. Ceci constitue un point important dans le contexte de mondialisation dans lequel nous vivons aujourd'hui. L'une de nos réflexions portait ainsi sur la question de la transmission et du partage du savoir, avec les pays du Sud notamment. Bien qu'il s'agisse de questions très complexes, cette participation à l'échelle internationale est très importante. On pense ainsi à l'exemple de la conférence Asilomar 2.

Comme vous le savez, s'est déroulé entre le 3 et le 5 décembre 2015 à Washington, à l'initiative des Académies de médecine américaine, anglaise et chinoise, un sommet international sur la question de CRISPR. Ceci a donné lieu à de nombreuses interventions extrêmement intéressantes. À la suite de ce sommet, une déclaration a été produite par les trois Académies, annonçant notamment la création d'un groupe d'étude, auquel je participe, qui se réunit depuis le mois de février. Chaque réunion fait l'objet d'une audition publique, dont vous pouvez consulter les enregistrements vidéo en *podcast* sur le lien principal du Sommet international. J'ai, lors de la réunion de février 2016, présenté l'état des lieux de la régulation dans le domaine de la thérapie génique, en Europe essentiellement. D'autres collègues sont intervenus pour exposer l'état de la situation en vigueur dans les pays du Sud, de l'Est, en Afrique, etc.

Notre prochaine réunion se déroulera à Paris, où nous serons très chaleureusement accueillis par l'Académie française de médecine pour une journée publique le 29 avril, à laquelle chacun est convié, sur inscription à l'adresse suivante : <http://www.nationalacademies.org/gene-editing/consensus-study/meetings/index.htm>.

Une autre séance de travail se tiendra début juillet à Washington. Nous nous retrouverons enfin en septembre, pour finaliser notre rapport. Nous sommes, à l'heure actuelle, toujours en phase de travail, de collecte de données et d'auditions. Nous entendons tous les *stakeholders*, c'est-à-dire les personnes concernées de près ou de loin par cette technique : patients, associations de patients, personnes handicapées et associations qui les représentent (*disability associations*), politiques, scientifiques, sociologues, anthropologues, etc.

Tout ceci est fort intéressant. Nous sommes répartis en quatre groupes de travail. Je m'occupe pour ma part plus particulièrement du groupe « international ».

Notre but est de rendre, entre septembre et décembre 2016, un rapport au législateur américain, comportant diverses recommandations sur les aspects sur lesquels il importe selon nous de légiférer ou pas.

DÉBAT

M. Jean-Yves Le Déaut. Nous disposons à présent d'environ vingt-cinq minutes pour débattre des questions soulevées par ces cinq interventions extrêmement riches, qui montrent bien à quel point CRISPR-Cas9 constitue une rupture technologique.

La carte du monde que vient de montrer Madame Merchant illustre les disparités de réaction, selon les pays, face aux questions posées par le développement de cette technologie. La modification des cellules germinales est régie, dans de nombreux pays européens, par la Convention d'Oviedo. Or cette Convention ne s'applique ni aux États-Unis, ni en Grande-Bretagne, ni en Chine, ni en Inde, ce qui pose le problème de la régulation internationale.

Il nous a semblé opportun de ne pas finaliser notre rapport avant la publication des réflexions du groupe de travail issu du Sommet de Washington, dans la mesure où nous sommes très intéressés, comme d'autres Offices parlementaires avec lesquels nous sommes en contact par l'intermédiaire de l'*European Parliamentary Technology Assessment*, et en lien avec le Conseil de l'Europe, par ces travaux internationaux.

Les interventions précédentes ont mis en lumière de nombreux points de réflexion et de questionnement. Certains font, je pense, l'unanimité : il en va ainsi certainement de la nécessité de soutenir la recherche fondamentale. D'autres sont assurément davantage sujets à discussion. C'est précisément l'objet de ce temps d'échange, ouvert non seulement aux participants de la table ronde, mais aussi aux personnes présentes dans la salle.

M. André Choulika, PDG de Collectis. Ma question s'adresse à Madame Procaccia et à Monsieur Le Déaut : pourquoi sommes-nous réunis ici aujourd'hui ? Pour quelles raisons vous êtes-vous saisis précisément de CRISPR, parmi toutes les technologies de modification de gènes ?

M. Jean-Yves Le Déaut. Nous avons été saisis par la Commission du développement durable de l'Assemblée nationale des conséquences du développement des nouvelles biotechnologies. Le questionnement ne portait donc pas uniquement sur CRISPR. Comme l'a précisé Monsieur Horvath, la course de relais avait en effet été très largement engagée auparavant par d'autres technologies.

Ayant suivi depuis le début les réflexions sur la question des organismes génétiquement modifiés, j'ai été assez marqué, comme vous tous certainement, par le fait que cette technique, bien qu'elle aient potentiellement des effets indésirables, hors cible, et ne soit pas toujours efficace, soit rapide, facile d'utilisation et peu coûteuse, donc susceptible d'être employée sans tenir compte d'un certain nombre de règles induites d'ordinaire par le coût et la technicité du procédé. Le Parlement nous a demandé de travailler sur ces aspects et nous coordonnons par ailleurs notre réflexion avec d'autres pays européens, l'Union

européenne souhaitant que les pays donnent leur position pour fixer au final une position européenne.

Notre réflexion n'est donc pas focalisée sur CRISPR. Cette technologie est néanmoins importante, car elle représente l'élément final de la course de relais engagée plusieurs décennies auparavant.

M. André Choulika. Je souhaiterais m'adresser à présent à Monsieur Jouannet, qui a évoqué la modification de l'embryon humain effectuée par les Chinois. Je pense en effet que de l'édition de génome a déjà été réalisée en Chine avec CRISPR. Plusieurs intervenants ont en outre abordé la question des effets hors cible de cette technologie. L'ensemble du génome de l'embryon concerné a été séquencé : savez-vous que l'on dénombrerait plus de 100 000 coupures hors cible, uniquement dans les gènes ? Pensez-vous que cet embryon soit viable ? La réponse est négative. Il s'agit certes d'une recherche intéressante, mais qui n'aboutit pas concrètement à un embryon viable.

M. Pierre Jouannet. Vous avez raison, mais il faut savoir que l'expérience chinoise a été effectuée sur des embryons qui, de toute façon, n'étaient pas viables. L'expérience avait en effet été réalisée pour explorer la possibilité d'utiliser CRISPR sur des embryons anormaux, triploïdes, qui n'ont absolument pas la possibilité de donner un enfant. Le problème n'était donc pas celui de la viabilité ; il s'agissait de pouvoir tester la technique. Cette expérience a ainsi révélé des effets hors cible.

Je précise que cette question des effets hors cible ne concerne pas uniquement l'embryon, mais l'ensemble des applications de CRISPR-Cas9, y compris en thérapie somatique. C'est d'ailleurs là, à mon sens, l'un des enjeux de la recherche sur cette question. Il existe actuellement des évolutions technologiques : des publications récentes montrent ainsi que l'adaptation du système CRISPR permet de contrôler de manière améliorée ce risque d'effets *off target*.

Il me semble que le point important, si l'on se place dans une perspective d'application humaine, est de savoir quels contrôles devront être mis en place pour valider la technique et s'assurer de son innocuité et de l'absence d'effets indésirables, hors cible. Faudra-t-il procéder à du séquençage de génome entier sur des cellules ou des individus ? Quels indicateurs faudra-t-il mettre en place pour déceler d'éventuels effets indésirables ? Il s'agit selon moi de l'un des enjeux majeurs de l'application de ces techniques. Une réglementation internationale, consensuelle, serait à mon avis utile.

M. Jean-Yves Le Déaut. Madame Merchant a parfaitement résumé la question : quelle recherche doit-on pouvoir mener sur l'homme ou sur des cellules humaines ? Cette question complexe s'est posée précédemment au Parlement pour ce qui concernait la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Une

solution règlementaire a finalement été trouvée, visant à fixer les conditions de recherche.

Je pense par ailleurs qu'il ne faut pas, au motif que les premières expérimentations ont mis en évidence des problèmes en termes d'efficacité et d'innocuité, stopper pour autant toute recherche.

Je crois que la réflexion bioéthique doit se situer bien en amont. J'ai eu la chance d'être l'un des artisans des trois lois bioéthiques et ai été très actif notamment dans le cadre de la discussion sur le diagnostic préimplantatoire, évoqué précédemment par Pierre Jouannet. Le DPI permet, dans des familles dont les parents ont déjà eu des enfants atteints de pathologies très graves, de tester des embryons et de ne réimplanter que ceux qui s'avèrent non porteurs de la maladie monogénique en question. Si nous n'avions alors pas eu cette discussion, le DPI n'aurait jamais été admis. Aujourd'hui, le bilan est positif. Aucune dérive n'a été constatée dans la mise en œuvre de la technique. Il importe donc que nous ayons le même type de réflexion éthique sur le sujet qui nous réunit aujourd'hui.

M. Jean-Claude Ameisen. Il faut selon moi commencer à réfléchir aux applications éventuelles avant qu'elles ne soient techniquement réalisables, en imaginant qu'elles le seront peut-être un jour. Ce n'est pas au moment où l'application devient possible que la réflexion sereine peut démarrer. Il est très important de pouvoir initier la réflexion en se plaçant dans la perspective d'éventuelles applications futures, avant de se trouver dans l'urgence de la décision liée à la mise en œuvre concrète de ces applications.

M. Alexei Grinbaum, CEA. Je souhaiterais interroger les intervenants sur l'énoncé de la facilité de mise en œuvre de CRISPR. On entend en effet régulièrement dire que cette technique est « facile d'utilisation ». Quelles en sont les conséquences ?

Monsieur Jean-Claude Ameisen a évoqué le paradigme computationnel. On peut discuter longuement du besoin de la correction d'erreur, de codes corrigeant les erreurs éventuelles de CRISPR. Je me demande dans quelle mesure vous pourriez dire aujourd'hui que, comme en technologies de l'information autrefois, où nous sommes passés des gros ordinateurs dont il existait une dizaine d'exemplaires dans le monde, à l'ordinateur personnel, que cette « facilité » nous conduit vers l'existence de bioréacteurs personnels, qui remplaceraient les grosses installations ?

Mme Jennifer Merchant. Je ne vais pas répondre sur la facilité de mise en œuvre de la technique d'un point de vue scientifique, mais puis témoigner du fait que cela fait consensus chez les scientifiques qui la pratiquent. Il est par ailleurs unanimement reconnu que cette technique est très peu onéreuse.

M. Jean-Christophe Pagès. Cette facilité est relative : sur des systèmes en culture, il est effectivement très aisé de transférer le système CRISPR-Cas9. On sait synthétiser très simplement de l'ARN, grâce à des automates. Il suffit d'apporter une composante enzymatique.

In vivo, la situation est beaucoup plus complexe. J'ajoute, pour faire écho à la question précédente sur l'expérience chinoise, que le système utilisé en Chine se caractérisait par une expression prolongée de CRISPR-Cas9, qui n'est absolument pas souhaitable, pour aucune des applications, tant pour les plantes que pour la médecine. On s'accommode de cela en recherche, en procédant à de nombreux contrôles.

Ces aspects techniques sont primordiaux. C'est la raison pour laquelle j'insistais sur la question des vecteurs. La facilité et le spectre d'utilisation de ce système va dépendre de la possibilité d'utiliser des systèmes caractérisés par une expression de la protéine et du guide très transitoires, et fonctionnellement efficaces au sens où l'on va pouvoir les apporter à un assez grand nombre de cellules ou éventuellement *in vivo* chez l'animal. Il s'agit là d'un verrou technologique encore très important à prendre en considération. Pour autant, la réflexion doit effectivement, ainsi que le précisait Monsieur Ameisen, précéder la rupture de ce verrou.

M. Pierre Jouannet. N'étant pas généticien moléculaire, je ne pourrai pas répondre précisément à votre question. J'ai néanmoins compris que CRISPR-Cas9 n'était pas la première technique permettant de faire du *genome editing*. Il en existait d'autres auparavant.

La nouveauté de CRISPR-Cas9 réside essentiellement dans son efficacité et sa simplicité. Les autres techniques utilisant des nucléases permettaient une intervention sur le génome assez aléatoire et mal contrôlée ; avec CRISPR-Cas9, l'action est beaucoup mieux contrôlée et permet une intervention ciblée, dans la mesure où l'on peut très précisément viser le fragment de la molécule d'ADN que l'on souhaite supprimer ou modifier. Là se situe selon moi la véritable rupture technologique introduite par CRISPR-Cas9.

Il s'agit en outre d'une technique plus simple à réaliser et beaucoup moins coûteuse que les précédentes. Cela peut expliquer que de très nombreux laboratoires à travers le monde utilisent ce procédé. Depuis 2012, le nombre de publications scientifiques rapportant des résultats obtenus avec ces techniques a littéralement explosé. On assiste véritablement à une rupture scientifique dans les possibilités de travailler sur le génome de toutes les espèces.

M. Jean-Claude Ameisen. Je souhaiterais répondre à la question concernant l'analogie avec les technologies de l'information et le passage des gros ordinateurs aux portables personnels. Il me semble qu'indépendamment du développement, par ailleurs intéressant, d'une « biologie de garage », on observe, pour le séquençage et pour l'amplification génique, la facilité et la diminution des

coûts. Peu de gens programment, mais tout le monde possède un ordinateur portable ou un *smartphone*. On peut donc imaginer, de la même façon que l'on peut aujourd'hui, indépendamment des régulations des différents États, faire séquencer son ADN ou aller chercher des séquences génétiques en les envoyant sur un site, que des entreprises, à façon, en fonction des demandes des personnes, pourront réaliser ce type de modifications au fur et à mesure qu'elles deviendront faciles.

Il s'agit donc davantage d'une question de mise à disposition, lorsque la technique devient facile, de l'informatique, du séquençage du génome, voire des modifications génétiques, que d'une situation dans laquelle chacun serait en capacité de modifier des gènes. Se pose donc la question de la régulation des applications commerciales internationales qui deviendront disponibles par le *net* dans n'importe quel pays du monde.

M. André Choulika. Les propos de Monsieur Jouannet sont inadmissibles. J'ai 28 ans d'expérience personnelle dans l'édition de génome. Je commençais à manipuler des nucléases dans les années 1980 et suis donc au fait de ces questions. Il est impensable d'affirmer devant une assemblée comme celle-ci que les technologies autres que CRISPR ne sont pas précises.

CRISPR constitue, certes, une révolution, qui vient du fait qu'elle met en jeu une protéine (Cas) et un ARN qui permet de guider la nucléase, si bien qu'il devient extrêmement facile à tout chercheur dans le monde de pouvoir prendre un ordinateur, composer son ARN et disposer d'une nucléase permettant de réaliser de l'édition de génome. La faire entrer dans une cellule, comme cela a été décrit par Monsieur Pagès, est également relativement simple *in vitro*. L'édition de génome peut alors avoir lieu. Mais dire que cette technologie apporte soudainement de la précision et de la puissance est pour moi une aberration. De nombreuses personnes ont essayé d'utiliser cette technologie pour régénérer ensuite des animaux. On entend dire par exemple que l'on a procédé à 64 inactivations de gènes dans des cellules de cochon, créant ainsi un « cochon inactivé » : en fait, celui-ci n'est pas viable. Il en va de même avec l'embryon.

Il s'agit d'une technologie extrêmement démocratisable et peu chère au moment du *design* ; lors de l'implémentation en revanche, le coût est le même. Quant à l'efficacité et à la précision, il faut savoir qu'un CRISPR coupe environ à 70 paires de base de l'endroit où l'on souhaite couper, tandis que d'autres technologies comme les TALEN, que nous implémentons et que nous avons finalement choisies parmi toutes les technologies existantes, permettent de couper à 6 paires de base, avec des efficacités sans commune mesure avec CRISPR. Les applications industrielles issues de ces technologies d'édition du génome n'utilisent pas CRISPR.

M. Jean-Yves Le Déaut. Je ne dispose pas de connaissances aussi pointues que les vôtres. Pour autant, il me semble que CRISPR-Cas9 est plus précise que la transgénése, qui était aléatoire et conduisait à des insertions dans

des endroits du gène que l'on ne connaissait pas, avec activation possible de gènes dormants voisins de ces insertions. Vous évoquez d'autres techniques plus précises, contemporaines de CRISPR ; ceci ne signifie pas pour autant qu'il faille les employer en agriculture ou en médecine. Ce sera l'objet des tables rondes qui vont suivre.

M. Pierre Jouannet. Je ne comprends pas votre agressivité, ni votre esprit polémique. Je suis apparemment beaucoup moins savant que vous sur ces techniques et me contentais de transcrire ce que j'ai lu dans de nombreux articles, aussi bien dans la presse médicale et scientifique française que dans les revues internationales comme *Cell*, *Science* ou *Nature*, qui convergent sur ce point. Je ne faisais que rappeler ce qui se dit dans le monde scientifique et médical et suis désolé que cela ne vous convienne pas.

M. Philippe Horvath. Je pense qu'il convient de modérer les différents propos. La facilité de cette technique est effectivement relative par rapport à d'autres techniques comme les TALEN et les nucléases à doigt de zinc, qui impliquent un développement de protéines très long et très coûteux, alors qu'il s'agit seulement, dans le cas de CRISPR, de programmer un petit ARN.

La nucléase Cas9 est en outre très précise. Il existe toutefois probablement des *side effects*, des coupures indésirables. La technique mérite certainement d'être encore développée. Certaines approches ont été décrites dans ce sens. La recherche doit donc se poursuivre et j'ai bon espoir que la précision de CRISPR-Cas9 sera alors supérieure à celle d'autres approches d'édition.

Mme Anne-Yvonne Le Dain, députée, vice-présidente de l'OPECST. Je n'entrerai évidemment pas dans le débat scientifique et souhaiterais évoquer la carte présentée par Madame Merchant, qui montre que certains pays dans le monde, et non des moindres, ont un rapport à la question des cellules germinales ou des cellules somatiques radicalement différent du nôtre. Il est intéressant de constater que ces pays sont précisément ceux dont les Académies nationales des sciences se sont saisies du sujet. Or j'ai lu dans *Les Echos*, en janvier de cette année, un article indiquant qu'une *start-up* du Minnesota avait utilisé l'édition de génome pour donner naissance à des vaches laitières sans corne et que des biologistes californiens avaient modifié l'ADN de moustiques, de telle sorte non seulement que ces derniers ne diffusent pas la malaria, mais transmettent cette caractéristique à leur descendance. On entre là dans des problématiques incroyablement efficaces, rapides et suggestives.

Il est donc important et nécessaire de pouvoir débattre de ces sujets, en toute tranquillité. J'apprécie les échanges que nous venons d'avoir, car ils montrent qu'il n'existe pas d'unanimité sur le sujet. Il faut savoir que la société française est *de facto* interpellée sur ces questions par la presse non spécialisée et qu'elle est en train d'apprendre qu'il existe différentes manières d'appréhender ces sujets au niveau international.

Nous ne sommes pas dans un débat d'experts mais bien de société.

M. Frédéric Jacquemart, ancien vice-président du CEES du Haut Conseil des biotechnologies. Je suis ancien vice-président du comité économique, éthique et social du HCB et animateur d'un groupe de travail sur l'éthique dans ce cadre.

C'est précisément sur ce volet éthique que je souhaiterais intervenir. Il semble en effet que l'éthique soit uniquement concernée par les applications humaines. Or je rappelle que l'éthique consiste à mettre en cohérence les activités humaines avec les contextes dont dépendent la vie et la survie de la société humaine, à savoir la société et la nature. Monsieur Ameisen a fort heureusement évoqué ces aspects, en insistant sur la nécessité de penser les effets de l'utilisation de ces techniques sur les équilibres écologiques, que je qualifierais plutôt de « systèmes », puisque c'est selon moi en termes de systèmes plus que de causalité que cela devrait être étudié.

L'une des principales réflexions du groupe éthique, que nous avons commencée à mener au sein du HCB mais qui a hélas été interrompue, nous avait conduits à constater que nous étions face à des objets caractérisés par leur formation au laboratoire, c'est-à-dire ayant une caractérisation moléculaire, alors que ces OGM n'avaient pas de caractérisation dans les contextes dans lesquels ils étaient utilisés, à savoir justement la société et la nature. Il conviendrait ainsi, préalablement à toute démarche de réflexion éthique et de décision, de réfléchir à la caractérisation de ces objets, afin de savoir précisément de quoi l'on parle et de pouvoir instituer un débat qui ait du sens.

M. Jean-Yves Le Déaut. Madame Procaccia, dans son introduction, a également évoqué cet aspect, puisqu'il y a été question de complémentarité entre biotechnologies et agroécologie, de respect des règles de coexistence de cultures et d'impacts sur l'environnement, avec notamment la possibilité, par le guidage des gènes, d'éradiquer certaines espèces de moustiques. Ce point du *gene drive* est un sujet important, que nous avons et allons aborder. Le laboratoire dont vous parlez, qui est basé aux États-Unis, utilise cette technique ; nous avons prévu d'aller voir sur place la manière dont il procède et d'envisager les conditions dans lesquelles les règles éthiques seraient respectées si ces procédés étaient utilisés.

M. Frédéric Jacquemart. Ces termes sont présents uniquement dans le domaine scientifique, comme si la vérité scientifique était la vérité absolue. Si tel était le cas, il s'agirait d'une religion et nous serions ici dans un temple. Seule la religion a accès à l'absolu.

La question de savoir dans quel cadre se situe la réflexion est ainsi l'une des premières qu'il convient de se poser. Nous sommes, nous société civile, absolument disposés à venir en discuter, afin d'élargir le débat au-delà du seul contexte scientifique, qui n'est qu'un domaine parmi d'autres.

M. Jean-Yves Le Déaut. Nous avons, autour de cette table, une politologue, un sociologue, deux présidents de comités de bioéthique, des parlementaires, des scientifiques : la religion dont vous parlez n'existe donc pas ici. Nous pensons au contraire qu'il est absolument nécessaire de faire se confronter les points de vue, pour essayer de mieux comprendre et de mieux cerner les questionnements et les enjeux.

Mme Catherine Procaccia. Je puis, en tant que co-rapporteuse, vous dire que je n'ai aucune religion en la matière et que je suis ici pour écouter et essayer de me faire une idée sur ces questions. Telle est la façon dont les parlementaires fonctionnent, y compris pour ce qui concerne les textes de loi : nous procédons à des auditions avant de nous forger éventuellement une conviction.

DEUXIÈME TABLE RONDE : LES DIFFERENTS DOMAINES D'APPLICATION DE CRISPR-CAS9

THEME 1 : THÉRAPIES GÉNIQUES : DE LA RECHERCHE À LA CLINIQUE

Présidence de Mme Catherine Procaccia, sénatrice, vice-présidente de l'OPECST.

INTERVENTIONS

Mme Catherine Procaccia. Le premier moment de cette seconde table ronde va être consacré aux thérapies géniques, de la recherche à la clinique.

CRISPR-Cas9 semble être une révolution, puisque cela permet de supprimer un gène ayant muté naturellement et entraîné de ce fait une maladie monogénique. Ce gène peut aussi être remplacé par un gène non muté, afin de reconstituer la séquence ADN.

Pour certaines maladies génétiques, il suffirait *a priori* de modifier une fraction de cellules anormales pour y mettre fin. Madame Merchant évoquait précédemment le fait que l'approche pouvait être différente selon qu'elle émanait de patients ou de personnes handicapées. J'ai effectivement lu divers articles à ce sujet.

Au Royaume-Uni, un essai thérapeutique a été mené en novembre 2015 sur une enfant de onze mois atteinte d'une leucémie ayant résisté à tous les autres traitements : c'est avec l'aide de la technologie mise en œuvre par le laboratoire français Collectis que cet enfant a pu être soignée.

Aux États-Unis, George Church, du MIT, travaille sur l'augmentation de la fertilité féminine et sur la fente labiale, anciennement appelée « bec de lièvre ».

Le rythme des publications sur les applications thérapeutiques de CRISPR-Cas9 est très soutenu. C'est l'une des raisons pour lesquelles la réflexion dans le domaine de la biologie et de la génétique est impérative et intéressante. Les cellules cardiaques, musculaires, voire les neurones, pourraient en effet être touchés par CRISPR.

Un autre domaine d'application possible a trait à l'antibiorésistance des bactéries, qui constitue un enjeu sanitaire et économique important. CRISPR-Cas9 pourrait en effet cibler les bactéries antibiorésistantes et les éradiquer par d'autres moyens que les antibiotiques.

Cette technologie pourrait aussi fonctionner sur des cellules germinales, transmissibles d'une génération à l'autre. Plusieurs intervenants ont ainsi évoqué les expériences menées en Chine, sur des macaques et sur des embryons humains non viables.

Au Royaume-Uni, la manipulation génétique d'embryons à des fins de recherche a été autorisée en février 2016.

Les applications de CRISPR sur l'homme et sur les embryons sont au cœur de nos préoccupations. Si les essais germinaux sur l'homme fonctionnent mal pour l'instant, peut-être fonctionneront-ils un jour : il faudra alors être sûr d'être en mesure de bien les contrôler.

Pour l'heure, il me semble important de rappeler que CRISPR est encore au stade de la recherche et n'a pas encore eu d'applications en matière de santé humaine, mis à part dans le cas de cette petite fille au Royaume-Uni, cité précédemment. Comme l'a rappelé Monsieur Horvath, la technique a été découverte en 2012 ; or la durée d'un essai thérapeutique est au minimum de cinq à sept ans.

Les espoirs que cela suscite sont toutefois importants. Certaines maladies dramatiques pour l'homme, comme la drépanocytose, les thalassémies ou l'hémophilie, pourraient être traitées grâce à ce système de mutation ciblée.

Pour que des applications soient opérationnelles, il faudra que les effets hors cible puissent véritablement être contrôlés et mesurés, car il n'est pas concevable que des transmissions non désirées se produisent chez l'humain.

La vigilance s'impose donc, pour vérifier l'arrivée à maturité de ces technologies, avec un très haut niveau d'exigence, s'agissant d'applications sur l'homme.

Pour ce qui est des règles éthiques, je rappelle le texte de l'article 13 de la Convention d'Oviedo d'avril 1997 : « *Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but*

d'introduire une modification dans le génome de la descendance ». Cette Convention n'a toutefois pas été ratifiée dans l'ensemble des pays du monde.

Je vais, pour commencer cette table ronde, passer la parole à Monsieur Jean-Louis Mandel, docteur en médecine, docteur ès sciences, professeur des universités en génétique médicale.

Vous avez, Monsieur Mandel, été praticien hospitalier, chef de service du laboratoire de diagnostic génétique du CHU de Strasbourg. Vous êtes professeur au Collège de France, titulaire de la chaire de génétique humaine depuis novembre 2003. Vous êtes également membre de l'Académie des sciences et membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Vous dirigez, à l'Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg, une équipe de recherche sur l'analyse des maladies génétiques.

Vous êtes donc, avec le professeur Jean-Claude Weill, bien placé pour nous parler des possibles applications de CRISPR-Cas9 en médecine. Bien évidemment, votre vision de la discussion sur l'amélioration du génome humain et le transhumanisme telle qu'on la lit dans les médias serait fort appréciée.

M. Jean-Louis Mandel, médecin, généticien à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC). Je vais évoquer les applications biotechnologiques possibles de CRISPR dans le domaine des maladies humaines, ainsi que les fantasmes qui parcourent les médias à ce sujet, fantasmes largement alimentés par des personnes comme Laurent Alexandre.

Concernant l'aspect germinal, je crois qu'il faut effectivement que la technologie s'améliore par rapport aux effets hors cible. Ceci dit, il faut savoir que quand nous faisons des enfants, nous produisons pour chacun d'entre eux quelque 60 mutations hors cible. C'est la raison pour laquelle des maladies génétiques surviennent dans des familles dans lesquelles elles n'existaient pas jusqu'alors ; elles sont la conséquence dramatique d'une mutation hors cible. Il est bien évidemment normal de souhaiter que, dans des applications médicales de techniques, les effets hors cible soient au niveau le plus faible possible, inférieur au bruit de fond du naturel. Il me semble néanmoins important de rappeler ce fait.

Le professeur Jouannet a cité quelques exemples d'applications germinales, qui concernent les mariages entre homozygotes ou les homozygoties dans le cas de la maladie de Huntington par exemple. Ceci est plus que rarissime.

Je vois peut-être un pan de la pathologie génétique humaine dans lequel il y aurait un intérêt à utiliser cette technique : il s'agit des maladies du génome mitochondrial, pour lesquelles le diagnostic préimplantatoire ou prénatal ne fonctionne pas, dans la mesure où, si la mère est porteuse d'une mutation dans son génome mitochondrial, 100 % de ses enfants le seront également. Je pense par exemple à l'atrophie du nerf optique, dite « atrophie de Leber », qui peut être responsable de cécités relativement précoces.

S'il existait, pour des maladies tragiques, la possibilité d'agir par une thérapie germinale, tout en contrôlant les effets que l'on veut éviter, je pense qu'il ne faudrait pas l'interdire complètement.

Cette situation m'évoque celle du diagnostic préimplantatoire : il est encore, me semble-t-il, inscrit dans la loi de bioéthique française que l'on a le droit de tester uniquement le gène muté dans la famille. Or s'est posé le cas des « bébés médicaments », qui a conduit, après de nombreux débats, à ce qu'il soit autorisé de tester un autre gène, pour que naisse un bébé qui non seulement ne soit pas porteur de la maladie (comme l'anémie de Fanconi, par exemple), mais puisse être donneur de cellules en vue d'une transplantation de cellules hématopoïétiques souches à un aîné malade. Ceci avait donné lieu à des échanges très virulents, lors desquels il avait été avancé que le fait que le bébé puisse aider à soigner son frère ou sa sœur malade revenait à le considérer comme un objet. Ceci a finalement été autorisé et utilisé dans sept ou huit cas en France au cours des quatre ou cinq dernières années.

Je pense qu'il faut garder la possibilité de faire évoluer certaines pratiques, pour des raisons médicales correspondant à des situations particulièrement tragiques. Il ne faut pas, selon moi, refuser catégoriquement de toucher à tel ou tel élément. Il faut simplement que cela puisse être justifié.

Les « vraies » applications médicales de ces technologies vont certainement survenir plus rapidement qu'on ne le pense. Des essais cliniques ont déjà été menés en ce sens.

Concernant les applications en thérapie somatique, pour corriger des maladies génétiques, je pense surtout à des applications pour les maladies pour lesquelles existe déjà la transplantation médullaire par donneur. Ceci concerne les immunodéficiences, les thalassémies par exemple. La technique CRISPR pourrait permettre de corriger les propres cellules du patient, qui lui seraient ensuite réimplantées, afin de reconstituer un système immunitaire et des globules rouges ne contenant pas les hémoglobines anormales de la thalassémie ou de l'anémie falciforme.

Une autre application a en outre fait l'objet d'essais cliniques, menés avec les *zinc fingers* par la société Sangamo : ceci concerne la possibilité de générer un système immunitaire résistant à HIV. Il existe chez les humains une mutation naturelle (la délétion du gène chemokine CCR5) qui protège quasiment absolument, pour les homozygotes, les personnes contre le développement d'un SIDA. L'idée est la suivante : si l'on parvenait, chez une personne atteinte du SIDA, à modifier ne serait-ce qu'un faible pourcentage de ses cellules souches hématopoïétiques pour déléter CCR5 (délétion qui, à l'état homozygote, existe chez 1 % à 2 % de la population européenne, et chez 15 % à l'état hétérozygote), alors cela permettrait de reconstituer le propre système de la personne, qui deviendrait ainsi résistant au virus HIV. Ceci me semble une vraie application possible.

En dehors du système hématopoïétique, il est inscrit sur le site de la société Editas, fondée par le *Broad Institute* et Feng Zhang, compétiteur d'Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna du point de vue des brevets, qu'un essai clinique devrait démarrer en 2017, pour une maladie excessivement rare, qui est l'une des formes génétiques de l'amaurose de Leber, liée au gène CEP290 et qui entraîne une cécité. Il ne s'agit plus ici de cibler les cellules hématopoïétiques, mais les cellules rétiniennes, qui font déjà l'objet de thérapies géniques qui fonctionnent et dont on sait ainsi qu'elles peuvent être ciblées.

Il était question précédemment de la précision de CRISPR. Je vois essentiellement deux situations dans lesquelles cette technique fonctionne : d'une part la recombinaison homologue, qui permet de remplacer une base par une autre, mais ne fonctionne pas dans toutes les cellules, d'autre part la recombinaison *end joining* non homologue, qui permet de faire des délétions. L'application que souhaite effectuer Editas est basée sur l'élément le plus facile, qui consiste à enlever un morceau de gène.

Mme Catherine Procaccia. Nous allons à présent entendre Monsieur Jean-Claude Weill. Vous êtes, Monsieur, chercheur biologiste et docteur ès sciences, professeur d'immunologie à la faculté de médecine Necker, co-directeur scientifique de l'unité Inserm « développement du système immunitaire ».

Vous êtes, comme le professeur Mandel qui vous a précédé, fort bien placé pour nous parler des applications de CRISPR-Cas9 en médecine.

La modification du génome ne risque-t-elle pas, un jour ou l'autre, d'être au centre d'un débat que nous devons aborder ? Pourriez-vous nous donner quelques exemples ?

M. Jean-Claude Weill, professeur d'immunologie à l'Institut Necker Enfants Malades (INEM), membre de l'Académie des sciences. Je souhaite, en préambule, indiquer que j'adhère totalement aux propos de Jean-Louis Mandel, ainsi qu'aux considérations éthiques dont il a été question.

J'aimerais, si vous me le permettez, élargir le débat et me projeter dans vingt ans, d'une façon quelque peu polémique. La vie a commencé sur Terre voici environ 3,5 milliards d'années, et notre espèce, *Homo Sapiens*, date de 70 000 à 100 000 ans. Or *Homo Sapiens* a forcément muté, comme toutes les espèces *Homo* qui l'ont précédé. En fait, il semble que, pour *Homo Sapiens*, l'évolution ne soit concernée que jusqu'au stade de la reproduction. Comme l'avait indiqué François Jacob dans son ouvrage *La logique du vivant*, « une fois que l'on a réglé son compte avec l'espèce, il faut normalement quitter la scène ». De fait, on sait aujourd'hui que les pics de toutes les maladies invalidantes, cardiovasculaires, du cancer, des maladies neurodégénératives comme Parkinson et Alzheimer, se situent autour de 60 ans. L'évolution n'est pas concernée pour nous protéger contre ces maladies. Il est frappant de constater que, grâce à un cerveau

hypertrophié de 1400 cm³, on a fabriqué les antibiotiques, les vaccins, la chirurgie stérile, l'hygiène prénatale, la chasse d'eau (qui est certainement l'une des plus grandes inventions de l'humanité), autant d'inventions qui ont permis de doubler le temps de vie, si bien que l'on ne meurt plus aujourd'hui immédiatement après la reproduction. Or ce doublement de la durée de vie fait que l'on se retrouve confronté à des maladies.

La question qui se pose si l'on se projette dans le temps est de savoir si l'on va attendre 10 000, 20 000 ou 50 000 ans que notre espèce évolue et puisse ainsi faire face à ces maladies post-reproductives ou s'il faut intervenir sur le vivant, sur le génome, afin d'accélérer le processus de l'évolution.

Pour parler en termes simples, imaginons qu'une femme recoure à une fécondation *in vitro* et qu'on lui indique qu'il est possible d'ajouter à cette occasion deux ou trois gènes dans une région amorphe du génome, sans aucune conséquence négative, et que cela va probablement permettre à l'enfant à naître de n'être atteint, jusqu'à l'âge de cent ou cent vingt ans, ni de cancer, ni de maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, ni de maladies cardiovasculaires : ne pensez-vous pas que la question va se poser de savoir s'il faut le faire ou non ?

Je me permets d'évoquer cette question car j'ai des raisons assez solides (que je n'ai pas le temps de développer ici) de penser que, chez les mammifères, le fait d'ajouter un ou deux gènes dans le génome pourrait permettre de retarder de façon considérable l'apparition des cancers.

On sait depuis longtemps que « *science sans conscience n'est que ruine de l'âme* » : ainsi, chaque avancée scientifique peut être à l'origine de progrès immenses ou de catastrophes.

Mme Catherine Procaccia. Merci pour cette intervention, qui offre une mise en perspective extrêmement intéressante des questions qu'il va nous falloir aborder, y compris dans le grand public.

Je vais maintenant passer la parole à Monsieur Mark Bale, président du comité de bioéthique du Conseil de l'Europe. Merci, Monsieur, de nous faire l'honneur d'être le seul intervenant non Français de cette audition, en l'absence du représentant de l'ambassade du Royaume-Uni, qui a malheureusement décliné notre invitation.

Vous êtes directeur adjoint de la division des sciences de la santé et de la bioéthique à la direction de la santé publique et internationale, au ministère de la santé britannique.

Nous vous avons convié non pour nous parler de la situation au Royaume-Uni, mais en votre qualité de président du comité de bioéthique du Conseil de l'Europe. Nous souhaiterions en effet que vous nous présentiez les travaux du Conseil de l'Europe sur CRISPR-Cas9, et notamment la déclaration du comité de bioéthique de décembre 2015 sur les technologies de modification du génome.

Nous savons en outre que l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe travaille sur des propositions de recommandations intitulées *Des êtres humains génétiquement modifiés*, sujet qui est au cœur des débats de cette table ronde.

M. Mark Bale, président du comité de bioéthique du Conseil de l'Europe. J'ai pu, depuis ce matin, glaner des informations très intéressantes et souhaiterais simplement vous parler des activités du Conseil de l'Europe en la matière. Je rappelle que nous représentons quarante-sept pays. Nous disposons, comme cela a été souligné en introduction, d'une convention très importante sur les droits de l'homme et la biomédecine, connue sous le nom de « Convention d'Oviedo ». Il s'agit à ce jour du premier et seul texte juridiquement contraignant traitant des applications de la biologie. Ouvert à la signature en 1997, il a déjà été signé ou ratifié par vingt-neuf pays, dont la France. Même les pays qui, comme le Royaume-Uni, n'ont pas signé ou ratifié cette convention, l'ont prise en compte dans leurs législations sur les droits des patients, le consentement, la protection de la vie privée, la protection des participants à la recherche biomédicale, les donneurs vivants et les applications comme la génétique. Il s'agit donc d'une convention à large spectre.

Nous sommes ici pour parler d'une technologie qui se développe extrêmement rapidement et a énormément d'applications potentielles dans le domaine de la santé et de l'agriculture. Il a surtout été question aujourd'hui de la modification du génome humain. Notre comité a vraiment voulu insister sur le fait que les rédacteurs de la Convention d'Oviedo avaient prévu, dès 1997, la possibilité de modifications génétiques susceptibles d'être transmises aux générations futures. Ils avaient ainsi consacré, dans l'article 13, une clause très importante au génome, indiquant qu'« *une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification, quelle qu'elle soit, dans le génome de la descendance* ».

Il s'agit à mon sens d'un texte très synthétique, qui met en lumière deux principes clés. Le premier est que toute modification génomique doit profiter à la santé humaine : aucune intervention ne doit être permise à d'autres fins et viser par exemple des améliorations de performances, sportives ou autres.

Le second principe est qu'il faut veiller à ne pas introduire de changements susceptibles d'être transmis aux générations futures. Il n'est ainsi pas question d'avoir un enfant à génome modifié.

Il faut savoir par ailleurs que l'article 13 limite, mais n'interdit pas, la modification génétique sur les embryons humains à des fins de recherche. La Convention fait référence à la recherche sur l'embryon, mais de manière neutre. Lorsque cette recherche est permise *in vitro*, il est impératif de disposer d'une

protection de l'embryon : il ne s'agit pas de créer des embryons humains spécifiquement pour la recherche.

À l'époque où cette convention a été rédigée, on s'intéressait énormément à la question de la thérapie génétique humaine. Les techniques étaient alors moins précises qu'elles ne le sont aujourd'hui et la question de leur innocuité était centrale.

De nombreux débats concernent la précision de CRISPR-Cas9. Même si la modification introduite ne devait avoir aucun effet involontaire, de nombreuses délégations nationales avaient souligné alors les risques de détournement, non seulement pour l'individu, mais plus largement pour l'espèce humaine.

En décembre 2015, le comité de bioéthique du Conseil de l'Europe a publié une déclaration mettant en évidence ces éléments, dans le cadre du débat sur la modification génétique. Je rappelle que la Convention est contraignante pour au moins vingt-neuf pays, y compris le Royaume-Uni, qui dispose de lois extrêmement strictes dans ce domaine. Nous avons considéré que ces protections devraient être reprises par d'autres pays et organismes internationaux.

Nous avons également souligné la nécessité de se tenir au fait des nouvelles évolutions et mis en lumière l'importance du débat public sur ces questions. La déclaration attire ainsi l'attention sur l'article 28, qui indique que les parties à la convention doivent veiller à ce que les questions fondamentales posées par le développement de la biologie et de la médecine fassent l'objet d'un débat public et que leurs possibles applications donnent lieu à des consultations appropriées. Nous pensons en effet que des discussions doivent se nouer sur des développements tels que la modification ciblée du génome. Il faut notamment répondre aux craintes du public concernant cette notion de « bébé à la carte ». Il ne s'agit toutefois pas seulement de rassurer le public et les institutions démocratiques, mais d'éviter les pires excès. Il faut un discours sur la manière d'exploiter les technologies de la modification afin d'en maximiser les intérêts. Nous sommes parfaitement satisfaits de voir aujourd'hui l'exemple donné par la France à cet égard.

Des copies de cette déclaration sont disponibles à l'extérieur de la salle et je me tiens bien évidemment à votre disposition pour répondre aux questions que vous pouvez vous poser sur les activités du comité de bioéthique du Conseil de l'Europe.

Mme Catherine Procaccia. La parole est à Monsieur Choulika. Vous êtes, Monsieur, docteur ès sciences, PDG de la société Collectis. Après un doctorat en virologie moléculaire à l'université Pierre et Marie Curie, vous avez entrepris des études post-doctorales dans le département de génétique de la *Harvard Medical School*.

Vous avez été l'un des pionniers de l'analyse et des applications des méganucléases visant à modifier les génomes complexes.

Travaillant au sein du service de médecine moléculaire du Boston *Children Hospital* de 1997 à 1999, vous avez mis au point les premières approches de l'application des méganucléases à la thérapeutique humaine.

Vous êtes, avec Monsieur Horvath, le deuxième représentant de l'industrie invité à cette audition publique.

Collectis est une société pionnière en matière d'ingénierie génétique dans le domaine médical, et reconnue comme telle. Ainsi que vous l'avez souligné précédemment, vous n'avez pas attendu CRISPR-Cas9 pour faire de l'édition génomique.

Nous vous écoutons.

M. André Choulika, PDG de Collectis. Je suis effectivement, avec Monsieur Horvath, l'un des représentants de l'industrie travaillant dans l'édition de génome. Toute une série de sociétés utilisent des technologies d'édition de génome et plusieurs accords ont été signés assez récemment. Il ne s'agit donc pas uniquement de futur, mais aussi de présent. Collectis, dont je suis PDG depuis plus de seize ans, est effectivement l'une des sociétés pionnières en la matière. Sangamo Biosciences travaille aussi dans ce domaine, tout comme Bluebird Bio, société américaine qui a passé avec Celgene un accord de plus de 1,3 milliard. Citons également Baxalta, qui a récemment signé un accord de plus d'un milliard avec la société Precision BioSciences, dont la technologie d'édition de génome s'appelle ARCUS. Il faut en outre mentionner Novartis, qui utilise CRISPR avec Intellia, ainsi que Editas, qui a prévu de mettre en 2018 un produit CRISPR chez le patient. CRISPR Therapeutics, enfin, dispose d'accords avec Bayer et Vertex. Voici, brièvement présenté, le contexte industriel actuel.

Le premier patient soigné à partir d'édition de génome est la petite Anglaise à laquelle il a été fait référence en introduction. Elle a été soignée en Grande-Bretagne, grâce à des cellules dont le génome a été édité par des technologies d'édition de génome.

Des essais cliniques de phase 2 sont par ailleurs actuellement menés, grâce à Sangamo BioSciences, en vue de l'édition du gène CCR5, pour la résistance au virus HIV.

Les vaches sans corne dont vous avez fait mention ont été créées par la société Recombinetics, basée dans le Minnesota, société qui a aussi travaillé sur des porcs. Une société chinoise a, quant à elle, produit des « micro cochons ».

Calixte, filiale de Collectis située dans le Minnesota, vient de récolter trente tonnes de soja ayant une forte teneur en acide oléique. Le premier champ de pommes de terre résistantes au froid a été récolté en octobre et une nouvelle parcelle va être plantée. Un blé résistant au mildiou va par ailleurs être semé très bientôt aux États-Unis.

Il n'est pas question, dans les quelques exemples que je viens de mentionner, d'applications de recherche, mais bien d'applications industrielles.

Or rien de ce que je viens de citer n'a été réalisé avec des CRISPR. Tout a été effectué en utilisant d'autres technologies, essentiellement des TALEN. Très peu d'industriels utilisent CRISPR. Cette technologie ne concerne que quelques sociétés, avec des potentiels dans le futur.

Monsieur Bale a parlé, dans son intervention, d'édition de génome. Or l'édition de génome est, en fait, cette technologie. Rien n'est plus susceptible de devenir obsolète qu'une technologie : les méganucléases par exemple ne sont plus employées aujourd'hui. Collectis utilise des TALEN licenciées de l'université de Halle en Allemagne et d'une université du Minnesota. Si les technologies deviennent obsolètes, on continuera toutefois, dans cent ans, à faire de l'édition de génome. Ce phénomène est inarrêtable.

Il convient donc de modifier le discours, en particulier de nos parlementaires : il ne faut en effet pas parler de technologies, mais d'un *trend*, d'une tendance. Cet aspect me semble extrêmement important pour la France. Notre pays est, dans le domaine des biotechnologies, passé de nombreuses fois à côté de son histoire. Or le scénario est en train de se répéter. À la fin des années 1970, à l'Institut Pasteur, François Rougeon clonait le premier gène recombinant de l'insuline, le mettait dans un plasmide et l'insérait dans une bactérie. Il a essayé de breveter son invention, mais n'a pas été pris au sérieux. Finalement, cela a été récupéré par Genentech, qui est devenue l'une des plus grosses sociétés de biotechnologies au monde. De même, dans les années 1980, un autre chercheur de l'Institut Pasteur a démontré une activité de *reverse transcription*, c'est-à-dire de conversion d'ARN en ADN : personne ne l'a cru et il a dû partir, alors que cette invention a complètement révolutionné la science. Dans les années 1990, a été dressée la première carte du génome, grâce à Daniel Cohen. De même, les premiers programmes de séquençage de génomes complets ont été démarrés par des Français. Je vous rappelle qu'en 1985, la première nucléase, permettant de faire de l'édition de génome, a été découverte par Bernard Dujon, professeur à l'université Pierre et Marie Curie et à l'Institut Pasteur et actuellement membre de l'Académie des sciences. Les premiers brevets décrivant le concept de l'édition de génome sont français et ont été déposés par l'Institut Pasteur. La première société au monde à vouloir faire de l'édition de génome est française et se nomme Collectis.

Or on regarde aujourd'hui, la bave au visage, des sociétés telles que CRISPR Therapeutics, Editas, Intellia ou DuPont Pioneer, toutes américaines, en attendant sans réagir que les choses se fassent.

S'il vous plaît, regardons ce qui est bon chez nous. Nous disposons, en France, d'excellents chercheurs, d'inventions prometteuses, et nous nous focalisons sur CRISPR sans même nous rendre compte que nous avons sous les yeux, dans notre pays, un potentiel extraordinaire.

DÉBAT

M. Jean-Yves Le Déaut. Après toutes ces interventions, nous allons ouvrir le débat.

Vous venez de nous indiquer, Monsieur, que la France disposait d'atouts majeurs, mais passait à côté de son histoire : encore faudrait-il essayer de savoir pourquoi et comment y remédier. Est-ce dû à une mauvaise adaptation de notre système en matière d'innovation ? À une incapacité de notre part à expliquer l'intérêt de l'innovation à la société ? Les biotechnologies qui se sont développées ont souvent créé des controverses. Le fait que l'on passe selon vous en Europe à côté de certaines applications est-il dû à une incapacité à effectuer le passage entre recherche et industrie ? L'OPECST a étudié ce sujet dans le cadre d'un rapport publié voici quatre ans, intitulé *L'innovation à l'épreuve des peurs et des risques*.

Le fait que l'on ne parvienne pas à bien organiser, en amont, le débat, que vous semblez tous appeler de vos vœux, avec la société, laissant ainsi un certain nombre de personnes médiatiquement dominantes occuper l'espace et distiller des fantasmes sur des techniques ou au contraire s'y opposer, sans avoir débattu ni de l'intérêt ni des risques éventuels qu'elles présentent, est peut-être en partie à l'origine de cette situation.

Votre réaction de chercheur et aujourd'hui d'industriel est, de ce point de vue, fort intéressante.

Mme Jennifer Merchant, professeure à l'université Paris 2 Panthéon-Assas, politologue, membre de l'institut universitaire de France. Je pense être d'accord avec vous et souhaiterais apporter un élément de compréhension. Il existe en effet énormément de recherches de qualité en France. Il faut toutefois savoir qu'il est beaucoup plus facile d'obtenir un brevet sur le vivant aux États-Unis qu'en France. Les lois qui régissent les appropriations de découverte y sont beaucoup plus flexibles qu'en France et en Europe. Il est ainsi quasiment impossible, pour un chercheur français, de breveter un élément défini comme étant vivant au regard du droit français.

M. Jean-Yves Le Déaut. Nous avons travaillé très souvent sur ces questions de brevets. Il m'apparaît ainsi qu'il n'existe pas de position française, mais une position européenne en la matière. Nous sommes tous d'accord, je le crois, pour dire que le gène ne doit pas être breveté en tant que tel, ainsi qu'a tenté de le faire Craig Venter lorsqu'il a créé Celera Genetics. À partir du moment où il serait devenu possible de collecter la totalité des organismes du vivant, on serait parvenu à une situation dans laquelle une société aurait détenu la propriété de la totalité des gènes. Il me semble qu'il existe un large consensus à l'échelle européenne sur le fait que ceci ne correspond pas à notre vision.

En revanche, le fait de breveter un certain nombre d'applications du gène est totalement différent.

Cette position européenne freine peut-être les chercheurs, dans la mesure où elle les place dans une situation juridique différente de celle que connaissent certains de leurs collègues d'autres pays, mais reflète finalement nos convictions.

Mme Blanche Streb, docteur en pharmacie. Je travaille au sein de l'association Alliance Vita, qui réfléchit sur les questions de bioéthique. Nous travaillons depuis longtemps déjà sur la technique CRISPR et regardons de près ce qui concerne la thérapie génique. Le pharmacien que je suis se réjouit profondément des publications qui témoignent d'avancées relatives au SIDA et aux cancers.

Nous réfléchissons sérieusement à la question de l'édition du génome pour les cellules germinales, c'est-à-dire l'embryon et les gamètes. Je rejoins tout à fait Monsieur Ameisen lorsqu'il indique qu'il n'est jamais trop tôt pour qu'un débat éthique ait lieu. Ce colloque aujourd'hui nous intéresse ainsi vraiment beaucoup et je vous en remercie.

Je pense que la question se pose de savoir à quel moment il pourrait être opportun de réfléchir à la possibilité de mettre en place un moratoire. Si des recherches sont menées et des découvertes effectuées sur des modifications au niveau de l'embryon notamment, la tentation va évidemment être très forte de les appliquer, y compris en vue de faire naître des enfants dans le futur. Se font jour par ailleurs sur ces questions, ainsi que vient d'en témoigner Monsieur Choulika, d'énormes enjeux financiers.

L'exemple de la FIV « 3 parents » est, de ce point de vue, assez édifiant : au départ simple recherche, il apparaît aujourd'hui que des enfants pourront naître avec cette technique de modification du génome sur les mitochondries, faisant ainsi de ces enfants les cobayes de la technique qui aura contribué à les mettre au monde.

Tout cela soulève de nombreuses questions éthiques, dont il serait intéressant que nous puissions discuter ici. Plusieurs appels internationaux ont été lancés, demandant la mise en œuvre de moratoires sur l'édition du génome des cellules germinales. Je crois que la France dispose de compétences scientifiques très fortes, mais est aussi animée par l'envie de débattre de ces questions et de poser un regard éthique sur la personne. Nous sommes le pays des droits de l'homme et sommes à ce titre, ainsi que le rappelle régulièrement Madame Le Dain, très attentifs aux questions relatives à la marchandisation du corps. Je crois que la France a, de ce point de vue, un message important à transmettre.

Il ne me semble ainsi pas trop tôt pour évoquer la question d'un moratoire sur l'embryon humain. Je souhaiterais vraiment que nous puissions en débattre aujourd'hui.

M. Jean-Yves Le Déaut. Vous avez raison, Madame, de poser la question, mais il me semble que l'association que vous représentez s'est prononcée contre la recherche sur les cellules souches embryonnaires.

Mme Blanche Streb. Nous pensons effectivement que l'embryon humain ne doit pas être instrumentalisé et que cette question éthique se pose aussi ici. Il ne s'agit pas d'un matériau de laboratoire comme un autre. Nous estimons que le regard que nous portons sur l'embryon peut changer et s'améliorer.

Je pense vraiment que l'existence de certains interdits peut permettre aux scientifiques de développer une nouvelle créativité pour trouver des solutions alternatives. Nous avons par exemple vu cela avec les IPS pour ce qui est de la recherche sur l'embryon humain. Certains interdits peuvent ainsi s'avérer extrêmement bénéfiques.

M. André Choulika. Vous soulevez la question des raisons pour lesquelles la France passait toujours à côté de son histoire. Pour ce qui est de la « bulle génomique », autour de Craig Venter notamment, le processus a été récurrent : des programmes extrêmement sérieux ont été mis en oeuvre, puis ont surgi des sociétés américaines, disposant de moyens financiers considérables, sous forme en particulier de capital risque, de capital développement et de fonds d'investissement, qui se sont mises à investir dans ces sociétés, les ont faites monter en puissance puis ont repris les bénéfices de leurs investissements. Cela a conduit à l'explosion de la bulle génomique en 2000 – 2001.

Nous sommes aujourd'hui, avec l'édition de génome et la découverte de CRISPR, fort bien décrite par Monsieur Horvath, dans une situation assez similaire. Il existe un battage médiatique extrêmement fort, venant de *venture capitalists* américains, qui ont fondé Editas, Intellia ou CRISPR Therapeutics. Editas a été cotée sur les marchés américains et l'action a augmenté de plus de 100 % depuis le début de l'année : la société vaut aujourd'hui plus d'un milliard de dollars et des bénéfices commencent déjà à être pris dans ce domaine, alors qu'aucun produit n'est encore utilisé en clinique. Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier ne sont pas présentées comme des chercheurs, mais comme des « quasi Nobel ». C'est la première fois de ma vie de chercheur que je vois un comportement pareil. Généralement, les scientifiques se terrent dans leur laboratoire et attendent sagement qu'on leur décerne le prix Nobel. Là, le battage médiatique autour de ces deux femmes est impressionnant.

M. Jean-Yves Le Déaut. Nous avons rencontré Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier, que nous avons conviée à venir débattre aujourd'hui de ce sujet, mais qui ne pouvait malheureusement pas être présente à Paris, dans la mesure où elle y est déjà venue récemment pour recevoir le prix L'Oréal et doit y revenir prochainement dans le cadre du groupe de travail évoqué par Madame Merchant.

M. André Choulika. On voit des posters d'elles sur les bus dans Paris, dans les aéroports. Tous les journaux parlent d'elles.

Mme Catherine Procaccia. Cela est toujours le cas pour les femmes couronnées du prix L'Oréal. L'Oréal reconnaît les femmes scientifiques depuis des années.

M. André Choulika. Ce n'est, en l'occurrence, pas le sujet. La capitalisation boursière de ces sociétés est de plusieurs milliards. Lorsque les investisseurs récupèrent les bénéficiaires, les petits porteurs paient les pots cassés. Voilà la réalité de la situation.

M. Joël Guillemain, membre du comité scientifique du HCB et de l'Académie nationale de pharmacie, président du groupe de travail « biotechnologies » de l'ANSES. Je voudrais, en tant que toxicologue, revenir sur la notion, abordée par plusieurs intervenants, de sécurité. Qu'en est-il de la stratégie d'évaluation de la sécurité aujourd'hui ? Cela a-t-il permis d'avoir une idée des incertitudes ? Il a été question de la faisabilité et de la facilité d'utilisation de CRISPR-Cas9 : existe-t-il, parmi les techniques connues aujourd'hui, des différences en termes de risques inhérents à leur utilisation, ce qui pourrait éventuellement faire pencher la balance en faveur de l'une ou l'autre d'entre elles ?

Mme Catherine Procaccia. Votre question concerne-t-elle le bioterrorisme, que j'évoquais en introduction ?

M. Joël Guillemain. Elle concerne aussi les applications au niveau médical, en termes d'évaluation des risques liés à ces différentes techniques.

M. Jean-Yves Le Déaut. Il vous sera répondu tout à l'heure, Monsieur. Nous poursuivons les prises de parole.

M. Jean-Claude Ameisen, médecin, président du Comité consultatif national d'éthique. Ma première observation concerne la question de l'investissement. Je pense qu'il existe une confusion entre brevet et investissement pour l'innovation. Je vous rappelle que les anticorps monoclonaux n'ont pas été brevetés par ceux qui les ont découverts, ce qui n'a pas empêché que cela constitue l'un des investissements et l'une des utilisations parmi les plus importants, par l'intermédiaire de la prise de licences. Investir dans l'innovation est un élément. La question de savoir s'il faut obligatoirement breveter pour qu'il y ait un investissement en est un autre. Cela m'évoque, dans un autre domaine, les logiciels libres en informatique.

Il est vrai par ailleurs que les États-Unis investissent beaucoup. Mais il me semble qu'en termes de recherche biomédicale, pour prendre l'exemple que je connais, il y a, par nombre d'habitants, une recherche publique beaucoup plus importante que dans notre pays. Une part considérable de cette recherche publique est en outre dévolue à la recherche fondamentale non ciblée. S'ajoute à cela le rôle

des fondations privées. La situation que vous décrivez n'est donc certainement pas le fruit du hasard. Dans un pays dans lequel on consacre davantage d'argent à la recherche et notamment à la recherche fondamentale, on consacre aussi, pour des raisons culturelles, davantage de fonds à l'investissement dans l'innovation. Je ne suis donc pas sûr qu'il s'agisse uniquement d'un problème d'innovation industrielle. Je pense que cela relève d'une dimension culturelle plus profonde.

Le second point de mon intervention fait écho aux propos, extrêmement intéressants, de Jean-Claude Weill. Je me méfie toujours de l'idée consistant à vouloir corriger l'évolution. Les grands discours et les applications tragiques des eugénistes entre la fin du XIX^e siècle et les années 1940 étaient, en effet, basées sur cet objectif de correction de l'évolution, d'une manière scientifiquement absurde et moralement désastreuse.

Sur le fond, cela soulève deux questions : le vieillissement et les maladies qui y sont liées peuvent-ils, doivent-ils, être prévenus dans le cadre de la médecine ? Ceci renvoie à la question du rapport entre ce que la société attend de la médecine, ce que la médecine pense être son service et le phénomène de vieillissement.

La deuxième question concerne la manière de traduire éventuellement ces approches préventives, pour le vieillissement et pour tout une série de maladies, en termes intergénérationnels.

Je vois là deux problèmes distincts. Le premier est de savoir s'il est important de prévenir, de retarder le vieillissement et les maladies qui y sont liées. Des exemples animaux, y compris chez des mammifères, montrent que cela est possible. À supposer que cela soit souhaitable au niveau individuel, le deuxième problème est de définir si cela peut être une question de thérapie transgénérationnelle. Plus on se situe en amont, plus les effets secondaires, lorsqu'ils existent, sont catastrophiques. Quand Alain FISCHER a commencé ses thérapies chez les bébés bulles, aucun essai chez la souris n'avait mis en évidence l'existence de problèmes liés à la mise en œuvre de cette technique. Lorsque celle-ci a été appliquée chez des enfants, on a constaté cinq cas de leucémies. Dans la mesure où il s'agissait de corriger une maladie mortelle, on peut considérer toutefois que le rapport bénéfice – risque valait la peine de prendre le risque. S'il s'était agi de retarder le vieillissement, la question aurait été différente.

Il convient selon moi de prendre en compte d'une part la question du vieillissement comme maladie ou cible des actions médicales, d'autre part celle de la prévention en transgénérationnel.

M. Jean-Louis Mandel. Pour répondre aux propos de Monsieur Choulika, je pense que le principe de précaution tel qu'on le pousse à son extrême rend beaucoup de choses plus difficiles. Toute innovation humaine, depuis l'âge de bronze, est toujours potentiellement dangereuse. Le comité d'éthique aurait pu, à l'âge de bronze, préconiser d'interdire l'usage des couteaux parce que leur

utilisation pouvait éventuellement conduire à tuer son prochain ; mais on peut aussi s'en servir pour sculpter des chefs-d'œuvre ou découper sa viande et ses légumes. La question est donc, pour chaque application, d'en voir l'intérêt, les dangers potentiels, et d'envisager le rapport entre le bénéfice et le risque. Rejeter systématiquement une application, sans examiner précisément le cas d'espèce, me semble dangereux. Ceci s'applique selon moi y compris à la modification germinale, dont certaines applications, bien que certainement extrêmement limitées, pourront s'avérer intéressantes. Il faut, à chaque fois, se poser la question et ne pas interdire en bloc, comme cela est parfois le cas. Ainsi, il n'existe pas, en France, d'industrie du test génétique parce que, sous prétexte de dangers souvent plus imaginaires que réels, on a coupé d'emblée toute possibilité.

M. Jean-Yves Le Déaut. Quelqu'un souhaite-t-il répondre à la question de Madame Streb concernant un éventuel moratoire ? Le fait de stopper les recherches, à un moment donné, pour tenter de résoudre une question, peut-il constituer une solution ? Comment en sortir ?

M. Jean-Claude Ameisen. Je crois au contraire que, si l'on veut être en mesure de faire un choix libre et informé, il faut pouvoir disposer de toute l'information nécessaire, que seule la recherche peut apporter. La recherche doit donc être une priorité.

On peut, en revanche, s'inquiéter dans des domaines comme celui des nanotechnologies, où les avancées technologiques précèdent la recherche et la science, où l'on fait ce que l'on ne connaît pas, où l'on applique sans savoir.

Je pense que la recherche est un prérequis et qu'un moratoire éventuel ne devrait concerner que certaines applications, en raison du défaut de connaissances et de recherche ; c'est ainsi que j'ai toujours compris, en matière environnementale, le principe de précaution, qui consiste selon moi à en savoir plus, afin de pouvoir choisir librement les applications qu'il convient ou non de mettre en œuvre. On peut donc imaginer, dans ce domaine comme dans d'autres, des moratoires sur des applications particulières. La thérapie germinale pourrait ainsi être envisagée comme faisant l'objet d'un moratoire tant que l'on n'aura pas acquis les connaissances et la réflexion suffisantes. Mais mettre en place un moratoire sur la recherche reviendrait à croire, ce qui constituerait selon moi un contresens grave, que la connaissance est un problème moral ; or le problème réside au contraire dans l'absence de connaissances et dans l'ignorance, en termes d'éducation comme de recherche.

Je crois que le principe d'éthique biomédicale que constitue depuis soixante-dix ans le choix libre et informé, individuel et collectif, requiert de l'information. La connaissance est indispensable.

Mme Jennifer Merchant. Lorsque nous nous sommes, au comité d'éthique de l'Inserm, saisis de cette question, le point du moratoire a été soulevé. Or nous sommes parvenus à la même conclusion que Monsieur Ameisen : en

l'absence de connaissances, sur quoi un moratoire pourrait-il porter ? Nous avons finalement opté pour une position consistant à laisser la recherche se poursuivre, quitte à, pour l'instant, ne pas préconiser d'application clinique.

Dans les travaux que nous menons actuellement à la *National Academy of Sciences*, cette question se pose également, mais nous ne sommes pas encore parvenus à une conclusion.

Mme Blanche Streb. Je souhaiterais faire un parallèle avec la question du clonage à but reproductif. La communauté internationale a décidé, à un moment donné, d'interdire cette pratique, car elle pressentait les problèmes que cela pourrait poser.

Imaginons pouvoir, par une technique simple, enlever juste un gène afin de faire naître un enfant exempt d'une maladie donnée. Nous ne sommes aujourd'hui qu'aux débuts de la génétique. Certes nous savons séquencer un génome, mais disposons finalement de très peu d'éléments concernant l'épigénétique, l'expression des gènes. Ainsi, cet être que l'on mettrait au monde avec une modification génétique pourrait être victime de dégâts collatéraux que l'on n'aurait pas imaginés. Enlever un gène peut en effet éventuellement prédisposer à autre chose. Or comme le génome de cette personne sera singulier, aucun test préalable n'aura pu être effectué afin de s'assurer de l'innocuité de la technique. Au fond, cela reviendrait à créer un test sur mesure à chaque fois.

Je pense qu'il existe tellement d'inconnu et de mystère que le moratoire apparaît comme une sécurité nécessaire.

Mme Catherine Procaccia. Contrairement à la plupart d'entre vous, je ne suis pas une scientifique et représente ici la société civile. Les propos de Monsieur Weill m'ont particulièrement impressionnée et touchée : comment peut-on dire à des parents que l'on va s'interdire, pour des questions de principe, de mettre en œuvre une pratique qui pourrait permettre à leurs enfants d'être en bonne santé ? Je ne crois pas que la société civile ait peur au point d'aspirer à un arrêt des recherches. J'ai au contraire l'intime conviction que nous avons surtout envie, si nous sommes atteints d'une maladie, que nos enfants et petits-enfants ne le soient pas.

M. Jean-Louis Mandel. En ce qui concerne le clonage reproductif, à l'interdiction duquel j'adhère tout à fait, il m'apparaît, au regard de l'analyse que je présentais précédemment relativement à l'appréciation du rapport entre bénéfices et risques, que l'utilité médicale de cette technique n'a jamais été évidente. L'interdiction du clonage reproductif est donc, selon mes critères, totalement justifiée.

Quant à l'épigénétique, il est vrai que nous manquons encore d'éléments. Nous savons toutefois que, dans certains cas où le poids de la génétique est extrêmement fort, l'épigénétique a un effet très limité. Il faut donc considérer les situations au cas par cas.

M. Jean-Yves Le Déaut. Nous avons déjà eu l'occasion de débattre de ces questions lors de réflexions sur le diagnostic préimplantatoire ou la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Dans tous les cas, la connaissance doit permettre de comprendre les premiers instants de la vie. Pour autant, les règles édictées au niveau du Conseil de l'Europe insistent sur le fait qu'il n'est pas envisageable de construire un embryon à visée de recherche. La loi actuelle permet la fécondation *in vitro*, qui conduit à l'existence d'embryons surnuméraires, éventuellement détruits par la suite. Nous avons alors indiqué qu'il pourrait être envisageable, dans certains cas, de prélever sur ces embryons, avant leur destruction, des cellules non pour effectuer du clonage reproductif, auquel nous sommes tous opposés, mais pour comprendre les premiers instants de la vie. La recherche sur les animaux est autorisée, dans des conditions précises. Il est de même autorisé de faire de la recherche sur l'homme, selon les modalités régissant les essais cliniques. On a aussi le droit de prélever des cellules sur un cadavre, dans des conditions fixées par la loi. Pourquoi, à un moment donné, ne pourrait-on pas développer les connaissances permettant de comprendre les premiers instants de la vie ? Il s'agit assurément d'un point de discussion important.

M. Mark Bale. Après la Convention d'Oviedo, le comité de bioéthique du Conseil de l'Europe a décidé d'un protocole additionnel interdisant le clonage reproductif. En revanche, il n'existe pas d'interdiction internationale à ce sujet, car de nombreuses personnes l'utilisent comme raison pour interdire d'autres formes de travaux sur les cellules souches. Il est donc important de spécifier les points sur lesquels nous sommes d'accord. Il convient ainsi de limiter le débat, afin de ne pas inclure d'autres aspects.

M. Frédéric Jacquemart, ancien vice-président du CEES du Haut Conseil des biotechnologies. L'une des remarques formulées par le groupe de recherche du Haut Conseil des biotechnologies sur l'éthique générale était que nous partions, dans nos réflexions sur l'ensemble de ces domaines, avec un grand nombre d'*a priori*, qu'il était nécessaire de bien appréhender afin de donner du sens au débat.

J'entends aujourd'hui s'exprimer certains de ces *a priori*, que je souhaiterais synthétiser dans un propos extrêmement général. J'ai par exemple entendu évoquer ici la théorie qui conçoit le vieillissement et la mort comme des anomalies. Or cette approche rencontre dans la réalité 100 % de contre exemples, ce qui lui donne un statut particulier dans le domaine de la science, qui justifierait peut-être à lui seul que l'on s'y intéresse. Je ne suis pas là pour trancher, mais il n'est après tout pas absolument impossible que le sens de la vie repose sur la capacité à mourir un jour, pour reprendre les termes de Heidegger. Si l'on n'a pas ce débat-là, j'ignore de quoi l'on parle.

THEME 2 :
QUEL POTENTIEL DES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES POUR
UNE AGRICULTURE DURABLE ET COMPÉTITIVE ?

Présidence de Mme Anne-Yvonne Le Dain, députée, vice-présidente de l'OPECST.

Mme Anne-Yvonne Le Dain. En agronomie, CRISPR-Cas9 permet d'accélérer la création de nouvelles variétés végétales et animales, mais aussi d'améliorer la performance d'un certain nombre de microorganismes dans le domaine des industries agroalimentaires.

Les grandes questions vont porter sur l'espace naturel, les paysages, la biodiversité, ainsi que sur les espaces confinés que sont les fermenteurs dans lesquels on produit par exemple les yaourts, les vins ou les bières. Ce sujet est donc, dans le domaine de l'agriculture et de l'agronomie durables et compétitives, tout à fait essentiel.

Les avantages de CRISPR-Cas9 par rapport à des technologies plus traditionnelles comme la mutagenèse, la fusion de protoplaste ou la sélection assistée par marqueurs, sont sa précision et sa rapidité. Tous les semenciers travaillent sur ces techniques et cela ne va certainement pas bouleverser la sélection variétale telle qu'elle est faite aujourd'hui.

Pour autant, la nouvelle technique permet d'introduire, beaucoup plus rapidement qu'auparavant, des caractères jugés vraiment importants, dont la résistance à des maladies ou l'optimisation des performances en matière de productivité ou de compétences organoleptiques. Il s'agit là de réalités concrètes, qui intéressent les agriculteurs et le monde de l'agroalimentaire. Ceux qui ne pourront en disposer risquent ainsi d'être pénalisés en termes de concurrence, sur le territoire national, européen, mais aussi à l'échelle internationale.

Pour les organismes de recherche agronomique comme l'INRA, le CIRAD, mais aussi pour les IRT, les universités et les écoles d'agronomie, les biotechnologies sont un moyen d'action et d'étude parmi d'autres, dont l'agroécologie, la bioéconomie, l'agriculture numérique, la robotique, le biocontrôle, l'innovation ouverte et le travail en économie agricole et en formation dans ces domaines. Aucun de ces outils ne règlera seul toutes les questions que l'on pourrait se poser en matière d'agriculture et de biodiversité, mais aussi dans les espaces fermés des entreprises du secteur. La question se pose pour nos sociétés au niveau national, européen et mondial.

Pour l'INRA, l'idée de ne pas utiliser les biotechnologies serait vraisemblablement une erreur. En agriculture, il faut prendre en compte les systèmes de production et de transformation dans leur ensemble et la part d'humanité qui les a créés et continue à les utiliser, pour mettre en place des dispositifs permettant un dialogue avec la société et les différentes parties prenantes. Il importe véritablement de se situer dans une logique de débat.

Il n'empêche qu'aujourd'hui, un certain nombre de produits agricoles présents dans les champs et sur les marchés disposent déjà de compétences optimisées par des biotechnologies. C'est à cette réalité que nous devons faire face.

Le levier génétique est un levier majeur, qui permet de s'adapter aux changements, notamment climatiques, de réduire les intrants, de produire des plantes ayant moins besoin de pesticides et des animaux plus robustes, plus performants et moins sensibles aux maladies, tout en s'adaptant à des écosystèmes locaux, humains, de production et/ou de consommation.

La question de l'agriculture ne consiste en effet pas nécessairement en une démarche invasive, maximale, uniforme, mais peut aussi laisser place à des spécificités adaptées à une situation locale donnée. Ainsi, le secteur semencier français, deuxième au monde, se caractérise par sa capacité à s'adapter aux réalités locales.

Si l'agriculture soulève des questions d'une autre nature que celles évoquées lors des précédentes tables rondes, elle conduit également à s'interroger sur ce dont on parle vraiment, non seulement en termes scientifiques ou d'inquiétudes, mais aussi de réalités concrètes.

L'enjeu de ces nouvelles technologies de modification ciblée du génome est d'accélérer considérablement le développement de nouvelles variétés. Poser la question en termes de bénéfices – risques revient à évoquer un potentiel danger, donc à instrumenter nos peurs. Je pense qu'il est important d'en parler ainsi. Nos peurs sont-elles raisonnables ? Peuvent-elles être raisonnées ? Les dangers sont-ils réels ou fantasmés ?

Le fait de passer à côté de ces technologies exposerait-il la France et l'Europe à un risque concurrentiel en provenance d'autres continents, mettant ainsi en péril notre économie et notre autosuffisance alimentaire et affaiblissant de ce fait notre agriculture ? Les questions soulevées sont également de cet ordre.

On peut citer, à titre d'exemple d'application, le feu bactérien du poirier ou du pommier (maladie des vergers), les champignons de la vigne ou encore la tavelure de la pomme.

Je signale que CRISPR-Cas9 utilise, dans le domaine agricole, *agrobacterium* et non *bacillus thuringiensis*, à la différence des technologies précédentes.

CRISPR-Cas9 laisse entrevoir un potentiel d'interventions et d'actions, par exemple pour utiliser les collections présentes sur le territoire national. Ainsi, les recherches menées sur une variété de vigne sauvage muscadine résistante à des maladies fongiques présente en collection ont permis, après vingt années de croisements, d'incorporer cette résistance à un cépage. Les producteurs de cognac

ou de champagne sont maintenant demandeurs d'une telle solution. Va-t-on autoriser l'utilisation de ces techniques à cette fin ou non ?

Cet exemple vous montre à quel point les questions liées au secteur agricole sont, dans ce domaine, extrêmement précises et contingentes.

L'autre point crucial des discussions à mener autour de cette nouvelle technologie concerne la définition, en termes scientifiques, technologiques et juridiques, de ce qu'est un OGM. La question se pose ainsi de savoir si les organismes obtenus par les nouvelles techniques de modification ciblée entrent ou non dans le cadre de la définition des OGM et doivent ou non être régulés comme tels. Il n'existe, pour l'heure, pas de consensus en Europe à ce propos. Il faut savoir par exemple que les organismes issus de mutagénèse ou de la fusion de protoplastes n'ont jamais été assimilés à des OGM. Ces débats sont d'autant plus importants que cela risque de conduire par la suite à des disparités réglementaires entre les États-Unis, l'Europe, la Chine, l'Inde, le Brésil, *etc.* avec, à la clé, des enjeux en termes de possibilités d'exportations, donc de performances économiques, y compris pour notre agriculture.

Une consultation est actuellement en cours à la Commission européenne auprès des États membres. Le résultat devait en être communiqué en 2015, mais a été repoussé en 2016. La perspective d'une position unique est toutefois difficilement envisageable. La plupart des États membres estime que les méthodes dites « SDN1 » et « SDN2 » (« *Site-Directed Nucleases* ») sont équivalentes à la mutagénèse ; mais tous ne partagent pas ce point de vue. Le débat est donc très délicat, dans la mesure où la nature même des mots utilisés jusqu'alors est remise en cause.

La réglementation se négocie aujourd'hui au niveau européen ; or la Commission européenne a pris des dispositions visant à ce que les États membres soient en autogestion sur un certain nombre de ces questions, ce qui contribue à créer un imbroglio juridique et sociétal considérable.

Nous serions donc très reconnaissants aux intervenants de cette table ronde de nous éclairer, chacun dans son champ de compétences, sur ces diverses questions.

INTERVENTIONS

Mme Anne-Yvonne Le Dain. Nous accueillons tout d'abord Monsieur Eric Marois, chargé de recherche à l'université de Strasbourg et à l'Inserm.

Vous êtes, Monsieur, biologiste, docteur en agronomie et avez travaillé à l'Institut Max-Planck de biologie cellulaire et de génétique, à Dresde, en Allemagne.

Vous êtes actuellement chercheur à l'Inserm et à l'université de Strasbourg. Vous êtes spécialisé dans l'ingénierie génétique relative aux moustiques porteurs de maladies graves pour l'homme, comme le paludisme.

Nous vous invitons à vous exprimer à un moment charnière de notre matinée de travail, entre les applications médicales de CRISPR-Cas9, que nous venons de traiter, et les applications agronomiques, que nous allons aborder.

Je rappelle par ailleurs que l'OPECST organise cette après-midi, au Sénat, une deuxième audition publique consacrée aux « maladies à transmission vectorielle », autour notamment du virus zika.

M. Eric Marois, chargé de recherche à l'université de Strasbourg et à l'Inserm. Je ne vais pas, au cours de mon intervention, entrer véritablement dans le vif du sujet de l'agriculture et de l'obtention variétale. Mon propos se situe à l'interface entre la santé humaine, la santé publique, précédemment abordées, et le domaine agricole.

Je vais en effet essayer de vous donner un éclairage sur l'avancement de la recherche en matière d'insectes et plus particulièrement de moustiques vecteurs de maladies. Nous travaillons essentiellement sur l'anophèle, vecteur du paludisme.

Cette recherche, qui implique CRISPR-Cas9, est stimulée par les limites des méthodes actuelles de lutte contre les insectes.

Le monde des insectes est extrêmement vaste : il en existe six à dix millions d'espèces, dont une infime minorité pose problème.

Jusqu'à présent, nos méthodes de lutte étaient très brutales. Les insecticides, par exemple, sont non spécifiques et éliminent donc la totalité des insectes présents sur le périmètre traité. On s'est beaucoup intéressé, ces derniers temps, à leurs effets collatéraux sur les pollinisateurs comme les abeilles et d'autres insectes auxiliaires en agriculture. Ces substances ont ainsi contribué à un appauvrissement global de la biodiversité. Elles sont également sources de dangers pour la santé humaine : de plus en plus d'études mettent en évidence des problèmes d'infertilité masculine dus à une exposition aux insecticides ou aux pesticides en général. Même les insecticides les plus banals, que l'on utilise dans nos habitations, comme les pyréthrinoïdes, s'avèrent avoir des effets neurologiques sur le développement du cerveau des enfants.

Le troisième problème posé par les insecticides vient du fait qu'ils exercent, par nature, une pression de sélection sur les insectes. Les moustiques notamment y deviennent de plus en plus résistants, ce qui compromet la lutte contre le paludisme et l'invasion du moustique tigre.

D'autres méthodes de lutte, comme l'assèchement ou le drainage des zones humides, portent également atteinte à l'environnement.

Une autre difficulté réside dans le fait que des parasites comme le *plasmodium*, agent causatif du paludisme, développent des résistances à tous les traitements connus.

S'ajoute à cela le fait que certains virus n'ont toujours pas de vaccin, malgré des années de recherche, et que des maladies émergentes telles que zika prennent la médecine au dépourvu.

Nous sommes donc confrontés aux limites des méthodes actuelles de lutte contre les insectes. C'est là que CRISPR-Cas9 apporte une potentialité nouvelle.

En termes de biologie fondamentale, cette technique permet de pratiquer de la mutagenèse dirigée pour examiner la fonction de nos gènes d'intérêt et offre la possibilité d'insérer dans le génome, à l'endroit souhaité, des séquences d'intérêt.

Mais je vais m'intéresser plus particulièrement aujourd'hui au forçage génétique (ma traduction du terme anglais « *gene drive* »), évoqué dans deux articles dont la publication, fin 2015, a fait grand bruit. Ce forçage génétique n'est rien d'autre qu'une sorte de système contraceptif pour les insectes. Les insectes, dont les moustiques, sont des organismes diploïdes : comme nous, ils portent deux copies de chaque chromosome. Imaginez une paire de chromosomes du moustique, avec un gène nécessaire à la fertilité des femelles, qui leur permet par exemple de pondre leurs œufs. Ce chromosome naturel peut être modifié génétiquement, en introduisant le gène codant Cas9 et ses ARN guides, choisis pour couper le chromosome au niveau précisément du gène de fertilité femelle sur l'autre chromosome, sauvage. Le chromosome cassé va vouloir se réparer, faute de quoi la cellule mourrait. Or dans l'immense majorité des cas, la réparation se fait chez les insectes par recombinaison homologue avec le chromosome intact qui, dans ce cas particulier, est transgénique. Cette réparation de l'ADN a donc pour effet de produire une photocopie du chromosome transgénique dans le chromosome sauvage, pour obtenir ainsi deux copies du chromosome transgénique. Cet organisme, s'il s'agit d'une femelle, sera stérile.

L'un des aspects remarquables de cette technique est qu'au lieu des 50 % d'héritabilité d'un gène normal, on obtient ici une héritabilité du chromosome transgénique de 80 à 99 %. Ce système va donc être potentiellement capable d'envahir une population d'insectes avec la construction artificielle.

Il existe des variantes. Il n'est ainsi pas obligatoire de viser une éradication de l'espèce en introduisant la construction dans un gène de fertilité : on peut par exemple inactiver un gène nécessaire aux parasites, par exemple au *plasmodium*, ou répandre une construction artificielle porteuse d'un gène de résistance à la maladie. Il s'agit alors de stratégies de remplacement de populations plutôt que d'éradication.

Ce concept, mis en place pour l'instant chez les moustiques, serait potentiellement généralisable à d'autres vecteurs de maladies et ravageurs des cultures.

Quels sont les problèmes potentiels et les avantages de ce genre de stratégie ?

Il se pourrait tout d'abord que le système fonctionne moins bien que prévu. En effet, la nature est diverse et il est possible que nos transgènes se trouvent, sur le terrain, confrontés à des gènes naturels spontanément résistants.

Il se pourrait, à l'inverse, que cela fonctionne trop bien et que l'éradication d'une espèce impacte l'écosystème. C'est en effet la première fois que l'on se sent en mesure d'éradiquer intentionnellement une espèce : ceci suppose donc une responsabilité et une réflexion énorme en amont. Il convient, à cet égard, d'effectuer une distinction importante entre les espèces autochtones, comme l'anophèle en Afrique, qui est intégré à son écosystème et soutient probablement le développement de nombreux prédateurs, et des espèces invasives, comme le moustique tigre dans le sud de la France, qui n'appartient pas à l'écosystème et n'a aucune légitimité à s'y trouver. Dans ce dernier cas, on ne devrait avoir aucun scrupule à l'éliminer.

Un autre aspect non négligeable est celui de l'acceptabilité par le public, qui a généralement une mauvaise image des OGM. Il faut que la réflexion s'effectue par rapport aux méthodes existantes : les insecticides sont par exemple entrés dans les mœurs au point que les gens acceptent de les utiliser chez eux, alors qu'ils seraient probablement réticents à l'idée que des moustiques transgéniques entrent dans leur chambre.

Les avantages de cette technique résident notamment dans le fait qu'elle permet de disposer d'un « système insecticide » extrêmement spécifique et sans dommages collatéraux directs pour la santé et l'environnement, mis à part les impacts potentiels sur l'écosystème que je viens de mentionner.

Par ailleurs, son coût est réduit et son efficacité potentielle sans précédent. Les insectes mâles vont en effet, contrairement aux insecticides que l'on applique localement, débusquer les femelles où qu'elles se cachent. La construction disposerait ainsi d'un potentiel infectieux qui se répandrait dans la population naturelle. L'effet se maintiendrait en outre dans la durée, potentiellement sur plusieurs années, à partir d'une petite intervention initiale.

Quels sont les prérequis pour une application de ce genre de technique ?

Il faut tout d'abord que les systèmes biologiques proposés par les laboratoires soient extrêmement aboutis. Il n'est en effet pas envisageable de se permettre de proposer un système bancal ou non optimal. Il est en outre important de proposer si possible une solution avec antidote, pour pouvoir éventuellement défaire ce qui a été fait. Ceci est actuellement en développement.

Il faut par ailleurs un cadre législatif, des procédures d'évaluation des bénéfiques et des risques et enfin une adhésion de la part des populations, ce qui suppose que les chercheurs fassent preuve de transparence et d'objectivité. Une mutation obtenue par l'intermédiaire de CRISPR-Cas9 est, selon moi, une modification génétique, même en l'absence de transgène. Il faut être clair dans l'information donnée à la société. Il convient enfin de se poser la question de la nature du mode opératoire : va-t-on confier cela à une compagnie privée ou à des opérateurs publics ? Le regard posé par le public sur la mise en œuvre du procédé sera certainement très différent selon que l'on choisira l'une ou l'autre option.

Mme Anne-Yvonne Le Dain. La parole est maintenant à Monsieur Michel Griffon, économiste et agronome, expert du développement économique et social, du développement durable, des politiques agricoles et de recherche dans une vingtaine de pays de différents continents.

Vous avez, Monsieur Griffon, particulièrement travaillé sur la prospective agricole mondiale et sur les alternatives à l'agriculture conventionnelle, afin de faire face aux besoins alimentaires et de réduire les dommages environnementaux. Vous avez été directeur scientifique du Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD) et président du conseil scientifique du Fonds français pour l'environnement mondial.

Vous avez également été directeur général adjoint de l'Agence nationale de la recherche et président de l'association internationale pour une agriculture écologiquement intensive.

En quoi la modification ciblée du génome peut-elle renouveler l'acceptabilité sociale de la manipulation du génome des plantes ? Cette modification est-elle de même nature que les modifications telles qu'elles peuvent se présenter dans la nature ? En quoi peut-elle favoriser une agriculture durable et fondée sur l'écologie et l'agro-écologie ? Comment ne pas générer de résistances génétiques et des pertes de biodiversité ?

M. Michel Griffon, chercheur agronome, économiste. Comme vous le savez, la production végétale mondiale doit augmenter pour faire face à des besoins impératifs, alimentaires, mais aussi énergétiques et en biomatériaux.

Il existe pour ce faire deux grandes voies, limitées : d'une part l'augmentation des rendements, d'autre part l'augmentation des surfaces. La première se fait selon deux axes : la progression du potentiel de rendement des plantes cultivées par la génétique et l'amélioration des conditions de culture et d'environnement des plantes cultivées par l'agronomie, l'écologie et aujourd'hui l'agroécologie. On sait que la progression des rendements doit beaucoup à la défense des cultures qui a, au cours des cinq dernières décennies, donné lieu à un recours massif à des produits issus de la synthèse chimique, lesquels se heurtent aujourd'hui à l'opposition des sociétés contemporaines, surtout en Europe. Ainsi,

les deux voies citées, à savoir l'amélioration rapide des qualités génétiques des plantes et la piste chimique pour la protection des cultures, sont controversées.

L'agro-écologie, et particulièrement l'écologie intensive, que je défends, sont dans ce domaine des voies tout à fait intéressantes et prometteuses, mais ne garantissent pas encore totalement l'équivalence de la production.

Il est donc assez prudent de poursuivre des recherches dans différentes directions. Les travaux concernant les nouvelles biotechnologies, qui permettent une modification ciblée du génome, font bien évidemment partie des perspectives scientifiques et techniques nouvelles qu'il convient de soutenir et d'expérimenter et pourraient permettre de faire évoluer l'acceptabilité, par les sociétés, de ces techniques.

Le ciblage des changements génétiques dans une plante permet en effet de réaliser l'introduction dans cette plante d'une autre version du gène à remplacer, issue de la même espèce ou éventuellement, dans certains cas, d'une espèce proche, ceci avec la même localisation. Ce faisant, cette technique réalise d'une certaine façon ce qui aurait pu se produire naturellement dans le cadre du vivant. Il devient dès lors possible d'introduire une autre version plus intéressante d'un même gène issu de la même espèce.

La gamme des possibilités offertes apparaît relativement importante. On peut par exemple envisager d'introduire dans une plante une version d'un gène d'une espèce produisant des substances qui éloignent les ravageurs ou attirent les insectes auxiliaires ennemis des ravageurs. Autrement dit, dès lors que des fonctionnalités naturelles qui permettent à des plantes de se défendre contre les agressions sont inscrites dans le génome d'une variété d'une espèce, par exemple dans une variété sauvage, alors on peut essayer de les utiliser pour en doter une variété cultivée, au sein de la même espèce. Il peut s'agir par exemple de transférer des défenses immunitaires d'une variété à une autre, au sein d'une même espèce. C'est le cas par exemple pour des variétés de pommier qui présentent des gènes de résistance à la tavelure, que l'on pourrait transférer dans une autre variété de pommier, de façon rapide. Il en va de même avec des variétés de pomme de terre et des gènes de résistance au mildiou.

Au total, les fonctionnalités naturelles peuvent ainsi être potentiellement utilisées de manière plus large. Cette utilisation du ciblage apparaît donc comme une modification se situant dans le champ de l'évolution naturelle. Il me semble important d'insister sur ce point.

Cela peut être très utile pour des applications en matière de protection des plantes contre différents types de stress liés aux attaques de ravageurs ou à des conditions d'environnement (on pense bien évidemment ici aux changements climatiques), en cherchant des gènes utiles au sein des mêmes espèces.

Les collections de variétés anciennes et sauvages deviennent ainsi des réserves stratégiques de gènes présentant des fonctionnalités potentiellement utiles pour les plantes cultivées.

Cela ne lève toutefois pas toutes les oppositions que la société peut manifester à l'égard de la manipulation du génome, notamment par rapport au risque de monopole des firmes, au verrouillage technologique par certains brevets ou à la création de situations de dépendance des agriculteurs vis-à-vis de ces firmes.

Pour autant, cela n'obère pas la nécessité, pour la recherche publique, d'y consacrer des moyens importants, dans la mesure où cela ne lui est pas interdit.

Il convient par ailleurs de rester prudent dans la diffusion des variétés qui seraient issues de ces biotechnologies, car une extension géographique de type monopolistique de ces variétés, efficaces par exemple contre un ravageur, produirait tôt ou tard une résistance de ce même ravageur, de la même manière qu'une molécule insecticide ou fongicide couvrant des espaces immenses peut provoquer des résistances chez les insectes et champignons concernés. Il s'agit d'un point très important, qui nous rappelle que toute solution nouvelle de contrôle d'une espèce est nécessairement limitée dans le temps, puisqu'il existe en permanence au sein du vivant une sorte de « course aux armements » entre l'expansion des ravageurs et la lutte contre ces mêmes ravageurs.

Il est donc à mon sens indispensable d'inscrire les usages qui seraient faits de cette technologie dans le cadre d'une gestion très attentive de la diversité des techniques de protection des plantes, dans l'espace physique et dans le temps, de manière à éviter de créer les conditions de mutation généralisée.

Par prudence, pour la biodiversité, cette technologie doit se situer dans un cadre de raisonnement agro-écologique.

Au total, cette nouvelle biotechnologie végétale offre donc des opportunités très intéressantes pour consolider une agriculture ancrée dans une vision écologique de la production végétale.

Mme Anne-Yvonne Le Dain. La parole est à Monsieur Yves Bertheau, directeur de recherche à l'INRA et au Muséum national d'histoire naturelle.

Vous avez, Monsieur Bertheau, été pendant vingt ans enseignant-chercheur en pathologie végétale à AgroParisTech. Depuis 1999, vos recherches ont plus particulièrement porté sur la traçabilité des OGM et la coexistence des filières OGM et non-OGM.

Nommé en 2009 au comité scientifique du Haut Conseil des biotechnologies, où vous vous occupiez également de la surveillance générale, vous en avez démissionné en février dernier.

Vous avez participé le 2 mars à la conférence intitulée *Nouvelles techniques de sélection : OGM cachés ?*, organisée par Monsieur José Bové au Parlement européen à Bruxelles.

Quelles sont les raisons de vos désaccords sur ces nouvelles biotechnologies ?

M. Yves Bertheau, directeur de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) et au Muséum national d'histoire naturelle (MNHN). Je souhaiterais revenir sur l'enthousiasme suscité par ces techniques, en me limitant au cas de CRISPR. Il me semble important de rappeler que les techniques de type CRISPR connaissent différentes variantes, qui permettent d'affecter la régulation, de muter plus ou moins ponctuellement des régions de divers génomes et d'insérer ou de supprimer de grandes séquences. Il est donc très réducteur d'utiliser simplement le terme de « technologie CRISPR-Cas9 » ou « CPF1 ».

En termes de potentiel dans le domaine de la recherche fondamentale, il est clair que les méthodes CRISPR constituent une avancée technique importante quant aux possibilités qu'elles offrent d'étude du vivant.

En termes d'applications, commerciales en particulier, elles s'ajoutent à une panoplie déjà conséquente, mais pas toujours très bien maîtrisée, de techniques de modification du vivant.

Les applications iront-elles dans le sens d'une « agriculture durable et compétitive » ?

Seule la société civile pourra le décider. Elle considère par exemple, dans certaines régions du monde, qu'une agriculture conventionnelle qui diminue la biodiversité n'est pas un problème. Il n'appartient ainsi pas au scientifique de décider de ce qui est réellement durable ; il ne peut que donner les informations à la société, à laquelle il reviendra de considérer si le fait de faire disparaître des moustiques et la biodiversité dans des agroécosystèmes, ou de conserver des insecticides permettant de lutter contre un moucheron de la cerise, est important ou pas.

Au niveau de la compétitivité, il est probable, ainsi que le démontrent actuellement les crises agricoles successives, que nous nous retrouvons dans la situation de la reine rouge : nous allons courir pour essayer, au mieux, de rester sur place. N'oubliez pas qu'il s'écoule environ vingt ans entre une recherche et d'éventuelles applications.

La sécheresse est par exemple un phénomène extrêmement complexe, difficile à prendre en compte, en particulier dans le cadre de programmes comme les biotechnologies. On considère souvent des variations très faibles et des visions très partielles.

Il serait intéressant d'adopter une approche plus globale, comme celle privilégiée par le CIMIT, institut international qui a permis de développer des variétés résistantes plus facilement que des sociétés de biotechnologies.

Je n'oublie pas que, dans votre étude de faisabilité, figure un point important relatif au fait que l'agriculture doit montrer que ces nouvelles biotechnologies sont utilisables, intéressantes et, de façon sous-jacente, que l'encadrement ne doit pas en être trop fort, ce qui ouvrira ensuite la possibilité de transformer des animaux et d'autres organismes.

Ma position, en tant que scientifique, est qu'il m'appartient avant tout de fournir à la société des éléments clairs et intelligibles, non biaisés. Je me permets d'insister particulièrement sur ce dernier terme, car il m'apparaît que la société doit pouvoir débattre et décider de l'avenir auquel elle aspire.

Actuellement, les techniques d'édition du génome sont présentées comme un plat intéressant d'un restaurant étoilé ; ceci ne doit toutefois pas nous faire oublier la cuisine d'où sort ce mets si appétissant. Nous ne disposons d'aucun recul sur ces modifications. Il a ainsi été largement question ce matin des effets *off target*. De nombreux ratés se sont produits. On entend dire évidemment que ces techniques vont être améliorées. Encore faudrait-il pouvoir le vérifier. Or l'une des principales difficultés de la science actuelle réside précisément dans la reproductibilité de ces améliorations proclamées.

Rappelons que, dans le cadre des travaux chinois déjà évoqués, les effets hors cible ont constitué le problème principal, quant à leur quantité, la difficulté à les détecter et l'incapacité à les prédire de manière fiable.

On omet par ailleurs régulièrement d'indiquer que la mise en œuvre de ces techniques nécessite l'emploi de vecteurs quelque peu intrusifs et agressifs. Cette « logistique » de délivrance des outils à l'intérieur des cellules conduit en effet à percer de gros trous dans les membranes cytoplasmiques et nucléaires, ce qui entraîne des dommages collatéraux assez importants. Il se produit ainsi des stress cellulaires qui induisent des mutations et épimutations aux effets généralement inconnus. Ceci est amplifié par le fait que, les systèmes CRISPR actuels étant peu efficaces, l'on a besoin d'utiliser des systèmes de sélection des cellules transformées, qui induisent eux-mêmes des mutations et des épimutations.

À côté des effets *off target* éventuellement générés par l'édition du génome, existent d'autres techniques associées, nécessaires, mais induisant elles-mêmes des problèmes.

Revenons enfin à la question de la traçabilité. J'ai travaillé pendant près de quinze ans sur cet aspect et ai pris ce faisant quelques petits défauts de la répression des fraudes, consistant à vouloir protéger le consommateur en l'informant.

La traçabilité documentaire ne consiste pas simplement à avoir une cible que l'on utilise en PCR ou en LCR, afin de détecter soit un ensemble de séquences, soit une mutation ponctuelle. Ceci recouvre aussi un ensemble de techniques qui permettent d'avancer et, par des effets collatéraux, par exemple par des systèmes d'aide à la décision, d'avoir, comme dans le cas des OGM inconnus, des outils de traçabilité. Je tiens à rappeler que, concernant la traçabilité des OGM, notamment des OGM inconnus, un groupe composé d'une dizaine de spécialistes expérimentés en la matière a travaillé pendant plus de deux ans avant de parvenir à préconiser des méthodes d'approche. Deux ou trois réunions ne suffiront donc vraisemblablement pas pour régler le problème dans le domaine des nouvelles biotechnologies.

Je ne reviendrai pas sur les conséquences sociétales et environnementales. Vous avez certainement déjà entendu parler des « *biohackers* ». Il se peut en effet que, par inadvertance ou pour des raisons mal intentionnées, des personnes relâchent dans la nature des organismes, comme des pollinisateurs ou autres organismes délivrant des services écosystémiques importants, susceptibles de nous causer quelques problèmes. J'avais fait partie du groupe d'experts qui, suite aux événements de septembre 2001, avait été réuni par la Commission européenne pour réfléchir aux aspects de bioterrorisme et aux scénarios éventuels. Je puis vous dire que cela est assez impressionnant.

Je conclurai en soulignant qu'il convient selon moi de prendre son temps. Cette technique relève pour l'instant, de mon point de vue, des OGM, et il ne faut surtout pas biaiser le débat en détournant des procédures ou en fournissant des informations non fiables.

Mme Anne-Yvonne Le Dain. L'intervenant suivant est Monsieur Jean-Christophe Gouache. Vous êtes, Monsieur, ingénieur agronome et dirigez les affaires internationales du groupe Limagrain, après 35 années passées dans cette entreprise.

Vous êtes vice-président de l'*International Seed Federation*, membre des conseils d'administration de l'*European Seed Association* et de l'Union française des semenciers. Vous êtes également vice-président du comité économique, éthique et social du Haut Conseil des biotechnologies, dont il a été question à de nombreuses reprises ce matin.

Limagrain est un groupe coopératif agricole international, spécialiste des semences et des produits céréaliers. Il déploie ses activités depuis l'Auvergne, terre d'origine de sa maison-mère, et regroupe près de 2 000 agriculteurs-adhérents. Il est le quatrième semencier mondial, spécialisé notamment dans les semences de grandes cultures et potagères.

Limagrain doit payer des *royalties* à la société américaine Monsanto pour utiliser la technologie de résistance au Roundup, herbicide le plus vendu au monde, en attendant de développer pour les marchés mondiaux ses propres traits

OGM (résistance aux herbicides par exemple). Limagrain finance ainsi, c'est un fait, la R&D de Monsanto.

Comment la coopérative fait-elle face à la domination de Monsanto sur le marché des organismes génétiquement modifiés ? De quel cadre juridique a-t-elle besoin par ailleurs ?

M. Jean-Christophe Gouache, directeur des affaires internationales de Limagrain. J'ouvrirai mon propos sur un élément déjà évoqué, dans son intervention, par Michel Griffon : parler d'« agriculture durable et compétitive », puisque c'est là le titre de cette table ronde, ne peut se faire qu'en partageant ensemble le constat selon lequel les défis sont immenses et les ressources limitées.

Pour parvenir à nourrir huit milliards d'humains à l'horizon 2030, il va falloir produire plus et mieux, en préservant les ressources. Nous ne pourrions pas, pour ce faire, nous passer de l'innovation et du progrès technique.

Limagrain est, comme vous venez de le souligner, un groupe international, créé et dirigé par des agriculteurs. Notre contribution, en tant que groupe, à une agriculture durable et compétitive, est double. Étant une coopérative agricole regroupant deux mille agriculteurs, nous nous impliquons localement pour le développement de pratiques agricoles innovantes et durables, dans la plaine de Limagne. En tant que sélectionneurs, nous créons par ailleurs, partout dans le monde, des semences pour faire progresser l'agriculture et répondre aux enjeux environnementaux et économiques. Nous créons ainsi en moyenne quelque quatre cents nouvelles variétés chaque année et dépensons annuellement près de 14 % de notre chiffre d'affaire dans la recherche, *ratio* proche de celui de la pharmacie, dont il a été question lors de la table ronde précédente.

Notre conviction est qu'une agriculture durable et compétitive est possible et que seule l'innovation dans le domaine de l'amélioration des plantes permettra son développement. Nous considérons que, dans ce contexte, les biotechnologies en général, et les technologies d'édition du génome telles que CRISPR-Cas9 en particulier, ont un rôle fondamental à jouer.

Je vais développer, sans entrer dans les détails techniques, un exemple d'application de technologies d'édition de génome, dont CRISPR-Cas9 et les TALEN, dont Monsieur Choulika nous a parlé. Ce résultat a été publié dans la revue *Nature biotechnology*, en juillet 2014. Il s'agissait de développer une variété de blé tendre résistant à un champignon, l'oïdium. L'oïdium est une maladie du blé qui peut détruire la plante et se traduire par des pertes de rendement de 20 % à 30 % dans certaines parties du monde. Pour bien comprendre le travail effectué par les chercheurs, il est important de savoir que la résistance à l'oïdium était connue dans l'orge. Compte tenu de la similitude des génomes, bien conservée au sein du monde végétal, obtenir cette résistance dans le blé était conceptuellement possible, mais très difficile à réaliser compte tenu de la complexité et de la très grande taille du génome du blé. Pour réussir, il fallait pouvoir activer la bonne

version du gène dans chacun des trois génomes du blé. À l'aide de technologies d'édition de génome (CRISPR-Cas9 et les TALEN), l'équipe chinoise à l'origine de ces travaux est parvenue à obtenir les six bonnes versions du gène dans des plants de blé tendre, qui se sont avérés résistants à la maladie créée par l'oïdium.

Je vous propose, à partir de cet exemple, de nous poser trois questions. La première est de savoir quelle était la probabilité de réussir sans l'utilisation de ces technologies d'édition du génome. La réponse est : aucune. Compte tenu de la complexité du génome du blé, la probabilité d'occurrence naturelle d'obtenir les trois bonnes versions du gène dans la même plante était de 10^{-21} , ce qui signifie qu'il aurait fallu observer tous les plants de blé cultivés sur la planète pendant quatre millions d'années pour avoir une chance de trouver une seule plante présentant spontanément les trois bonnes versions du gène.

La deuxième question est la suivante : aurait-on pu utiliser d'autres techniques ? On aurait probablement pu parvenir à ce résultat avec les techniques de mutagenèse aléatoire que nous connaissons dans le domaine des plantes depuis environ cinquante ans. On estime toutefois qu'il aurait alors fallu une quinzaine d'années de travail pour réaliser cela.

Troisième question : quelle est la contribution d'une variété intégrant ce type de résistance à une maladie à une agriculture durable et compétitive ? Grâce à l'optimisation de son génome, ce blé résiste seul à la maladie de l'oïdium, sans avoir à recourir à l'utilisation de fongicides, ce qui contribue donc à préserver l'environnement. Ce blé permet en outre d'éviter de perdre de 20 % à 30 % des récoltes dans les cas d'attaque sévère : c'est alors la compétitivité de l'agriculture qui est préservée.

Cet exemple d'utilisation d'une technologie telle que CRISPR-Cas9 illustre bien le fait que la sélection végétale constitue sans contexte l'un des meilleurs leviers pour une agriculture performante et respectueuse de l'environnement. La sélection a besoin des outils les plus performants pour remplir sa mission. Je rappelle qu'il s'agit là de l'une des conclusions du rapport *Agriculture innovation 2025*, publié à l'automne dernier.

Enfin, vous l'avez évoqué, nous savons tous que la question de l'encadrement réglementaire des nouvelles biotechnologies est posée. La profession agricole a d'ailleurs proposé au HCB une méthode de classement de ces technologies vis-à-vis de la réglementation actuelle. Concernant CRISPR-Cas9 et les technologies d'édition du génome en général, nous considérons qu'elles doivent rester hors du champ d'application de la directive européenne 2001/18, ce qui leur permettra d'être accessibles au plus grand nombre, mais surtout au service des problématiques les plus diverses.

Si nous voulons pouvoir améliorer rapidement non seulement le maïs, mais aussi des espèces comme le pois protéagineux, le sainfoin, le seigle et bien d'autres encore, si nous voulons pouvoir travailler plus rapidement sur des critères

comme la résistance à la sécheresse, aux maladies, l'apport de qualités nutritionnelles, si nous voulons enfin que toutes les entreprises, et en particulier le tissu diversifié des entreprises françaises et européennes de sélection, puissent utiliser CRISPR-Cas9 et les technologies du même type, alors nous pensons qu'il est important qu'elles restent hors du champ d'application de la directive européenne 2001/18.

Je conclurai en indiquant que les nouvelles biotechnologies sont des outils au service d'une agriculture durable et compétitive, adaptée aux enjeux du XXI^e siècle. L'encadrement réglementaire de ces technologies innovantes, dont CRISPR-Cas9, doit permettre leur utilisation la plus large possible.

Mme Anne-Yvonne Le Dain. Le dernier intervenant de cette table ronde est Monsieur Pierre-Benoît Joly, économiste, sociologue et directeur de recherche à l'INRA.

Vous êtes spécialiste en étude des sciences et des techniques et avez dirigé l'IFRIS (Institut francilien recherche innovation société) et le LabEx SITES entre 2011 et 2014.

Vous enseignez à l'École des hautes études en sciences sociales (EHESS) et à l'université Paris-Est Marne-la-Vallée, où vous dirigez le laboratoire interdisciplinaire « sciences innovations sociétés ».

Je ne vous poserai qu'une seule question : quel est le point de vue d'un expert en sciences humaines et sociales sur le débat d'aujourd'hui ?

M. Pierre-Benoît Joly, économiste et sociologue, directeur de recherche INRA, LISIS et IFRIS. Je me réjouis de participer à ce débat et tiens à souligner l'importance de ce type de confrontation et, plus généralement, du travail de l'OPECST.

La question est simple et directe ; la réponse sera un peu plus longue. Au risque de poursuivre la personnalisation des débats, je voudrais citer l'interview, diffusée sur une chaîne radiophonique publique, d'Emmanuelle Charpentier, qui répondit au journaliste soulignant qu'elle était « une femme puissante » que c'était la technique qui était puissante.

Je crois que cette question de puissance de la technologie est au cœur des débats. À la fois source d'espoirs et de craintes, elle pose deux questions, complémentaires et récurrentes.

La première est celle de la maîtrise de la technique : dispose-t-on des connaissances sur les effets, directs et indirects, intentionnels et non intentionnels, de cette nouvelle technique ? Cela rejoint les questions d'incertitudes et d'ignorance associées à l'usage d'une nouvelle technique.

La deuxième est celle de la maîtrise de cette puissance et de ses effets sur notre destin collectif. Cela soulève des questions beaucoup plus générales, de nature ontologique, épistémologique, mais aussi en termes de pouvoir. Le sujet des brevets a été évoqué ; je n'y reviendrai pas, mais il me semble que cette question, complexe, doit faire l'objet de toute l'attention. Monsieur Horvath a fort bien résumé les recherches ayant conduit à l'émergence de ces techniques de *gene editing* : il apparaît qu'elles sont le fait de nombreux acteurs et institutions diverses. On imagine assez aisément les maquis de brevets que cela a pu générer. La situation est donc d'une grande complexité.

Je souhaiterais réagir tout d'abord sur le point de la « révolution CRISPR ». Le terme « révolution » est intéressant en soi. Cela a été discuté. Les technologies CRISPR s'inscrivent en effet dans une continuité par rapport à de nombreux outils de mutagenèse dirigée. Pour quelles raisons parle-t-on aujourd'hui autant de CRISPR ? Pourquoi sommes-nous réunis ce matin pour en discuter ? Les propos de Monsieur Choulika sur l'effet de battage médiatique et de *buzz* au sein même des communautés académiques sont très intéressants. Les effets bien connus de cumulativité et d'amplification par le capitalisme académique, la société du spectacle et une économie des promesses technologiques conduisent à l'émergence de bulles spéculatives. La question de savoir pourquoi l'on discute de ces questions aujourd'hui mérite selon moi que l'on s'y arrête.

La question de la qualification juridique des produits issus de ces techniques constitue également un élément de réflexion important. S'agit-il ou non d'OGM ? Peut-on considérer qu'il s'agit d'OGM n'entrant pas dans le champ d'application des directives sur les OGM, dont la directive 2001/18 sur la dissémination volontaire des OGM, à laquelle il a été fait allusion dans l'exposé précédent ? Cette possibilité, évoquée par Monsieur Gouache, existe en effet : on peut considérer qu'un objet est un OGM sans pour autant lui appliquer les règlements relatifs aux OGM. Ceci est le cas par exemple avec la mutagenèse ou la fusion de protoplastes.

Je ferai simplement référence ici au rapport du CEES du HCB, qui me semble fort bien poser les termes du débat, avec deux positions qui s'affrontent : l'une favorable à une réglementation de ces techniques et de leurs produits comme des OGM, avec un accent mis sur la nouveauté de la technique et les incertitudes qui s'y rattachent, l'autre défavorable à cette approche, s'appuyant sur la précision de la technique et la continuité. Ce travail me semble constituer une excellente base de discussion.

Il ne serait pas inutile (mais le temps nous manque pour cela) de revenir à quelques fondamentaux. Sur le fond, la question conduirait selon moi à réexaminer les accords qui se sont tissés dans nos sociétés sur la façon dont on gouverne les OGM. Sans doute vous souvenez-vous que, dans les années 1980-1990, les débats étaient vifs s'agissant de savoir s'il fallait réglementer les procédés, donc les caractéristiques liées à ces procédés, ou les produits issus de

ces procédés. Fallait-il par exemple règlementer une caractéristique de résistance aux herbicides quelle que soit la technique d'obtention ou une nouvelle plante issue de la transgénèse ? L'Europe a fait le choix d'une réglementation selon les procédés. À l'époque, l'élément de nouveauté associé à la technique a joué un rôle déterminant dans ce choix.

Pour faire court, le problème aujourd'hui est que l'on a une réglementation spécifique des OGM, qui font l'objet de tout un ensemble de règles, y compris concernant l'étiquetage, la traçabilité et, par extension, les coexistences, alors que la technique n'est plus nouvelle du tout. Peut-être faudrait-il par conséquent se poser la question de savoir comment cet argument de nouveauté a été transformé au fil du temps.

Estimer à l'inverse que les nouvelles techniques peuvent être considérées comme tout à fait naturelles et s'inscrivant dans la continuité de l'amélioration des plantes, et procéder comme aux États-Unis où l'on mène des expérimentations grandeur nature avec ces techniques, pose également problème.

Nous sommes là, me semble-t-il, face à une alternative qui n'est guère satisfaisante, entre faire entrer à tout jamais ces techniques dans le cadre des réglementations OGM, avec le destin que l'on connaît, ou faire comme si, *ipso facto*, ces techniques ne posaient, du point de vue de la dissémination dans l'environnement, *a priori* aucun problème, car propres et sans effet involontaire. On se trouve dans ce dernier cas face à une contradiction dans le discours, qui insiste sur le caractère révolutionnaire de ces techniques, tout en soulignant que cela ne change rien. Ces propos font assurément le lit de la défiance et me semblent constituer l'un des éléments qui posent problème dans les sociétés contemporaines, quant à leur rapport à la technique.

DÉBAT

M. Jean-Yves Le Déaut. Je souhaiterais, avant d'ouvrir le débat, répondre à Monsieur Bertheau sur un point : le rapport de faisabilité auquel vous avez fait allusion a été communiqué en interne à tous les intervenants. Ce document correspond au moment où, lorsqu'une saisine nous est adressée sur un sujet donné, nous nous réunissons, au niveau de l'Office parlementaire, pour juger de l'opportunité de continuer à travailler sur ce sujet. Cela n'a pas d'autre but. Une étude de faisabilité recense essentiellement les questions posées par la problématique, qu'il conviendra ensuite, si le travail se poursuit, de soumettre au débat, de manière publique et contradictoire, comme cela est le cas aujourd'hui. Ce rapport n'est donc pas le document final. Aucune position n'y est arrêtée ; ce n'est absolument pas son objectif. Il a uniquement pour objet de lancer la réflexion.

Je pense, d'autre part, que la question des effets sur l'environnement *via*, par exemple, la modification de gène de fertilité chez des moustiques est importante. Des travaux sont notamment menés en ce sens à l'université de San Diego, où nous allons nous rendre.

La réflexion sur les répercussions en matière d'agriculture est également essentielle. Nous disposons déjà de trente ans de recul sur les organismes génétiquement modifiés, qui relevaient d'une technique imprécise. Or il apparaît à l'issue de ces trois décennies qu'au-delà de nos convictions personnelles, de la stratégie a été mise en œuvre, de la part des industriels mondialisés comme des opposants, ce qui a conduit à une paralysie réglementaire. Des lois ont été élaborées à ce sujet. Je pense notamment à la loi de 2008 sur la coexistence des cultures. Ceci a abouti à ce que l'on ne cultive pas d'OGM, mais à ce que l'on accepte que des produits contenant des OGM soient importés.

Je ne souhaiterais pas que ces nouvelles technologies aient le même sort et que l'on embolise d'emblée le débat en mettant l'accent uniquement sur les dangers potentiels. Il ne faudrait pas que l'on aboutisse à un débat binaire entre opposants et partisans. J'aimerais que l'on réussisse à voir si, dans un certain nombre de cas, il existe un intérêt à utiliser ces techniques.

J'ai reçu récemment un courrier du président du groupe de la Gauche démocrate et républicaine à l'Assemblée nationale, dans laquelle il était indiqué, à propos des maladies cryptogamiques (mildiou et oïdium), qu'une expérimentation à grande échelle des résultats de l'INRA ne pouvait être mise en œuvre, car faisant l'objet d'un blocage. Ce courrier souligne que l'on s'appuie ce faisant sur une mauvaise interprétation du principe de précaution et demande que notre rapport traite de cette question.

Si des technologies sont disponibles, n'ont pas d'effets néfastes sur l'environnement et favorisent le développement d'une agriculture plus propre, sans pesticide, pourquoi les refuser ?

Deux opinions s'affrontent. Les uns pensent que la nature a raison et que seules les mutations naturelles sont acceptables, faisant ainsi écho à la phrase de François Jacob selon laquelle « *l'évolution est la somme des réussites, parce que la trace des échecs a disparu* ». Les autres considèrent au contraire que la science et la technologie peuvent tout régler. Sans doute convient-il de cheminer entre ces deux positions.

Je ne souhaiterais pas que ce débat nous conduise à une opposition aussi radicale sur ces technologies, différentes des précédentes car sans doute plus précises. Il nous faudrait, ensemble, parvenir à trouver une juste voie.

Mme Catherine Procaccia. J'ai été choquée de découvrir que figuraient déjà, dans la loi biodiversité, des amendements visant à interdire CRISPR, alors même que l'on commence une étude à ce sujet. Tenter d'interdire le recours à une technique par le biais d'un amendement, avant même que la réflexion ait eu lieu,

prouve bien que le débat est faussé. Peut-être faudra-t-il interdire, mais après avoir réfléchi.

M. André Choulika. Vous évoquiez les trente ans d'interdit d'OGM en France. L'INRA était alors à la pointe de la recherche dans le domaine des biotechnologies. Ces trente ans d'interdit ont conduit à ce que toutes ces innovations échappent finalement à la France. On est, dans notre pays, capable d'interdire de telles technologies, qui n'ont jamais montré un quelconque impact sur l'homme, les animaux ou l'environnement, tandis que l'on est incapable d'interdire le diesel, dont on est certain qu'il a un impact négatif sur la santé et est à l'origine de milliers de morts chaque année. Le diesel n'est pas interdit, mais les OGM le sont : on marche sur la tête.

Concernant le domaine des plantes, je vous rappelle que DuPont Pioneer détient l'essentiel des brevets sur l'utilisation de CRISPR et a même licencié cette utilisation de la société Caribou, dirigée par Madame Doudna aux États-Unis. Il sera ainsi très difficile d'utiliser CRISPR sans passer des accords avec une société américaine extrêmement puissante, ceci étant dit à l'exception de la société Calixte, détenue par la société française Collectis, qui a été la première à utiliser CRISPR dans ce domaine. Collectis a fondé cette société aux États-Unis, dans le domaine de l'agriculture et des biotechnologies, en 2010. Nous avons soumis notre première pomme de terre issue de l'édition du gène de la *vacuolar invertase* à l'USDA, qui a examiné le dossier de 2013 à 2014. En août 2014, nous avons obtenu l'autorisation de mise en champ de cette pomme de terre. Nous avons ensuite obtenu une autorisation pour un soja ayant une modification d'un *fatty acid desaturase 2.1A* et le gène 2.1B. Ont ensuite été également approuvés un autre soja et un blé résistant au mildiou. Tous ces produits sont déjà en champ. Trente tonnes de soja ont ainsi été récoltées.

La décision a par ailleurs été prise en Argentine de ne pas soumettre ces organismes à la même régulation que celle, extrêmement lourde, appliquée aux OGM aux États-Unis, et pour laquelle il s'écoule sept ans entre le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché et son éventuelle obtention. L'USDA aux États-Unis, l'Argentine, et d'autres pays encore qui commencent à se positionner à ce sujet, considèrent que ces organismes n'entrent pas dans le système de dérégulation classique des OGM.

Veut-on, en Europe, prendre une décision « pour » ou « contre » ? On attend depuis des mois que l'Europe se positionne, mais cela a encore été repoussé récemment de quelques mois. S'il ressort de cela une décision très restrictive, on va repartir à l'âge de pierre technologique, où tout ce que l'on importera, tout ce que l'on mangera, proviendra de pays non européens, sachant que CRISPR est une technologie complètement *lockée* par une société américaine. Il existe pourtant de nombreuses autres technologies et l'essentiel des produits issus de l'édition de génome ne sont pas des produits CRISPR. Or vous n'en verrez pas dans les prochaines années. Pioneer a indiqué que le premier produit sortirait peut-être d'ici 2020.

M. Guy Kastler, Confédération paysanne. L'un des moyens d'éviter un débat binaire est de n'inviter à s'exprimer qu'un seul des points de vue en présence. Je constate ainsi que vous avez convié à cette réunion l'industrie des semences, mais pas l'autre partie prenante à ce débat, dont je suis l'un des représentants. Je vous remercie donc de me donner la parole.

M. Jean-Yves Le Déaut. Nous avons invité Monsieur José Bové, qui nous a suggéré le nom de Monsieur Bertheau.

M. Guy Kastler. Monsieur Bertheau est un scientifique, qui n'intervient pas dans le débat au sein de la société civile.

M. Jean-Yves Le Déaut. Monsieur Bové représente la société civile.

M. Guy Kastler. Non, il est un élu.

Je souligne en outre qu'il n'a jamais été question d'interdire quoi que ce soit. Je ne pense pas que la loi biodiversité comporte le moindre amendement en ce sens. J'ai vu des amendements qui demandaient d'appliquer la réglementation OGM, mais aucun réclamant une interdiction. La réglementation européenne sur les OGM ne parle pas d'interdiction. Nous sommes sortis de la période du moratoire, qui était d'ailleurs un moratoire *de facto* et non législatif. Il est question, à l'heure actuelle, d'évaluation, de traçabilité, d'étiquetage, de suivi.

Ceci me conduit à la question que je souhaite adresser à Monsieur Pagès, qui nous a indiqué qu'il ne se prononcerait pas, en tant que président du comité scientifique du HCB, au nom duquel il s'exprime aujourd'hui, sur le cadre réglementaire à appliquer aux produits issus de ces nouvelles techniques de modification génétique. Or l'avis du HCB publié le 4 février sur son site se prononce sur ce cadre réglementaire, en partant du principe que les effets non intentionnels pouvaient, avec l'amélioration des techniques, être maîtrisés, et ne posaient donc aucun problème. Cet avis proposait donc de déréguler l'ensemble des produits issus de la majorité de ces nouvelles technologies. Un changement d'opinion du comité scientifique serait extrêmement important, puisque les ministres se sont appuyés sur l'avis du HCB et ont repris à leur compte la position qui y était exprimée, dans une réponse à une question parlementaire qui s'appuyait explicitement sur cet avis pour dire qu'il fallait déréguler ces produits, puis dans une lettre envoyée au HCB, dans laquelle ils demandaient à cette instance de formuler de nouvelles propositions pour les techniques identifiées comme sortant de la réglementation OGM.

Aujourd'hui, ce texte ne figure plus, sur le site du HCB, dans la rubrique « avis », mais dans la rubrique « documents ». Il a donc changé de statut.

Je pense qu'il est important que le HCB se prononce clairement et nous dise s'il estime que le ministre a eu raison de s'appuyer sur un avis scientifique, donc définitif, ou s'il a été trompé en prenant pour un avis ce qui était en fait un

document. Il apparaît par ailleurs que cet « avis » n'avait pas pris en compte les opinions divergentes qui s'étaient exprimées au sein du comité scientifique.

M. Jean-Yves Le Déaut. Ces points sont effectivement importants. Cela soulève notamment la question de la crédibilité des experts que nous nommons. Mais vous semblez avoir oublié le comité de préfiguration du Haut Conseil des biotechnologies. Pour des raisons de politique extérieure, il était dit qu'en extrayant les OGM du Grenelle de l'environnement, on avait des chances que le Grenelle soit un succès. On a donc traité en préalable la question des OGM et demandé un avis scientifique à un comité de préfiguration du HCB. À quatorze contre seize, cet avis indiquait qu'il n'existait pas d'élément nouveau montrant un danger. Ceci concernait la levée du moratoire sur le Monsanto 810. Le président de la Commission a sans doute tenu un discours différent, puisque le président de la République de l'époque s'est prononcé en faveur d'un moratoire, en s'appuyant sur l'idée selon laquelle il existait des dangers avérés. Je n'ai, à l'époque, entendu personne s'élever contre le fait que l'on ait instrumenté un conseil scientifique.

M. Frédéric Jacquemart, ancien vice-président du CEES du Haut Conseil des biotechnologies. Je vous demande de publier les enregistrements des séances du comité de préfiguration, dont je faisais partie, et nous en reparlerons.

M. Jean-Yves Le Déaut. Quatorze personnes sur seize ont publié un communiqué pour indiquer que cela ne correspondait pas à ce qui avait été dit au sein du comité.

M. Frédéric Jacquemart. Qu'on le prouve. Tout cela a été enregistré.

M. Jean-Yves Le Déaut. Nous essayons simplement de mettre l'accent sur le fait qu'il ne faut pas instrumentaliser des comités.

M. Frédéric Jacquemart. Merci de ne pas le faire.

M. Jean-Christophe Pagès, professeur, président du comité scientifique du Haut Conseil des biotechnologies (HCB). La première question à laquelle je vais répondre concerne le statut du texte publié. Le Haut Conseil des biotechnologies a été interrogé par le gouvernement. Les réponses à ces interrogations ont donné lieu à la publication d'une note du HCB. Le fait qu'il s'agisse d'une note et non d'un avis a été clairement précisé lors de la publication du document.

Ce travail du HCB comportait deux parties. La première partie revenait sur la description des techniques, en prenant en compte le cadre réglementaire de la directive 2001/18, ce qui compliquait quelque peu la situation. C'est la raison pour laquelle nous avons notamment, au travers de tableaux, fait référence à des éléments de cette directive, pour identifier la possibilité de voir ou non un changement génétique, identifier ou non la technique à l'origine de cette modification, et voir s'il existait des risques spécifiques à la technique en comparaison avec des techniques exemptées par exemple au titre de l'annexe 1B.

À l'issue de ce travail, nous avons associé à ces tableaux une série de commentaires visant à expliciter un grand nombre d'éléments de compréhension. Nous avons enfin produit une synthèse de l'analyse moléculaire. Il est par ailleurs clairement indiqué dans ce document que les éléments du statut juridique qui pourront être donnés aux produits de ces nouvelles techniques ou aux nouvelles techniques si toutefois l'on souhaite qualifier les procédés, doivent, d'une manière ou d'une autre, considérer les éléments moléculaires. Ce n'est donc pas le comité scientifique qui a préempté le débat.

Quant à savoir la raison pour laquelle les ministres ou les députés se sont exprimés d'une façon ou d'une autre, je pense qu'il conviendrait de leur adresser la question. Ils ont lu nos documents, ainsi que ceux élaborés par le comité économique, éthique et social ; peut-être en ont-ils tiré des éléments de réflexion. Je ne crois pas que des décisions aient été prises en ce sens et défendues devant la Commission européenne, puisque les débats n'ont pas encore eu lieu.

M. Jean-Christophe Gouache. De nombreux commentaires additionnels pourraient être faits. Je souhaiterais vous en soumettre trois.

Vous avez, Madame Le Dain, rappelé les risques liés à l'instrumentalisation de nos peurs. Ceci m'inspire une observation sur les effets hors cible et la « biologie de garage ». Il existe effectivement des effets hors cible, mais instrumentaliser la réflexion sur les plantes en utilisant la crainte que ces éléments *off target* peuvent générer dans les applications en santé humaine et vouloir transposer ces peurs au débat sur les plantes me paraît quelque peu déplacé. On a utilisé la mutagenèse dite « aléatoire » pendant plus de cinquante ans en amélioration des plantes. Il existait alors bien évidemment des effets hors cible, dans la mesure précisément où il n'y avait pas de cible. On a la chance, dans ce domaine, de pouvoir observer le comportement des plantes, pour voir ce qu'il advient.

M. André Choulika. Et les reséquencez intégralement. Dans l'approbation, on redemande en effet la séquence intégrale.

M. Jean-Christophe Gouache. Ce n'est pas tellement la question ici. Le sujet des effets hors cible dans les plantes, souvent évoqué, me semble déplacé. Je rappelle que, dans la base de données de la FAO, sont répertoriées plus de trois mille variétés issues de la mutagenèse aléatoire.

Ma deuxième remarque concerne l'intérêt de la diversité. Dans son introduction, Madame Le Dain a fait référence aux grosses sociétés mondiales, aux questions de monopole. Il me semble important que les technologies puissent être utilisées par des acteurs les plus variés possibles, au service des agricultures les plus diversifiées possibles. Vous avez, Monsieur Le Déaut, parlé de « stratégie » des uns et des autres. Il m'apparaît important de sortir de ce débat stratégique. Il se trouve qu'une interview de Monsieur Urs Niggli, directeur du FIBL (institut de recherche de l'agriculture biologique en Suisse), a été publiée très récemment. Dans ce texte, Monsieur Niggli explique les bénéfices que

CRISPR-Cas9 pourrait apporter à l'agriculture biologique, en créant des variétés résistantes aux maladies contre lesquelles on ne peut pas lutter en agriculture biologique aujourd'hui, malgré les quantités de cuivre que l'on déverse dans les sols. Si l'on parvient à s'extraire de positionnements stratégiques, le potentiel de ces technologies pour la diversité des agricultures me paraît très important.

Pour finir sur cette question du positionnement stratégique, qui a malheureusement eu cours lors des vingt dernières années, nous savons aujourd'hui que l'application du champ de la directive 2001/18 en Europe signifie mettre une étiquette sur certains produits OGM et, *de facto*, interdire la commercialisation de ces produits en Europe. C'est une réalité. On peut la déplorer ou s'en réjouir, mais c'est ainsi. Cela illustre bien les positionnements stratégiques évoqués précédemment par Monsieur Le Déaut.

M. Patrick de Kochko, membre du Réseau Semences paysannes, vice-président du CEES du HCB. Je suis membre du Réseau Semences paysannes, que je représente au sein du CEES du HCB, dont je suis l'autre vice-président, c'est-à-dire celui qui n'a pas été invité à la table.

M. Jean-Yves Le Déaut. Je précise que tous ceux qui le souhaitent peuvent participer et s'exprimer. Nous avons fait le choix de ne convier à la table que cinq personnes, nombre au-delà duquel il n'est guère possible d'organiser un véritable débat. Nous avons également veillé à dédier une partie du temps de cette audition à des échanges avec la salle. Je refuse donc d'entendre dire qu'il n'est pas possible de s'exprimer. La parole vous a largement été donnée, à plusieurs reprises.

M. Jean-Christophe Gouache. Je m'excuse, mais je n'ai, à aucun moment, parlé en ma qualité de vice-président du HCB. Je me suis seulement exprimé au nom de mon entreprise, Limagrain, qui a été invitée à contribuer à ce débat en tant qu'acteur économique.

M. Patrick de Kochko. Vous avez pourtant été présenté comme vice-président du comité économique, éthique et social du HCB et Monsieur Pagès comme représentant du HCB, et non du comité scientifique.

Libre à vous d'inviter qui bon vous semble. Je remarque simplement que je ne suis pas sûr de pouvoir bénéficier du même temps de parole que les intervenants conviés à la table pour développer ce que seraient les positions de la société civile et des organisations paysannes, qui ont une autre vision du système alimentaire que les personnes présentes à la tribune. Je souhaite simplement exprimer mon inquiétude et mon regret.

Dans le cadre du HCB, dont je suis encore, à cette heure, vice-président, les débats sont très difficiles, voire impossibles. Concernant le comité scientifique, je ne suis pas d'accord avec la présentation effectuée par Monsieur Pagès de l'élaboration du document en question, présenté comme une note. Je pense que Monsieur Bertheau a largement démontré le détournement de procédure que j'ai pu observer, pour arriver à produire un texte sur lequel le gouvernement s'appuie

aujourd'hui pour prendre une position qui est entérinée d'une part dans les réponses aux questions parlementaires, d'autre part dans la nouvelle saisine, attendue pendant trois ans, puisque Monsieur Pagès indique dans sa note qu'il a constitué voici trois ans un groupe de travail anticipant une saisine gouvernementale, qui est arrivée la semaine dernière.

M. Jean-Yves Le Déaut. Je vous saurais gré, Monsieur, de traiter les questions du HCB au HCB.

M. Patrick de Kochko. J'interviens précisément pour cela. Sans doute êtes-vous au courant que huit organisations ont suspendu leur participation aux travaux du CEES du HCB, constatant que le débat n'y était plus possible. Il est important que vous en preniez acte. En effet, il ne nous est pas possible de nous faire entendre au HCB, où l'on est pourtant censé pouvoir débattre, alors que l'on a été saisi quelques jours auparavant et avons eu trois semaines pour produire une note qui n'est pas une. Le problème vient du fait que, je le confirme, le gouvernement vient d'envoyer une saisine prenant acte des positions rangeant certaines techniques hors du champ d'application de la directive 2001/18, en ligne avec les positions de Messieurs Pagès et Gouache.

Certains de vos propos ont laissé entendre que règlementer revenait à interdire. Je suis producteur de semences paysannes, que je multiplie et reproduis, mais que je n'ai pas le droit de vendre, parce qu'une réglementation me l'interdit. Si vous pensez que règlementer, c'est interdire, alors je comprends votre problème.

Comment pensez-vous prendre en compte les positions de la société civile et des organisations paysannes, qui ont une autre vision de l'agriculture que celle qui a été exposée ce matin ?

Comment peut-on par ailleurs prétendre faire des évaluations de choix scientifiques et techniques quand les trois personnes chargées d'organiser et d'animer la séance de réflexion et d'échanges sont à ce point pétries d'*a priori* et relaient des informations fausses ? J'en veux pour preuve les propos introductifs de Madame Le Dain, indiquant que la mutagénèse et la fusion cellulaire n'étaient pas des OGM (ce qui est absolument faux) ou que l'utilisation d'*agrobacterium* était une nouveauté, alors qu'on l'utilisait déjà dans la transgénèse, notamment pour produire du Bt.

Je pense qu'il est important de vérifier les informations que l'on donne et de ne pas oublier de considérer l'ensemble des positions, sans *a priori*, en écoutant la société civile et les organisations paysannes, afin de pouvoir élaborer des choix scientifiques et techniques correspondant véritablement aux aspirations et à la volonté de la société.

M. Jean-Yves Le Déaut. Je ne peux pas vous laisser dire que les organisateurs de cette audition fondent leur approche de la question sur des *a priori*.

M. Patrick de Kochko. Je le maintiens pourtant.

M. Jean-Yves Le Déaut. Il est possible d'être en désaccord ; pour autant, vous ne pouvez nous soupçonner de fonctionner sur des *a priori*, puisque nous n'avons produit aucun texte et comptons précisément sur cette audition pour prendre connaissance des différents avis en présence. Les deux premiers moments de cette réunion ont parfaitement bien fonctionné. Attaquer l'organisation ne me semble pas le meilleur moyen de faire avancer le débat. Nous avons convié José Bové à cette audition. Quatorze intervenants se sont exprimés.

M. Patrick de Kochko. Des élus, des experts et des représentants de l'industrie.

M. Jean-Yves Le Déaut. Comme nous vous l'avons indiqué, une deuxième audition publique sera organisée à l'automne prochain, à laquelle seront conviées notamment des ONG. Notre objectif est d'une part de comprendre ce sujet complexe, d'autre part d'entendre les différents points de vue susceptibles de s'exprimer à ce propos et de nourrir ainsi notre réflexion. Nous ne souhaitons pas entrer dans une guerre de stratégie qui ne pourrait conduire qu'à paralyser le débat.

M. Yves Bertheau. Je suis content d'apprendre que mon nom vous a été suggéré par José Bové.

Je souhaiterais, en réponse aux propos de Monsieur Gouache, indiquer que je connais parfaitement les effets *off target* de mutagenèse aléatoires, puisque j'ai fait ma thèse à Dijon dans une station d'amélioration des plantes.

Je précise que les *off target* n'étaient pas présentés dans le premier document. Or c'est l'une des questions que l'on se pose. Par la suite, des phrases ont systématiquement, par la syntaxe et la sémantique utilisées, tenté de diminuer l'importance de ces *off target*. Je ne parle même pas des systèmes de vectorisation.

Je n'essaie absolument pas de jouer sur les peurs ; je veux simplement qu'une information fiable soit délivrée. Il appartiendra ensuite à la société de choisir.

Mme Catherine Regnault-Roger, membre de l'Académie d'agriculture, correspondante de l'Académie de pharmacie, membre du comité scientifique du HCB. Je souhaiterais tout d'abord m'élever en faux contre la tentative de torpillage du HCB à laquelle nous assistons depuis plus d'un mois et déplorer cette agressivité à l'égard de ses travaux. Je suis témoin du fait que nous essayons toujours de faire la part des choses et surtout d'avoir une discussion scientifique.

Madame Le Dain a présidé cette table ronde consacrée à « *une agriculture durable et compétitive* » et a brossé en introduction un tableau général de la question. Ces nouvelles technologies s'inscrivent dans un ensemble, qui est celui des améliorations technologiques : je pense en particulier à l'agriculture de

précision ou à la connaissance du sol, parent pauvre de l'agriculture. Je souhaiterais donc suggérer à la représentation nationale d'élargir le débat, pour s'intéresser à tous ces aspects.

Je vous signale que l'Académie des technologies et l'Académie d'agriculture mènent actuellement une réflexion dans ce domaine.

M. Jean-Christophe Pagès. Je souhaiterais rappeler à Monsieur Bertheau qu'il avait eu les fiches dans lesquelles était développée la question du *off target*. C'est faire insulte à ce comité que de prétendre qu'il a ignoré cet aspect. Nous avons précisé la question des « hors cible » afin d'explicitier la décision consistant à proposer que toutes les modifications ciblées soient considérées possiblement, moléculairement, comme des OGM, comme l'est la mutagénèse. Jamais il n'a été question d'occulter cette question des *off target*.

Tu as par ailleurs, Yves, discuté avec nous le 16 décembre et nous avons bien entendu l'ensemble des questions que tu avais posées.

CONCLUSION

Mme Catherine Procaccia, sénateur, vice-présidente de l'OPECST. Je voudrais simplement vous remercier, intervenants et participants dans la salle, d'avoir contribué à ce débat et soulevé autant de questionnements. C'est en effet ainsi que nous souhaitons travailler à l'OPECST, en associant à nos réflexions le maximum de monde.

Nous sommes aujourd'hui au tout début de l'étude que nous entendons mener. Cette audition publique en est la première étape et nous allons, pendant plusieurs mois encore, travailler sur le sujet. Nous aurons sans doute l'occasion, dans ce cadre, de revoir les uns et les autres, sur ces thèmes très variés, puisqu'il existe des différences notoires dans ce domaine entre le végétal et l'humain.

Je signale enfin que l'OPECST organise cette après-midi au Sénat une audition sur la question des maladies à transmission vectorielle, thématique évoquée ce matin par Monsieur Marois.

Comme vous le constatez, l'OPECST s'investit dans différentes réflexions, autour de problématiques toujours passionnantes.

Lorsque Jean-Yves Le Déaut m'a demandé de travailler avec lui sur le sujet de la modification du génome, j'ai tout d'abord, n'étant pas scientifique, manifesté quelques réticences. Je voudrais aujourd'hui le remercier vivement ; j'ignore si je serai à la hauteur de la tâche qui m'est confiée, mais trouve ce travail absolument passionnant.

B. AUDITION PUBLIQUE DU 27 OCTOBRE 2017 SUR « LES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES : QUELLES APPLICATIONS, QUEL DÉBAT ? »

OUVERTURE

M. Jean-Yves Le Déaut, député, président de l'OPECST. L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) organise ce matin sa deuxième audition publique dans le cadre de l'étude sur « *Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche* », sur une saisine initiale de la commission du développement durable de l'Assemblée nationale.

Mme Catherine Procaccia et moi-même avons été désignés comme rapporteurs de cette étude et nous y travaillons depuis plusieurs mois, d'abord par des auditions individuelles, puis par l'audition publique du 7 avril, dont l'enregistrement vidéo est disponible sur le site internet de l'OPECST, ensuite par plusieurs missions à l'étranger, selon une méthodologie ancienne de l'OPECST et qui fait sa spécificité.

Les biotechnologies ont connu un développement accéléré depuis les techniques dite de modification ciblée du génome, en particulier leur dernière génération, dénommée CRISPR-Cas9. Disant cela, je ne cède pas à la mode médiatique autour de cette technologie, la dernière expression en étant la prochaine série télévisée avec comme actrice vedette Jennifer Lopez, démontrant que la question parvient au grand public comme l'ont fait les tests ADN. Nous n'ignorons pas que le développement des biotechnologies est un continuum depuis : la découverte de la structure de l'ADN par James Watson et Francis Crick en 1953 ; la réalisation de la première molécule d'ADN recombinant par Paul Berg en 1972 ; la première plante transgénique (tabac) en Belgique en 1983 ; les premières thérapies géniques sur l'homme ; le séquençage de l'ADN en 2000 ; la biologie de synthèse ; et les générations successives de modification ciblée du génome (méganucléases, doigts de zinc, TALEN et en 2012 CRISPR-Cas9).

La recherche fondamentale est la clé de la recherche appliquée, elle-même porteuse de développements économiques souvent portés par des jeunes pousses (*start-up*) et de création d'emplois. La propriété intellectuelle des inventions est un enjeu économique considérable.

Les applications concernent des domaines multiples. On parle de biotechnologies « *rouges* » (médicales), « *vertes* » (agricoles) et « *blanches* » (environnementales et industrielles).

Le développement des biotechnologies s'accélère dans tous ces domaines. Il pose des questions environnementales et éthiques qu'il ne faut pas éluder. Il demande à s'interroger sur la sécurité et la sûreté de ceux qui développent ces

technologies. Il force à questionner les règles en vigueur, en France, en Europe, et au niveau international.

Je vous rappelle la méthode de nos débats. Trois séquences se succéderont, consacrées à la recherche et au débat public, aux applications en médecine humaine et aux applications agricoles. Lors de chaque séquence, les intervenants effectueront une présentation initiale de cinq minutes maximum. Le respect de ces temps de parole permettra, après chacune de ces trois séquences, la tenue d'un large débat.

Le travail que nous menons avec Catherine Procaccia depuis un an s'avère passionnant. Les débats attenants à cette question, lesquels sont nombreux, traversent tous les pays que nous avons visité (Allemagne, Royaume-Uni, Brésil, États-Unis, *etc.*).

N'hésitez pas, tout en restant courtois, à confronter vos idées, ce qui nous permettra d'entamer un débat à l'Assemblée nationale et au débat sur ces sujets complexes.

PREMIÈRE TABLE RONDE : LES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES : RECHERCHE ET DÉBAT PUBLIC

Mme Catherine Procaccia, sénateur, vice-présidente de l'OPECST. L'étude qui nous est commandée porte d'abord sur la recherche, et singulièrement de la recherche en France. D'un côté l'excellence de la recherche fondamentale française est unanimement reconnue. D'un autre côté la contestation des applications agricoles des biotechnologies, en France comme en Europe, entraîne une délocalisation des activités et de la recherche, dont nous mesurons progressivement l'ampleur.

La dernière génération technologique portée par CRISPR-Cas9 est une évolution porteuse de révolution, de par sa simplicité, sa rapidité et son faible coût. Nous avons constaté partout son développement exponentiel.

Sur toutes ces questions, le citoyen est en droit d'exiger une information complète, par une approche multidisciplinaire, par l'expression de la diversité des opinions, par l'échange apaisé d'arguments fondés sur la raison et non par des invectives. C'est cette forme de débat public que l'OPECST réalise.

Madame Christine Pourcel, vous êtes parmi les inventeurs du vaccin contre le virus de l'hépatite B produit par génie génétique. Puis vous avez étudié la diversité génétique de bactéries pathogènes et développé des outils de génotypage moléculaire à l'Université Paris-Sud. C'est cette thématique qui vous a amenée à être parmi les découvreurs du rôle du système CRISPR-Cas9 grâce à un travail publié en 2005, et à figurer, avec votre collègue Gilles Vergnaud, dans

la série d'articles publiée cet été par le journal *Le Monde* et intitulée « *La saga CRISPR* ».

Ainsi, votre intervention portera sur la recherche fondamentale et appliquée en biotechnologies. La France garde-t-elle toujours la main ?

Mme Christine Pourcel, chercheur à l'Institut de biotechnologie intégrative de la cellule (I2BC), université Paris Saclay. Je fais partie des premiers découvreurs du système CRISPR-Cas9. Je n'utilise toutefois pas la technologie dans mon laboratoire. Je vous dirai donc la manière dont nous avons fait cette découverte et ce qui est intéressant dans les recherches actuelles fondamentales, permettant d'apporter des nouveautés en biotechnologie.

En 2003, nous avons travaillé sur une série de bactéries pathogènes : des chromosomes de bactéries de la peste. En étudiant ces bactéries, issues d'un évènement épidémique, nous avons observé qu'elles étaient toutes identiques à l'exception d'une petite région d'un chromosome, dont la taille était différente. En analysant plus précisément cette séquence différente, nous avons constaté qu'il s'agissait d'une série de répétitions séparées par des fragments d'ADN, qui étaient tous différents les uns des autres, soit une structure CRISPR. Ces séquences étaient connues, mais on ne savait pas leur utilité ni la nature des séquences uniques. Nos observations ont permis de proposer une hypothèse : la bactérie stockait des morceaux de virus bactériophages après une première rencontre avec ces virus, comme un système immunitaire. Il s'agit en effet d'un système immunitaire adaptatif chez une bactérie. À chaque rencontre avec une séquence étrangère, la bactérie attrape un morceau du génome de ce virus et le stocke dans la structure CRISPR. Des gènes proches, les Cas (« *CRISPR associated* »), jouaient un rôle dans ces mécanismes immunitaires de défense.

Ces hypothèses ont été publiées en 2005, simultanément à deux autres études, dont une française. Une autre équipe française, deux ans après, a fait la démonstration expérimentale du rôle de ce système CRISPR-Cas.

Dès lors, un grand nombre d'études dans le monde entier ont étudié ce système nouveau et curieux, notamment pour décrire ces protéines Cas, parmi lesquelles les Cas9 sont des nucléases, soit des enzymes qui coupent l'ADN. Cette protéine, guidée par ces tronçons d'ARN, copie de l'ADN qui sont homologues au morceau de virus, pouvait se poser à l'endroit précis homologue. Lorsque le virus revient dans la bactérie, il est donc possible de guider cette nucléase pour couper l'ADN. Il s'agit de la première mise en évidence de cette activité enzymatique.

Toutes ces recherches, impliquant de nombreuses équipes, ont mené en 2012 à la description du système CRISPR-Cas9. Trois équipes ont proposé d'utiliser cette protéine naturelle bactérienne pour cibler très précisément une région et la couper. Voilà le début de l'aventure du système CRISPR-Cas9. Depuis, de multiples équipes ont commencé à utiliser cette technologie pour modifier l'ADN. Après une coupure de l'ADN, il se répare en effectuant une

mutation. Un nouvel ADN peut être proposé pour remplacer la partie retirée, pour modifier ou guérir un génome.

Ces travaux récents ont produit de grands résultats sur tous les systèmes possibles (cellules animales ou végétales), avec des conséquences importantes. Cette technique, indispensable en recherche, est utilisée par tous les chercheurs s'intéressant aux organismes vivants.

Un évènement nouveau intervient pour l'amélioration des espèces : la possibilité de modifier l'ADN et d'intervenir dans l'évolution des êtres vivants. Jusqu'où peut-on aller dans la modification des êtres vivants et avec quelles conséquences ? Les micro-organismes ont toujours été la source de fonctions biologiques, et ils le resteront au regard de la quantité phénoménale de fonctions biologiques à découvrir dans les microbes, lesquels sont des êtres qui s'adaptent à n'importe quel environnement. Il y aura d'autres protéines découvertes dont les fonctions pourront être utiles en biotechnologie.

Mme Catherine Procaccia. Monsieur David Bikard est ingénieur de formation. En 2014, il a participé à la création de l'entreprise Eligo Bioscience, dans le but de mettre l'ingénierie génétique au service de la médecine. Vous travaillez maintenant à concevoir un nouveau système CRISPR qui permettrait de créer des « *antibiotiques intelligents* », comme nous l'a dit M. Rodolphe Barrangou, un des inventeurs français de CRISPR.

Votre présentation concernera donc également la recherche fondamentale et appliquée en biotechnologies.

M. David Bikard, responsable de laboratoire à l'Institut Pasteur. Cette bonne introduction de ces problématiques de biotechnologies permet de remettre la question dans le contexte plus général de l'histoire des biotechnologies et de souligner l'importance de la recherche fondamentale. CRISPR en est, en effet, le parfait exemple. Les études fondamentales sur l'organisation du génome bactérien et la découverte de nouvelles séquences ont véritablement mené à une technologie complètement nouvelle, qui n'aurait pu émerger *via* de la recherche financée vers des applications.

En outre, les CRISPR-Cas9 sont en grande partie d'origine française. Néanmoins, les technologies de cette découverte, en grande partie française, ont été développées ailleurs, ce qui interroge notre capacité à prendre des découvertes et à les amener vers des applications et ce, aussi rapidement que d'autres.

Je dirige le laboratoire de biologie de synthèse à l'Institut Pasteur. J'ai travaillé sur les CRISPR aux États-Unis avant de rentrer en France pour créer ce laboratoire. Nous travaillons sur la description de la biologie de ces systèmes ainsi que sur leur utilisation biotechnologique, en particulier comme des antibiotiques intelligents, qui seraient capables d'éliminer spécifiquement des bactéries virulentes résistantes aux antibiotiques sans toucher au reste du microbiome.

Cette technique n'est pas nouvelle, mais sa rapidité et sa facilité d'utilisation ainsi que son fameux coût la rende intéressante. Si CRISPR-Cas9 concentre l'attention car il a été le premier, de nombreux systèmes CRISPR différents existent et ont des applications technologiques. Il s'agit d'une ressource pour des applications technologiques, qui s'avère formidable.

Parmi les questions soulevées par ces systèmes, la plus débattue concerne les applications de modifications génétiques, notamment appliquées à l'agriculture mais également à l'Homme. Pourrait-on modifier, chez l'homme, les cellules germinales ou somatiques ? Une modification des cellules somatiques pour guérir une maladie génétique ne pose *a priori* problème à personne. Les interrogations portent surtout sur la modification des cellules germinales, qui forment les gamètes essentiels à la reproduction de l'espèce. Cette modification se propagera au fur et à mesure des générations. Ces outils ont permis d'acquérir le pouvoir d'influencer notre propre évolution de manière rationnelle et directe. De véritables questions éthiques se posent, ce qui ne signifie pas que cette méthode ne doit pas être utilisée.

Sur les capacités de ces systèmes CRISPR-Cas9, ces techniques de *gene drive*, souvent traduit « *forçage génétique* ». Le but est d'utiliser ces systèmes pour forcer l'hérédité d'un trait particulier au travers des générations. En théorie, un seul organisme portant ce *gene drive* peut être relâché et faire en sorte que ce trait génétique de l'individu se propage à toute la population de l'organisme.

Pourquoi les chercheurs s'y intéressent ? La première application est de faire en sorte que les moustiques ne soient plus capables de transmettre des maladies telles que Zika ou Ebola.

Cette technologie, dont les chances de succès sont grandes, effraie car la réaction en chaîne génétique ne peut être contrôlée. Ces conséquences doivent toutefois être mises à la lumière des méthodes actuellement utilisées, à savoir l'épandage massif de produits chimiques dans l'environnement pour éliminer les moustiques, ce qui est loin d'être une solution.

Voilà les deux points où la technologie CRISPR pose des questions éthiques. Il est important de rappeler que son impact premier concerne la recherche, actuellement leur unique application pour la découverte de nouveaux traitements. En agriculture, leur utilisation se profile, en médecine elle se développe.

Mme Catherine Procaccia. Merci. Vous avez évoqué des questions déjà en partie soulevées lors de la première audition ainsi que lors des auditions des chercheurs à l'étranger. Le même avis a été émis sur les cellules germinales, dont la modification est pour l'heure interdite par la Convention d'Oviedo, y compris dans les pays non-signataires qui la respectent.

Monsieur Monsan, vous êtes professeur et ingénieur en génie biochimique et alimentaire. Depuis 1984, vous vous êtes impliqué dans différentes créations de plusieurs entreprises. Vous êtes l'un des membres fondateurs de l'Académie des Technologies.

Votre présentation portera sur les biotechnologies industrielles environnementales, appelées biotechnologies « *blanches* ».

M. Pierre Monsan, président de la Fédération française des biotechnologies (FFBiotech), directeur fondateur de Toulouse White Biotechnology (TWB). Toulouse White Biotechnology constitue un hommage à Jean Tirole, qui a créé la Toulouse School of Economics (TSE) avant qu'il ne soit Prix Nobel.

Je parlerai de démonstrateur préindustriel, soit une structure créée grâce au Programme d'investissements d'avenir (PIA) I pour accélérer ce transfert des résultats de la recherche fondamentale vers des applications industrielles. Nous avons des difficultés en France à mettre en place de la recherche technologique alors qu'elle est essentielle. En effet, les résultats de recherches peuvent donner lieu à des publications, voire des brevets, mais leur valeur demeure très limitée. Pour donner de la valeur côté public, la recherche technologique doit transformer ces résultats fondamentaux en produits ou en procédés.

Nous essayons de faire dans ce démonstrateur, financé à hauteur de 20 millions d'euros par le PIA 1, sous l'égide de trois tutelles : l'INRA, l'INSA et le CNRS. Pour assurer le transfert, un récepteur est nécessaire. Ce dernier est un consortium qui regroupe trente entreprises, comprenant de grands groupes tels que Total, Michelin ou L'Oréal, ainsi que de petites structures telle que PILI, entreprise composée de trois personnes. Parmi cette grande diversité, figurent de nombreux Français, mais également des Chinois, des Américains, des Belges et des Suisses. L'autre originalité de ce consortium est de faire participer quatre financiers, puisque la création de *start-ups* nécessite des entités prêtes à investir, ainsi que des pôles de compétitivité et des philosophes et des sociologues, qui ont été volontairement associés à la réflexion dès le départ. Nous sommes, entre autres, dans le domaine de la modification du vivant, nécessitant d'accepter cet œil extérieur du philosophe. Ce dernier tient une fois par mois un café éthique au milieu des chercheurs, des techniciens et des personnels administratifs, pour les sensibiliser à cette problématique.

Le secret de TWB est un accord de consortium qui simplifie les négociations. Parvenir à conclure un contrat avec un organisme public en moins de six mois est aujourd'hui un exploit. Cet accord, ficelant la partie juridique, permet en quelques semaines d'aboutir à un accord.

Différents types de contrats sont financés. Le *pipeline* est en place pour l'innovation *via* des concours de l'innovation, des fonds d'amorçage, *etc.* Au niveau de la recherche scientifique, notamment en raison d'une forte pression

d'évaluation, la créativité s'avère amoindrie. L'objectif est de susciter cette créativité scientifique en prenant l'argent des partenaires industriels, lesquels s'acquittent d'un droit d'accès pour trois ans, pour le réinvestir dans des projets compétitifs et fondamentaux, susceptibles de générer des fractures. Par exemple, un projet, financé pour l'équipe de Denis Pompon, chercheur au CNRS, a contribué à développer des levures de boulanger pour produire de l'hydrocortisone, représentant vingt-trois étapes de synthèse chimique. Denis Pompon a proposé de transformer cette levure de boulanger en micro-algue, soit remplacer le sucre traditionnel par du CO₂. Ce projet, financé pendant un an, a abouti à un brevet. Nous avons investi une seconde année, ayant abouti à un deuxième brevet. Des objectifs précis lui ont été assignés, conditionnant la levée de fonds. Après six mois supplémentaires de financement, permettant l'obtention d'un troisième brevet, Sofinnova a accepté, en novembre 2015, de financer l'entreprise Enobraq. Cette société, hébergée au sein des locaux de TWB afin qu'elle profite des équipements sophistiqués, emploie aujourd'hui vingt personnes.

Nos chers collègues britanniques en sont à leur troisième feuille de route sur la *synthetic biology*, dans laquelle 350 millions de livres sterling ont été investis. En France, nous attendons toujours la première feuille de route. Aussi, j'espère que le PIA III, le Commissariat général à l'investissement financera la recherche fondamentale et créative pour soutenir ces résultats innovants et ces fractures que l'on essaiera de transformer en produits et en procédés.

Mme Catherine Procaccia. Je passe la parole à nos deux intervenants étrangers. Tout d'abord, David Winickoff a publié de nombreux articles et publications sur les enjeux de la science dans la société actuelle. Depuis 2015, il participe au groupe de travail de l'OCDE sur les biotechnologies, nanotechnologies et technologies convergentes (BNCT) sur la modification ciblée du génome.

Vous avez également suivi de près les récents travaux de l'Académie des sciences américaine sur le *gene drive*.

Ainsi vous nous parlez aujourd'hui ces travaux. Comment aborde-t-on ces nouvelles biotechnologies dans un contexte international ?

M. David Winickoff, professeur associé de bioéthique à l'université de Californie Berkeley, analyste à l'OCDE en nanotechnologies, biotechnologies et technologies convergentes. Je suis analyse principal à l'OCDE et je conduis le groupe de travail sur les biotechnologies, nanotechnologies et technologies convergentes (BNCT). Je suis également maître de conférences en bioéthique et société à Berkeley.

Le BNCT formule des avis sur les questions stratégiques que suscitent les technologies émergentes ainsi que la recherche, le développement et l'innovation dans ces domaines. Je vous remercie de m'avoir invité à m'exprimer devant vous ce matin.

La modification ciblée du génome pose d'importantes questions de fond relatives à notre environnement, notre santé et à notre économie. Le BNCT a tenu les 29 et 30 septembre un atelier intitulé « *L'édition du génome dans un contexte international : problématique scientifique, économique et sociale intersectorielle* », organisée à Ottawa (Canada) en présence de quatre-vingts dix experts et de responsables environnementaux. Cet atelier a permis d'examiner le principe de la modification ciblée du génome en différents domaines d'application, notamment la médecine, l'agriculture et l'aquaculture. Les participants se sont globalement accordés pour dire que ces techniques constituent un progrès majeur qui pourrait nous apporter des bénéfices considérables, dans la santé humaine, l'économie et le développement durable. Elles nous imposent, au niveau national et international, de relever des défis tout aussi considérables en matière d'éthique, de gouvernance et d'innovation. L'un de nos objectifs explicites était de rassembler les applications agricoles, aquacoles et environnementales au sein d'un même champ de réflexion pour analyser les difficultés propres à chaque application et les problèmes généraux que pose la modification ciblée du génome.

Je reviendrai ici sur quelques pistes mises en lumière au cours de l'atelier : analyse des risques, expertise, concertation publique, propriété intellectuelle et gouvernance.

Analyse des risques

L'un des principaux sujets abordés était l'incertitude associée à l'analyse des risques. L'incertitude complique la prise de décision réglementaire concernant la santé humaine, l'agriculture et l'environnement. Par exemple, dans le cadre du forçage génétique (« *gene drive* »), appliqué au contrôle des populations d'insectes, les effets de la libération forment un ensemble complexe de variables écologiques et sociales. Comment mesurer les risques et les avantages à la lumière de ces contingences ? Comment estimer la valeur des éléments des écosystèmes ? De plus, le taux d'occurrence des effets possibles est à l'étude mais demeure incertain. D'où une interrogation fondamentale sur la manière dont les sociétés choisiront d'encadrer l'usage des déconstructions génétiques, lequel dépendra non seulement d'une bonne technique d'analyse des risques mais aussi de ce qu'elles auront choisi d'entendre par « risque » ainsi que du seuil de tolérance de l'incertitude. Nous avons besoin d'une bonne science de l'évaluation, mais tous les problèmes ne sont pas d'ordre purement technique.

Expertise

Tout système de gouvernance des technologies émergentes doit s'appuyer sur un socle d'expertise crédible. Cette crédibilité doit se mériter. Dans toutes les sociétés, quelles qu'elles soient, les experts doivent pouvoir parler clairement des risques et des avantages ainsi que des incertitudes et contingences. Les promesses doivent être prudentes et raisonnables, faute de quoi la confiance s'érodera. En

promettant trop, on s'expose à des réactions défavorables quand les engagements ne sont pas tenus.

Consultation publique

Les décisions sont prises dans ce domaine dans un cadre de valeur particulier. Il est souhaitable de faire participer le public comme en sont convenus des nombreux groupes d'experts ayant récemment étudié ces applications, notamment l'Académie des sciences des États-Unis, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Comité de bioéthique au Royaume-Uni. Cependant, si le principe de cette participation est plus ou moins devenu la norme à l'échelle internationale, les modalités de ces mises en œuvre font beaucoup moins consensus. L'idée principale est que la concertation publique doit venir compléter l'expertise et interagir avec.

Propriété intellectuelle

Les technologies telle que CRISPR ont déjà donné lieu à une multitude de travaux de divers établissements de recherche, au dépôt de nombreux brevets et à l'activité de plusieurs start-ups. La modification ciblée du génome n'est pas seulement une innovation en soi. Elle promet une abondante cohorte d'innovations supplémentaires, dont les impacts sociaux et économiques seraient importants. Aussi, les universités et autres détenteurs de brevets, pourraient appliquer des stratagèmes de gestion de licence à même de largement diffuser cette technique.

Gouvernance internationale

S'agissant de la médecine humaine, l'atelier a conclu qu'il ne serait peut-être pas possible d'harmoniser les réglementations nationales compte tenu des différences historiques et sociétales autour des questions telles que la recherche sur l'environnement humain. La communauté internationale pourrait néanmoins coordonner ces efforts à certains égards, par exemple lorsqu'il s'agit de reconnaître la nécessité d'examiner les questions plus générales et d'agir en conséquence. En outre, il serait utile que les diverses initiatives des gouvernants émanant de la sphère publique, du secteur privé et des ONG échangent leurs informations.

Mme Catherine Procaccia. Merci, vous nous avez permis d'avoir une vision au-delà des frontières.

Nous profiterons désormais de la vision de l'Allemagne à travers l'intervention de Philipp Lengsfeld, lequel a la particularité d'être député allemand et scientifique. Vous êtes membre titulaire de la commission du Bundestag pour l'enseignement, la recherche et l'évaluation des choix technologiques, présidée par Mme Patricia Lips, que nous avons rencontrée à Berlin lors de notre récente audition. Vous avez par ailleurs un doctorat en physique du Centre Helmholtz de Berlin pour l'énergie et les matériaux. Nous avons rencontré les chercheurs de ce centre à Munich lors de notre mission.

Vous nous présentez aujourd'hui les particularités du débat public en Allemagne sur ces nouvelles biotechnologies, évoquée comme une nécessité par David Winickoff.

M. Philipp Lengsfeld, député (CDU-CSU) au Bundestag. Unfortunately, I cannot speak French so I am going to speak in English. I hope you will understand it. If you have problem, we will give time to some translation. Furthermore, I changed my talk a little bit so it is not enough to read the outlet. On my way to Paris, I added some elements.

Thank you for the invitation. It is great to be here. I am so happy to be here because y French counterparts already went to the Bundestag, for instance on the occasion of the celebration of the twenty-five years of the Office of Technology.

We are talking about new technology through innovation so we have to talk about risk benefits. The chairwoman already introduced myself: I am a conservative MP for the Bundestag and I have actually two heads in this debate. First of all, I am a member of the Committee for Research and Education, and one of the few MPs actively supporting innovation in the Bundestag. I am very proud to support our Minister to support new research in various fields. Secondly, and that is why I am invited, I am a rapporteur for my party for the Office of Technology Assessment. I have to look at those benefits and risks. That is the key point of my talk.

Looking at the German situation, we have experienced in various directions: excessively stating risks, excessively stating benefits and also some positive examples where we have a nice balance.

It is always a challenge. Looking at the new technologies, the promises and the potential benefits might look obvious. Better medicine for an ageing population and cheaper resistant plants for a growing world populations are the two very obvious true benefits. I could make myself an easy task and say that new technics are so very promising that we should support them no matter what. Nevertheless, the situation, especially in Germany, has also other sights. We have had the situation of excessively stating risks with new technology, in particular for the green biotechnologies, which are demonised in Germany. People are very much afraid of these new plants, people fight against research institutions. This has been a truly demonised topic. Furthermore, they have some interests here. Pressure groups are not only pressuring because it is good for mankind but they are also making a living out of it. Some parties, especially the green parties, my beloved opponents, virtually live on excessively stating risks. They confront to interests in agriculture, for example in traditional Bavaria. Listening to people talking about the risks requires having in mind their interests like any other lobbies or pressure groups.

The opposite also happened in Germany. For instance, surprisingly, social media and hazard technology has been excessively used in Germany without taking too much consideration of the considerable risk involved by these new technologies. We also have an example of nanotechnology, where a quite fair evaluation of risk and benefits was balanced.

My message is that it is a very delicate balance between benefits and risks. You have to admit that there is a challenge every time you have an innovation. I encourage you to be transparent. I think this audition is one very good example. Do not support those who have interests in the innovation. Do not fall for blackmail or for ideological intolerance. Be diligent from the start about the new invention that sounds simple but has fundamental consequences. I believe that introducing the green biotechnology called “genetically modified” in Germany was a disastrous mistake. They may be good products but benefits clearly do not pay the risks.

Mme Catherine Procaccia. Merci de votre intervention. Lors de notre mission à Berlin, nous avons auditionné des associations qui semblaient très effrayées par CRISPR-Cas9 ainsi que par les innovations et les nouvelles technologies.

Depuis une vingtaine d'années, Daniel Boy exerce des activités de recherche et d'enseignement dans trois domaines principaux : la sociologie électorale, l'analyse des mouvements écologistes en Europe et l'évolution des attitudes du public à l'égard du développement scientifique et technique. Vous avez contribué à l'organisation, en France, de plusieurs conférences de citoyens sur les OGM ou les nanotechnologies. Vous participez à un réseau de chercheurs européens centré sur l'analyse de l'impact des biotechnologies.

Aujourd'hui vous intervenez pour nous parler des nouvelles biotechnologies du point de vue des sciences humaines et sociales. Comment organiser le débat public sur ces questions sensibles ?

M. Daniel Boy, directeur de recherche à la Fondation nationale des sciences politiques (FNSP) et au Centre de recherches politiques de Sciences Po (CEVIPOF), enseignant à Sciences Po Paris. Je parlerai d'abord d'opinion et d'attitude. L'objet qui nous intéresse, CRESPR, n'a pas été sujet à une enquête d'opinion précise, m'incitant à me baser sur des éléments proches dans l'esprit du public. Un référentiel clair existe sur les plantes génétiquement modifiées, sur lesquelles les débats se sont concentrés et qui ont engendré les oppositions les plus fortes.

Des enquêtes réalisées dans l'ensemble de l'Europe par l'Eurobaromètre montrent que l'accord pour l'utilisation de la biotechnologie dans la production de nourriture afin de l'améliorer est passé de 44 % en 1996 à 23 % en 2010. Sur l'ensemble des pays de l'Union européenne (UE), la France se situe toujours dans le dernier quart du tableau. Aucune règle générale Nord/Sud n'émerge mais

certains pays se distinguent, notamment le Royaume-Uni régulièrement en haut du tableau. Dans les pays où les plantes génétiquement modifiées sont cultivées, un rapport, pas forcément systématique, existe avec le taux d'approbation, lequel s'avère généralement plus élevé dans ces pays.

Une question demeure : de quelle manière augmenter l'acceptabilité sociale ? Un premier raisonnement logique consiste à vouloir informer, avec l'idée de base que les opposants sont les ignorants. Ce « *deficit model* » induit que pallier ce déficit de connaissances permet de convaincre le public et d'amoindrir l'opposition. Néanmoins, le système s'avère plus complexe.

Par exemple, un sondage porte sur la nourriture génétiquement modifiée en fonction du degré d'informations. Seuls 45 % de désaccord sont recueillis pour les personnes n'ayant jamais entendu parler de ces technologies tandis que ce taux s'élève à 67 % lorsque les interrogés sont informés. Ce constat ne signifie pas qu'il ne faut pas informer ou discuter. Il semble toutefois nécessaire de sortir du schéma simpliste et mécanique consistant à se persuader qu'informer permet de convaincre et d'accroître l'acceptabilité sociale. Ces dynamiques ne sont plus vraies ; elles étaient fondées sur l'idée que les personnes dont le niveau d'études est plus élevé étaient moins méfiantes, ce qui n'est pas avéré dans certains cas. Sur des sujets où persiste le doute, cette population refuse d'accepter ces technologies et privilégie le principe de précaution.

Selon un baromètre 2010, d'autres exemples (clonage des cellules souches, *etc.*), en comparant les vingt-cinq pays de l'Union européenne, démontrent que, dans la plupart des cas, la réponse du public est « *jamais* » ou « *seulement dans des circonstances exceptionnelles* ». Une opposition plus grande semble induite par l'utilisation du terme « *génétique* » dans la question.

Parlons de prospective. Depuis une quinzaine d'années, l'idée de la nécessaire organisation de débats publics est prégnante. Plusieurs formes de débats sont possibles. Qu'est-ce qui pourrait se passer si des débats publics étaient organisés sur CRISPR-Cas9 ? Ce dernier n'est pas connu par le public dont le référentiel, attaché aux plantes génétiquement modifiées, est négatif. Explique au public qu'une méthode qu'il rejette sera réalisée plus facilement, plus rapidement et à moindre frais ne pourrait savoir le convaincre.

En outre, d'importants enjeux financiers et de brevets résident derrière CRISPR. Ce point est négatif pour l'opinion publique, notamment française. La « *crise de la science* » entre le public et la science est non seulement motivée par l'idée de risques mais également par l'idée que la science serait compromise par les aspects financiers.

Le débat public s'est beaucoup développé depuis une vingtaine d'années (CNDP, conférences de citoyens, *etc.*), ce qui, de mon point de vue, constitue un problème. Ne sommes-nous pas arrivés à une certaine limite ? À Bure, les opposants ont physiquement empêché la tenue du débat public local sur le

stockage des déchets nucléaires. La conférence citoyenne s'est ainsi tenue à huit clos, ce qui est inquiétant.

À cet égard, Notre-Dame-des-Landes a mis en exergue le concept de Zones à défendre (ZAD). Le D ne signifie pas « Débat », ni « Discussion » mais « Défendre ». Il semble que l'idée ne soit désormais plus de discuter mais d'empêcher. Alors que la conviction est que des projets inutiles et coûteux tentent d'être imposés au sein des ZAD, je me demande si une contagion est possible sur d'autres domaines avec une difficulté d'organiser les débats publics. Le relatif échec du débat sur les nanotechnologies tend à confirmer cette prospective négative.

DÉBAT

M. Jean-Yves Le Déaut, député, président de l'OPECST. Pour vous, est-ce une révolution plus rapide, moins chère et plus précise, dans la médecine, dans l'agriculture et dans les biotechnologies blanches ? Les applications sont-elles développées trop rapidement ? Les temps de la recherche et des applications se réduisent. En même temps, est reproché à la France d'assurer les recherches sans pouvoir développer les applications pour certaines technologies convergentes, notamment sur les NBIC. Les applications à l'Homme dans le domaine de la santé seront-elles, cette fois contrairement aux OGM, auront-elles un impact positif sur la généralisation de ces technologies ?

L'équilibre entre les bénéfiques et les risques ainsi que la gouvernance internationale constituent de véritables sujets. À cet égard, la gouvernance internationale existe déjà, via la Convention d'Oviedo qui n'est signée, attestant de la difficulté à se mettre d'accord au niveau international.

Mme Catherine Procaccia. L'innovation des antibiotiques ciblés pourrait-elle modifier l'approche du débat public ?

M. David Bikard. La perception du public sera complètement différente selon qu'il s'agisse d'agriculture et de santé humaine. Pour l'agriculture, le consommateur ne perçoit pas le bénéfice de consommer un OGM, qui ne sera ni forcément meilleur ou moins coûteux. La perception de bénéfices/risques s'avère biaisée. Le bénéfice est plus présent lorsqu'il s'agit de sauver un proche ou soigner des individus. L'acceptabilité passera vraisemblablement par des applications en santé. Des essais cliniques de thérapies géniques ont déjà été réalisés en Europe. Ainsi, certaines personnes elles-mêmes génétiquement modifiées ne veulent pas consommer d'OGM. Ce paradoxe est intéressant.

M. Alain Houpert, sénateur. Pour revenir sur la question du doute, si Félix Hoffmann avait inventé l'aspirine en 2016, elle ne pourrait pas être commercialisée car elle n'obtiendrait pas d'Autorisation de mise sur le marché (AMM).

M. Hervé Chneiweiss, membre du conseil scientifique de l'OPECST. Une intervention sur la partie médiatique semble manquer dans l'articulation du débat. Ne sommes-nous pas confrontés à un problème d'information en continu, induisant que le temps de la recherche demeure actuellement long ? Toute une pression médiatique porte sur les applications à venir, attestant d'une certaine idéologie de la promesse, nécessaire pour lever des fonds. Or, le questionnement sur l'utilité et son contexte démontre la complexité de la question. Du temps est nécessaire pour aborder cette complexité, alors que le temps médiatique impose de continuellement communiquer des éléments instantanément. Ce temps nous est-il encore laissé ?

M. Hervé Poher, sénateur. Signe de l'ambiance actuelle, chaque soir un film de science-fiction impliquant des mutations génétiques est diffusé sur une chaîne de la TNT (*X-man, etc.*), avec une ambiance violente et inquiétante.

Les enjeux financiers existent. En France, cet aspect de « grand capital » ne fonctionne pas, notamment lorsque les laboratoires médicaux, qui n'ont pas forcément bonne presse, sont impliqués.

La question fondamentale de la limite posée à la modification du vivant se pose. Jusque quand ? Un chercheur, un jour, ira envie d'aller plus loin que cet approfondissement soit autorisé ou non. Cette notion d'« apprenti sorcier » demeure en arrière-plan, malgré les formidables progrès que cette technologie permet. La peur de la dérive est forte. À cet égard, les conséquences de la modification de l'ADN du moustique pour améliorer notre environnement ne peuvent être présagées.

M. Pierre Monsan. Le ministère de la recherche a mis en place un Observatoire de la biologie de synthèse. Sa première réunion publique a été atomisée par l'idée que « débattre » signifiait « accepter ». Ces difficultés attestent de la nécessité d'intégrer des sciences sociales dans l'activité scientifique et dans les laboratoires afin de limiter cette peur des innovations scientifiques.

Mme Christine Pourcel. Les chercheurs sont mis en cause comme « apprentis sorciers ». Or les chercheurs ne semblent pas être en cause, mais une pression pour développer de nouvelles plantes et de nouveaux animaux pour l'agroalimentaire. Les chercheurs en laboratoire organisent des expériences avec des organismes modifiés, mais selon des règles précises et dans environnements sécurisés. La modification d'être vivants qui pourront se reproduire avec d'autres dans la nature induit une intervention sur l'évolution. Il faut réfléchir à l'importance de toucher à la génétique, dans le sens de « modifier le vivant », pour des raisons purement pratiques et de confort. Doit-on le faire ? N'est-il pas mieux de changer nos habitudes alimentaires ?

M. David Winickoff. Je rejoins les idées de Monsieur Boy. I think that part of what we need to grab with is the question of how we reason publicly about technology. One thing that was interesting about looking at the countries is that

certain countries actually move up in public acceptance over time. Denmark was one that I notice. My question is: what is happening in those countries? Denmark has a tradition of technology assessment, which is quite strong. It has public credibility. What are the reasons?

This type of hearing is a good example of the types of mechanisms of public reasoning. One has to design mechanisms to allow our conversation but not necessarily assume our results.

M. Pierre Cordelier, directeur de recherche Inserm, responsable d'équipe au sein du centre de recherches en cancérologie de Toulouse, président de la Société française de thérapie cellulaire et génique. Il existe déjà des humains traités par des thérapies géniques, mais ces traitements ne peuvent se transmettre à la descendance. La question mérite donc d'être approfondie sur la question germinale.

M. Jean-Yves Le Déaut. La vraie question est celle des avantages et des risques. Les débats sont tronqués. Lorsque des prix Nobel disent que les biotechnologies doivent être utilisées au niveau mondial, d'autres affirment qu'ils mentent mettant en exergue le nombre de kilos de production génétiquement modifiée nécessaire pour atteindre les taux de vitamines fournis par une plante non-modifiée. Ces aspects doivent être évalués, à l'instar de l'intérêt thérapeutique, l'économie sur les ressources possibles ou encore l'empreinte carbone. En l'absence de *technology assessments* avec des débats contradictoires, la question ne pourra être résolue, puisqu'elle continuera de reposer sur des affirmations médiatiques des uns contre les autres.

M. Daniel Boy. En 1837, Mary Shelley publie *Frankenstein*. Il s'agit d'une histoire ancienne. Ce courant passe nos sociétés depuis longtemps, avec notamment le référentiel du « savant fou ». Le public est influencé par l'univers fictionnel ainsi que par l'univers médiatique. Les médias ont fondamentalement changé. Les plus jeunes ne regardent pas la télévision, mais privilégient les réseaux sociaux. Ce qui se passe sur ces derniers est tout à fait différents de ce qui se passe dans les médias. Les premiers résultats d'une recherche Google sur « OGM » sont négatifs, ce qui n'est pour l'heure pas le cas de CRISPR. L'univers des médias doit être appréhendé de manière différente, puisque les médias traditionnels perdent de l'audience au profit des réseaux sociaux, lesquels doivent être intégrés à la réflexion.

M. Jean-Michel Race, ANSM. Deux dimensions interviennent dans la question bénéfices/risques : interconnexion de l'individuel et du collectif ainsi que la simultanéité ou non du bénéfice et du risque. Dans le domaine de la santé, l'opinion serait favorable à la création de nouvelles technologies pour de nouveaux « antibiotiques ». Une difficulté se pose néanmoins sur la généralisation des antibiotiques. En outre, un problème de vaccination se pose, notamment en France. Elle n'est pas perçue comme un risque individuel mais le bénéfice est collectif.

Par ailleurs, la proposition d'un médicament engendrant des risques mais permet des bénéfices actuels peut être accepté. Dès lors que ces interconnexions temporelles et collectives/individuelles sont plus bouleversées, des difficultés apparaissent.

Mme Catherine Procaccia. Lundi, un colloque était organisé sur la vaccination et les journalistes.

M. Philipp Lengsfeld. I want to add one more element on the negative references that M.BOY was mentioning. It is a very important and dangerous point. We have to avoid having too many negative references. We should not allow demonization of science field. It is a fundamental issue. I strongly advise against demonising any field. If some field needs to be demonised, there should be very good reasons, because it is creating a spiral of negative references where in the end everybody loses and where innovation is impossible. It is always easier to destroy something than to create it.

Of course, we have to talk about limits and risks. Setting limits is not similar to demonization. I would suggest talking about limits but not destroying or demonising items.

DEUXIÈME TABLE RONDE : APPLICATIONS DES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES EN MÉDECINE HUMAINE : POTENTIALITÉS ET QUESTIONS ÉTHIQUES

Mme Catherine Procaccia. Lors de nos déplacements, en particulier aux États-Unis mais également au Royaume-Uni, nous avons constaté un développement foisonnant des recherches en médecine humaine. Pour certains, CRISPR n'est qu'en phase de recherches fondamentales. Or des essais sur l'homme seront lancés aux États-Unis dès l'an prochain sur certaines maladies génétiques très ciblées.

Les très nombreuses maladies à cause génétique sont les cibles potentielles des thérapies de modification ciblée du génome. Certes aucune application clinique n'est actuellement autorisée avec CRISPR-Cas9, mais plusieurs sont déjà réalisées avec la technologie des doigts de zinc ou avec TALEN. Le développement est rapide. La modélisation de maladies humaines sur des animaux est très avancée. Les effets hors cible constatés sur les premiers essais se raréfient. Les travaux portent par exemple sur la myopathie de Duchenne, la bêta-thalassémie, les rétinites, voire le diabète, les maladies du cerveau, la maladie d'Alzheimer... Plusieurs études concernent une meilleure compréhension des mécanismes des premières heures de la procréation, avec à la clé une action possible contre les causes d'infertilité. Les essais menés pour lutter contre le virus du sida, bien que jusqu'à présent infructueux, restent prometteurs.

La lutte contre les maladies mortelles à cause vectorielle comme le paludisme, la dengue, le chikungunya ou Zika pourra s'intensifier avec la modification des moustiques concernés.

La modification du génome humain pose des questions éthiques évidentes. Il faut distinguer la modification des cellules somatiques chez un adulte, et la modification des cellules germinales, qui est héréditaire. Cette dernière fait l'objet d'un consensus quasi-général au niveau mondial, avec des formes très différentes selon les zones géographiques et les pays, pour interdire la modification de la lignée germinale humaine.

Il faut également distinguer l'amélioration – ou « l'augmentation » – de l'homme, qui rappelle l'eugénisme de triste mémoire. Des lignes rouges ne doivent pas être franchies. Où les tracer ?

Mme Catherine Procaccia. Nous connaissons bien les activités de l'Agence de la biomédecine (ABM) en matière de prélèvement et de greffe d'organes. Mais nous connaissons moins ses activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation, ses activités de diagnostic prénatal, préimplantatoire et génétique et ses activités de recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines et l'embryon humain.

Monsieur Karim Laouabdia-Sellami, vous êtes docteur en médecine et vous représentez l'ABM. Vous intervenez aujourd'hui pour parler de l'autorisation par l'ABM des recherches géniques faisant intervenir gamètes et embryons, ainsi que pour la procréation médicalement assistée (PMA). Peut-on comparer ces nouvelles techniques avec le Diagnostic préimplantatoire (DPI) ?

M. Karim Laouabdia-Sellami, directeur général adjoint chargé de la politique médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine. L'Agence de la biomédecine est un établissement public administratif créé en 2004 par les lois de bioéthique. Ses champs de compétence couvrent les domaines de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaine. L'agence est dotée d'instances : le Conseil médical et scientifique, le Conseil d'administration ainsi que d'un Conseil d'orientation, qui veille à la qualité d'expertise en prenant en compte les questions éthiques susceptibles d'être soulevées par les questions scientifiques. Elle rend un avis sur les questions intéressant la recherche scientifique. Elle est obligatoirement consultée sur les autorisations délivrées par l'agence, et particulièrement dans les recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines.

La thérapie génique utilise des gènes et l'information qu'ils portent pour traiter une maladie ou modifier un comportement. La thérapie somatique introduit des gènes dans des cellules somatiques pour traiter un défaut dans les cellules touchées. Les débats portent en particulier sur la sûreté et la capacité des techniques. Les thérapies germinales ou sexuelles s'appliquent à l'embryon au stade de quelques cellules, avec une transmission. Le débat porte sur l'intégralité

du génome, les risques d'utilisation à des fins non-thérapeutiques ainsi que le génisme.

L'encadrement de la recherche en génétique

S'agissant de la recherche fondamentale sur les cellules souches, somatiques et germinales, une déclaration auprès du ministère de la recherche avec l'avis du Comité de protection des personnes est nécessaire. Sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines, l'autorisation est octroyée par l'ABM.

S'agissant de la recherche clinique, sur les cellules somatiques, l'autorisation de recherche médicale est demandée à l'ANSM, avec un avis de l'ABM. La recherche en génétique est interdite par la loi sur les embryons et les cellules germinales. En vertu du Code civil, aucune transformation ne peut être apportée au caractère génétique dans le but de modifier la descendance de la personne.

La réglementation actuelle interdit toute intervention dans le but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante décédée, la conception *in vitro* d'embryon ou la constitution par clonage d'embryon humain à des fins de recherche, la création d'embryons transgéniques ou chimériques.

Un embryon ne peut être conçu par clonage ni utilisé à des fins commerciales ou industrielles. Est également interdite toute constitution par clonage d'un embryon humain à des fins thérapeutiques.

La recherche sur les embryons et les cellules souches embryonnaires humaines

La loi a évolué dans ce domaine. Les lois de 2004 et 2011 interdisaient avec dérogation. La loi d'août 2013 prévoit des autorisations encadrées par l'ABM. Les autorisations de recherche sont délivrées par l'agence selon quatre critères : pertinence scientifique, finalité médicale, l'absence d'alternative et le respect des principes éthiques relatifs à la recherche sur les embryons et les cellules souches embryonnaires.

Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent en aucun cas être transférés à des fins de gestation. De quel embryon parle-t-on ? Il s'agit d'embryons surnuméraires issus de fécondation *in vitro*, d'embryons transférables sans anomalie ainsi que sans projet parental, des embryons issus de fécondations *in vitro* qui ne sont pas transférables du fait d'anomalie morphologique, des embryons issus de fécondations *in vitro* avec découverte d'anomalies chromosomiques au cours d'un DPI. Le consentement des parents est nécessaire.

Les circuits d'autorisation sont simples : dépôt de la demande d'autorisation avec trois fenêtres par an, examen par un collège d'experts scientifiques, examen par le Conseil d'orientation de l'ABM, décision de la directrice générale de l'agence qui peut autoriser la recherche, renouvelable dans les mêmes conditions.

S'agissant du suivi et du contrôle de l'autorisation de recherche, le responsable de la recherche adresse sa déclaration en début d'activité, un rapport annuel d'activités, un rapport final sur le protocole à la direction générale de l'agence. Deux registres sont instaurés afin d'assurer la traçabilité des embryons et des cellules souches : un registre tenu par les établissements et organismes autorisés à effectuer les recherches ainsi qu'un registre national des embryons et des cellules souches humaines.

Concernant le CRISPR-Cas9, trois demandes d'autorisations ont été déposées à l'agence entre 2015 et 2016. Elles sont conformes aux dispositions prévues par la loi et aux protocoles autorisés.

À ce jour, aucun protocole n'a été déposé pour CRISPR-Cas9 sur la recherche d'embryon.

Mme Catherine Procaccia. Les deux missions centrales de l'ANSM sont d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché. L'ANSM autorise les essais cliniques pour les différentes catégories de produits de santé.

Monsieur Race, vous nous parlerez des autorisations par l'ANSM des traitements médicaux de thérapies géniques et des recherches pour la Procréation médicalement assistée (PMA).

M. Jean-Michel Race, directeur à l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), chargé d'une direction produits. Cette présentation a été élaborée en collaboration avec ma collègue Caroline Semaille, en charge des autorisations des thérapies géniques.

L'ANSM a deux objectifs. Le but est de s'assurer qu'ils ne soient pas des oxymores : assurer un accès le plus rapide et précoce possible à l'innovation tout en assurant le meilleur niveau de sécurité des patients. Notre tâche est parfois difficile puisqu'elle consiste à comprendre les enthousiasmes, lesquels ne doivent pas masquer les risques potentiels pour les patients pouvant être traités. À l'inverse, assurer une sécurité maximum pour les patients ne doit pas nous faire devenir aveugles aux nouvelles thérapies. Les jugements de l'Agence reposent sur l'analyse des équilibres bénéfiques/risques. L'un ne doit pas être privilégié sur l'autre pour la prise de décision.

Nous sommes présents ce matin car l'ANSM se situe en aval des recherches les plus pointues via les décisions qui lui incombent relatives à l'application directe sur des compatriotes, malades ou non. Les essais cliniques peuvent en effet également être réalisés sur la base du volontariat.

Nous avons en charge d'autoriser l'utilisation thérapeutique de produits de santé, de techniques thérapeutiques et du diagnostic. À ce titre, les thérapies géniques font l'objet d'un examen et d'une autorisation par l'ANSM avant toute application.

Le décret de mars 2016 octroie également à l'ANSM une nouvelle mission : l'autorisation de toute recherche biomédicale menée dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation. Un parallèle peut être fait entre ces deux activités. D'une part, toute demande d'autorisation sera examinée. Cet examen couvre des domaines variés. L'aspect clinique, primordial pour analyser le bénéfice, est complété par d'autres prismes : qualité pharmaceutique, qualité biologique, problématiques de sécurité virale. L'ensemble de ces points est examiné dans la question des autorisations des thérapies géniques que de l'autorisation des essais cliniques en général.

Nous agissons et nous prenons des décisions dans un cadre législatif et réglementaire très précis. D'autre part, le législateur a posé des conditions d'examen relativement voisines entre ces deux activités. Dans les deux cas, la durée pour se prononcer est plus importante (quatre-vingts dix jours) que celle octroyée d'ordinaire pour l'examen d'un essai clinique (soixante jours), et peut être prorogé en cas de nécessité.

En outre, nous avons l'obligation d'une transversalité de compétences et de prendre l'avis d'autres agences avant de nous prononcer. Sur les autorisations de traitement et de thérapies géniques, l'avis du Haut conseil de biotechnologies doit être demandé et obtenu. En matière d'essais cliniques ayant trait à la procréation médicalement assistée, l'avis est demandé à l'ABM. Cette collaboration, qui intervient dès le dépôt des demandes de dossier, permet l'élaboration d'une autorisation acceptant la demande ou posant des questions aux promoteurs des thérapies et des essais de façon à clarifier les questions de bénéfices et de risques.

Il est très important de comprendre cette collaboration et cette transversalité dans nos actions.

Mme Catherine Procaccia. Monsieur Chneiweiss, vous êtes docteur en médecine et docteur en science, directeur de recherche au CNRS, neurobiologiste et neurologue. Vous participez activement aux travaux de l'OPECST en tant que membre de son conseil scientifique. Vous êtes très impliqué dans la réflexion éthique que soulèvent les progrès de la recherche biomédicale.

Vous nous parlerez des enjeux éthiques des nouvelles biotechnologies appliquées à l'homme, notamment celle de modification ciblée du génome et de CRISPR-Cas9.

M. Hervé Chneiweiss, président du Comité d'éthique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), membre du Conseil scientifique de l'OPECST. Je ne saurais aborder en cinq minutes les questions éthiques induites par un sujet si vaste. Le comité éthique de l'INSERM a publié dès décembre 2015 une première note sur les questions éthiques posées à la recherche médicale par les nouvelles technologies d'édition du génome. Cette note a été implémentée dès février-mars 2016. Elle est disponible, également en anglais, sur le site du Comité d'éthique de l'INSERM. De fortes convergences sont observées avec les conclusions du groupe d'experts d'Ottawa, attestant d'une prise de conscience précoce. Le travail sur cette question éthique posée par l'intervention sur le génome a été initié dès le printemps 2015 dans le contexte d'une réunion internationale des directeurs d'organismes de recherches en juin 2015.

Après avoir souligné la problématique éthique posée au niveau de la transmission éthique possible des modifications génomes, chez l'homme, les animaux ou les plantes, la question fondamentale est de ne pas se contenter d'un constat local. Nous avons donc pris l'initiative d'une réunion européenne le 16 mars afin de constater que plusieurs académies, notamment Leopoldina en Allemagne, avaient déjà, elles-aussi, initié des réflexions et publié des rapports, bien avant celui du Nuffield Council qui, bien que le plus connu, s'avère l'un des plus tardifs.

Dès mars, nous avons constaté l'absence d'une structure de gouvernance. Il manque à la biologie une structure de type GIEC, qui permettrait une réflexion internationale dans le domaine des sciences du vivant. Ces interventions de modifications génétiques ne sont permises que grâce aux progrès du séquençage génétique et des algorithmes des *big data*, soit d'une convergence d'un grand nombre de technologies autour du vivant qui, certes permettent, mais interrogent également. Les effets hors cible, notamment non-désirée, ont été mentionnés, à l'instar du forçage de gènes de stabilité de la construction tout au long des générations.

Une expertise scientifique rigoureuse doit évaluer la réalité des risques en fonction de la technologie utilisée. Dans quel contexte utilise-t-on quelle technologie ? Cette expertise doit être multidisciplinaire et rendre des rapports pouvant par la suite être utilisés par des structures de gouvernance. La réunion du mois de mars a fait émerger un consensus sur la nécessité de créer un groupe européen d'experts sur ces questions.

Cette réflexion s'est prolongée par une première réunion spécifique sur les questions du paludisme et sur la possible application du *gene drive* sur les moustiques.

Je retirerais de la réunion de Vienne du 7 septembre, à laquelle des experts européens mais également africains ont pris part, deux éléments.

Premièrement, le groupe d'Austin Smith à Londres sur la question du *gene drive*, pionniers de cette technologie, a laissé entendre que cette dernière ne sera pas mûre avant cinq à dix ans.

Deuxièmement, les personnes de terrain ont souligné que, depuis les initiatives du Millénaire (2000), l'incidence du paludisme est passée de plus de 900 millions de cas annuels à 350 millions de cas par an, soit une réduction de deux tiers. Le nombre de cas évalué par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a diminué d'un million à environ 438 000. Ces progrès ont été obtenus en quinze ans par de multiples moyens (moustiquaires, formation des populations, lutte contre les eaux stagnantes). Les chercheurs africains ont appelé à ne pas délaissier la recherche sur d'autres méthodes contre le paludisme, telle que la vaccination, en focalisant toute l'attention et les crédits sur ces nouvelles technologies. Le message était de garder l'esprit ouvert, explorer de multiples potentialités et ne pas céder à une idée unique.

La prochaine réunion du groupe international se déroulera le 1^{er} novembre à Buenos Aires et portera sur les applications à l'homme des techniques du génome. Nos collègues latino-américains y ont été conviés. Un nouveau rendez-vous sera fixé fin février en Inde, en liaison avec le Conseil médicale de la recherche indien, probablement à Bangalore pour aborder ces questions.

Au-delà de réunions prestigieuses comme celle de Washington, la réalité d'engagement international des acteurs induit d'aller où se trouvent les experts. Nous espérons pouvoir également organiser un colloque en Afrique.

Mme Catherine Procaccia. Monsieur Cordelier est chercheur et responsable de l'équipe travaillant sur « *épigénétique et recherche transrationnelle dans les pathologies pancréatiques* ».

Aujourd'hui vous exposerez la tribune que vous avez co-signée, dans le journal *Le Monde*, sur « *L'ingénierie du génome* », notamment l'importance pour vous d'une clarification du cadre règlementaire pour réaliser ces recherches.

M. Pierre Cordelier, directeur de recherche INSERM, responsable d'équipe au sein du Centre de recherches en cancérologie de Toulouse, président de la Société française de thérapie cellulaire et génique (SFTCG). Créée au début des années 2000, la SFTCG est une organisation à but non-lucratif qui représente les intérêts les intérêts de la communauté scientifique concernée par le développement des nouvelles thérapies géniques et cellulaires. Sa création a été impulsée par les avancées majeures produites dans ce domaine, notamment par les équipes françaises. Elle compte désormais cent cinquante membres et a pour mission de promouvoir les progrès thérapeutiques dans le domaine des biothérapies pour tout type de maladies, qu'elles soient génétiques ou acquises.

L'édition du génome est une approche innovante développée les scientifiques. En tant que société savante, notre mission est également de sensibiliser le public aux nouvelles technologies en servant d'intermédiaire pour informer les responsables. Avec la Société française de génétique humaine, nous avons très vite décidé de mener ensemble des réunions scientifiques, notamment au printemps 2015.

Nous avons débattu des conséquences éthiques de l'utilisation des thérapies géniques, mais aussi des cellules souches à un niveau médical. Un premier travail a été de définir au niveau sémantique ce que recouvrait l'édition génétique, laquelle a été définie comme « *l'ingénierie ciblée du génome* ». Cette réflexion a été reprise au niveau européen, notamment *via* les tables rondes organisées par la Société européenne de thérapie génique.

Nous nous sommes réunis à l'automne 2015 à Toulouse et avons décidé de travailler sur un texte visant à clarifier le cadre réglementaire qui entoure l'édition ciblée du génome. Une première proposition, d'ordre sémantique, a déjà été mentionnée.

Pour nous, la technologie actuelle n'est pas mieux dans son efficacité et dans sa sécurité. Il semble prématuré de les appliquer en toute sécurité à la modification de l'embryon humain. Le débat et le dialogue doivent être maintenus car des avancées majeures peuvent rapidement se produire dans ce domaine.

Nous sommes toutefois favorables à la recherche utilisant de l'ingénierie ciblée du génome de l'embryon humain. Ces recherches, précurseurs, doivent être menées dans un cadre strict, nécessitant des modifications législatives.

Il est aussi important d'entamer une réflexion sur les vraies applications médicales qui pourraient être concernées par ce type de modifications, en concertation avec les acteurs impliqués dans les sciences humaines et sociales. Nous savons comment éviter la transmission de maladies graves. Je souhaite souligner la qualité d'exception de l'application de cette technologie puisque l'ingénierie ciblée du génome, si elle est un jour assez mûre pour être appliquée en médecine, ne concernera qu'une fraction de patients atteints de maladies rares.

Il nous a paru nécessaire d'exiger un moratoire sur l'usage clinique, qui est interdit par la loi.

Nos propositions visent à promouvoir une recherche responsable sur l'ingénierie ciblée du génome à des fins de recherche, à continuer les expérimentations et les investigations sur les cellules germinales de façon contrôlée pour mieux comprendre les phénomènes physiopathologiques et ce, afin d'anticiper les conséquences sociales de ces développements dans l'objectif d'une protection individuelle et collective.

Un débat citoyen doit reprendre les grandes composantes de la question, notamment au niveau mondial et global.

Mme Catherine Procaccia. Nous allons désormais donner la parole, non pas à des scientifiques, mais à des représentants d'une partie de l'opinion publique.

Monsieur Cottet est directeur général de l'Association française contre les myopathies (AFM), une association et malades et parents de malades engagés dans le combat contre les maladies génétiques rares mortelles, les maladies neuromusculaires, pour lesquelles 99 % n'ont aucune aujourd'hui solution thérapeutique.

Les thérapies géniques offrent des perspectives considérables mais doivent être encadrées.

Votre présentation aujourd'hui permettra d'exposer le point de vue d'une association de patients dont les maladies dépendent des avancées technologiques et génétiques.

M. Christian Cottet, directeur général de l'AFM. J'interviens à double titre, en tant que représentant associatif mais également en tant que père d'une enfant touchée par une maladie génétique rare. L'AFM est une association de malades ainsi qu'une organisation opératrice de recherches pour les maladies rares, notamment dans le domaine des thérapies géniques et cellulaires.

Environ sept mille maladies, dont plus de 80 % ont une origine génétique et dont une grande partie sont mono-géniques, sont rares. Les malades sont peu nombreux mais le nombre de maladies est tel qu'il s'agit d'une véritable question de santé publique. 3 millions de personnes sont concernés en France et 30 millions à l'échelle européenne. La diversité des pathologies est grande. Toutes les fonctions biologiques et tous les organes sont susceptibles d'être affectés par ce type de maladies. La moitié touche des enfants. Une partie est lourdement invalidante, souvent mortelle, avec un impact sur le pronostic vital qui est variable.

Le point le plus dramatiquement remarquable est que 99 % de ces maladies ne bénéficient à l'heure actuelle d'aucun traitement curatif, malgré des progrès considérables de la recherche (séquençage du génome, identification de près de quatre mille gènes responsables de ces maladies, *etc.*). Dans le domaine thérapeutique, les progrès sont lents mais néanmoins constants, avec parfois de véritables innovations de rupture.

Des milliers de maladie, dont la plupart ne concernent qu'un faible nombre de malades, nécessitent l'élaboration d'outils thérapeutiques novateurs, leur maîtrise et leur application à des maladies modèles pour une application à un grand nombre de pathologies. En s'appuyant sur la compréhension fine de l'origine de ces pathologies, les apports thérapeutiques ont naturellement ciblé le gène ou son expression. On peut ainsi citer la pharmaco-génomique, soit les thérapies de l'ADN, ou encore la thérapie génique, consistant à remplacer le gène muté par un gène fonctionnel apporté dans la cellule cible par un vecteur,

généralement d'origine virale, ou bien le *genome editing*, soit une correction ciblée des mutations avec ou sans introduction d'ADN exogène.

Les deux premières familles d'approches thérapeutiques sont aujourd'hui en clinique et les premiers médicaments sont au stade de l'autorisation de mise sur le marché.

Le monde des maladies rares est en mouvement, et ses succès sont appelés à être transposés à un grand nombre de maladies dont les mécanismes moléculaires sont identiques. Dans ce contexte, que dire du *genome editing* ?

Les technologies sont plurielles, les supports chimiques de cette intervention sont multiples. Il est important de considérer d'abord le concept thérapeutique, et non simplement la biochimie permettant de le mettre en œuvre. Toutes ces approches sont d'origine naturelle et la recherche vise « simplement » à transposer et à orienter ces systèmes vers des cibles que sont l'ADN muté afin de réparer la mutation. Les mécanismes d'action sont les mêmes que les mécanismes naturels de découpe ciblée et de réparation de l'ADN.

Le potentiel thérapeutique est énorme et l'enjeu de la maîtrise de ces techniques est la mise en œuvre d'une vraie médecine de précision. Ces techniques de réparation de l'ADN seront un jour plus puissantes, plus précises, plus sélectives que les thérapies géniques par transfert de gènes, lesquelles représentent déjà une innovation de rupture sur le chemin du médicament. CRISPR-Cas9 est aujourd'hui au stade de la recherche ou en phase préclinique mais les premières approches sont en clinique, pour le SIDA par exemple. Avec CRISPR-Cas9, les approches cliniques en thérapie génique *ex vivo* pourraient être rapidement en clinique. Ce processus sera vraisemblablement plus long pour la thérapie génique *in vivo*, qui soulève les mêmes difficultés de vectorisation que la thérapie génique par transfert de gènes et requiert de contrôler les effets hors cible qui pourraient provoquer des mutations non-désirées. Je n'oublie pas la délicate question des cellules germinales.

99 % de ces maladies n'ont aujourd'hui aucune solution thérapeutique. Pourtant, le progrès thérapeutique réalisé ces trente dernières années a été considérable et la science a démontré que l'on peut guérir l'incurable. Les applications cliniques les plus pertinentes sont aujourd'hui obtenues par substitution ou modification de gènes. Demain, ces corrections seront encore plus précises et mieux ciblées, si on s'en donne les moyens.

CRISPR-Cas9 est à l'honneur aujourd'hui mais une autre chimie pourrait l'être demain. Peu importe. Le sens du progrès thérapeutique est là. Il ne faut pas renoncer.

Il faut faire preuve de prudence. Ces nouvelles approches n'en sont pas toutes au même stade de développement. Il est évident que les recherches doivent être encadrées et prendre en compte les précautions méthodologiques les plus rigoureuses et les réflexions éthiques les plus abouties. En même temps, elles ne

doivent pas être brimées par abus d'un principe de précaution fondé sur des bases idéologiques, que ce soit au stade fondamental, préclinique ou clinique.

Il ne faut pas perdre de vue que la finalité est de guérir. La question bénéfice/risque demeure donc plus que jamais d'actualité.

Mme Catherine Procaccia. Madame Streb est chargée de la veille bioéthique au sein d'Alliance Vita, une association fondée en 1993 au moment des premières lois bioéthiques.

Docteur en pharmacie, vous avez participé à la première audition publique de l'OPECST du 7 avril dernier sur les nouvelles biotechnologies, au cours de laquelle vous avez demandé l'instauration d'un moratoire.

Vous avez souhaité intervenir lors de l'audition publique de ce jour. Vous avez entendu les attentes de l'association de patients qui vous a précédée.

Votre intervention nous permettra d'entendre la position de votre association concernant les thérapies par biotechnologies.

Mme Blanche Streb, directrice des études d'Alliance Vita. Je souhaiterais examiner les enjeux éthiques émergeant avec ces nouvelles biotechnologies au travers de leur impact sur l'embryon humain.

Le premier enfant génétiquement modifié est déjà né voilà quelques semaines, conçu dans le secret d'un laboratoire et en dehors de tout radar éthique et réglementaire dans un pays où cela n'est pas explicitement interdit. Il a été conçu *in vitro* par la technique controversée, dite de « FIV à trois parents » par transfert nucléaire. La communauté internationale s'est retrouvée face au fait accompli. Il devient dès lors plus difficile de contester la manière dont il a été conçu.

Pourtant, selon une publication, un certain pourcentage de maladies mitochondriales serait passé dans cette première cellule. Cela et d'autres inconnus pèsent désormais sur la santé future de cet enfant, cobaye à vie de la technique ayant contribué à le concevoir. Cet enfant et cette famille ne sont-ils pas victimes de fausses promesses, notamment d'un médecin dont l'activité s'oriente sur des problèmes de fertilité ?

Nous avons été étonnés de la manière dont cette affaire a été médiatisée, et de ne voir presque aucune contestation malgré une telle transgression. D'autres enfants naîtront bientôt en Ukraine avec cette technique, pour des raisons de fertilité et non de maladies mitochondriales. Ces modifications génétiques seront donc transmissibles aux générations suivantes et personne n'est aujourd'hui en mesure d'en anticiper les conséquences.

Ceci constitue un précédent. Ne sommes-nous pas déjà dans une fuite en avant ?

Selon un sondage de l'IFOP réalisé en mai dernier, 67 % des Français se disent inquiets devant l'accélération de l'intervention des scientifiques sur le génome humain. Il faut l'entendre car seuls des cadres éthiques, clairs et fondateurs, éviteront que la science ne soit injustement discréditée. Les Français sont très majoritairement opposés à une intervention sur le génome humain ou de leur propre embryon *in vitro* et 68 % demandent que la France s'engage pour demander un encadrement international de ces pratiques.

La France, pays des droits de l'homme et de la dignité de la personne, dotée de lois bioéthiques et d'institutions capables de débattre à un haut niveau, a vraiment son rôle à jouer sur cette thématique. Nous n'avons pas la vision utilitariste de l'être humain que peuvent promouvoir d'autres pays.

CRISPR-Cas9 est mis en œuvre sur l'embryon humain dans des laboratoires en Chine, en Angleterre et en Suède. Cette technique n'est à l'heure actuelle ni complètement sûre ni totalement efficace. Elle se perfectionne. La tentation ne deviendra-t-elle pas un jour trop prégnante, jusqu'à l'implantation d'un embryon transgénique ?

La recherche sur l'embryon en France a inexorablement évolué depuis que le principe éthique fondateur de l'interdiction totale présent dans les premières lois de bioéthique a été supprimé. Il assurait que la loi sur la primauté de la personne interdise toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantisse le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie. Le nouveau régime institué par la loi Santé permet la réalisation de recherches biomédicales dans le cadre de l'AMP sur des gamètes destinés à constituer un embryon ou sur l'embryon *in vitro* lui-même avant ou après son transfert à des fins de gestation dans le but d'améliorer l'efficacité des méthodes d'AMP ou de prévenir ou soigner des pathologies de l'embryon.

Ces mesures interrogent. Une saisine au Conseil constitutionnel a soulevé l'opacité de cette formulation. Aucune précision sur le but de ces recherches n'est mentionnée. Ce nouveau régime, appliqué à l'embryon humain, relève du droit commun des recherches biomédicales, soit du droit commun de la recherche sur la personne humaine. La science nous enseigne que rien ne change dans la nature de l'embryon. Comment alors expliquer qu'il passe du statut de matériau de laboratoire à celui de personne et *vice versa* selon que la recherche intervient dans le cadre d'une AMP ou non ? Cette loi Santé n'a-t-elle pas révélé l'artifice de considérer l'embryon comme un matériau de laboratoire ? Il est aujourd'hui interdit de faire naître un enfant génétiquement modifié, mais comment, si on se projette dans le futur, prétendre se prémunir des risques dans un système flou et variable, ne reposant pas sur des principes éthiques cohérents, stables et ancrés sur la dignité humaine ?

Ces nouvelles technologies nous questionnent et nous forcent à approfondir les buts qu'elles poursuivent, et notamment l'utilisation de l'embryon humain. Le débat éthique sur la production, la manipulation et la destruction

d'embryons humains reste ouvert et l'humanisation du regard sur l'embryon humain est possible, voire plus que jamais nécessaire car nous voyons les limites à ne réfléchir à une éthique qui ne concernerait que les applications.

Notre position est de rappeler la nécessité de protéger l'intégrité de l'être humain, dès son stade embryonnaire, contre toute exploitation qu'elle soit motivée par des intérêts particuliers ou collectifs. La responsabilité envers les générations futures n'est-elle pas de tout mettre en œuvre dès aujourd'hui pour que soit garanti le respect des droits de ceux qui verront le jour plus tard ? La nécessité de préserver la sécurité et la santé et le traitement éthique des techniques de procréation constitue un vrai enjeu sanitaire.

Ces thérapies géniques et de CRISPR-Cas9 ainsi que d'autres techniques éventuelles se révèlent très prometteuses pour soigner des maladies. Néanmoins, manipuler l'embryon humain pour corriger et transformer ses caractères conduit à l'instrumentaliser et à entretenir l'illusion de la suppression de la fragilité.

On commencera par vouloir éviter le pire mais cela conduira inévitablement à prétendre rechercher le meilleur. La sélection des gènes par ces techniques glisse vers un génisme dont nous sentons tous la menace. Ces technosciences appellent à un état de vigilance éthique maximale car le seul véritable progrès recherche de manière indissociable le bien de l'homme et de l'humanité entière. Il doit être choisi, partagé, raisonné juste et viser à améliorer la qualité de l'homme sans altérer son environnement et désormais sa nature même.

Mme Catherine Procaccia. Monsieur Simard, vous êtes docteur en génétique, habilité à diriger les recherches sur la biologie intégrative à l'université de Montpellier.

Vous vous intéressez aujourd'hui aux potentialités et aux risques du guidage de gènes (*gene drive*), cette technique qui permet en un temps très court de modifier une espèce de moustique responsable de maladies mortelles (paludisme, dengue, chikungunya, Zika...), et donc potentiellement d'éradiquer ces maladies. Quelles sont les potentialités du guidage de gènes ? Quelles sont les conséquences environnementales de supprimer ou modifier une espèce vivante ?

M. Frédéric Simard, directeur de recherche à l'Institut de recherche pour le développement (IRD), maladies infectieuses et vecteurs : écologie, génétique, évolution et contrôle (MIVEGEC). Les moustiques représentent un véritable risque environnemental. En quinze ans, la mortalité due au paludisme a été réduite, sur la base essentiellement du contrôle des vecteurs, et non *via* la découverte de vaccins ou de la mise sur le marché de médicaments. La possibilité est offerte d'agir sur le vecteur afin d'avoir un impact sur la maladie.

Ces progrès ont été réalisés avec l'utilisation d'insecticides, qui posent un problème sociétal puisque ces produits ne ciblent pas spécifiquement les moustiques mais tuent également les abeilles, les pollinisateurs et des insectes utiles à la société. En outre, les moustiques deviennent résistants à l'insecticide.

Nous avons donc besoin de nouvelles méthodes de lutte pour compléter ce panel. CRISPR offre une réelle opportunité.

D'autres moustiques transmettent d'autres maladies (dengue, chikungunya, Zika, *etc.*). Ces moustiques se sont adaptés à la ville et se retrouvent dans des environnements urbains, aux quatre coins de la planète. La transmission de la dengue et du chikungunya est désormais possible dans le sud de la France, même si son ampleur demeure limitée.

CRISPR, chez les moustiques, donne des opportunités de développer des méthodes de lutte, a priori très efficace, avec deux possibilités :

- l'élimination des populations de moustiques en introduisant un gène létal ou en tuant, grâce à CRISPR et de manière héréditaire, un gène bénéfique pour les moustiques, en les rendant stériles localement ;

- l'insertion de gènes antiparasitaires ou antiviraux qui vaccinent le moustique contre les pathogènes qu'ils transmettent et permettre de conserver une population de moustiques dans l'environnement avec un effet environnemental moins important en préservant les chaînes trophiques qui dépendent de ces moustiques, tout en limitant les risques de transmission.

Néanmoins, les populations seront exposées à la pique de moustique génétiquement modifiée, sans qu'un contrôle ou un choix ne soit possible, ce qui pose un problème éthique. Dans la balance risque/bénéfique, le risque avec les moustiques n'est pas uniquement sanitaire mais également économique. Le paludisme est souvent mortel, la dengue, le chikungunya et Zika ont un impact économique considérable puisque les malades ne peuvent pas travailler. Le manque à gagner est considérable. Une question sociétale liée à l'exposition aux moustiques se pose également. La réflexion sur la transformation génétique des moustiques doit impliquer les chercheurs, les décideurs ainsi que la population.

Ces techniques font partie de l'arsenal des méthodes de lutte mais doivent être réalisées correctement, dans un cadre réglementaire, et en concertation avec les pays du Sud, au regard du caractère mondial de la problématique.

DÉBAT

M. Jean-Yves Le Déaut. Une assez forte unanimité est observée pour continuer la recherche. Les potentialités thérapeutiques sont grandes. Des techniques précédentes ont déjà certains produits pouvant être utilisés. Des espoirs de développement d'un certain nombre de thérapies existent.

Vous avez peu abordé la question de thérapie sur des cellules germinales.

Par ailleurs, Madame Streb, nous n'avons pas fait une loi sur les embryons mais sur les cellules souches embryonnaires. La possibilité de faire des recherches sur les cellules souches a été modifiée, afin de comprendre les premiers instants de

la vie. à l'instar d'expériences et d'essais cliniques sur des sujets sains ou *post mortem*, on ne s'est pas interdit d'en faire sur des cellules souches au début de la vie. J'ai participé à ce débat, sur lequel le Parlement a donné son avis. Des embryons surnuméraires sont aujourd'hui détruits conformément à la loi au bout de cinq ans, où des lignées de cellules souches sur lesquelles un travail est réalisé. Nous partageons les mêmes préoccupations éthiques.

Mme Catherine Procaccia. Jean-Yves Le Déaut évoquait les cellules germinales. Une question me taraude depuis le début des auditions. Si la modification du gène d'une de ces maladies est un jour possible, pourrions-nous continuer de refuser d'intervenir sur ces cellules alors que la transmission de la maladie aux générations futures sera ainsi stoppée ?

M. Christian Cottet. Le débat éthique ne devrait pas être conduit sur des bases idéologiques, or tel semble être le cas. Une discussion sur la dignité de l'embryon humain est possible mais ce débat ne soit pas être unilatéral. Doit également être considérée la dignité de ces couples ayant donné naissance à des enfants lourdement dépendants, qui les ont accompagnés pendant des semaines et des mois dans des situations de dépendance et de détresse horrible. Ces enfants sont morts étouffés car leurs fonctions vitales n'étaient plus assurées. Parlons également de la dignité de ces bébés. Le débat doit être éthique, et ne pas se limiter et être orienté sur des bases idéologiques.

S'agissant de la possibilité future, potentiellement thérapeutique, d'intervenir sur l'embryon à des fins de faire disparaître une mutation grave, létale et mortelle de la descendance, je pense que cette question n'est pas d'actualité. Tout débat éthique s'inscrit dans un débat de développement des sciences, des technologies et des techniques. Le jour où ces derniers apporteront, avec une sécurité prouvée et rationnellement démontrée, la possibilité de le faire, le débat méritera d'être posé et ne pourra pas être empêché.

Aujourd'hui, un autre débat teinté de considérations éthiques devra être ouvert sur les nouvelles possibilités thérapeutiques sur certaines pathologies par modification génétique, thérapie génique ou autre approche, lesquelles apportent des potentialités de guérison ou d'amélioration. Il faut accepter que le progrès thérapeutique avance par étapes progressives. Plus ces approches sur le génome sont appliquées précocement, notamment avant que la maladie ait fait des dégâts, plus elles sont efficaces. Aussi, le criblage à la naissance des enfants susceptibles d'être touchés par une pathologie grave deviendra une vraie question sociétale et éthique.

Aujourd'hui, peu de pathologies sont testées à la naissance, notamment car leur détection n'entraînait jusqu'à présent aucune implication thérapeutique. Cet élément changera considérablement dans les années à venir. Pour un grand nombre de pathologies graves, invalidantes, parfois mortelles, la question de l'identification dès la naissance de la mutation de vie deviendra importante, puisqu'un enjeu thérapeutique pour la qualité de vie de cet enfant se posera.

À chaque moment du développement de l'histoire des sciences et des techniques, il faut reposer le débat éthique.

M. Karim Laouabdia Sellami. Une clarification s'impose sur la recherche sur l'embryon et sur la recherche sur l'ANP. Pour rappel, en 2013, la révision de la loi a entraîné des autorisations avec dérogations strictement encadrées. En effet, la recherche en ANP au moment de la fécondation *in vitro* relève désormais du domaine de la recherche biomédicale. En 2013, une difficulté est intervenue au moment du vote de la loi, récupérée par la suite. Aucune modification du génome humain ou du patrimoine de l'embryon n'est réalisé. Il s'agit de recherches lorsque les techniques sont déjà prouvées à un niveau international et après avis de l'Agence de la biomédecine. L'embryon n'est pas réimplantable.

M. Pierre Cordelier. En tant que communauté scientifique, nous souhaitons que la recherche sur les cellules germinales soit autorisée mais pas à visée médicale. Les scientifiques seront amenés à donner un avis sur la sécurité, la faisabilité et l'efficacité. Mais la décision demeure collégiale et pluridisciplinaire.

Mme Blanche Streb. Mon propos ne se situe pas sur la thérapie somatique que nous encourageons au regard de ses chances de pouvoir guérir certains malades, mais bien sur la fabrication de l'embryon. La FIV 3 parents n'a visé à soigner personne mais à fabriquer un être humain. Le docteur Zhang, un scientifique américain au Mexique, a instrumentalisé une famille traversant des difficultés par rapport à des maladies mitochondriales et souhaitait un enfant en bonne santé. L'enfant est aujourd'hui malade. Pèsent sur lui de lourdes questions. Cette technique est extrêmement controversée ; et la santé de l'enfant pose question.

On parle de faire des tests cliniques. Dans le futur et au niveau mondial, la conception d'un enfant avec des modifications génétiques, prétendues maîtrisées ou comprises, induit que ses génomes seront uniques. Aucun test clinique global ne pourra donc être réalisé.

M. Didier Gornel. J'ai écouté le débat avec grande attention. Je m'étonne que le changement de paradigme dans certains lieux, notamment aux États-Unis, ne soit pas abordé. En Californie, la *Chan Zuckerberg Initiative* a un annoncé un projet démesuré, avec un investissement de 3 milliards de dollars, pour mettre un terme aux maladies.

Dans des pays comme la France et les États-Unis, 90 % des décès sont liés aux maladies liées au vieillissement. Dans une optique de droits de l'Homme, la question majeure est la manière de permettre à ces individus qui meurent aujourd'hui de vivre plus longtemps en bonne santé. Monsieur Chneiweiss, un projet *Humain brain project* est-il envisageable dans le domaine des maladies liées au vieillissement en France et en Europe, où les investissements dans le domaine est surtout public ?

M. Hervé Chneiweiss. La réponse est assez simple dans la mesure où l'une des trois actions prioritaires de l'INSERM est dirigée vers les maladies du vieillissement. L'approche ne peut être que multifactorielle. La biologie, notamment celle de la personne humaine, est l'une des composantes du vieillissement, mais les composantes d'environnement (alimentation, mode de vie, *etc.*) doivent être prises en compte.

Pour les questions de l'embryon, plusieurs notes du Comité d'éthique de l'INSERM ont été publiées, en discussion avec les agences réglementaires. Seules quatre autorisations de recherche sur l'embryon ont été octroyées en France, comparé à vingt-cinq en Belgique, malgré une communauté scientifique plus importante. Des limitations perdurent.

Les questions sur la biologie humaine au premier stade de la vie, qui ne se limitent pas à la génétique, sont si nombreuses. 22 000 gènes existent dans l'espèce humaine, soit 6 % d'ADN. En outre, les gènes n'ont jamais pu être observés hors de son environnement. Nous avons tellement d'éléments à comprendre que la recherche cognitive doit être encouragée, encadrée, et peut-être certaines pourrions éradiquer certaines maladies dramatiques. Qui me dira, qu'au nom de la dignité humaine, il faut laisser naître un enfant atteint de mucoviscidose ?

Sans stigmatiser les patients, au nom de quel principe et de quelle histoire de l'humanité nous interdirions-nous d'éradiquer ses maladies de l'humanité, si nous en avons la possibilité ? Depuis que l'homme existe, son objectif est de lutter contre la souffrance et contre ce qui diminue la dignité humaine par la maladie. Nous continuons cette histoire de l'humanité.

TROISIÈME TABLE RONDE :
APPLICATIONS DES NOUVELLES BIOTECHNOLOGIES
EN AGRICULTURE : LES MODIFICATIONS CIBLÉES DU GÉNOME
DES PLANTES ET DES ANIMAUX

M. Jean-Yves Le Déaut, député, président de l'OPECST. Le débat sur les applications agricoles des biotechnologies est celui qui a été le plus animé lors de notre première audition publique et je prévois qu'il en sera de même aujourd'hui. C'est en effet dans ce domaine que les positions sont les plus divergentes.

Je souhaiterais que le débat que nous allons mener le soit sur des arguments, sur des faits démontrés, sur des raisonnements.

Le débat sur les organismes génétiquement modifiés – les OGM – a été jusqu'à présent impossible en France depuis 1996-1997. Auparavant, les lois relatives à ce sujet étaient passées dans l'indifférence générale. Tentons aujourd'hui de le mener car il est essentiel.

La France était dans les années 1990 un des pays en pointe en matière de biotechnologies agricoles, avec plusieurs centaines de parcelles cultivées. Leur nombre a brutalement chuté à partir de 1999, la dernière culture en plein champ ayant été arrêtée par l'INRA en 2013 avec peu de courage politique puisque cela ne correspondait pas à une interdiction.

La plus grande partie du soja et du maïs cultivés aux États-Unis, au Brésil et en Argentine est transgénique. Ils sont importés massivement en Europe et en France, essentiellement pour l'alimentation animale.

Les variétés végétales issues de la mutagénèse, biotechnologie la plus ancienne et la plus primitive, ne font pas l'objet d'évaluation au titre de la directive européenne n° 2001/18 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement. Nombre de variétés végétales actuellement cultivées et consommées en France et en Europe en sont issues. Elles sont autorisées par un processus très lent.

La Commission européenne reporte d'année en année son interprétation des nouvelles techniques de modification ciblée du génome des plantes – *new breeding techniques*, NBTs en anglais – au regard de ladite directive. Certains estiment que, si elles ne comportent pas de transgène, elles ne sont pas considérées comme des OGM ; elles ne sont pas différentes des mutations qui interviennent naturellement et sont le plus souvent indétectables. D'autres estiment que ce sont des « OGM cachées » et qu'elles doivent à ce titre être interdites.

Lors de nos visites, nous avons constaté que les produits pouvaient être classés en trois grandes catégories :

- produits qui pourraient être obtenus par des technologies nouvelles des NBT et par des croisements sexuels ;
- des technologies qui ont été ou pourraient être obtenues par mutagénèse (y compris par des mutations classiques ou des mutagénèses dirigées ;
- aucun matériel héréditaire exogène n'est maintenu dans la descendance des produits obtenus.

Une quatrième catégorie recouvre des produits identiques aux organismes génétiquement modifiés et à leur définition selon la législation européenne. Un consensus souhaiterait qu'il soit soumis aux règles de la directive 2001/18.

Pour les autres catégories, la plupart des pays, à l'exception de l'Autriche qui est restée floue, n'applique pas la directive lorsqu'il n'y a pas d'organismes génétiquement modifiés. Il ne s'agit pas d'un problème technique mais d'un problème politique et d'interaction entre la science et la société.

Tous les sondages montrent que la grande majorité des Français sont opposés aux OGM, dénotant de grandes inquiétudes. Il en est de même en Allemagne. La culture et la commercialisation de produits bio se développent en France, en Allemagne, ailleurs en Europe... Par exemple, le Centre de l'INRA de *Pech Rouge* à Gruissan a cultivé des plants de vigne génétiquement modifiés *via* des croisements classiques selon un lent processus ayant permis de développer des résistances naturelles au mildiou. Ce matériel est prêt depuis plusieurs années et pourraient être développé par des techniques plus rapides, personne n'ose les autoriser. Ces vignes pourraient être cultivées sans le moindre apport de sulfate de cuivre, que le bio autorise. Or cette substance est néfaste, notamment pour les microorganismes des sols.

Nous devons avoir ces discussions.

Monsieur Rogowsky, vous êtes docteur en biologie et génétique de l'université de Regensburg en Allemagne. Vous êtes maintenant chercheur à l'INRA.

Premier institut de recherche agronomique en Europe, deuxième en sciences agricoles dans le monde, l'INRA mène des recherches au service d'enjeux de société majeurs : [*nourrir la France et la planète, assurer une alimentation saine et durable, anticiper et lutter contre le changement climatique, innover en sélection végétale et animale, réduire la dépendance aux pesticides et aux engrais, conserver la biodiversité génétique...*]

Vous êtes le coordonnateur du projet GENIUS (2012-2019) : « *Ingénierie cellulaire : amélioration et innovation technologique pour les plantes d'une agriculture durable* ».

Vous nous parlerez aujourd'hui de la recherche en biotechnologies et de la mobilisation du levier génétique en agriculture. En quoi l'apparition des nouvelles techniques de modification du génome des plantes (*new breeding techniques* – NBTs) renouvelle le sujet ?

M. Peter Rogowsky, chef adjoint du département Biologie et amélioration des plantes (BAP) de l'Institut national de recherche agricole (INRA). Je commencerai par évoquer l'application en recherche, l'INRA étant, avant tout, un institut de recherche qui se doit d'être présent dans ces nouvelles biotechnologies, en poursuivant plusieurs objectifs :

- les utiliser comme outils, la recherche fondamentale se concentrant sur la compréhension de la fonction des gènes ;
- les apports possibles pour l'agriculture ;
- maintenir une expertise publique et française dans le domaine ;

- assurer une veille scientifique, avec notamment l'arrivée de la modification de l'épigénome plutôt que du génome.

Si je partage l'enthousiasme des chercheurs pour ces nouvelles technologies, et notamment CRISPR-Cas9, je suis plus réticent quant à la surenchère médiatique sur leurs applications en agriculture. CRISPR-Cas9 ne constituera pas une solution miraculeuse pour tout, et encore moins la seule solution pour les défis de l'agriculture. Il sera important d'intégrer l'apport de la technologie dans des systèmes de culture globaux.

Deux limitations sont actuellement identifiées : les connaissances sur les gènes et la manière de les éditer ainsi que la capacité de mettre en place l'ingénierie cellulaire, soit faire agir les nucléases dans l'espèce et la variété qui intéressent.

Cette technologie représente trois atouts majeurs. CRISPR-Cas9 donne une précision accrue dans la modification de l'ADN, comparé à la mutagenèse chimique ou à la transgénèse classique. Il induit une diminution du nombre de générations en sélection. En outre, un élargissement réfléchi de la base génétique est possible par la modification du gène existant pour créer des allèles qui n'existaient pas dans la variabilité naturelle de l'espace.

Pour illustrer ce qu'on peut faire avec ces technologies, GENIUS travaille sur plusieurs projets (modification de l'amidon de la pomme de terre, modifications de l'architecture de la racine du riz, résistances de la tomate, *etc.*). Ces exemples illustrent que la technologie de modification du génome n'est pas limitée à une application particulière ou à des composantes du rendement. Elle peut être appliquée pour diminuer les intrants, pour diminuer l'utilisation des pesticides, augmentation la qualité nutritionnelle, *etc.* On peut également imaginer des applications en agro-écologie, comme sur des traits telle que l'aptitude à l'association entre plantes et micro-organismes.

S'agissant du contexte légal, l'INRA attend les décisions des autorités européennes et françaises, et se soumettra à ces décisions. Concernant le contexte éthique, l'INRA a mandaté le Comité éthique pour se pencher sur ces questions.

Il est important, pour une discussion sereine, d'éviter les amalgames. Très souvent, ces nouvelles technologies sont présentées de la même manière que la monoculture. Or, elles peuvent être appliquées à d'autres types de cultures. Elles sont également associées à l'agriculture intensive, mais des applications sont envisagées en agriculture biologique. Elles sont également souvent assimilées aux multinationales alors que de nombreuses *start-up* leaders du monde des végétaux existent dans le domaine.

La modification ciblée du génome constitue un formidable outil de recherche.

M. Jean-Yves Le Déaut. Madame Brosset, vous êtes professeure en droit public à l'université Aix-Marseille. Vous avez obtenu votre doctorat en droit public sur « *Biotechnologie et droit communautaire : le génie génétique* ». Vous faites partie du comité économique, éthique et social (CEES) du Haut Conseil des biotechnologies (HCB).

En tant que spécialiste en droit européen et protection, de la santé et du droit de l'environnement, vous nous parlerez aujourd'hui des nouvelles techniques de modification du génome des plantes (*new breeding techniques* – NBTs) au regard du droit de l'Union européenne. Ces nouvelles techniques sont-elles considérées comme des OGM ?

Mme Estelle Brosset, professeure en droit public à l'université Aix-Marseille. Je résumerai les principaux éléments d'un travail juridique mené à l'université et dans le cadre du HCB, dont les principaux résultats sont publiés.

Ce travail juridique en est à ses prémises. Il a largement bénéficié d'échanges avec d'autres personnalités qualifiées au sein du HCB au démarrage.

L'une des questions centrales sur le plan politique et juridique est : les NBT produisent-elles des OGM au sens de la directive 2001/18 ? La question est d'un intérêt majeur puisqu'en fonction de la réponse des plans produits *via* ces NBT seront ou non soumises aux obligations de la directive, ce qui est déterminant pour les professionnel intéressés par de telles techniques, pour les consommateurs et plus largement pour le grand public. Ma réponse sera articulée en deux points.

(I) Tout d'abord, il s'agit d'identifier et d'interpréter *in abstracto*, de manière littérale, les éléments de la définition prévue par la directive 2001/18. Cette dernière énonce, dans son article 2.2, qu'un OGM est « *un organisme, à l'exception des êtres humaines, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication ou par recombinaison naturelle* ». Un OGM est ainsi défini sur la base du procédé de modification employé, « non naturel ». Dans les annexes, il est prévu que la modification génétique doit intervenir, entre autres, du fait de l'utilisation de techniques énumérées à l'annexe 1A. *A contrario*, on ne peut parler de modification génétique en cas d'utilisation de certaines énumérées exhaustivement à l'annexe 1B.

Prenant chaque élément de cette définition plutôt précise, mais adoptée avant l'apparition de NBT, l'analyse a consisté à envisager, aucune jurisprudence n'étant disponible, les interprétations possibles en droit. Or, mon constat est celui de possibilités d'interprétation sur chacun des éléments de la définition, possiblement hétérogènes et donc, insusceptibles de déboucher sur une réponse univoque, soit sur un constat de qualification des NBT comme OGM ou non.

Par exemple, le matériel génétique de l'organisme doit avoir été modifié d'une manière « *qui ne s'effectue pas naturellement* ». Ce critère est néanmoins susceptible d'être apprécié de manière différente au plan de son libellé. L'interprétation la plus élémentaire, absolue, s'attache à la manière dont en soi un organisme a été modifié, laquelle déclenche la qualification d'OGM. Dès lors, la modification du génome crée un OGM. Une autre interprétation plus relative pourrait être retenue, selon laquelle l'OGM est un organisme dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui n'aurait pas pu s'effectuer naturellement. Ici, la modification est envisagée par comparaison. Dès lors qu'elle aurait pu en principe se réaliser naturellement, la qualification d'OGM ne devrait pas s'appliquer.

Les interprétations peuvent également varier en fonction des autres éléments de la définition, notamment les fameuses listes de techniques incluses ou exemptées. Par exemple, l'annexe 1B considère les organismes obtenus par mutagenèse, sans plus de précisions, sont exclus du champ d'application de la directive. Eu égard à l'absence de précision concernant le type de mutagenèse visé, il est possible de considérer que la mutagenèse ici couvre tous les types de mutagenèse, comme ciblée ou dirigée. Il est au contraire possible de considérer, conformément au principe d'interprétation stricte des exceptions et en considérant la directive, que seules les mutagenèses conventionnelles, dont la sécurité est depuis longtemps avérée, sont exclus.

Des raisonnements similaires peuvent être conduits sur tous les éléments de la définition.

Eu égard à cette situation d'ensemble, assez ordinaire en droit, je conclus que plusieurs interprétations sont possibles, ce qui implique en pratique la nécessité pour l'interprète de choisir.

(II) C'est la raison pour laquelle, parce que l'interprétation est tout autant un acte de volonté que de connaissance, il est important d'identifier le(s) responsable(s) de cette interprétation et les principes d'interprétation qui sont les siens. La Commission a annoncé la publication d'une communication interprétative depuis 2007, laquelle ne devra pas créer d'obligations nouvelles par rapport à la directive et ne liera donc ni les États ni les personnes physiques ou morales. En cas contraire, elle pourrait être annulée par la Cour de Justice européenne (CJEU).

S'agissant de la directive, la Cour de Justice est en charge, en dernier ressort, d'interpréter le droit de l'Union. Certes, elle doit être saisie. Néanmoins, le Conseil d'État français vient de poser des questions préjudicielles à la CJEU, qui est officiellement saisie de cette question. Une fois saisie, la Cour procèdera à l'examen du droit de l'Union, à son interprétation, à l'appréciation de sa viabilité mais elle n'en tirera aucune conséquence pour le droit national et la procédure en cours. Il appartient à la juridiction de renvoi de le faire.

Les principes qui guident l'interprétation de la Cour sont les suivants. Premièrement, l'interprétation autonome du droit de l'Union. La Cour exclut un renvoi aux droits nationaux du fait des exigences d'une application autonome. Elle se réserve le droit à une autarcie interprétative. Deuxièmement, pour faire advenir cette interprétation autonome, la Cour s'arrime régulièrement aux arguments de la science, ceux qui sont rapportés par l'ensemble des intervenants et la juridiction de renvoi dans le cadre des affaires. Troisièmement, la Cour, en plus de l'interprétation littérale, recourt régulièrement à une interprétation théologique, quant au but du texte. Ce dernier est le principe de précaution à propos duquel la jurisprudence est déjà très dense. La Cour définit ainsi le principe de précaution : « *Les institutions peuvent prendre des mesures de protection sans avoir à attendre que la réalité ou la gravité des risques soient pleinement démontrées* », tout en soulignant que le principe de précaution « *ne peut appliquer ces mesures de protection sans évaluation préalable des risques suspectés qui ne doivent pas simplement faire apparaître des risques purement hypothétique mais des risques plausibles* ».

Pour conclure, la Cour est l'interprète du dernier ressort du droit existant. Dans le cas où l'interprétation ne satisferait ni les autorités compétences ni les parties prenantes, une révision du droit existant, qui n'est pas aisée mais possible, peut permettre de surpasser l'interprétation de la Cour.

M. Jean-Yves Le Déaut. Monsieur Devron, vous êtes également membre du CEES du HCB.

L'UFS réunit cent trente entreprises (PME familiales, coopératives, multinationales) actives dans la recherche, la production et la commercialisation de semences pour l'agriculture, les jardins et le paysage.

Vous nous parlerez aujourd'hui de la vision des industriels pour ce domaine d'application des biotechnologies dans l'agriculture.

M. Eric Devron, directeur général de l'Union française des semenciers (UFS). J'interviens au nom de l'UFS, organisation professionnelle représentant l'ensemble des entreprises implantées en France ayant pour activités l'élaboration variétale, la production de semences ainsi que la commercialisation de semences et de plantes.

Deux aspects caractérisent le secteur semencier français. Tout d'abord, sur le plan économique, le secteur est le premier producteur de semences européen et le premier exportateur mondial, soit un chiffre d'affaires de 3,3 milliards d'euros par an, dont 1,45 milliard est exporté. En outre, nous disposons de nombreuses implantations dans les régions et dans les territoires agricoles et agro-climatiques. Notre secteur est diversifié : 244 entreprises, dont de très nombreuses PME et ETI. Le secteur représente 10 000 emplois et fait travailler 18°000 agriculteurs multiplicateurs.

Le maintien de la performance et de la diversité du secteur, ouvert et hautement concurrentiel, dépendra des conditions d'accès aux techniques d'amélioration des plantes et aux progrès qu'elles rendent possibles.

Sur le plan de la recherche, et de l'orientation de nos programmes de recherches, nos entreprises prennent en compte les attentes exprimées par les filières de production, très importantes en agriculture, par les politiques publiques et par la société en général. Nous touchons à l'environnement et à des éléments sensibles pour les citoyens : santé, alimentation.

Aussi, le secteur semencier contribue à une agriculture durable et compétitive. Pour répondre à ce double objectif, qui constitue une sorte d'oxymore, les entreprises retiennent comme cadre de référence, plusieurs cadres directeurs nationaux. Le rapport « *Agriculture et Innovation 2025* », commandité par le Premier ministre et par le ministère de l'environnement et de l'agriculture en 2015, a fait l'objet d'une publication. Il souligne l'importance de la mobilisation du levier génétique pour faire face aux nombreux enjeux que l'agriculture doit relever.

Le plan d'action « *Semences et agriculture durable* » vise quant à lui à favoriser l'innovation au service de l'agro-écologie dans le secteur des semences et plantes en orientant la sélection végétale et en préservant les ressources phyto-génétiques.

Enfin, le plan « *Écophyto* », plus large que notre seul secteur, recommande, dans son Axe 2, d'amplifier les efforts de recherches, le développement et l'innovation pour atteindre les objectifs de réduction de recours aux produits de protection des plantes.

Dans chacun de ces trois programmes, l'amélioration des plantes est identifiée comme un levier fort de progrès. Il est évident que la capacité à le mobiliser dépendra grandement de l'accès laissé aux technologies et à l'innovation, lui-même dépendant du cadre réglementaire qui s'appliquera aux produits issus de cette nouvelle technologie.

À cet égard, il faut souligner que les nouvelles technologies, à la différence de la transgénèse, sont techniquement et économiquement accessibles aux entreprises de petite taille et intéressantes pour les espèces dites « *mineures* » et à la sélection française si le cadre réglementaire qui leur sera appliqué le permet.

Attachons nous au potentiel de mobilisation du levier génétique à travers l'utilisation des nouvelles techniques d'amélioration des plantes pour répondre aux grands objectifs des plants présentés par les pouvoirs publics d'une part, et à son potentiel de réalisation par les acteurs français du secteur semencier d'autre part. Les deux dépendent grandement du cadre réglementaire de ces technologies.

S'agissant du statut des techniques d'amélioration des plantes concernées, l'UFS ainsi que quatre autres organisations agricoles a proposé au HCB une approche scientifique afin de définir un cadre réglementaire. Nous y suggérons d'évaluer les technologies et les produits qui en sont issus à la lumière de trois critères. L'atteindre d'au moins un critère impliquerait que la technique soit exclue du champ de la directive 2001/18 :

- le produit peut être obtenu par croisements sexuels ;
- le produit peut être obtenu par mutagénèse ;
- du matériel héréditaire homogène dans la descendance des organismes obtenus n'est pas introduit.

L'intérêt de cette proposition méthodologique tient également au fait qu'elle permettra aux futures évolutions technologiques d'être analysées selon cette grille, donnant une visibilité à tous pour les années à venir : opérateurs et autorités réglementaires.

En conclusion, les nouvelles biotechnologies constituent des outils complémentaires pour le secteur semencier au service d'une agriculture durable et compétitive, adaptée aux enjeux du XXI^e siècle. Leur encadrement réglementaire doit faciliter leur utilisation la plus large possible sur la base de critères prévisibles et scientifiquement robustes. Cette innovation de rupture doit rester accessible au plus grand nombre et au service des problématiques les plus diverses.

M. Jean-Yves Le Déaut. Monsieur de Kochko, vous êtes, depuis 1995, un agriculteur biologique dans le sud-ouest de la France. Vous animez le Réseau Semences paysannes (RSP). Vous représentez les Amis de la Terre au HCB, dont vous êtes le vice-président *démissionnaire* du CEES.

Vous avez participé à la première audition publique de l'OPECST du 7 avril dernier. Vous nous parlerez des défis écologiques liés aux nouvelles biotechnologies en agriculture.

M. Patrick de Kochko, représentant des Amis de la terre. J'étais représentant des Amis de la Terre au HCB dans la première mandature, et représentait le réseau Semences paysannes lors de la seconde mandature. Je remplace aujourd'hui la représentante des Amis de la Terre, en étant toujours membre.

Pour les Amis de la terre, nous pourrions démontrer que les réglementations de ces nouveaux OGM que vous semblez déjà avoir choisi aura des conséquences sociales désastreuses, générera encore plus d'inégalités économiques, érodera toujours plus la biodiversité, sans parler des conséquences sanitaires moins prévisibles que celle de la vache folle ou de l'amiante.

Selon l'interview de Jean-Yves Le Déaut dans *Informatique agricole*, les Amis de la Terre sont des écolos conservateurs, des marchands de peur voire des fadas, selon le rédacteur. Pourtant, voilà dix-huit ans, le président m'avait invité ici-même comme paysan victime des OGM brevetés de Monsanto qui avaient contaminé ma récolte de soja bio, qui avait mis en faillite le transformateur allemand qui avait acheté mon soja et qui avait imposé à la filière bio de coûteuses mesures de protection et de traçabilité jamais compensé.

Aussi, nous avons surtout des questions à vous transmettre.

Édition de gènes, ingénierie ciblée, nouvelles techniques de sélection ADN, ciblage, *etc.* En dehors de la nouvelle sémantique développée par l'industrie, quelles sont les nouveautés avec ces nouveaux OGM, ces CRISPR-Cas9 dont Monsanto vient de racheter une partie des licences ? Moins de transgénèse, plus de mutagénèse, mais pour nous, toujours des OGM et surtout, toujours plus de brevets sur les vivants. Si vous autorisez la culture de ces plantes sans le cadre minimal, mes problèmes de paysans seront encore plus grands. Mes clients n'en veulent toujours pas et si mes semences paysannes sont contaminées par les plantes brevetées du voisinage, comment le saurais-je ? Comment m'en protéger ? Comment me défendre face au risque de procédure en contrefaçon pratiqué abondamment par les firmes ? Comment enlever les gènes brevetés de mes semences ? Serons-nous condamnés à semer uniquement les semences de l'industrie, ou à disparaître comme le maïs bio a disparu d'Espagne, envahie de maïs OGM ?

Avant de permettre à ces technologies d'intégrer la chaîne alimentaire jusqu'à notre intestin, il faudrait que cet office parlementaire réponde aux questions éthiques et de démocratie alimentaire que se posent les citoyens. Quels progrès le brevet sur le vivant, que vous refusez d'interdire, a-t-il pu apporter aux paysans qui produisent sans polluer ? Plus largement, l'analyse de l'état sanitaire des populations, sujette à l'accélération d'épidémie de l'obésité, de diabète et de cancer, force à s'interroger sur les progrès apportés par les OGM aux citoyens-mangeurs, aux paysans indiens, aux paysans burkinabè ? Il est indéniable que la course au brevet sur le vivant génère de plus en plus de concentration des sociétés transnationales. Quels progrès pour la démocratie apportera le rachat de Monsanto par Bayer et celui de Syngenta par ChemChina ? Comme vous le savez, je siège au HCB depuis sa création. Il ne réunit aujourd'hui plus qu'un club de scientifiques experts en biotechnologies, d'industriels avec lesquels ils travaillent et d'élus souvent mais aux positions pro-biotechnologies bien connues. La composition et le fonctionnement du Comité scientifique du HCB n'a jamais permis l'expression des controverses, et le fonctionnement de son CEES a été modifié pour permettre le retour du lobby pro-OGM démissionnaire, revenu en ordre de marche derrière la société Limagrain, qui cumule plusieurs sièges.

Quelle confiance un citoyen peut-il avoir dans ces petites évaluations entre amis ? Si ces nouveaux OGM échappent à la réglementation, le HCB deviendra certes définitivement inutile, mais casser le thermomètre n'a jamais fait baisser la fièvre.

Vous-même, Monsieur Le Déaut, comment pouvez-vous évaluer les choix scientifiques et technologiques alors que, sur les points fondamentaux de la coexistence et des brevets, vous n'avez pas participé au débat du CEES dont vous faisiez pourtant partie.

Pour les plantes, le brevet sur les gènes est au certificat d'obtention végétale ce que la bombe atomique est à l'opinel. Il est l'outil ultime du totalitarisme technologique auquel les citoyens sont soumis sans le savoir. Comment se fait-il que 80 % des citoyens ne veulent toujours pas des OGM, ni dans leurs champs ni dans leurs assiettes alors que leurs élus des lois qui les imposeront ? Quelle est cette démocratie dont les élus se moquent des demandes de la société pour ne servir que les intérêts des actionnaires des multinationales ?

Comment se fait-il que la recherche publique concentre l'essentiel de ses ressources vers des biotechnologies en mettant ses moyens au service d'industriels qui captent le bénéfice avec les brevets ? Pourquoi les politiques n'orientent-ils pas au contraire la recherche publique vers une agriculture et une alimentation saine, voulue par les citoyens ? Concernant ce dossier spécifique de nouvelles techniques de manipulation génétique, nos positions sont connues. Elles produisent des OGM qui doivent être évalués et étiquetés comme tel. Ce n'est pas parce que la multinationale française Limagrain en veut, ni parce que Bayer rachète Monsanto, que cadre réglementaire européen et français, déjà minimal doit être assoupli.

Après la contamination de mes champs en 1996, j'ai exploré toutes les voies légales possibles (plainte en 1998, témoignage devant le Sénat, class action aux États-Unis en 1999, *etc.*). Tout a été classé sans suite. Des essais autour des parcelles de l'agriculteur-promoteur d'OGM, financé par le Conseil régional d'Aquitaine, ont démontré la contamination des semences paysannes. Une plainte en 2007 pour prévenir les risques de contamination à venir puisque le paysan comptait replanter. Le jugement a demandé de placer nos ruches et nos maïs ailleurs. J'ai ensuite participé au Grenelle de l'environnement pour demander une évaluation indépendante et démocratique avec la société civile. J'ai siégé six ans au HCB, dont plus d'un an comme vice-président. Nous attendons désormais la réponse de la Cour de justice de l'Union européenne, saisie par le Conseil d'État à notre initiative sur le dossier des OGM résistants aux herbicides cultivés en cachette en France. Que me reste-t-il pour faire respecter mon droit à produire sans OGM ni brevet ? Que reste-t-il au citoyen pour exercer son droit à choisir une alimentation vivante et non-brevetée ?

En ce qui me concerne, après vingt ans de recours et d'actions légales, constatant l'absence de démocratie sur ces dossiers, je pense avoir atteint l'état de nécessité. S'il le faut, j'irai faucher les plantes brevetées menaçant mes semences paysannes.

M. Jean-Yves Le Déaut. L'OPECST est intervenu sur les brevets sur le vivant. Ses positions sur la brevetabilité du vivant ont toujours été claires : on ne peut breveter un gène en tant que tel. Cette position commune correspond aujourd'hui à ce que la loi prévoit.

Quel progrès pour les agriculteurs, y compris dans les régions du monde qui ne sont pas les nôtres ? Nous essayons précisément de les évaluer, notamment en nous rendant au Brésil et en Argentine. Nous souhaitons savoir pourquoi les paysans du Brésil, qui avait une législation anti OGM, avaient adopté les OGM. Quels sont les paysans qui ont réalisé ce choix ? Nous avons constaté que la culture illégale d'OGM ayant conduit à la loi de 2006 au Brésil n'est sans doute pas la bonne solution.

Quant à la protection de vos cultures, la loi de 2008 a été votée. Certains de vos amis ont affirmé qu'elle était satisfaisante. Ce texte, qui parle de la contamination possible de parcelles avoisinant des espaces cultivés, demeure sans effet en l'absence d'expérimentation et de culture. Nous nous sommes préoccupés d'une loi qui n'a *in fine* aucun impact.

Nous avons écouté, comme en atteste la loi de 2008, laquelle protège la possibilité de cultiver des parties bio à côté de cultures OGM. Ces dispositions ne sont pas appliquées puisque la possibilité de réaliser des essais et de cultures n'est pas envisageable. La démocratie doit écouter l'ensemble des parties prenantes. Vous affirmez que notre religion est faite. En effet, nous avons des avis, qui sont les mêmes depuis plusieurs années, même s'ils évoluent.

Nous essayons d'observer ce qui se passe ailleurs pour en tirer des leçons, des bienfaits ou des mises en garde.

Vous avez cité de grosses entreprises Si la question avait initialement été abordée sous l'angle de la propriété intellectuelle, les faux débats rapportés en France n'auraient peut-être pas eu lieu. En effet, il s'agissait un vrai sujet. Aujourd'hui, une concentration de questions firmes américaines est observée. En Argentine, les représentants de Limagrain font de la recherche, car cette dernière n'est pas autorisée en France. En outre, Limagrain paie 240 millions de royalties par an à Monsanto, soit plus que l'effort de recherche assuré par la France.

En tant que parlementaire, nous devons réfléchir à ces questions.

Monsieur Kastler, vous êtes syndicaliste paysan, retraité de l'agriculture. Auparavant vous étiez un vigneron, éleveur de brebis, ainsi que fromager.

Vous êtes également membre démissionnaire du CEES du HCB.

Vous avez également participé à la première audition publique de l'OPECST du 7 avril sur les nouvelles biotechnologies et nous vous donnons l'occasion de vous exprimer à nouveau.

Votre intervention portera également sur les défis écologiques liés aux nouvelles biotechnologies en agriculture.

M. Guy Kastler, membre fondateur de la Confédération paysanne. Il est légitime que les paysans puissent s'exprimer. En tant que vigneron, et voisin de vignes de Pech Rouge, je souhaite rappeler qu'il ne s'agit pas de vigne OGM mais de croisement interspécifique. En tant que fromager, vingt-cinq ans durant, j'ai inséré de la quinosine dans mon lait tous les matins, elle n'était pas génétiquement modifiée. Nous parlons aujourd'hui de modification génétique et non de fermentation ou de caillage du lait.

Je souhaiterais soulever plusieurs contradictions dans ce débat.

D'une part, ces nouvelles technologies sont décrites comme innovantes et susceptibles de révolutionner l'agriculture et d'apporter des solutions à de nombreuses impasses tel que le réchauffement climatique. D'autre part, la directive souligne un encadrement réglementaire pour ces techniques de modifications « *traditionnellement utilisées pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps* ». Nous parlons aujourd'hui d'éléments qui ne sont pas encore utilisés dans les champs, du moins je l'espère. Comment alors les exonérer de la réglementation sous prétexte que la sécurité est avérée depuis longtemps ?

Par ailleurs, les semences se réfèrent aux cellules germinales. Je ne compare pas l'humain à la plante, mais les cellules germinales induisent une reproduction dans la descendance et une dissémination dans l'environnement. On ne peut donc plus se contenter d'une analyse bénéfices/risques. Un travail sur les incertitudes et sur les contingences est également nécessaire. Personne ne peut prédire les conséquences d'une reproduction dans l'environnement.

Les impacts et les conséquences sont d'une part sanitaires et environnementaux, mais également socio-économiques.

Premièrement, le brevet. Jusqu'à présent, les brevets portaient sur la matière biologique (plantes, gène identifiée). Ces techniques, lesquelles prétendent réaliser les mêmes *process* que ceux observés naturellement, les brevets portent sur des informations génétiques, dématérialisées par l'ordinateur, qui s'appliquent à la matière. Elles s'appliquent ainsi à une plante qui, dans mon champ, porte la même information génétique que celle contenue par l'invention brevetée. Ainsi, d'aucuns revendiqueront un type de propriété sur ce que mes parents ont cultivé et que je cultive encore dans les champs. Sans solutionner cet aspect, il est impossible de débattre sereinement, notamment des progrès scientifiques, techniques et agronomiques liés à ces nouvelles technologies génétiques.

En effet, la totalité des ressources génétiques existantes sur la planète, qu'elles soient aujourd'hui au sein de collections ou dans les champs des paysans, appartiendra en quelques années à trois multinationales détenant les deux tiers du marché mondial des semences et des pesticides. Ces trois entités possèdent aujourd'hui tous les brevets car elles ne cherchent plus à s'emparer du marché de leurs concurrents, en les rachetant éventuellement, ou à s'emparer des collections de ressources génétiques de leurs concurrents, mais à s'emparer de l'information de leurs concurrents, expliquant les fusions actuelles à la faveur des entreprises possédant les portefeuilles de brevets les plus importants.

Deuxièmement, le *gene drive*, souvent évoqué, constitue un parfait exemple. En l'absence de réglementation de ces techniques, une espèce végétale pourrait être supprimée. Quelle évaluation sera effectuée au préalable de la mise en marché d'une nouvelle variété ? Le procédé utilisé pour l'obtenir ne sera pas connu. Seuls ses bénéfices, tel que la résistance à un insecte, sera mise en exergue, sans que ses éventuels effets néfastes, telle que la disparition d'une espèce végétale, ne soient soulignés. Émergeront ainsi des niches écologiques, qui seront immédiatement occupées par d'autres organismes vivants, lesquels pourraient s'avérer plus pathogènes que les précédents supprimés.

De plus, la puissance de ces techniques est inquiétante. L'« *amélioration des plantes* » était jusqu'à présent assurée par une sélection paysanne millénaire, processus lent qui respecte le rythme naturel. Ces nouvelles technologies induisent un rythme beaucoup plus rapide. En quelques années, un gène peut être mis en œuvre sur toute la planète. Sous prétexte de gagner du temps et de l'argent, on ne respecte pas le temps de la nature afin que les écosystèmes absorbent ce nouvel élément de l'environnement. La nature peut ainsi sélectionner et multiplier ce qui peut contrôler cette dissémination dans l'environnement. Cette problématique a été mise en exergue avec les espèces envahissantes. En l'absence de pathogène, l'espèce, dans son nouveau milieu, se multiplie et envahit tout.

Le travail d'Estelle Brosset est intéressant. Néanmoins, est-ce bien une solution de demander à des experts juridiques de réécrire la loi ? N'est-ce pas le rôle des politiques de choisir ? La loi ne mentionne pas « *qui pourraient être obtenus* », mais précise bien « *qui sont obtenus* ». L'avis du comité ne peut consister à constater que « *la messe est déjà faite* » et que ces nouvelles techniques ne rentrent pas dans le champ d'application de la directive OGM. Un débat est nécessaire.

Enfin, ces technologies sont présentées comme la seule solution envisageable, pour notamment répondre aux problématiques du climat, l'augmentation de la population, *etc.* Voilà un siècle, les sélections paysannes ont été interdites. En dix ans de sélection paysanne sur du maïs bio, nous avons obtenu les mêmes rendements que les meilleurs hybrides et ce, dans des conditions d'agriculture biologique. Nous respectons le territoire et le climat. Dix ans uniquement. Si les semences paysannes ne sont pas une panacée, vous ne pouvez pas dire qu'aucune autre solution n'est possible. Au niveau mondial, un ensemble

de travaux de sélection participative, en collaboration avec des paysans, permettant, en respectant les techniques traditionnelles de sélection, à obtenir des plants résistants. D'autres voies alternatives aux biotechnologies sont possibles.

Pour conclure, un travail a été initié sur le brevet dans le cadre de la loi Biodiversités, pour lequel je salue le Parlement. Vous avez refusé qu'un produit, issu de sélection conventionnelle, puisse être breveté, qu'un brevet sur une matière biologique puisse s'étendre à une autre matière biologique. Malheureusement, vous n'avez pas interdit qu'un brevet sur une information génétique puisse s'étendre à mes semences qui contiennent la même information génétique, avec des procédés de croisement traditionnels. Les brevets déposés ces dix dernières années portent exclusivement sur des informations génétiques, quel que soit le procédé utilisé. Ainsi, mes semences appartiennent à Monsanto, ChemChina, *etc.*

M. Jean-Yves Le Déaut. Monsieur Gangneron, vous êtes un exploitant agricole, d'une ferme de cent soixante hectares depuis vingt ans. Vous êtes président de la chambre d'agriculture du Cher et faites partie du groupe « agriculture » du Conseil économique social et environnemental (CESE).

Vous intervenez aujourd'hui sur les enjeux des nouvelles biotechnologies en agriculture.

M. Etienne Gangneron, vice-président de la Fédération nationale des syndicats d'exploitants agricoles (FNSEA). Compte tenu des enjeux considérables à long terme de ces nouvelles technologies de sélection, qui constituent des outils complémentaires et non exclusifs au programme traditionnel de sélection des plantes, les décisions publiques doivent s'appuyer sur une analyse rigoureuse, fondée sur la science et proportionnée aux risques réels. Pour la FNSEA, la science doit être remise dans le débat en agriculture. Je rappelle qu'une loi d'avenir agricole publiée en 2015 ne contenait aucun élément sur la recherche. Il a fallu attendre le rapport « Recherches et innovation2025 » pour retrouver la problématique de la recherche, et notamment des semences. Le progrès est le fruit de la recherche et de l'innovation. Le risque zéro n'existe pas en recherche, mais prendre un certain nombre de risques mesurés permet d'avancer.

Certains jouent en permanence sur les peurs et ce, jusque dans cette enceinte. La question du rôle de l'État dans la diabolisation du progrès est importante. On ne peut laisser continuer se développer des discours mensongers. La directive 2001/18 a exclu la mutagenèse de l'évaluation des risques pour les OGM car il n'y a pas de risques. En effet, la mutation des gènes est un phénomène naturel à l'origine même de l'évolution des espèces.

Le principe de précaution est utilisé en permanence, maximalisé. Nous prônons la reconnaissance d'un principe dit d'innovation, qui pourrait équilibrer le principe de précaution et ce, afin de montrer aux entreprises que l'État soutient leurs initiatives tout en accompagnant le changement. Le principe de précaution a malheureusement dérivé vers la recherche du risque zéro. Une mauvaise

application de ce principe renforce les réticences envers la science, la méfiance à l'égard de l'innovation et du progrès technologique et constitue un frein aux activités de recherche et au développement économique. Les biotechnologies peuvent aider l'agriculture à s'adapter à un environnement écologique et économique qui change de plus en plus vite. Le climat est de plus en plus aléatoires, les demandes des consommateurs changent vite et s'avèrent souvent contradictoires. Par exemple, l'amélioration des profits, l'acide gras pour le soja, les minéraux ou les vitamines pour le riz ou le manioc, meilleure assimilation de l'azote, adaptation au changement climatique.

Les NBT permettent surtout d'accélérer considérablement la vitesse de sélection et d'adapter au plus vite les variétés aux nouvelles contraintes et demandes. Les NBT concernent aujourd'hui surtout les plantes, mais il ne faut pas oublier le monde animal même si peu d'éléments sont aujourd'hui publiés en France.

Les NBT ont surtout l'intérêt de faciliter la sélection de variétés plus tolérantes aux agressions. Ces variétés aideront aux performances économiques et environnementales des exploitations agricoles car elles permettront de limiter les interventions phytosanitaires. Les combats que les opposants mènent en permanence sont globalement peu adaptés au contexte européen, mais sont adaptés au contexte nord-américain. En France, un plan « *Semences et plantes pour une agriculture durable* » est piloté par la DGR, un régime de conservation des espèces a été créé et l'agro-écologie fait partie des critères de sélection de semences. Il ne faut donc pas faire l'amalgame entre le modèle de l'intégration phyto-semences, aujourd'hui très contesté, et les NBT. Ces questions sont différentes.

Par ailleurs, on ne peut plus penser que la France et l'Europe sont un village gaulois et renvoyer tout développement de la recherche et de l'innovation en haut lieu. Il s'agit d'une véritable délocalisation de notre recherche et de notre innovation. Il faut reconnaître que le débat a été très fortement capté par des ONG refusant le débat.

À cet égard, l'exemple du directeur de l'institut de recherche en agriculture biologique suisse FiBL, qui intervient sur de nombreux pays d'Europe est édifiant. Cet institut technique, reconnu dans le milieu bio, bénéficie d'un budget considérable. Son ancien directeur, Urs Niggli, a eu la malencontreuse idée de publier un article dans un journal allemand dans lequel il reconnaît des vertus positives à la biotechnologie CRISPR-Cas9, en contradiction totale de la rhétorique classique des mouvements anti OGM et bio. Il a été immédiatement stigmatisé et insulté. Son propos soulignait qu'il serait détestable de retrouver des produits conventionnels parfaitement résistant au mildiou alors que les produits bio doivent recourir à un tonnage considérable d'apport de cuivre. Ces avancées mettraient en déséquilibre les filières bio.

DÉBAT

M. Jean-Yves Le Déaut. Nous parvenons finalement au même constat : des opinions tranchées. L'évaluation doit, dans un premier temps, reposer sur la science. Les risques ne peuvent être traités qu'à partir de l'analyse scientifique. Une coupure, constatée sur les OGM, est en train de se redessiner. Cette fracture s'illustre par les propos de Guy Kastler, affirmant que les biotechnologies ne sont pas nécessaires. Et si les biotechnologies devenaient complémentaires de l'agro-écologie. Bien qu'elle ait conduit à certains problèmes, tels que les brevets qui requièrent une attention particulière, cette technologie, laquelle nécessite une poursuite des recherches, pourrait conduire à une stratégie dans les domaines de la santé, de l'environnement et de l'agriculture.

J'ai abordé ce débat dans mon rapport de 1998, où j'affirmais qu'aux côtés des scientifiques, des représentants de la totalité de la société devaient donner leur avis. J'en suis toujours convaincu. Un Comité éthique, économique et social du Haut conseil des biotechnologies a été créé. À cet égard, la place des parlementaires n'est pas au sein de ces comités. Ce comité devrait être un lieu de discussion. Or, toute une catégorie de professionnels avait démissionné de l'ancien comité, tandis que les associations ont quitté le nouveau. Ce lieu de discussion n'existe donc pas.

M. Bruno Jarry, président de la commission Biotechnologies de l'Académie des technologies. Je voudrais verser au dossier l'avis que l'Académie des biotechnologies et l'Académie d'agriculture ont publié en juillet sur le sujet des NBT en agriculture.

« Dans un paysage réglementaire encore confus au niveau européen et en l'absence de recul sur les données concrètes issues du terrain, les deux académies appellent les pouvoirs publics à laisser se développer les expérimentations en cours, y compris les expérimentations aux champs, et à utiliser les résultats pour préparer un cadre réglementaire qui intègre à la fois la biovigilance et les avancées techniques que ces nouvelles techniques permettent d'envisager. Pour les deux académies, ces techniques de mutagenèse ciblée peuvent être exclues des techniques réglementées par la Directive européenne 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement, conformément à son Annexe 1B ».

M. Patrick de Kochko. Il est important que l'analyse bénéfice/risque s'attache à déterminer les acteurs profitant des bénéfices et ceux subissant les risques. Les bénéfices, en matière agricole, reviendront aux détenteurs de brevets, tandis que les risques concernent les consommateurs. Cette réflexion doit s'étendre à l'éthique et à la démocratie alimentaire.

De plus, une manipulation oratoire connue vise à reprocher aux autres ce qu'on fait soi-même. Affirmer que nous sommes des marchands de peur ne fait que souligner que la pousser des biotechnologies repose sur la peur de la maladie,

du vieillissement et de l'incapacité à nourrir 9 milliards d'habitants, *etc.* La peur est agitée pour développer ces biotechnologies.

Mon cas personnel montre qu'il ne s'agit pas d'idéologie, mais bien de pratique.

M. Jean-Yves Le Déaut. Seule l'évaluation peut déterminer les bénéficiaires et les porteurs de risques. Le débat sur les OGM a eu des incidences sur le développement des biotechnologies. Des fonds avaient été investis, mais aujourd'hui plus un jeune chercheur ne souhaite travailler sur ce sujet. La capacité d'expertise internationale se trouve désormais à l'étranger.

L'évaluation doit permettre de parvenir aux bénéficiaires. Nous avons posé la question au Brésil. Toutes les études économiques affirment que ces techniques ne sont pas plus coûteuses. Néanmoins, le nombre de passages de produits phytosanitaires est moins élevé, induisant des facilités et des économies pour le paysan. Cet élément a été déterminant, y compris en Afrique du Sud.

S'agissant de la peur, je souhaite donner mon avis. Le mouvement contre les OGM est, depuis vingt ans, n'a pas été basé sur la propriété intellectuelle, ce que je déplore, mais bien sur les risques pour la santé. L'Académie des sciences américaine a publié pléthore d'éléments sur le sujet. Or, aucun problème de santé n'a été soulevé par aucune d'elles. Une publication nationale française, contestée sur la méthodologie, est parue sur l'Argentine.

Mme Estelle Brosset. Sur la définition, ne sont pas concernés tous les organismes modifiés d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement. Le texte prévoit que cette modification génétique doit se faire au moins par l'utilisation de l'une des techniques listées, comprenant la technique de recombinaison. La modification doit se faire au moins par les techniques listées « entre autres », ce qui signifie que cette liste fixée dans la directive pourrait être étendue.

Par ailleurs, un considérant de la directive souligne que cette dernière ne s'applique pas aux organismes traditionnellement utilisés et dont la sécurité est avérée. Ce considérant n'efface pas la définition donnée dans la directive. *A contrario*, cela signifierait que l'ensemble des organismes dont la sécurité n'est pas avérée serait des OGM, ce qui n'est pas envisageable.

De plus, la traduction française a privilégié la mention suivante : « *organisme dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne peut s'effectuer naturellement* ». Dans d'autres versions linguistiques, un doute subsiste. Or, la Cour prendra en compte toutes les versions linguistiques.

Hormis ces points de détails, mon propos vise fondamentalement à souligner qu'au-delà de l'interprétation par la Cour, il revient aux autorités compétentes politiques européennes et nationales de déterminer le statut réglementaire des NBT. Dans la question préjudicielle posée à la Cour de justice figure la question de la marge de manœuvre des autorités politiques nationales, et

notamment française. À mon sens elle existe pour deux raisons. Si les NBT sont considérées comme des OGM, la liste de l'annexe 1A peut être complétée par d'autres techniques. Il peut revenir à une autorité nationale d'exercer cette marge d'action. Si les NBT s'inscrivent en dehors de la directive OGM, aucune harmonisation au sein de l'UE n'interviendra sur cette question. De fait, il revient à la compétence de chaque État de trancher sur ces questions.

M. Peter Rogowsky. La contradiction entre la totale nouveauté et le recul nécessaire. Il faut distinguer le produit obtenu, soit une plante ressemblant à un mutant, de la méthode utilisée pour obtenir ce qui s'assimile à un mutant, soit le ciblage du génome. Ce dernier est innovant. Aucune contradiction n'existe entre ces deux éléments.

S'agissant des brevets, la présence d'un gène de résistance dans les semences d'une espèce ne donne pas forcément le droit à une firme de mettre la main dessus. Elle pourrait le faire dans une autre espèce ou avec des méthodes de sélections particulières mais non sur des ressources naturelles.

Enfin, les semences paysannes ne sont pas complètement interdites. Cet aspect dépend de l'utilisation (particulière ou commercialisation), des espèces concernées et du volume produit.

M. Christian Cottet. Monsieur de Kochko a affirmé que les biotechnologies se développaient sur le terrain de la peur contre la maladie. Je représente une organisation rassemblant des malades, des citoyens ayant fait le choix de prendre en main leur problème, la maladie, pour trouver les moyens de lutter contre la maladie. Ce n'est pas par peur. La maladie est une réalité bien concrète, elle est là, elle affecte des citoyens, des humains. Des personnes sont parvenues à dépasser leurs problèmes personnels pour s'engager dans le combat collectif et solidaire contre la maladie. Aussi, on ne peut affirmer que cette technique se développe sur le terrain de la peur. Chacun doit faire attention aux arguments utilisés.

M. Guy Kastler. La mention problématique était « *traditionnellement utilisés* » et non celle portant sur la sécurité. Un « *considérant* » renvoie à l'intention du législateur.

Sur la question des mutants, la description faite des organismes génétiquement modifiés dans les publications scientifiques et dans les brevets ne se différencie pas de la description d'un élément existant naturellement. Aucune publication scientifique ou brevet ne décrit la plante entière, notamment sur les effets non-intentionnels qui ne peuvent être tous complètement éliminés. Cette conséquence du procédé n'est pas revendiquée, ni dans la publication scientifique ni dans le brevet. Cette nouveauté, qui n'est pas une conséquence observée avec les méthodes traditionnelles, nécessite un minimum d'évaluation. Je ne parle pas d'interdiction. Sept à huit rétrocroisements sont réalisés, avec 97,5 % de sûreté d'obtenir la variété naturelle dans laquelle le nouveau gène a été introduit. Or, ces 3 % restants représentent un nombre de gènes non-définis.

Je vous parle de la pratique des sélectionneurs. Si les laboratoires de recherche sont capables de réaliser un séquençage complet avec un listage des effets non-intentionnels, aucun sélectionneur ne le fait. Dans la pratique, ces derniers réalisent certains rétrocroisements en affirmant que les effets sont nuls.

Par ailleurs, il est déjà possible de breveter des ressources naturelles. En droit des brevets, ce qui est nouveau n'est pas ce qui n'existe pas mais ce qui n'est pas connu ou accessible au public dans une publication scientifique ou encore dans un catalogue de semences. Un brevet nécessite une exploitation industrielle nouvelle. Dans les derniers brevets, les caractères génétiques mis en évidence sont contenus dans des ressources naturelles apparentées, qui n'est, elle, pas exploitée. Un sélectionneur utilisant une nouvelle technique de sélection génétique, voire un simple croisement, peut l'introduire dans une plante cultivée, et ainsi créer une nouveauté puisque cette possibilité n'était jusqu'à présent pas exploitée ni connue dans l'agriculture. Les brevets sont déposés ainsi.

De plus, les semences paysannes ne sont pas une solution unique. Des investissements induisent un retour. S'ils ne sont financés que par le brevet, les recherches seront coûteuses. Pour un retour important, les volumes devront être conséquents, *via* l'introduction du même gène dans de multiples plantes, variétés et espèces différentes sur la totalité de la planète.

Les semences paysannes sont beaucoup moins coûteuses. Ces solutions sont simples, mais les retours sur investissements sont locaux puisqu'elles sont adaptées au contexte. Or, aucun financement de recherches n'intervient sur ce sujet.

La résolution de la problématique du brevet révélera que les semences paysannes sont des solutions plus économiques et simples.

M. Jean-Yves Le Déaut. L'évaluation permettra de déterminer les effets hors cibles. Aux États-Unis, les laboratoires visités avaient souligné une diminution importante de ces effets, lesquels s'avéraient identiques à ceux observés pour les mutations en milieu naturel. Je suis favorable aux semences paysannes. Pourquoi ne pas utiliser les deux technologies ? Une modification ciblée sera plus efficace.

M. François Burgaud, Groupement national interprofessionnel des semences et plants (GNIS). Je regrette qu'on finisse par un débat entre les semences paysannes et les biotechnologies. D'après les chiffres communiqués par Guy Kastler au HCB, les premières représentent deux mille hectares sur dix-huit millions d'hectares cultivés avec des variétés conventionnelles en France.

Je pense que la loi Biodiversité a éclairci le terrain en matière de propriété intellectuelle sur les brevets. J'attire l'attention sur la résolution votée par la Commission des Affaires européennes du Sénat le 6 octobre, demandant la réouverture de la discussion sur la directive 98/44 relative à la gestion de la propriété intellectuelle des inventions biotechnologiques. Seul le niveau européen permettra d'aller jusqu'au bout de la discussion.

M. Philippe Dumond, AFPV. Depuis 2012, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a regardé les NBT, notamment les techniques SDN I, II et III. Les deux premières produisent de petites mutations ciblées. Les effets hors cible sont de même nature et de même ampleur que lors des mutations naturelles et induites. La question du principe de précaution sur les mutations obtenues par ces techniques auprès de la Cour européenne prendra en compte l'avis de l'EFSA.

M. Peter Rogowsky. Le taux d'effets *off target* dans les plantes obtenues au début, avant d'effectuer des rétrocroisements, atteignent les mêmes niveaux que la mutation naturelle, comme en atteste la synthèse des publications. Ces dernières montrent par ailleurs que des améliorations techniques sont en cours. À ce niveau, on ne peut plus évaluer si une mutation trouvée dans un génome a été induite par la technique ou si elle est le résultat d'une mutation spontanée.

Par ailleurs, la mutagénèse chimique induit une charge de mutation plus importante, qu'on ne parvient pas à éliminer complètement par les rétrocroisements. Cette technique est aujourd'hui exemptée de la directive.

M. Patrick de Kochko. Je souhaite préciser mon propos, qui semble avoir été mal compris par Monsieur Cottet. Les peurs, notamment celles des maladies, sont mises en exergue pour pousser les biotechnologies, notamment dans le secteur agricole. Je comprends parfaitement le problème et je compatis, mais il s'agit d'un autre sujet. Les peurs sont bel et bien utilisées pour faire avancer les biotechnologies dans le secteur alimentaire.

Il ne s'agit pas d'un débat sur les semences paysannes, mais un problème se posera si ces nouvelles techniques ne sont pas règlementées. Elles demeurent interdites à la vente et ce, sans explication. En outre, les problématiques des biotechnologies en rapport aux semences paysannes se résoudreont dès lors que la question du brevet sera solutionnée.

CONCLUSION

Mme Catherine Procaccia, sénateur, vice-présidente de l'OPECST. Je comprends, et j'avais déjà senti lors des auditions, le véritable problème autour du brevet. Un travail sur cette question, qui n'est pas purement scientifique et technologique, ne rentre pas dans les prérogatives de l'OPECST.

Beaucoup d'espoirs sont liés à ces nouvelles technologies dans d'autres secteurs que celui de l'agriculture. Si les premières innovations ne permettent que des financements et de bénéfices à certaines entreprises, cette situation décrédibilisera une technique susceptible d'apporter des améliorations.

J'ai foi en la science. Je sens également un grand contrôle effectué par les scientifiques, lesquels réclament une régulation pour connaître les limites de leurs recherches. La science peut apporter certaines améliorations aux hommes et à la

planète et qu'elle a besoin d'être éventuellement un peu régulé. Il serait toutefois utopique de croire que le monde entier peut être régulé.

M. Jean-Yves Le Déaut, député, président de l'OPECST. Je voudrais citer une phrase de Bertrand Russell, philosophe, mathématicien et prix Nobel de littérature : « *La science n'a jamais tout à fait raison, mais elle a rarement tout à fait tort. Il faut donc accepter au moins à titre d'hypothèse* ».

Partir de l'évaluation est nécessaire pour une technologie révolutionnaire. Comparé à la transgénèse ou aux mutations naturelles, nous sommes désormais capables de changer le génome de manière précise, ce qui ne doit pas être réalisé dans tous les cas. Néanmoins, il faut laisser la recherche se développer, puisqu'elle permettra la base de connaissances nécessaire à une bonne évaluation. La recherche permettra d'identifier les éventuelles applications au service de la société. L'innovation technologique ne doit pas être quelque chose déconnectée de la société. La loi de 2013 prévoit une innovation « au service de la société ». Parvenir à soutenir la recherche s'avère essentiel, puisque l'évaluation permettra de choisir et de décider.

Certains ont souligné qu'il revenait au politique de choisir d'autoriser ou non une technique, en fonction du service rendu à la société.

La question majeure de la brevetabilité a déjà été traitée. Des progrès ont été réalisés. Le certificat d'obtention nominale constituerait une étape supplémentaire. La possibilité de financer la recherche et de maintenir ce que la nature nous a légué par les collections de génomes et de semences doit être prise en compte.

Si l'OPECST n'est pas compétent en matière de brevet, cette question sera incluse dans les points d'attention afin d'essayer de dépassionner ce débat. L'émergence de ces technologies ne peut être accompagnée d'un débat stérile, calqué sur le débat précédent sur les organismes génétiquement modifiés, au risque d'écarter une technologie qui ne sera pas la seule et qui progressera dans le futur si elle apporte des améliorations.

Au terme des auditions, nous devons encore rencontrer l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) puis nous terminerons par Bruxelles pour avoir la position de l'Union européenne. Quelques auditions privées, notamment sur les huitres triploïdes, posée par une saisine du Sénat, compléteront le panorama.

Merci à tous.

II. COMPTES RENDUS DES MISSIONS À L'ÉTRANGER ET EN FRANCE

A. ROYAUME-UNI (23 ET 24 MAI 2016)

Le point de vue des donateurs : Mme Katherine Litter, conseillère au *Wellcome Trust*, Mme Sarah Rappaport, conseillère au *Wellcome Trust* ; M. Robin Buckle, directeur des programmes des sciences au *Medical Research Council* (MRC) ; Mme Sophia Abbasi, directeur des programmes au *Biotechnology and Biological Science Research Council* (BBSRC).

Mme Katherine Litter, conseillère au *Wellcome Trust*. Je travaille pour le *Wellcome Trust*, qui est la deuxième fondation caritative de recherche dans le monde. Cette fondation a pour mission la bonne santé, aboutir à une vie meilleure, etc... Elle finance aussi la recherche sociale et possède divers centres.

La transplantation d'embryon pourrait être utilisée afin de réduire les maladies, cependant il est hors de question de la faire tant que la science n'est pas totalement sûre. Il est aussi nécessaire de faire un grand débat public sur cette question, car sans cela on ne pourrait le faire. Il faut donc à la fois un niveau de sécurité scientifique suffisant et un dialogue avec la société.

Il est fondamental d'expliquer au public pourquoi cela est fait et qu'est-ce qu'est exactement la nouvelle technologie qu'est CRISPR-Cas9. Il est important que le public comprenne.

Un grand débat avait déjà été organisé sur la question du transfert mitochondrial. Il y avait eu une forte mobilisation du public, que l'on encourageait. Cependant, pour l'instant, nous ne suggérons pas de modification de la législation en vigueur. Il s'agirait plus en l'espèce de mobiliser le public afin qu'il comprenne ce que la technologie fait et ce qu'elle permettrait de faire.

Le *Wellcome Trust* a un département qui s'occupe du rapport avec le public et c'est ce même département qui examinera ce sujet avec les financeurs pour voir les activités de mobilisation, les sujets de discussion. Nous voulons aussi préparer un matériel de documentation, en effet nous travaillons en association avec la *Royal Society* afin de produire des visuels pour permettre au public de mieux comprendre.

En juillet 2015, les documents ont été publiés dans le magazine *Nature*, qui ont permis d'accélérer le débats et les décisions au sujet des cellules somatiques, puisqu'avant on n'en parlait pas.

En décembre 2015, nous étions présents au sommet de Washington. Il s'y tenait une réunion très intéressante avec une large participation. Le nombre d'États présents était important, il y avait une large palette d'expert de différentes disciplines scientifiques, mais aussi des représentants des droits des handicapés.

Cette réunion fut très utile pour lancer des discussions sur ces sujets et le résultat a permis de créer des bases du travail pour encore un an. En effet, un comité d'étude a été créé afin de décomposer les différents éléments et ensuite les examiner. Les académies nationales s'en occupent actuellement. Cette première réunion fut donc un départ très intéressant pour ce débat. On peut voir ce que cela donne sur les études lancées et leurs résultats.

Lors de cette première réunion, on s'est rendu compte que, certes, il y avait un grand nombre de pays représentés, mais le débat a porté surtout sur des éléments nord-américains ; les représentant d'autres pays sont venus après lors d'une réunion tenue à Paris, pour essayer de clarifier. La réunion aux États-Unis s'étant tenue sur trois jours, on a pu décomposer les thèmes, tandis que la réunion qui s'est tenue à Paris a permis de combler les vides et de faire venir d'autres États.

La déclaration rendue à la fin des trois jours de réunion à Washington évoque le fait qu'il faut soutenir la recherche fondamentale. Cette déclaration est assez similaire à la déclaration Hinxton sur la nécessité de continuer la recherche sur les aspects de sûreté et d'efficacité du point de vue clinique, ainsi que de continuer la recherche sur le plan international et d'encourager les débats nationaux.

Selon moi, au sujet des organismes modifiés grâce à la modification ciblée du génome (*genome editing*), il serait possible de faire une édition type code à barre, afin de marquer les modifications faites.

En outre, on pourrait s'attendre à ce qu'il soit mis en place un système d'autorisation pour les produits commercialisés légalement grâce à ces technologies. À ce moment-là, une vraie traçabilité serait mise en place, mais le problème est que, dans le cas de petit changement, la traçabilité est difficile, puisque certains petits changements peuvent avoir lieu naturellement. On se concentrerait alors sur le procédé pour arriver au résultat qui pourrait aussi arriver dans la nature. Mais le problème se pose aussi pour d'autres procédés qui sont aussi utilisés telle que la mutagénèse, qui est chimique, qui n'est pas réglementée du tout, mais qui est pourtant accepté.

Mme Sarah Rappaport, conseillère au *Wellcome Trust*. Le *Wellcome Trust* est la deuxième fondation caritative de recherche dans le monde. Cette fondation a pour mission la bonne santé, pour aboutir à une vie meilleure. Elle finance aussi la recherche sociale et possède divers centre.

En février 2016, sans changer la législation principale, le parlement britannique a adopté une législation secondaire pour permettre les dons mitochondriaux. Il s'agit là de prendre un mitochondrial sain, qui est un paquet séparé contrôlant l'enceinte génétique, et de le transférer là où est la nucléase du père et de la mère. Avec la nucléase sain, c'est une édition très précise d'un nombre de gènes très bien défini.

Pour arriver à l'adoption de cette loi, il n'a pas été nécessaire de modifier la loi principale. Elle offrait déjà des possibilités permettant cette mise à jour. Le gouvernement y avait déjà réfléchi en 2000. En effet le médecin-conseil en chef (*Chief Medical Officer*) avait déjà fait des recherches très précises sur les possibilités dans ce domaine pour éviter les maladies mitochondriales.

Il a fallu attendre le développement scientifique, la preuve que la technologie est sûre, mais également l'engagement d'un débat public. Un conseil indépendant a examiné la question, le groupe Hinxton. Un débat avec les parlementaires, avec les médias, a aussi été lancé. Le changement en février 2016 a donc nécessité de nombreuses étapes. Entre le moment où c'est devenu scientifiquement possible et le changement de la loi, il s'est probablement écoulé quinze ans.

Sur la modification ciblée du génome (*genome editing*), le groupe Hinxton a fait une déclaration où, malgré les différents avis, était évoqué un consensus sur deux points :

- l'importance de faire de la recherche fondamentale sur les animaux, sur les plantes et sur les êtres humains. Dans ce dernier domaine, nous considérons qu'il serait approprié de continuer le travail dans le cadre d'un bon système réglementaire et législatif ;

- l'importance de ne pas exclure un débat sur toutes les possibilités d'usage de la technique CRISPR-Cas9. Il faudra que le débat soit le plus large possible, en n'excluant rien quant aux possibilités et conditions d'utilisation.

La répartition des budgets de recherche ne se fait pas en fonction de la technologie qui sera utilisée, mais en fonction des questions scientifiques, de l'examen scientifique et des applications.

M. Robin Buckle, directeur des programmes des sciences au *Medical Research Council* (MRC). Le MRC est le principe organisme de recherche médicale au Royaume-Uni. Trois agences de régulation coexistent: la *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA); la *Human Tissue Authority* (HTA) et la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA)

La réglementation au Royaume-Uni interdit d'entreprendre des modifications des cellules germinales. Il est important, d'un point de vue scientifique, de faire la distinction entre l'utilisation des gamètes modifiés, qui mène à l'embryon, et la modification des cellules somatiques.

Par exemple, la recherche en Chine pourrait mener à l'utilisation de cellules qui pourraient être modifiées puis transplantées sur des embryons. Au Royaume-Uni, à moins qu'il n'y ait un changement dans la législation, cela est interdit.

Donc, si la science atteint un niveau de maturité suffisant, un débat pourrait naître au sein de la société britannique et si cette dernière devient prête, elle pourrait soumettre ce sujet au parlement. Dès lors, on pourrait examiner la question. Pour cela, il faudra d'abord que la technologie CRISPR-Cas9 ait fait ses preuves en ce qui concerne les exigences de sûreté et d'efficacité sur le plan clinique.

Sur toutes ces questions (cellules souches, transfert mitochondrial...), il y a eu une communication très étroite entre les scientifiques, la société et le monde politique pour arriver à des décisions ou à des autorisations.

Récemment, une autorisation de recherche a été délivrée à l'Institut Francis Crick pour utiliser la nouvelle technique de la modification ciblée du génome (*genome editing*) dénommée CRISPR-Cas9. L'étude portera sur les changements lors de la toute première étape de la fertilisation.

Notre législation permet que des recherches spécifiques sur l'embryon soient autorisées grâce à une autorisation spéciale et pour une durée de vie maximum de l'embryon de quatorze jours. Au-delà de ces quatorze jours, cela n'est plus possible et, en l'espèce, le maximum est fixé à sept jours.

Dans les déclarations du MRC pour clarifier la recherche en cours, il est dit que les voies qui existent actuellement au Royaume-Uni sont assez robustes pour pouvoir permettre les recherches sur l'embryon.

Cette technologie CRISPR-Cas9 est prometteuse pour les cellules somatiques, donc sur le recours aux cellules adultes. Je pense que les conséquences sur le plan clinique se font déjà ressentir, néanmoins il n'existe pas de problèmes juridiques puisqu'il s'agit de travaux de la *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA).

Avec les différentes agences régulatrices dans ce domaine, nous avons mené une consultation qui a débouché sur le changement de la législation en 2008. Cette dernière a mené la voie vers la fertilité de l'embryon. En amont, il y a eu une consultation de près de six mois dans les régions, écoles et média ce qui a permis de tester l'opinion du public et de produire différents rapports. L'exercice fut concluant.

Le groupe Hinxton a discuté de la question de la modification ciblée du génome (*genome editing*), il y a un an de cela, et a publié une déclaration rassemblant l'avis de cliniciens, d'experts sociaux, etc. (*Consensus statement on genome editing technologies and human germline genetic modification*, 3-4 septembre 2015). Au sein de ce groupe, il n'y avait pas qu'un seul avis, mais une multitude. Il ne faut pas exclure le débat de cette question.

En effet le fait de traiter une maladie qui est causée par un seul gène et provoque une mort prématurée est accepté par un grand nombre de chercheurs, mais pas par tous. Certains accepteront le recours à un guidage génétique (*gene*

drive) pour éradiquer certaines maladies dont les moustiques sont porteurs, tandis que d'autres chercheurs refuseront.

En ce qui concerne la modification de certaines caractéristiques chez l'homme grâce à de telles technologies, je pense que cela ne serait pas acceptable, mais il est important que la société puisse se faire un avis à la lumière de ce que la technologie est en mesure de faire.

Face aux capacités de cette technologie, la question de savoir si elle aura des conséquences pour les diagnostics préimplantatoires (DPI) paraît alors secondaire.

Les effets hors cibles de CRISPR-Cas9 seront surmontés par des recherches très approfondies et détaillées dans le milieu thérapeutique basé sur les cellules somatiques, tout en continuant en parallèle les travaux sur le milieu germinale. À cette fin, le MRC soutient toutes ces recherches. Néanmoins pour le moment, il n'y a pas encore de controverse sur l'utilisation des techniques évoquées.

La technologie génétique génère des positions très diversifiées. Mais CRISPR-Cas9 ne constitue pas vraiment un nouveau départ, malgré le fait qu'il y ait des essais en cours concernant la thérapie basée sur la technique CRISPR-Cas9 qu'on ne pourrait pas faire sans cela sur la lignée germinale. C'est une technologie qui rend plus accessible une certaine technique à un grand nombre de chercheurs, c'est ce point-là qui provoquera une discussion. Cependant, à partir des années 1980, avec la thérapie génique, un débat s'était ouvert et qui demeure similaire au débat actuel.

À l'avenir, la société devra avoir un débat, réfléchir sur cette question. Aux États-Unis, ou même au Royaume-Uni, il existe des bons systèmes réglementaires, mais ces systèmes ne fonctionneraient pas nécessairement bien dans d'autres pays. Le système américain est totalement différent du système britannique et ne serait pas adapté à notre pays. Il faudra alors voir ce qui est applicable et bon selon chaque pays.

La technologie CRISPR-Cas9 présente des avantages. En effet elle permettra le contrôle des OGM et leur libération dans la nature. En outre, la modification ciblée du génome (*genome editing*) est possible déjà en ce qui concerne les moustiques, mais grâce à CRISPR-Cas9 comme je l'ai déjà évoqué, il sera possible de réduire leur nuisibilité dans l'environnement.

Cependant une difficulté se présentera pour la détection des modifications. Tout dépendra de leur ampleur, une seule modification sera difficile à détecter, de plus il existe des modifications naturelles du génome qu'il faudra alors distinguer des autres. La technique CRISPR-Cas9 permet d'accélérer ce que la nature fait. Mais si ça n'a jamais existé naturellement, c'est différent, la détection sera alors unique.

Je crois que les agences de financement, publiques comme les privées, sont d'accord pour dire qu'il doit y avoir la possibilité, d'une manière ou d'une autre, d'assurer la traçabilité des produits modifiés de cette façon, grâce une réglementation. Pour un produit commercial, il sera difficile de l'imaginer de manière visible, puisque si c'est une utilisation nuisible biologique, elle pourrait ne pas être détectable.

Commercialement, qu'il s'agisse d'agriculture ou d'utilisation clinique, la technologie rend les interventions moins chères, plus efficaces et plus ciblée ; c'est alors perçu comme un examen de dépistage. C'est pour toutes ces raisons que tous les laboratoires peuvent utiliser CRISPR-Cas9, c'est devenu accessible, et cela a également rendu le processus de commercialisation moins coûteux.

Cependant d'autres techniques verront le jour, CRISPR-Cas9 n'est pas un point final. Il s'agit d'une des techniques de modification ciblée du génome (*genome editing*) parmi d'autres. C'est pourquoi, comme je l'ai déjà évoqué, CRISPR-Cas9 ne nécessite pas une modification de la réglementation, tout comme les autres techniques.

Au Royaume-Uni, le domaine des sciences de la vie est très réactif, si une bonne idée apparaît, s'il est jugé utile de faire de la recherche à ce sujet, on obtient alors des financements, la plupart des mécénats fonctionnent ainsi. Il peut alors y avoir des financements ciblés.

De manière générale, tant que les propositions de recherche s'adaptent à l'éthique générale, quelque chose qui n'avait pas été fait auparavant peut obtenir un financement.

Le MRC finance pour deux tiers des recherches précliniques et une grande majorité des recherches qui seront financées au cours des cinq prochaines années utiliseront CRISPR-Cas9 en laboratoire. Cet outil est appelé à se généraliser.

Mme Sophia Abassi, directeur des programmes au *Biotechnology and Biological Science Research Council (BBSRC)*. Le BBSRC est le deuxième organisme de recherche du Royaume-Uni, il est financé de la même façon que le MRC. Le BBSRC soutient recherche non médicale qui touche à la science du vivant incluant le végétal, l'animal. L'édition du génome intéresse le BBSRC pour une application sur l'animal ou le végétal, un peu sur l'humain, mais seulement si cela peut aider dans les recherches sur l'animal ou le végétal.

Pour les plantes et les animaux, le BBSRC finance des recherches sur CRISPR-Cas9, en particulier la recherche fondamentale.

Depuis la découverte de cette technologie, on se demande comment on va recourir à cet outil dans un cadre de recherche, afin de mieux comprendre la biologie fondamentale pour les animaux. En effet, pour les animaux, une autre technique de modification ciblée du génome (*genome editing*) est déjà utilisée : TALEN. Elle a permis de créer le « cochon 26 ».

Cependant, TALEN est aujourd'hui dépassé face à la technologie CRISPR-Cas9, et on pense utiliser cette dernière afin d'éradiquer la maladie africaine des cochons. On pense aussi utiliser CRISPR-Cas9 dans le cadre de la reproduction des animaux pour améliorer certaines caractéristiques des animaux.

Pour les animaux, il faut tenir compte de leur bien-être et de tous les aspects déontologiques en ce qui concerne leur utilisation à des fins de recherches ou d'agriculture.

Cependant je ne pense pas que la technologie CRISPR-Cas9 soit une technologie vraiment nouvelle, mais qu'il s'agit plutôt d'une modification.

Le Royaume-Uni a actuellement le meilleur système réglementaire en Europe concernant l'utilisation de ces technologies. On se préoccupe du processus utilisé pour un certain produit et on ne se focalise pas sur le produit lui-même, ses qualités, ses caractéristiques, etc. Il s'agit surtout d'une question de sécurité.

Concernant les OGM, la réglementation européenne pose problème. Cependant les problèmes d'éthiques posés suite à l'édition génomique ne sont pas réellement nouveaux. Mais il est vrai qu'il y aura des conséquences pour les animaux et les plantes, parce que l'édition génomique va peut-être devenir très ciblée et difficile à identifier par la suite. Il faudra peut-être étiqueter les produits modifiés grâce à ces technologies, pour le consommateur.

Le BBSRC bénéficie de financements spéciaux pour le développement de la technologie. Il serait donc possible, par exemple, de financer l'adaptation de CRISPR-Cas9 au niveau moléculaire pour le rendre plus utilisable à ce niveau. Cependant le BBSRC ne financerait pas un projet seulement parce qu'il utilise CRISPR-Cas9.

*

M. Peter Border, *Parliamentary Office for Science and Technology* (POST).

M. Peter Border, conseiller scientifique au *Parliamentary Office for Science and Technology* (POST). Différentes commissions au sein du parlement britannique s'intéressent aux nouvelles technologies. Les deux principales sont celles de la science et de la technologie de la Chambre des Communes et de la Chambre des Lords. Ces deux commissions ont le pouvoir de choisir leurs sujets d'étude, qui soulèvent des questions législatives pour le Parlement.

La commission de la Chambre des Lords a déjà fait une enquête sur la modification ciblée du génome. Le rapport était sur les insectes génétiquement modifiés. Une partie du rapport se penchait sur les possibilités de modification ciblée du génome pour modifier des insectes vecteurs de maladies comme le virus Zika ou le paludisme et se penchait en particulier sur un aspect de la modification ciblée du génome qu'est le guidage génétique (*gene drive*). Il s'agit d'introduire

un nouveau trait dans une population d'insectes, dans un cas précis pour que ce trait soit rapidement pris par la majorité de la population.

L'intérêt dans cet aspect spécifique de la modification ciblée du génome est que cela pose la question de l'adéquation de la législation actuelle sur la libération d'organisme génétiquement modifié (OGM) dans l'environnement.

Cependant, plus généralement, la question qui se pose est de savoir si nos législations actuelles sont adaptées à ces nouvelles technologies ?

Le conseil parlementaire du POST nous a demandé deux notes.

Une première note qui serait une synthèse pour expliquer les nouvelles technologies, c'est à dire en quoi elles sont différentes des méthodes actuelles de modification du génome. Il y sera aussi fait mention de ce à quoi elles peuvent servir. Cette note sera rédigée et publiée avant les vacances parlementaires de juillet 2016.

La note se penchera en particulier sur l'utilisation des nouvelles technologies de modification ciblée du génome dans un cadre thérapeutique. En effet, certaines thérapies basées sur ces méthodes existent déjà, comme pour la leucémie ou le VIH, mais un intérêt particulier est porté sur l'utilisation de la modification ciblée du génome dans les embryons. Un groupe de l'*University College London (UCL)* a obtenu une autorisation de recherche par la HFEA pour conduire une recherche sur les embryons humains. L'autorisation prévoit que ces embryons ne pourront pas vivre au-delà de sept jours, la législation britannique ne laissant une période de vie que de maximum quatorze jours. Cette recherche est menée pour essayer de comprendre, afin de trouver des nouveaux traitements, notamment de l'infertilité. En outre, un autre intérêt particulier est porté dans la recherche pour le contrôle des maladies aéroportées. Enfin, des recherches sont menées pour voir comment on peut apporter un changement génétique dans une population d'insecte. Certaines entreprises ont déjà commencé la commercialisation d'insectes modifiés. Les conséquences écologiques sont aujourd'hui encore inconnues et il convient de faire preuve de grande prudence.

Une seconde note portera sur l'aspect législatif des plantes qui ont été modifiées par modification ciblée du génome. Il existe au Royaume-Uni une série de réglementations sur la production et la libération des organismes génétiquement modifiés (OGM), mais les nouvelles technologies nous poussent à revenir en arrière et à reconsidérer la définition d'un OGM. La Commission européenne doit publier une opinion à ce sujet, mais n'a toujours pas réussi à le faire en raison de la difficulté de la tâche.

Cette seconde note sera axée sur les différentes options possibles pour réglementer les plantes génétiquement modifiées. L'application effective de la législation future est problématique, dans la mesure où, si un seul trait d'une plante est modifié grâce à la modification ciblée du génome, celui-ci sera peut-être difficilement détectable. Se posera alors le problème de la traçabilité. En effet, il

n'y aura pas d'ADN étranger dans la plante, la modification ciblée du génome permettra d'effectuer une mutation ponctuelle très précise. Il pourra alors être difficile de les différencier des modifications naturelles.

Le POST est saisi par son conseil (*board*), qui est le conseil d'administration du POST et qui se réunit toutes les six semaines. À chaque réunion, toute une série de thèmes qui intéressent les parlementaires sont soumis. Les sujets peuvent être ceux où le gouvernement a annoncé qu'il légiférerait. Ces thèmes reflètent les changements de la société dans le monde scientifique et technologique. Pour ces thèmes, des examens, des preuves, des recherches sont nécessaires avant qu'une législation intervienne. En ce qui concerne la modification ciblée du génome, l'idée venait du POST lui-même.

Certains parlementaires portent un intérêt particulier à ces techniques de modification ciblée du génome. Dix parlementaires de la Chambre des Communes et quatre de la Chambre des Lords siègent au conseil du POST, ils représentent les principaux partis. C'est donc un organe apolitique et tous les partis s'intéressent aux sujets qui sont traités par le POST pour toutes les applications déjà mentionnées.

Les préoccupations relatives à l'embryon ne sont pas nouvelles. Le problème des « bébés à la carte » se pose, il s'agit de savoir jusqu'où on peut aller avec ces nouvelles technologies. C'est donc une question très sensible Royaume-Uni. Toutes les thérapies germinales suscitent beaucoup d'intérêt auprès du patient. L'an dernier, le Royaume-Uni s'est doté d'une loi permettant le transfert mitochondrial. Cependant, pour l'instant, aucune licence ni permis de recherche n'a encore été délivré, mais ça sera sûrement le cas cette année.

À mon avis, ce type de transfert devrait être classé comme une thérapie germinale de l'ADN même si c'est l'ADN mitochondriale, cela ne pourrait pas se produire naturellement. Le fait de légiférer à ce sujet a donc suscité un grand débat au Royaume-Uni. C'est un sujet très sensible et nombreux sont ceux qui pensent que permettre de tels transferts est un pas vers la modification ciblée du génome dans le nucléide, ce qui est un sujet de préoccupation.

Cela dit, il existe aussi un grand intérêt pour la modification ciblée du génome en ce qui concerne la thérapie humaine dans les cellules somatiques. Le problème est que les thérapies humaines sont finalement similaires à celle que l'on rencontre de manière générale en thérapie génique : il faut suffisamment de gènes modifiés dans un endroit précis pour avoir une thérapie utilisable. Les thérapies ont tendance à mieux fonctionner lorsque l'on modifie des cellules souches en dehors du corps humains et qu'ensuite on les réimplante dans le corps humain où elles persisteront et auront un effet thérapeutique continu et pérenne. Les thérapies déjà mentionnées, celle sur le VIH et celle sur la leucémie relèvent de catégories similaires.

Il existe bien un intérêt parlementaire au Royaume-Uni au sein de la Chambre des Communes et de la Chambre des Lords, et plus généralement de la part de tous les partis. Le sentiment est que le Royaume-Uni est en position forte dans le domaine des biotechnologies et nombreux sont les parlementaires qui pensent que c'est une voie de prospérité pour notre pays. Cependant il y a également des préoccupations autour des questions éthiques, mais aussi autour de la potentielle utilisation de ces nouvelles technologies. Des questions se posent, bien sûr, sur les cellules germinales, et bien au-delà. La libération d'organismes modifiés dans l'environnement est source de préoccupation. Il s'agit d'une technique finalement irréversible et il faut prendre garde aux conséquences inattendues. Comment fait-on on souhaite revenir en arrière après avoir modifié des moustiques ?

Ces nouvelles technologies permettant la modification du génome sont sujettes à controverse au sein du parlement britannique. Il s'agit de techniques qui peuvent potentiellement impacter la lignée germinale et avoir des conséquences pour les lignée future. Cependant, le Royaume-Uni est réputé pour permettre des travaux de recherches qui sont controversés ailleurs. Le Royaume-Uni semble avoir une attitude plutôt positive en ce qui concerne les études et la recherche dans ce domaine et suscite donc beaucoup de controverse au sein du parlement.

Certaines applications des nouvelles technologies de modification ciblée du génome reçoivent moins d'autorisation que les précédentes s'agissant d'une application au niveau de la cellule somatique. En effet, il ne s'agit pas d'avoir de conséquence sur les générations futures, il s'agit d'une application éthique qui suscite moins de controverse, avec un seul individu malade. Au Royaume-Uni, la décision de permettre ou non ce genre de recherche sera prise par un comité spécialisé dans les techniques de la recherche. Ce comité se penchera sur les effets de la thérapie. Et là où il y a vraiment des objections sur l'utilisation de la modification ciblée du génome, cela ne concerne pas des applications sur des cellules somatiques, mais des applications sur la lignée germinale. Au Royaume-Uni, la HFEA ne nous permet pas ce type d'application.

Il y a au Royaume-Uni une large majorité qui souhaiterait que la loi soit considérablement modifiée au sujet des recherches au niveau de l'embryon. À chaque fois qu'il y a un débat sur des amendements de la loi primaire, le débat déborde souvent sur la pertinence de l'existence même de la loi primaire. Je pense que d'essayer d'intervenir sur le plan législatif dans ce domaine suscitera beaucoup d'objections et de controverses.

Cette loi comporte un aspect particulier déjà évoqué, à savoir qu'elle permet avec autorisation de l'autorité HFEA, une recherche sur les embryons humains jusqu'à 14 jours au maximum. La logique derrière cette autorisation c'est que, à partir du 14^e jour, la différenciation des cellules commence. La commission d'enquête responsable de la préparation de cette autorisation était présidée par Mrs. Warnock dans les années 1980.

Le raisonnement repose sur le fait que, avant la différenciation, un embryon humain n'est essentiellement qu'un faisceau de cellules non différenciées identiques et qu'à partir des quatorze jours l'embryon et les cellules qui le composent méritent plus de respect en tant qu'être humain.

Dans la presse, certains articles posent la question de cette limitation à quatorze jours et s'il ne faudrait pas modifier cette limite. Aller au-delà serait justifié puisqu'on apprendrait bien plus sur le tout début du développement de l'être humain. Cela permettrait ainsi une amélioration de traitement pour la fertilité. Cela serait aussi utile en ce qui concerne nos connaissances fondamentales autour du développement de l'embryon.

La loi actuelle permet à la fois l'utilisation et la création d'embryons. Un débat important a eu lieu sur l'acceptabilité ou non de créer des embryons spécifiquement à des fins de recherche. La loi sur la HFEA l'a accepté et la justification repose en partie sur le fait qu'un chercheur engagé dans l'étude d'une maladie génétique pourrait souhaiter prendre un leucocyte possédant un certain défaut génétique et ensuite le fertiliser en laboratoire à des fins uniquement de recherche, ce qui lui permettrait de prendre des cellules souches avec une certaine caractéristique d'une certaine maladie et pourraient être utilisés comme modèle pour la maladie en vue d'un futur traitement.

Dans les années 1990, la loi a été difficilement adoptée et les gouvernements successifs ultérieurs ont renoncé à l'idée de changer quoi que ce soit dans cette loi, considérant qu'il faudrait l'amender uniquement si cela était absolument nécessaire. Par exemple, l'acte original définit l'embryon comme un produit de la fertilisation. Le mouton Dolly a alors été créé, mais en dehors du corps de l'animal, cela se comportait comme un embryon sans avoir de fertilisation. La loi HFAE était donc devenue obsolète. Une modification s'est imposée. Il a fallu du temps avant d'avoir une nouvelle définition des gamètes et des embryons dans la loi pour clarifier ce point. Il fallait absolument interdire le clonage humain dans le cadre de cette loi. C'est un exemple donc où toute la loi s'est trouvée obsolète, mais le parlement a mis plusieurs années pour la modifier. Le gouvernement est donc réticent pour intervenir.

Il n'y a pas toujours de correspondance entre une position à ce sujet et l'appartenance politique de chaque parlementaire. Lors de l'adoption de la loi et lors de chaque amendement il n'y a pas eu de ligne politique. En effet, chaque parlementaire a été libre de voter en fonction de sa conscience personnelle. Dans ce domaine il y a toujours des débats très importants.

Tout au long de l'histoire, les modifications ont élargi le champ de la recherche. En 2008, la dernière fois où un amendement important de la loi a été adopté, les définitions ont été modifiées pour interdire le clonage humain, mais l'objet de la recherche sur l'embryon a été étendu. La loi a été élargie pour permettre des recherches pour prévention des maladies humaines graves. Et lorsque le vote a eu lieu à la Chambre des Communes et à la Chambre des Lords,

les deux tiers des parlementaires se sont prononcés pour et un tiers contre, dans chacune des deux chambres.

Le partage des voix fut sensiblement le même au sujet de l'ADN mitochondrial. Le débat fut très animé. Des voix très forte défendaient l'idée qu'il s'agissait effectivement d'une thérapie sur la lignée germinale et que permettre ce type de technique permettrait des modifications au niveau du génome humain. Lorsque l'on souffre d'une infection métabolique causée par une modification de l'ADN mitochondriale, il est possible d'intervenir pour vous aider à avoir un enfant sain, alors que lorsque l'on souffre de la même infection métabolique mais provoquée par l'ADN nucléaire aucune aide n'est possible. Au parlement, des députés soutiennent qu'on place un médecin dans une position extrêmement difficile face à son malade. Cela explique la difficulté de faire adopter cette modification législative par le parlement et le débat n'est pas fini concernant la mitochondrie actuellement. Mais la loi a été modifiée et les chercheurs du Royaume-Uni peuvent désormais demander l'autorisation de travailler en traitant les femmes souffrant de maladie mitochondriale. Le POST a rédigé une note intitulée « Prévenir les maladies mitochondriales » (mars 2013, actualisation octobre 2014).

La Chambre de Lords a publié en 2016 un rapport sur les insectes modifiés et le guidage génétique (*gene drive*). Des entreprises produisent des insectes modifiés en grand nombre, comme l'entreprise Oxitec basé à Oxford. Une société américaine vient de la racheter. Il s'agit de la production de grande série car il faut un grand nombre de moustiques pour vraiment modifier la population. Le Brésil mène actuellement des études importantes pour utiliser cette technologie. La rapidité avec laquelle une caractéristique passe d'une génération à l'autre à travers toute la population dépend du nombre d'insectes distribués dans l'environnement avec la caractéristique souhaitée ; elle dépend aussi d'autres variables. Le temps de reproduction d'une génération avec les moustiques est rapide, surtout s'il s'agit d'un ajustement par la technique CRISPR-Cas9 et donc grâce à la technique de guidage génétique (*gene drive*). L'insecte modifié se reproduit avec un insecte non modifié et le guidage génétique (*gene drive*) permettra la présence d'un brin de l'ADN qui comporte la modification mais aussi qu'un second brin modifié soit également présent et donc le gène modifié se trouvera dans les deux brins. Ensuite tous les descendants posséderont cette caractéristique. Le gène va se distribuer très rapidement dans toute la population. Cependant cela ne peut fonctionner que dans le cas d'organisme avec reproduction sexuée et rapide en effet cela ne pourrait pas se faire avec l'éléphant.

*

Pr Robin Lovell-Badge, *Crick Institute*.

M. Robin Lovell-Badge, professeur, laboratoire de biologie des cellules souches et de développement génétique au *Francis Crick Institute*. Je peux commencer par vous présenter mon travail actuel et je vous expliquerai après ce qui se passe dans notre institut.

Je siège à plusieurs comités qui explorent cette technologie notamment en rapport avec l'édition du génome humain, et cela inclue le groupe HINXTON⁽¹⁾ qui reconnaît qu'il s'agit d'un sujet qui nécessitait une réflexion depuis déjà quelques années. Nous avons organisé une réunion en septembre 2015 à la suite de laquelle une déclaration a été publiée⁽²⁾. C'est un groupe international de scientifiques, chercheurs, régulateurs, médias scientifiques. J'ai également siégé au comité organisateur du sommet international qui s'est tenu à Washington en décembre 2015, organisée par des Académie des sciences américaine, le Royal Society que je représentais, et l'Académie des sciences chinoise, donc une conférence très importante avec plus de quatre cents participants. À la suite de laquelle une déclaration, non pas de la conférence mais des organisateurs, a aussi été publiée⁽³⁾. J'ai également siégé à un comité d'étude qui a été établi par l'Académie des sciences américaine et l'Académie des sciences chinoise. Le comité d'étude continue à délibérer et un rapport sera publié à la fin de l'année. Pour l'instant, je ne peux pas vous en dire beaucoup plus, car nous n'avons pas encore pris de décisions. Nous avons rassemblé beaucoup de témoignages. J'ai aussi organisé une réunion qui s'est tenue à Paris le 28 avril 2016, organisée par la Fédération européenne des académies de médecines (FEAM), réunion qui a permis de rassembler des informations rendues disponibles à tous les participants. Je connais particulièrement l'humain, mais je peux faire des commentaires sur l'application végétale et animale. Je peux parler maintenant du travail qui se déroule dans mon institut par le docteur Kathy Niakan.

Kathy Niakan est embryologue et compare des embryons souris aux embryons humains aux étapes précoces de développement. Cette recherche renforce le message dit précédemment, c'est-à-dire qu'il y a des similitudes, mais aussi des différences assez substantielles concernant le développement des embryons des souris et des humains. Concernant le développement des mammifères, on se basait beaucoup sur ce qui se passait chez les souris, nous permettant d'avoir beaucoup de connaissances, mais maintenant nous concluons que nous ne pouvons plus faire confiance à cette similitude, parce qu'en réalité, il y a différents types de cellule qui sont formés aux étapes préliminaires, surtout celles qui ont un rôle à jouer dans l'implantation de l'embryon.

(1) *Le groupe Hinxton, créé en 2004, est un groupement d'acteurs international discutant des questions d'éthique et juridique sur les cellules souches.*

(2) *Statement on Genome Editing Technologies and Human Germline Genetic Modification, 3-4 septembre 2015.* http://www.hinxtongroup.org/hinxton2015_statement.pdf

(3) <http://nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/>

Le travail de cette chercheuse à révéler des différences importantes dans l'inactivité de certaines expressions de gènes entre la souris et l'humain. Et en fait, nous nous sommes rendu compte qu'il y avait plusieurs chemins de gènes qui sont en réalité critiques pour faire certaines décisions chez la souris, mais qui ne sont pas actifs ou n'apparaissent pas du tout chez l'Homme. Et des activités de gènes apparaissent chez l'embryon humain, mais pas chez l'embryon de la souris. Ce sont des gènes, des cheminements, qui selon elle, pourrait être critique dans le développement précoce à l'embryon. Et donc les cellules qui vont mener à l'embryon souris à la couche intérieure et extérieure, doivent prendre la décision concernant la formation du placenta. C'est cette décision qui se fait de manière différente chez l'Homme et chez la souris. Ainsi elle regardait quels étaient les gènes actifs pour cette décision chez la souris, et ceux qui n'agissent pas chez l'Homme. Mais pour prouver tout cela, elle a besoin de faire des expériences génétiques qui permettraient de désactiver certains de ces gènes, et cette possibilité a été rendue légale en 2008. Mais la méthodologie n'était pas assez avancée, et personne n'avait demandé d'avoir un permis pour faire cette expérience. Les nouvelles technologies, notamment CRISPR-Cas9, sont si précises et efficaces, qu'il devrait être possible d'utiliser ces technologies pour poser ces questions sur la biologie précoce et le début des embryons. Par conséquent, une demande d'autorisation a été présentée et acceptée. Kathy Niakan a obtenu l'approbation éthique totale pour réaliser cette expérience. Toutes les informations sur le permis demandé, les questions de consentements, l'approbation éthique et déontologique, seront publiées et feront l'objet de publication.

Concernant la date d'obtention de l'autorisation à procéder à cette expérience, il faut savoir que le processus d'obtention d'une autorisation est assez long, donc l'autorisation a été validée la semaine dernière seulement. L'Autorité de la fertilisation humaine et de l'embryologie britannique ([*Human Fertilisation and Embryology Authority*](#) – HFEA) a demandé que l'approbation éthique soit totalement finalisée avant de permettre le début de l'expérimentation. Ainsi la dernière étape a été accordée la semaine dernière.

Concernant les expériences, l'introduction se fait au début pour étudier l'évolution au cours des sept premiers jours. Elle pense que c'est tout ce qui est nécessaire pour l'instant. La chercheuse a commencé des expériences préliminaires pour tester la technologie dans des embryons souris. Je pense que cela fonctionne beaucoup mieux si nous pouvons introduire le composant dans l'ovule fécondé au début. Si on le fait plus tard, le résultat devient difficile à interpréter.

Son autorisation ne permet pas la création d'embryon, tous les embryons qu'elle va utiliser sont des embryons surnuméraires de fécondation *in vitro* (FIV), bien que le Royaume-Uni, comme huit autres pays dans le monde, permet la création d'embryon à des fins de recherche. Je sais qu'en France ce n'est pas autorisé. La possibilité de créer des embryons est aussi quelque chose que nous

pourrions examiner, parce que cela sera peut-être adéquat pour d'autres recherches.

Je pourrais vous donner deux autres exemples. Une réalisée à Newcastle sur le remplacement ou transfert mitochondrial, où, dans ce cas, la création d'un embryon est nécessaire pour effectuer cette recherche. Ou bien encore des recherches dans le monde sur les gamètes *in vitro* en laboratoire. Si nous arrivons à faire cela avec du matériel humain, nous monterons alors que le spermatozoïde et l'ovocyte pourraient fertiliser, et pour cela, une création d'embryon est aussi nécessaire.

Kathy Niakan n'est pas la seule à mener des recherches de ce genre sur les embryons. Vous connaissez les documents publiés en Chine, mais leur objectif était de pouvoir soigner des maladies génétiques, alors que ce n'est l'objectif des travaux de ma collègue. Il existe un laboratoire en Suède, où Frederick Lanner a également obtenu l'approbation suédoise pour mener des expériences similaires. Il se concentre sur la biologie précoce.

En termes de recherches, il y a de nouvelles méthodes maintenant qui permettent la culture d'embryon humain, au-delà de sept jours, qui a été la limite depuis des années. Maintenant il est possible d'aller jusqu'à treize, voire quatorze jours, comme la loi le permet au Royaume-Uni. Aux États-Unis, il n'y a pas de limite légale, mais dans la pratique personne ne veut aller au-delà de ces quatorze jours. Ces sept jours de plus permettent beaucoup de recherche sur l'aspect du développement.

On parle beaucoup des applications possibles avec l'édition du génome, car cela inclurait de comprendre les maladies génétiques, mais aussi les corriger, comme la mucoviscidose ou la maladie d'Huntington. Il y a des techniques qui existent et qui sont déjà utilisées comme le diagnostic préimplantatoire (DPI). Cela dit, pour certaines familles, le DPI ne fonctionne pas. Par exemple, il y a des individus homozygotes où une domination dominante, dans le cas de la maladie d'Huntington, ne pourrait pas avoir d'enfant affecté. Elles ne sont pas nombreuses, ce sont des cas exceptionnels.

Il y a également des situations où il est très difficile d'obtenir suffisamment d'embryon, pour utiliser un diagnostic préimplantatoire (DPI) et sélectionner ainsi un embryon approprié. Lors de la réunion de Washington, Georges Daily prenait un très bon exemple qui utilisait le diagnostic préimplantatoire. Dans ce cas, un couple avait eu un premier enfant infecté par une maladie génétique qui affecte le système sanguin, pour permettre un don de moelle osseuse, ce couple a désiré avoir un deuxième enfant non porteur de maladie, un « bébé médicament ». Georges Daily a donc décrit les résultats de ses recherches à Boston, dans sa clinique. Huit familles avaient ce problème et essayaient de faire des diagnostics préimplantatoires pour faire un deuxième enfant dans l'optique de sauver le premier enfant.

Environ cinq cents embryons ont été obtenus, un nombre moindre a été diagnostiqué positivement pour être transplanté. Au bout du compte, il n'y a eu qu'un seul enfant né, pouvant être un « enfant médicament ». Donc sur cinq cycles de FIV, cinq cents embryons des huit couples, seul un enfant est né. Alors que si nous avions utilisé l'édition du génome, nous aurions probablement pu corriger les mutations, et avoir un taux de réussite plus important.

Ainsi l'utilisation de ces techniques permettrait de réduire le risque de ces maladies. Par exemple, la mutation des gènes BRAC 1 peut signifier la potentialité d'un cancer du sein ou d'un cancer de l'ovaire. Nous évoquons également la maladie d'Alzheimer, en effet avoir l'hypo H4 présente un risque plus élevé d'avoir cette maladie, alors que si vous avez hypo E2, le risque est moindre. Donc pourquoi ne pas pouvoir changer ces gènes par un gène sain ? La réponse est que, dans ce cas, nous ne connaissons pas suffisamment le rôle du variant génétique qui est introduit. En fait, il y aurait beaucoup de choses à vérifier.

D'autres suggèrent que nous pourrions utiliser la technologie pour rendre les personnes plus résistantes à des maladies infectieuses. Dans les traitements du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) par exemple, pour prévenir du VIH nous pourrions faire appel à une édition la lignée germinale pour faire en sorte de résister à certaines maladies. Bien sûr, il y aurait des situations où cela serait une bonne chose, mais il faut rester très prudent, car si nous prenons le cas du VIH, il y aurait une mutation du récepteur du virus CCR5 et nous ne connaissons pas tout à fait les conséquences de cette mutation au niveau de ce récepteur. Car nous savons que certains individus ont naturellement cette mutation et pourraient être susceptibles d'être affectés par d'autres maladies, mais nous ne savons pas encore. Ainsi nous pouvons penser à toute sorte d'amélioration, comme de petites améliorations pour obtenir un changement trivial, cosmétique, qui relève plutôt de la science-fiction. Ces modifications chez l'être humain ainsi qualifiées pourraient être la taille, la couleur, l'intelligence, et pourquoi pas avoir aussi une catégorie relative aux animaux et non présente chez l'Homme, comme la capacité de la vision infrarouge, qui pourrait être utile dans certains cas chez l'être humain. Mais tout cela relève du domaine de la science-fiction.

Donc à mon avis, je ne suis pas contre l'usage de la technologie afin de prévenir de certaines maladies graves et génétiques et pour certaines applications qui pourraient être utiles à l'avenir. Mais je ne voudrais pas tout interdire parce qu'il y a un risque de modifications de type science-fiction. Je pense que nous avons vraiment besoin d'un très bon système de surveillance, de contrôle et de réglementation, pour s'assurer que les applications soient appropriées.

Nous avons l'autorité HFEA et la loi dans le même domaine pour réglementer la situation. Et en ce qui concerne le diagnostic préimplantatoire (DPI), nous avons une idée de la réglementation qui sera nécessaire et possible pour l'émergence de cette nouvelle technique et prévenir de toutes conséquences non souhaitées. Mais il s'agit de mon opinion personnel, d'autres ne seront pas d'accord avec moi et ont des craintes beaucoup plus importantes.

La question de la législation à géométrie variable selon les pays, engendrant de politiques plus ou moins permissives, j'estime qu'il s'agit d'un sujet de préoccupation. Je pense que vous posez plusieurs problèmes à la fois. S'il s'agit d'une petite modification pour corriger une mutation qui est de toute évidence néfaste, et que vous réussissiez à corriger, cela ne me pose aucun problème, si la technique peut être appliquée de manière sûre et efficace. Concernant la diversité des législations, la différenciation du sexe n'est pas permise. Au Royaume-Uni nous avons un bon système de surveillance à l'égard de l'usage des embryons. Cependant il peut y avoir des lois très strictes. Les Allemands ont permis la fertilisation *in vivo* depuis des années en Allemagne mais ne permettent pas la recherche sur les embryons qui a été essentielle. Nous connaissons le tourisme en lien avec la fertilisation *in vivo*, y compris en Irlande où l'avortement est illégal, mais aucune règle n'est présente concernant ce type de recherche. Un consensus international sera très difficile à atteindre. Donc, oui, il est très difficile d'établir des lois dans le domaine de recherche de cellule souche. C'est ainsi le cas avec des cliniques proposant des thérapies qui n'ont pas été assujetties par la loi, notamment aux États-Unis. Certains cliniciens, chercheurs, vont respecter ce qui a été dit par la société internationale pour la recherche sur les cellules souches, et vont être acceptés par l'organisme international ; cela va s'appliquer à l'édition du génome. Puis il va être facile pour des cliniques de s'installer là où il n'y a pas de « bonnes » réglementations pour offrir de l'édition de génome. Les États-Unis sont très préoccupants, la *Food and Drug Administration* (FDA) qui gère la réglementation des médicaments et de l'alimentation, estime qu'elle devrait gérer cette problématique ; cependant, il n'existe pas de lois fédérales qui réglementent le domaine de la fertilisation *in vivo*, aux États-Unis.

Concernant le tourisme médical et les lieux de prédilections des patients et la possible évolution de la législation en Grande-Bretagne, je pense que ce sera un mélange des deux. La Chine ne s'est pas dotée de législation, mais a édité des lignes directrices. Des scientifiques et des cliniciens font respecter ces lignes directrices. Mais il y a des endroits qui sont hors de portée de l'académie. En Russie je ne sais pas ce qu'il se passe, ni à Chypre.

C'est toujours le problème, les lois ont du mal à suivre les évolutions scientifiques. Pour la loi HFEA, en 2000, un amendement a été introduit pour permettre des travaux sur les cellules souches, notamment en ce qui concerne les travaux en lien avec le clonage à partir de cellule souche. En 2008, nous avons modifié cette loi sur l'embryologie permettant la recherche dans le domaine de l'édition du génome, incluant d'autres technologies aussi, donc il s'agissait d'un amendement considérable. En 2008, ont débuté les travaux sur le remplacement mitochondrial, j'ai par ailleurs participé au travail préparatoire pour la législation secondaire, et non pour la loi primaire. La modification législative est intervenue seulement l'année dernière, en 2015. Sinon, je suis tout à fait d'accord, il va être difficile de faire modifier encore une fois la loi. Mais si des problèmes multiples se posent par rapport à la loi, cela ne se fera pas par ce gouvernement, mais par le suivant, surtout si nous commençons à utiliser cette technique ailleurs. Donc la loi

pourrait être modifiée sur trois points, la technique pour modifier le génome humain permettant de prévenir des maladies génétiques, la règle des quatorze jours de vie d'un embryon, on a déjà la possibilité de maintenir en vie l'un des embryons jusqu'à quatorze jours, car c'est un moment de développement très intéressant, les couches commencent à se former et se différencier, donc on pourrait faire des recherches très importantes. De plus, la limite a été placée de manière très arbitraire. Et le troisième point est de faire appel aux ovules et aux spermatozoïdes, pour une création *in vitro*, pour une recherche clinique, qui est actuellement illégale.

Actuellement, il a été démontré que nous pouvons obtenir à ce stade des cellules germinales primordiales, qui peuvent être créées à partir de cellules souches pluripotentiellles, que ce soit l'embryon ou des cellules souches induites. Le problème qui s'est posé, au-delà de la création de ces cellules, fut de pouvoir créer le sperme ou les ovocytes. Chez la souris et d'autres animaux nous avons pu démontrer qu'en greffant ces cellules dans les testicules ou dans l'ovaire, d'où on a enlevé la lignée germinale, les cellules germinales primordiales coloniseraient les gonades de manière efficaces et se développaient pour produire un sperme fonctionnel.

Chez l'être humain, on a pu dériver ces cellules primordiales, mais nous n'avons pas pu procéder à l'implantation pour le stade suivant, théoriquement c'est possible. Par exemple, si un homme souhaite un enfant mais n'est pas fertile avec un défaut sur le chromosome Y, nous pourrions corriger par une mutation, en utilisant des cellules pluripotentiellles induites et dérivées de la personne concernée. Et nous pourrions, par la suite, utiliser les cellules souches puis les réinsérer après traitement. Ces cellules germinales corrigées seront les seules capables de créer des spermatozoïdes.

Des résultats de recherches ont déjà été publiés, et pour l'une d'entre elle, il était envisageable de faire cela en dépassant le stade des cellules primordiales pour obtenir les stades préliminaires de la production de spermatozoïdes par une injection intracytoplasmique. Donc cette recherche suggérait qu'il serait possible de le faire développer. Ainsi certains laboratoires, dont le mien, travaillent dans ce domaine. Nous pensons qu'il sera possible de créer des spermatozoïdes ou des ovocytes, permettant de déboucher vers d'autres possibilités de recherche. Si nous voulons faire ce travail de biologie fondamentale, c'est pour faire comprendre le processus complet, mais nous savons déjà que certains aspects du développement humain diffèrent du développement de la souris. Les gènes sont différents, la durée est différente, donc il y a beaucoup de travail pour la biologie fondamentale.

En ce qui concerne la date de mise en place de ces avancées techniques dans le cadre de la recherche fondamentale, j'estime que cette date pourrait se situer entre cinq et dix ans, mais compte tenu de la rapidité de développement, pourrait aussi bien se faire l'année prochaine.

Du point de vue clinique, pour certains individus qui ont été traité pour un cancer et qui sont depuis stériles, cette technique leur permettrait d'avoir des enfants. Donc il y a une justification clinique, mais celle-ci pourrait ouvrir vers d'autres sortes de possibilités néfastes plutôt que bénéfiques. Nous ne pouvons pas faire un diagnostic préimplantatoire (DPI) afin de sélectionner plus de caractéristiques chez l'embryon, car nous ne pouvons pas avoir assez d'embryons de la mère pour le faire. En revanche, si nous pouvons cultiver un nombre infini d'embryons, alors nous pouvons effectuer un triage sans difficulté. Cela engendrera beaucoup de questions.

Les laboratoires étrangers pour les chercheurs attirent déjà beaucoup les chercheurs et je crois que c'est déjà le cas dans des domaines très divers de recherche. Le Royaume-Uni intéresse beaucoup de chercheurs scientifiques qui viennent peut-être d'un pays restrictif comme l'Allemagne ou de pays qui ne sont pas bien règlementés, comme les États-Unis, pour pouvoir travailler sur les embryons. Au Royaume-Uni, il y a une approbation par la loi et par la société. Après se pose le problème du retour de ces chercheurs dans leur pays, il ne faudrait pas qu'ils aient des difficultés en raison de leur recherche faite à l'étranger et considérée comme illégale dans leur pays, à retourner dans leur pays.

Dans tous les pays, la loi dit que nous ne pouvons pas agir sur un embryon si l'intervention lui fait du mal. Cependant, si vous le guérissez une maladie génétique, l'action est bénéfique pour l'embryon, et par conséquent cela pourrait devenir autorisable en Allemagne, en Italie et dans d'autres pays. Mais il faut être sûr que cela soit efficace. Nous pourrions intervenir avant la création. Car nous pouvons modifier les cellules souches, spermatozoïdes, *in vitro*, les proto-cellules. Il y a déjà une modification de la cellule par CRISPR-Cas9 sur un chimpanzé, donc cela pourrait fonctionner chez les humains.

Dans mes propres travaux nous ne sommes plus préoccupés par les effets hors cible. Le sentiment général qui s'exprimait lors de réunions, c'est que les effets hors cible ne posent pas de problème, car ils sont très rares, environ un sur cent mille, voire un sur un million. Donc si vous travaillez sur des embryons, vous n'en verrez jamais avec ce genre de rapport. En revanche, si vous travaillez sur des cellules somatiques et que vous travaillez sur des millions de cellules, alors cela pourrait avoir un problème. Quand vous composez vos éléments, comme l'ARN liquide et que vous utilisez des techniques efficaces et que par la suite vous faites des tests pour savoir si vous allez frapper des gènes que vous ne voulez pas frapper, cela peut-être préoccupant, mais sinon nous ne nous inquiétons pas vraiment de cela.

Sur la controverse des « OGM cachés », j'exprime ma méfiance. Je pense que c'est une question délicate, car si vos apportez un petit changement dans le génome d'une plante ou d'un animal, cela prendrait des générations pour être observé, et je ne pense pas que cela devrait être appelé modification génétique, car il n'y a pas d'introduction d'un ADN étranger. De plus, cela se passe déjà dans la nature, par mutation, radioactivité ou autre. Il faut se souvenir que beaucoup des

végétaux que nous mangeons portent des mutations naturelles et même des radiations pour arriver à des plantes ou végétaux qui sont particulièrement adaptés. C'est en réalité la même chose si on attend un changement naturel ou une édition du génome, c'est le même résultat final. Au Royaume-Uni, je n'ai pas entendu de position officielle. De manière générale il s'agit de la position la plus populaire. De plus, le gouvernement actuel est favorable aux OGM.

En ce qui concerne le surpeuplement de la planète et l'intérêt de ces avancées techniques pour nourrir l'ensemble de la population, je pense que la modification des plantes et des animaux peut aider au niveau de l'alimentation pour nourrir suffisamment les individus. Le surpeuplement pourrait être un problème, mais en fait, c'est une question de choix reproductif, que nous donnons à beaucoup de personnes. Beaucoup de ces familles auront des enfants, ainsi ne vaut-il pas mieux éviter des maladies génétiques, que de donner naissance à un autre enfant porteur d'une maladie génétique, nécessitant de traitement pendant des années. Par exemple la maladie d'Huntington, qui ne va pas affecter la capacité reproductive, mais qui obligera la personne de ne plus vivre une vie normale au bout d'un certain nombre d'années, affectera toute la famille, devenant un fardeau pour la famille et par conséquent pour la société.

Si nous connaissions mieux la biologie des embryons précoces, nous pourrions utiliser cela pour améliorer les traitements de fertilité, pour améliorer les taux d'implantations, et réduire le taux des embryons perdus post-implantation. Mais vous pouvez aussi réutiliser ces techniques pour développer de meilleurs moyens pour avoir des contraceptifs. Il s'agit de donner aux personnes un meilleur contrôle sur leur capacité reproductive. J'espère que les technologies seront utilisées pour donner la possibilité aux êtres humains d'avoir une meilleure qualité de vie.

Si j'étais législateur, j'aimerais bien votre règle de révision tous les six ans, permettant ainsi de continuer à revoir les législations. Je n'interdirais pas les choses, il suffirait d'avoir un système solide de contrôle et de surveillance pour des besoins scientifiques. Avoir un soutien de la société qui me semble nécessaire. Car une société doit souhaiter que l'on aille dans cette voie.

Et c'est là qu'un dialogue aussi vaste que possible devrait être établi. Mais la mise en place de tels dialogues est très compliquée et très couteuse. J'aime assez la HFEA, car elle est restrictive tout en étant assez libérale. Elle accorde des licences pour des projets de recherche réalisés scientifiquement. Ils prennent des décisions au cas par cas.

*

Pr Ottoline Leyser, *Sainsbury Laboratory*, Université de Cambridge.

Mme Ottoline Leyser, professeur en science des plantes, laboratoire *Sainsbury*, université de Cambridge. Je pense que votre sujet des nouvelles biotechnologies est très intéressant. D'abord je suis généticiste des plantes, donc

cette nouvelle technique est passionnante du point de vue de la recherche fondamentale. Nous utilisons déjà beaucoup cette technique, qui est vraiment utile pour contribuer à des programmes qui nous permettent de mieux comprendre la fonction de certains gènes spécifiques. Quelques que soient les applications, agriculture, santé ou ailleurs, cela sera une technique qui sera toujours là avec nous, en laboratoire, et c'est vraiment un outil très fort, très puissant, qui permet de mieux comprendre les systèmes biologiques. Donc en tant que scientifique, je m'y intéresse.

J'ai siégé pendant six ans au *Newfield Council on Bioethic*, qui étudie les questions éthiques autour de ces biotechnologies. Le paysage a évolué avec l'introduction de nouvelles technologies, et l'étude que nous avons menée s'est intéressé à l'influence des biotechnologies et leurs avantages, ainsi qu'à leur acceptabilité. Car si nous constatons que ces avantages risquent d'être concentrés entre les mains d'un petit nombre de grandes entreprises, les individus vont être beaucoup moins enthousiasmés pour ces biotechnologies. En revanche, si les avantages peuvent être vastement partagés, et pourront être utilisés par un grand nombre de personnes, elles seront mieux acceptées.

On peut discuter des différentes applications qui pourraient être intéressantes et utiles. Puis, s'intéresser au contexte législatif concernant les modifications génétiques. La question clé est de savoir si l'édition du génome est la même chose que la modification du génome. Si cette question se pose, c'est parce que nous n'avons pas la bonne législation, car la législation devrait avoir comme objectif de s'assurer que l'on permette de faire progresser l'agriculture de manière respectueuse de l'environnement, respectueuse dans le sens de la sécurité. Et que l'ensemble du système soit considéré comme sûr. L'objectif est de savoir si le résultat final atteint respecte les critères de l'environnement ; sécurité du système, *etc.* Donc je crois qu'il y aura un consensus croissant, avec une législation qui est nécessaire, qui devrait être fondée sur les traits et non pas sur le processus.

Donc si vous avez une nouvelle variété de semence, comment va-t-elle être utilisée, quelles propriétés possèdent-elles, quelles sont les implications de ces nouvelles propriétés sur le terrain, dans les champs, en terme d'agronomie, leur impact sur l'environnement et dans la chaîne alimentaire en terme d'impact sur la santé ?

Si le système législatif était centré sur ces questions, il serait plus solide et permettrait l'introduction de nouvelles technologies qui permettent d'atteindre de nouveaux traits, ainsi l'objectif sera vraiment l'appréhension de la sécurité, qui est vraiment important, plutôt que se concentrer sur certaines méthodes spécifiques. À l'heure actuelle, il y a beaucoup d'anxiété, beaucoup de questionnements autour de la tolérance aux herbicides par exemple. Et cela est un des traits principaux qui est employé au travers de la modification génétique. Donc on est dans une situation où on a beaucoup de préoccupations. Avec d'un côté une méfiance envers les herbicides, et de l'autre une utilisation croissante des herbicides dans

l'agriculture, et par conséquent les impacts que cela a dans l'alimentation. Donc une double préoccupation concernant ce sujet, l'environnement et la santé humaine. Mais si vous parlez aux personnes, vous avez l'impression que le problème est posé par la modification génétique, alors que ce n'est pas le cas, c'est avant tout causé par la tolérance à l'herbicide. Il est tout à fait possible de produire une nouvelle culture qui soit tolérante à un certain pesticide sans modification génétique, simplement par une approche de croisement, d'élevage et de culture traditionnelle. Donc il faut davantage se préoccuper sur le trait et non pas la méthode. Si nous interdisions totalement les modifications génétiques, cela n'aura pas d'impact sur l'utilisation d'herbicide qui est utilisé. De plus, certaines entreprises veulent utiliser cette approche pour introduire des traits similaires par des méthodes traditionnelles. Si nous voulons vraiment protéger la chaîne alimentaire, il faut se concentrer sur les traits.

Le blocage se situe aussi dans le contexte de la médecine génétique. Mais la question n'est pas « est-ce OGM ou pas ? », mais comment réglementer pour réaliser des objectifs que nous souhaiterions voir atteints, pour améliorer la durabilité de l'environnement, pour fournir des aliments avec des caractéristiques nutritives ou allergènes réduits, qui sont des résultats désirés. Il s'agit d'un sujet complexe, où nous devons trouver un système qui évalue vraiment les risques et non pas les méthodes.

Je précise l'apport des nouvelles technologies dans le domaine des végétaux. Le pouvoir de cette technique est de cibler sur des sites précis. Cela offre plusieurs avantages. Nous pouvons cibler le site dans lequel nous allons insérer un nouveau gène ; dans ce cas-là, le processus est assez similaire à la modification génétique traditionnelle. Cependant nous réduisons les incertitudes potentielles, permettant d'éviter les problèmes associés avec le site d'insertion d'un nouveau gène. Pour l'instant il faut générer beaucoup d'éléments du transgène pour s'assurer que nous allons trouver une ligne où le transgène puisse s'exprimer de manière attendue, stable, régulière, fiable. Donc la première contribution est ce ciblage précis.

Une des premières applications de la modification génétique était réalisée sur des tomates, où nous nous assurons que la tomate ne mûrisse pas trop vite, en utilisant une technologie antigène, empêchant un gène de s'exprimer ou en réduisant son activité. Cette approche n'est pas extrêmement fiable et il est compliqué de l'utiliser pour générer des lignées fiables et robustes. Encore une fois, il faut sélectionner et choisir parmi un très grand nombre d'événements pour trouver le bon. Avec l'édition de génome, vous choisissez le gène qui vous intéresse pour en réduire son activité avec une mutation simple pour empêcher ce gène de fonctionner. Vous pouvez ainsi réduire l'activité d'un gène pour obtenir un avantage au niveau agricole.

Désormais, l'intérêt se porte sur la possibilité de changer l'activité de ce gène, de manière utile. Le meilleur exemple ici est celui de la résistance aux maladies. Nous savons que toute une série de gènes résistent à des maladies qui

existent chez les plantes et permettent de détecter les protéines spécifiques produites par les pathogènes, c'est un système de reconnaissance d'un élément à un autre. Cela correspond à une course à l'armement évolutive, avec l'évolution des pathogènes, la plante reconnaît la protéine et évolue, donc il y a toujours une course dans l'agriculture, pour protéger ses cultures de ses principales maladies, qui elles-mêmes évoluent pour réagir à cette résistance. Nous avons ici l'opportunité d'introduire un gène résistant, en pénétrant dans le génome et éditer ce gène résistant pour lui faire part d'une nouvelle spécificité. Ainsi l'édition du génome permet de modifier de manière fiable, propre et précise des spécificités, comme la résistance à des maladies.

Il s'agit bien d'OGM, nous changeons le génome de l'organisme au sens littéral. Dans le contexte de la législation actuelle, il serait difficile de les classer comme OGM, car on effectue des changements qui auraient pu avoir lieu dans la nature. Donc il est difficile de distinguer les plantes modifiées naturellement ou par l'édition génétique.

Pendant des années, nous avons fait de la sélection par mutation, par marquage cellulaire en cherchant les traits recherchés, pour modifier le gène volontairement. L'aspect intentionnel est là. Si nous revenons à la période néolithique, quand l'agriculture a été inventée, les variétés actuelles n'existaient pas. Mais il y a cette sensation que ce qui n'est pas naturel ne serait pas bon, c'est contradictoire, car la nature c'est bon mais c'est aussi dangereux. Les gens ont oublié d'où viennent les aliments, et l'agriculture n'est pas naturelle en soi. Donc le débat doit un peu s'éloigner de cette dichotomie nature / non naturel. Il faudrait s'intéresser à la notion de « durable » qui n'est pas naturel. Ce qui est étonnant, c'est la contradiction entre la modification des humains qui ne semble pas déranger et la modification des aliments qui posent problème.

À la remarque sur les fruits et légumes, je réponds que les fruits que vous ramassez sont des exemples très intéressants, mais je prends l'exemple de la plante. Le fruit est une récompense que donne la plante en contrepartie de la semence. De plus, les graines ingérées par les animaux ressortent naturellement avec de l'engrais. Pour l'Homme, lorsqu'il ingère trop de fruit, cela provoque la diarrhée. La plante ne cherche pas à vous faire plaisir et à vous permettre d'être en bonne santé, mais à répandre ses semences. Concernant les fruits il y a des aspects spécifiques. Le panais est un élément de stockage pour l'année d'après, nous pouvons le digérer seulement s'il dernier a été cuit. Nous avons appris à digérer par la cuisson. Tout ce que nous faisons depuis 10 000 ans est de réduire la toxicité des plantes que nous mangeons, c'est pour cela que nous avons tellement besoin de lutter contre ces insectes. Ainsi nous avons modifié les plantes et elles sont devenues fragiles.

Je n'ai jamais considéré que la modification génétique par biotechnologie soit éloignée de ce qui se passe depuis 8 000 ou 10 000 ans. Avec la modification génomique, nous pouvons mieux comprendre ces modifications. Les premières variétés végétales comportaient une partie comestible infime. Nous faisons

délibérément ce que la nature a fait depuis longtemps. Les problèmes se trouvent dans la justice sociale, car il y a une certaine confusion. Les individus sont inquiets, car des grandes multinationales utilisent ces méthodes pour faire du profit au lieu de soutenir l'agriculture pour nourrir la population.

Je suis tout à fait d'accord avec vous sur l'incertitude des effets à court, moyen et long terme sur la nature et la modification de la plante, mais ces points ne s'appliquent qu'aux anciennes techniques, pas aux nouvelles. Ces techniques anciennes sont appliquées sans contrôle, sans surveillance. On s'assure d'abord que le produit est stable, ensuite on l'enregistre, on prouve qu'il est différent, qu'il est modifié et par la suite on peut le cultiver dans les champs. Dans les autres techniques il n'y a pas de réflexion en amont. Introduire un produit modifié c'est répondre à une nécessité pour les individus de s'assurer de l'absence de toxicité, d'allergénicité et de dommage pour l'environnement. Donc cela inquiète, c'est pour cela que la législation doit se préoccuper des choses importantes, et ne pas se focaliser sur une technique nouvelle. C'est la rapidité qui sera éventuellement une nouveauté. Vous pouvez attendre longtemps une mutation spontanée, mais sa propagation sera rapide. Donc il faut étudier les conséquences imprévues.

De plus, la domestication des plantes dans le cas de l'agriculture, des animaux, date de 10 000 ans. Elle est issue de l'action des êtres humains. Aujourd'hui c'est plus rapide, car nous connaissons la génétique en sélectionnant les gènes par marqueur. Les organisations proécologiques accueillent positivement ce type d'approche. La rapidité pose problème et c'est ce qui se passe dans l'édition du génome.

La modification par l'édition génomique permet de modifier un seul gène, alors que les approches traditionnelles réorganisent la série de gènes. Donc il est difficile d'identifier des caractéristiques de cette nouvelle technologie. Oui il faut réglementer pour couvrir toute nouvelle pratique agricole permettant la durabilité écologique et la sécurité alimentaire. En empêchant cela, les activités des entreprises qui nous préoccupent déjà continueront à rester sans contrôle. Ainsi, se lamenter sur les nouvelles techniques laisse la porte ouverte aux anciennes techniques. Il est urgent de réfléchir à la durabilité écologique et la sécurité d'approvisionnement alimentaire. Le problème est ailleurs et plus important.

Les techniques classiques par rapport aux techniques d'édition de génome ne peuvent être comparées. Les risques identifiés existent autant avec des techniques classiques, sinon plus, car les techniques classiques ne sont pas ciblées et ne permettant pas de modifier la composition génétique de manière fiable. La vitesse pose problème. Toute nouvelle variété de culture devrait pouvoir faire l'objet d'un essai aux champs pour tester la récolte, et ceux qui s'y opposent refusent en quelque sorte les nouvelles techniques, car les essais aux champs pour des produits génétiquement modifiés font partis du processus ordinaire des nouvelles variétés. Après je ne sais pas si cela sera la même procédure que pour des OGM, cela n'est pas encore décidé.

La modification conventionnelle présente plus d'effet hors cible que l'édition du génome. Avec la sélection conventionnelle, il y a un croisement, le montage que vous avez construit, puis vous continuez les croisements jusqu'à obtenir votre gène avec d'autre, avec la possibilité qu'il soit toxique. Le ciblage permet de diminuer les effets hors cible, mais il y aura toujours des inconnus.

*

M. Renaud Wilson, conseiller, *Department for Environment, Food and Rural Affairs* (DEFRA).

M. Renaud Wilson, conseiller, *Department for Environment, Food and Rural Affairs* (DEFRA). Je n'ai pas de profil de scientifique. Je m'intéresse aux aspects politiques. Pour nous, le gouvernement britannique actuel, nous nous intéressons aux conclusions de l'Union européenne sur les nouvelles technologies et l'édition du génome. Nous attendons de savoir ce que la Commission européenne a décidé sur cette notion de contrôle, cette opinion devrait arriver cette année.

Une entreprise, Cibus, nous a contactés concernant la sélection de semence, pour savoir si la législation européenne permettait l'utilisation de l'édition du génome. Ils ont mis en place une nouvelle variété de soja, et voulaient avoir notre avis, sur leur méthode de mutagenèse oligodirective, une technique d'édition de génome. Donc nous avons formé un comité d'experts scientifiques, et nous avons conclu qu'ils ne s'agissaient pas juridiquement d'organismes génétiquement modifiés (OGM), donc que cette entreprise n'avait pas besoin de notre approbation pour leurs essais au Royaume-Uni.

Ainsi nous avons établi des principes de base à partir de cas en se basant sur la définition de l'Union européenne par la saisine de Cibus. Par conséquent, si la technique d'édition dit qu'il n'y a pas d'ADN étranger, ou si le changement se produit de manière naturelle, cela ne devrait pas poser de problème. Cibus a donc demandé un avis à six autres États membres, qui sont arrivés à la même conclusion que nous, heureusement : Suède, Finlande, Allemagne, Belgique, Royaume-Uni, Espagne, mais pas la France.

Pour l'instant, nous sommes en attente de la position de la Commission concernant la question de l'interprétation de la définition d'un OGM. Mais l'expérience que nous avons permet de dire que les contrôles ne se sont pas appliqués de manière efficace. Si la conclusion atteinte par la Commission était que l'édition du génome soit considérée comme OGM, cela aurait des répercussions négatives sur l'innovation pour l'agriculture. La technique de l'édition du génome ne devrait pas, selon nous, être considérée comme OGM. Car les changements par cette technique peuvent être comparables à un processus naturel.

L'autre question que vous évoquiez concerne la réglementation : ne devrait-elle pas être moins stricte ? Pour nous, le contrôle des OGM, s'il était appliqué, devrait permettre un processus d'évaluation moins lourd lorsque les circonstances le justifient. Il serait important d'avoir une évaluation au cas par cas. Cela dit, nous craignant que, dans la pratique, le jugement de l'Union européenne sur les différentes classes d'OGM soit remis en cause. L'Union européenne n'a pas développé la capacité à faire cette distinction entre les différentes classes d'OGM, les réglementations sont plus ou moins strictes. Le processus européen s'est fait emprisonner au plan politique. Les États membres ne sont pas d'accord d'un point de vue politique, sur les cultures politiques. Le contrôle des OGM est très loin d'être satisfaisant. Nous ne sommes pas contre une évaluation proportionnée, justifiée, basé sur des preuves scientifiques. Mais nous sommes plutôt inquiets, et pensons que cela bloque l'innovation. J'essaie de m'exprimer de manière diplomate, car la France a rendu la culture OGM difficile, et vous avez un poids important dans la décision finale.

Concernant la perception des OGM par l'opinion publique, je réponds que je peux comprendre cela en Angleterre, nous avons eu beaucoup d'essais OGM. Mais si nous regardons le débat autour de l'édition du génome, il faut faire différemment que pour les OGM. Nous savons que les organisations non gouvernementales (ONG) qui se sont battues contre les OGM vont faire la même chose avec l'édition du génome. Finalement, cela nous a menés à une situation regrettable. C'est pour cela que nous attendons les conclusions auxquelles va aboutir l'Union européenne. Il faudrait pousser le débat pour qu'il soit mieux compris en présentant scientifiquement et informant au mieux le public. Cela serait plus facile si nous avions un débat censé sur les OGM. Pourquoi réglementer des organismes qui pourraient être produits de manière naturelle ? Et donc pourquoi les soumettre à la réglementation de l'Union européenne. Nous avons l'impression d'être isolés au Royaume-Uni pour avoir des décisions basées sur la science. La position de Nicolas Sarkozy a complètement changé, présentant des arguments plus justifiés. Car l'édition du génome aurait un impact très bénéfique et considérable pour l'Union européenne, nous nous rendrons plus compétitif. La préoccupation autour de la sécurité est légitime, mais nous pouvons faire face. Le blocage par les ONG de la culture par l'édition du génome risque d'empêcher d'avoir un débat progressiste au sein de l'Union européenne.

Sur la politique menée au Royaume-Uni concernant les OGM en cas de Brexit, je ne répondrais pas, car ce n'est pas mon travail, mais je pourrais y répondre indirectement. Il y a des décisions au cas par cas, nous avons adopté une loi au Royaume-Uni qui a le même contenu que la directive européenne. La question principale est celle de l'application de la loi : un système réglementaire qui est raisonnable sur le papier mais qui n'est pas appliqué est en quelque sorte était corrompu. L'Union européenne n'a accepté qu'un seul OGM depuis 1998. Certaines demandes attendent depuis dix ans, et cela ne peut fonctionner comme cela.

Concernant les importations d'OGM en provenance des États-Unis et d'Argentine, j'estime que la différence faite entre les importations et la culture sur le territoire européen ne tient pas debout. Lors de votes sur ce sujet, la France vote contre ou s'abstient, l'Allemagne s'abstient aussi, car elle n'a pas de position claire. Pour nous il n'y a pas de difficulté quand on analyse les preuves ou les résultats. Si la France devait adopter une décision analogue concernant l'édition du génome, il sera difficile d'avoir une politique agricole incluant les nouvelles technologies.

Au Royaume-Uni, nous n'avons pas eu de débat sérieux sur l'édition du génome. Il y aura des campagnes contre les OGM et pour l'édition du génome. Le débat se concentre sur des techniques spécialisées, nous cherchons à savoir si ce sont des OGM ou non. Le comité scientifique dit qu'il ne faudrait pas règlementer sur la technique mais sur la caractéristique innovante. Est-ce que cet organisme est doté d'une caractéristique nouvelle ? Et c'est sur cette base que nous devrions règlementer. C'est le processus qui prévaut au Canada, le seul pays qui a ce type de réglementation. Pour les scientifiques il s'agit d'une méthode raisonnable, car cette technique de sélection n'indique pas de risque, en effet, le risque provient des caractéristiques du produit, sa tolérance en somme.

Si nous acceptons cette approche, nous abandonnons le débat sur la classification. Pour le gouvernement britannique, c'est un argument qui tient debout. Si nous revenons à l'Union européenne, comment va-t-elle réagir ? La modification de la législation des OGM pour aller vers une approche basée sur les caractéristiques de l'organisme, si l'attitude politique ne change pas pour la plupart des États membres, risque d'empirer la situation. Nous nous engagerions à une réglementation de produits conventionnels qui ne sont pas touchés par la réglementation actuelle, qui ne sont pas couverts. Il faut faire fonctionner cette législation européenne comme elle aurait dû être appliquée dès le départ.

La Commission va bientôt publier son opinion sur les nouvelles techniques de sélection végétale. Il y a eu des discussions informelles, qui devraient mener à des discussions à la Commission européenne. Certaines ONG déposeront sans doute un recours devant la Cour de justice de l'Union européenne. Ainsi, une interprétation de ce document européen devra être faite, mais les opinions expliquent que cela pourra être interprété de manière différente. Concernant Cibus, il n'y a pas d'autres documents, mais je peux communiquer les points essentiels.

Il n'y a pas de positionnement politique du gouvernement britannique sur la législation européenne à ce sujet. Si nous devons avoir des règles fonctionnelles et opérables, alors la réglementation serait tout à fait acceptable. Mais jusqu'ici la législation européenne ne fonctionne pas correctement. Cela permettrait de dire que l'édition du génome ne serait considérée comme des OGM. Donc les nouvelles technologies ne seraient pas assujetties à la réglementation OGM. Ainsi se pose la question du niveau de réglementation. Faut-il une réglementation plutôt légère (*light*), moins onéreuse ? Mais l'Union européenne n'est pas capable

d'adopter une logique graduée. Pour certains États membres, leur attitude politique négative demande de plus en plus d'information avec des évaluations de plus en plus onéreuses. Nous ne pouvons pas nous fier à l'Union européenne.

Je peux parler de l'élevage des animaux. Il va y avoir un débat parlementaire sur les insectes génétiquement modifiés (*gene drive* ou guidage génétique). Nous adoptons les mêmes principes politiques dans tous les domaines. Nous appliquons l'évaluation de risque au cas par cas. Nous considérons que l'ensemble de ces technologies peut être appliqué de manière intelligente, sans risque, pour que les agriculteurs puissent les utiliser. Nos chercheurs, nos entreprises, se préoccupent des recherches qui pourraient être réalisées, mais qui ne peuvent aboutir sur un marché européen assez dissuasif par rapport aux produits nouveaux. L'entreprise Oxitec, qui a une technologie permettant de rendre stérile les insectes, travaille sur des espèces qui provoquent des ravages agricoles et posent problème en Europe. Oxitec pourrait faire des expérimentations en plein champ en Angleterre, mais ne pense pas trouver de débouchés pour son produit en Europe. Cette entreprise travaille aussi sur des moustiques porteurs du virus comme Zika, permettant un débouché vers les États-Unis.

L'intérêt de la technique d'Oxitec est qu'elle est autolimitant. L'objectif est de réduire de manière significative la population totale. Ils ont fait des essais au Brésil, aux Iles Caïmans, ils attendent de pouvoir lancer des essais en Floride, je crois aussi en Malaisie. Ils ont déjà effectué des essais au Brésil, mais n'ont pas d'autorisation de commercialisation. Il y a différentes étapes à franchir avant de pouvoir libérer des moustiques OGM. Cela réduit la population des moustiques de 80 à 90 %.

*

M. Pete Mills, *Nuffield Council of Bioethics*.

M. Peter Mills, directeur adjoint, *Nuffield Council on Bioethics* (NCB).
Je vais tout d'abord présenter le *Nuffield Council on Bioethics* (NCB) et vous dire où nous en sommes sur ces questions des nouvelles biotechnologies. Le Conseil est indépendant et j'en suis l'un des onze membres permanents. La manière dont nous travaillons est basée sur la réflexion et le dialogue, qui permettent une délibération. Il faut faire une distinction entre la délibération et la recherche. Nous avons créé un groupe interdisciplinaire, dont chaque individu a une expertise différente, donc nous sommes entre le groupe d'universitaires et la consultation en entreprise. En ce qui concerne l'édition du génome, les travaux sont similaires à votre rapport. Nous n'arrivons pas à identifier la question prioritaire sur l'édition du génome.

Nous avons élaboré un projet en deux parties. La première s'intéresse aux questions d'ordre conceptuel sur l'aspect moral et éthique des études faites sur des micro-organismes, les végétaux, les animaux, les êtres humains et les fonctions

reproductives. Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons aux normes : que signifie l'édition du génome dans chaque domaine d'application ? Donc nous nous concentrerons sur un domaine de recherche particulier qui pourrait être les cellules germinales, avec notamment la recherche sur les maladies tropicales. Nous avons donc créé un groupe de travail et avons lancé un appel à l'information, puis avons effectué des recherches en internes et des recherches universitaires, pour ensuite effectuer des entretiens avec des individus.

Pour répondre à votre question plus spécifiquement, nous nous sommes rendu compte que l'édition du génome posait toutes sortes de questions. Dans le cas des contrôles des maladies médicales, la question éthique est de savoir comment réagir collectivement face à des défis communs. Pour l'édition du génome dans le contexte d'une thérapie génique, ce sera beaucoup plus stricte. La première conclusion est qu'il est nécessaire de traiter les choses au cas par cas et de les encadrer puis de les définir pour comprendre ce que cela implique.

Nous essayons d'identifier l'impact de la médecine génomique (*genomedicine*). Puis dans un second temps, nous nous interrogeons sur ce que nous devrions pouvoir faire avec cette technologie. Le but est de savoir comment répondre à ces maladies tropicales. Ainsi, plusieurs réponses sont possibles, comme identifier la nature du vecteur, les insecticides, la médecine génomique, les moustiquaires. La réponse devrait être un mélange de ces stratégies. L'instrumentalisation de cette technologie est aussi importante. En effet, il est primordial de savoir comment innover de manière éthique, sachant qu'à un problème il peut y avoir plusieurs réponses.

Concernant l'absence de stratégie contre le fléau des maladies tropicales, je réponds que je suis d'accord avec vous. Ce que j'essayais de suggérer était que, lorsque nous définissons les possibilités, il faut savoir comment ces solutions sont appréciées par les personnes concernées. L'investissement, jusqu'à l'arrivée de la fondation Gates, concernant le paludisme et d'autres maladies tropicales, était vraiment minime. Maintenant, lorsque nous voyons qu'une technologie de pointe est développée par les pays du Nord, un transfert de technologies peut être envisagé, malgré le coût que cela peut engendrer. La question qui se pose est de savoir pourquoi avoir attendu ces technologies de pointe ? En prenant l'exemple du paludisme que je connais, les séries de programmes qui concernent une modification génétique des parasites concernés ont permis une évolution, comme pour la dengue. Cependant, il faut faire attention, car dès que nous disposons des technologies de pointe avec beaucoup d'argent en jeu, il faut réfléchir soigneusement pour savoir comment cette solution sera appliquée de manière pérenne. C'est inévitable. Se pose la question de l'adaptation des moustiques, même si certaines techniques fonctionnent très bien en période d'essais, dans la réalité cela ne se produira peut-être pas aussi bien. De plus, la nature a des moyens pour résister.

Quelles sont les premières conclusions sur l'édition du génome ? Tout d'abord, nous sommes à la première étape de la rédaction des conclusions. Je crois qu'il faut parler en terme plus précis du vocable d'édition du génome. En effet, cela n'a pas tout à fait la même signification en fonction des domaines. En termes de recherche, il y a des questions importantes qui se posent, notamment sur ce que cela signifie en recherche fondamentale et en recherche appliquée, dans le domaine de biomédecine notamment, avec des conclusions intéressantes, auxquelles nous devrions faire face pour règlementer la recherche. Nous avons parlé un peu de santé publique. Mais dans les domaines en lien avec la thérapie génique, rien de nouveau n'a été soulevé. Il est probable que nous concluons que l'édition du génome a un potentiel, mais pour répondre à cela nous devons réfléchir à des outils traditionnels que nous utilisons pour la réglementation actuelle. Il faut réfléchir à la ligne de démarcation d'un point de vue juridique. Cela apparaît dans un contexte particulier pour nous, celui du débat du transfert mitochondrial, où ces questions sont importantes.

Sur la question sur l'application de la convention d'Oviedo, je ne pense pas que je pourrais m'exprimer sur ce point. Il s'agit d'un document utile, car il représente un point de ralliement. Cela permet d'avoir un cadre légal pour les personnes concernées. Il y a un débat autour de l'étude des cellules germinales, avec d'un côté la convention qui détermine une ligne rouge, et d'un autre côté une vision plus libérale, venant des États-Unis. En ce qui concerne la création d'embryon à des fins de recherches, qui est interdite au titre de l'accord de l'article 18 de la convention, les États signataires bénéficient de moyens pour poursuivre leur recherche. Les membres du Conseil de l'Europe ont eu des raisons multiples pour respecter la décision prise ; mais celle-ci pourrait être fortement perturbé par l'arrivée des technologies se montrant efficaces et comportant peu de risques.

L'article 13 de la convention d'Oviedo, qui règlemente très strictement les interventions sur le génome humain, est très intéressant, mais le libellé se prête à plusieurs interprétations. Pour cela il faut le lier à la recherche et aux utilisations thérapeutiques, car l'article n'utilise pas les termes de modification de lignée germinale, utilisée par l'édition du génome, qui pourrait apparaître dans les générations futures. Le langage adopté dans la première partie de cette clause concerne l'interdit de toute modification sur le génome humain qui serait fait pour des fins autres qu'un diagnostic, une prévention ou une thérapie.

Ainsi une utilisation de cette méthode pour la procréation ne concerne pas la prévention de maladie, ne traitant pas un individu souffrant d'une maladie. Donc il faudrait savoir dans quelle mesure nous considérons l'extension des choix concernant la procréation à ceux qui ont un risque de maladies, mais c'est loin d'être simple. Il s'agit du choix d'un couple dans son intimité. Il y a des cas qui sont différents qui se présentent dans le domaine de l'éthique médicale, et cela peut être défini en thérapie. Donc la réflexion actuelle est plus compliquée. Au cours de notre projet, nous réfléchissons sur la disponibilité d'une édition de la lignée germinale et sa représentation ainsi que sa valeur thérapeutique dans

l'optique d'une procréation et dans l'intérêt du couple. Donc il faut réfléchir aux conséquences sur la société en général.

Sur la question concernant la judiciarisation de la société et la possibilité d'attaquer l'État ou des comités d'éthiques, je réponds qu'au Royaume-Uni nous n'acceptons pas ce type de litige. Nous ne pouvons pas intenter une action devant un tribunal en expliquant : « je n'aurais pas dû naître ». Mais, dans un sens, je suis d'accord avec vous, car le problème le plus difficile est le suivant : comment peut-on répondre ou réagir devant un enfant qui vit avec un handicap, et qui nous demande pourquoi n'avez-vous pas effectué une édition du génome pour éviter mon handicap ? Où sont les engagements moraux dans ce cas ? C'est là, le plus difficile.

De plus, nous avons l'Église nationale, anglicane, qui participe activement à tous ces débats. Nous ne cherchons pas à faire représenter toutes les parties intéressées, car nous serions un groupe trop grand, mais nous consultons et écoutons ceux qui ont des idées très arrêtées. Nous écoutons les représentants du conseil musulman, du sikhisme, ainsi que le grand rabbin pour les juifs. Ce sont des discussions très utiles pour discuter sur ces points difficiles. L'Église catholique serait opposée à l'usage instrumental de l'embryon et à la modification de la lignée germinale humaine. Et leurs raisons sont très claires et utiles. Ainsi se pose la question : comment établir une délimitation entre usage thérapeutique et non thérapeutique ? Selon moi, nous pouvons trouver une solution en s'interrogeant sur la nature humaine et son concept. Au Royaume-Uni, nous avons cherché à avoir un consentement validé par le public, mais définir la nature humaine est quelque chose de complexe et difficile.

Concernant la publication des résultats de notre travail, la première partie sera terminée en juillet 2016 et sera envoyé à un petit groupe de personne, puis nous organiserons quelque chose de plus interactif avec le public. La partie normative sera basée sur le premier rapport et sera publié sous forme de livre d'ici la fin d'année 2016 ou au début 2017. Le conseil va prendre sa décision en ce qui concerne les thèmes à traiter.

*

Le cadre législatif : M. Ian Rees, directeur d'unité, stratégie d'inspection, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority* (MHRA) ; Mme Louise Bisset, expert en pharmacologie, médecine biologique, MHRA ; M. Martin O'Kane, directeur de l'unité des essais cliniques, MHRA ; M. Andy Gregory, directeur adjoint, MHRA ; M. Julian Bonnerjea, Manager, unité de biologie, division des licences, MHRA ; M. Mark Bale, directeur adjoint et conseiller scientifique du ministère de la santé ; M. Colin Pavelin, directeur de la médecine régénérative et des maladies rares, ministère de la santé ; Mme Juliet Tizzard, directrice de la stratégie, *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA) ; et Mme

Mary Collins, directrice de la division des thérapies avancées, *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC).

M. Mark Bale, directeur adjoint et conseiller scientifique au ministère de la santé. En ce qui concerne les nouvelles technologies, notre démarche est la suivante : dans un sens rien n'a changé, mais dans autre quelque chose a changé. Il est important de voir leur impact, avec des interventions de plus en plus précises, de TALEN aux nucléases à doigts de zinc, jusqu'à CRISPR-Cas9. Le changement se fait beaucoup avec CRISPR-Cas9, qui permet une certaine liberté de la technique et présente un véritable intérêt pour l'avancée de la recherche. C'est très enthousiasmant. Concernant le transfert mitochondrial, un débat moral se pose sur ce qui devrait être fait ou non. En effet cela offre de nouvelles possibilités, ainsi les ministères font des déclarations et organisent des débats avec la population. Avec cette technique, la législation s'ouvre vers ces nouvelles techniques, qui peuvent être utilisées de manière très précises, offrant ainsi de nouvelles possibilités, comme par exemple avec CRISPR-Cas9.

Le second point important serait un consensus international sur les questions en lien avec l'édition du génome humain. Il est important d'établir le contexte pour les recherches sur l'embryon humain, pour le transfert mitochondrial, qui permettrait de prévenir de certaines maladies. Donc, pour nous, il n'y aurait pas besoin de modifier la législation. La question qui se pose est celle autour de la modification du génome pour un enfant vivant et non plus un embryon, dont les recherches sont autorisées avec CRISPR-Cas9. Faudrait-il légiférer pour modifier le cadre, notamment si des exceptions se présentent ? Ainsi pose la question de la limite à franchir et donc de ce qui est acceptable pour la société. Pour cela, il faudrait davantage de débat public, pour que les individus ne soient pas seulement informés par des articles de presse évoquant des bébés génétiquement modifiés, mais que les bienfaits puissent être aussi présentés.

L'autre débat sur la santé, soulevé par les scientifiques, concerne les insectes avec notamment avec le guidage génétique (*gene drive*) pour lutter contre les virus tel que Zika, engendrant un débat différent. Ce débat a déjà eu lieu en France. Ce qui serait intéressant serait d'avoir un débat avec les régulateurs pour éviter cette distance entre eux et nous. C'est ce que je voulais vous présenter qui me semblait pertinent pour votre étude.

Mme Juliet Tizzard, directrice de la stratégie, *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA). Je peux vous parler de l'Autorité de l'embryologie et de la fertilisation humaine (HFEA), organisme de régulation créé en 1991. La loi établit l'âge pour effectuer les recherches sur les embryons. Deux manières pour cela, une pour la recherche et l'autre l'insémination *in vitro*. Nous avons une séparation assez claire en termes de législation de nos autorisations, pour les demandes de recherches, les instituts qui effectuent des recherches sur les embryons obtiennent une autorisation de trois ans et ont une inspection au bout de deux ans. Chaque projet de recherche doit être mené par un laboratoire devant répondre aux critères de la législation, comme ne pas utiliser les embryons au-delà

de quatorze jours. Et depuis 2009, quand la loi a été modifiée, beaucoup de choses peuvent être faites sur l'embryon humain dans une recherche, comme modifier le génome, créer des embryons, et utiliser la méthode CRISPR-Cas9. Nous avons reçu notre premier dossier en janvier dernier, à l'Institut Francis Crick, mais n'avons pas encore tous les éléments nécessaires. La presse en a beaucoup parlé, mais pour nous ce fut une importante décision, notamment sur le plan éthique. Pour nous, c'était une question réglementaire qui se posait pour la recherche. Ce qui était important, c'était l'approbation éthique sur ces recherches et je ne pense pas que ce soit un problème de connaissances publiques. Ces recherches viennent d'être autorisées la semaine dernière, mais n'est pas encore annoncé officiellement. Nous n'avons pas d'autres laboratoires désirant faire ce genre de recherches sur l'édition du génome, mais certains pourraient en faire la demande dans les mois qui viennent.

La recherche ne vise pas la thérapie, mais vise à comprendre le développement de l'être humain au début de sa conception. Le but n'est pas de favoriser la procréation. Et nous voulons être clairs, le don mitochondrial est très différent de cette recherche. Nous avons des demandes de recherches sur la procréation, mais la loi interdit toute modification de l'être humain dans le cadre de thérapie ou de traitement pour avoir un enfant. La seule exception est le don mitochondrial. Et notre but, en tant que régulateur, est de partager l'avis du gouvernement. Les traitements génétiques seraient très intéressants, mais poseraient des questions éthiques significatives.

Quand nous parlons de ces technologies, et plus spécifiquement de l'utilisation pour les embryons humains, le débat public se concentre sur les applications, et sur les domaines aussi concernés, comme la médecine, l'agriculture ou bien encore la thérapie. Pourtant nous n'avons pas encore pris part au débat, car l'expérience des autres dialogues publics a été infructueuse. Donc, pour nous, la recherche sur l'édition du génome est de la recherche scientifique, et donc nous appliquons la loi, comme ce fut le cas pour la demande de l'Institut Francis Crick.

M. Martin O'Kane, directeur de l'unité des essais cliniques, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority* (MHRA). Je vais m'intéresser à la médecine et à la structure que propose l'Union européenne. Comme toutes les nouvelles médecines, nous sommes au stade des essais. Donc les demandes se font à l'échelle nationale (autorisation de mise sur le marché – AMM). En général, les traitements se font *ex vivo* ou *in vivo*, avec des produits médicaux, bénéficiant d'une législation spécifique datant de 2007, permettant l'évaluation et l'autorisation de médicaments. Donc, voici la structure générale en ce qui concerne l'approbation des médicaments. Je ne sais pas si un de mes collègues à une expérience qui pourrait être intéressante.

Un traitement portait sur les cellules T, avec la méthode TALEN, le but était de retirer la cellule infectée, et prendre une autre cellule T d'un autre individu et de le greffer. Au Royaume-Uni nous avons eu accès à un groupe consultatif qui donnait son avis indépendant.

Mme Louise Bisset, expert en pharmacologie et médecine biologique, MHRA. Pour l'instant, en ce qui concerne les transactions et les autorisations de mise sur le marché, il n'y a rien à mentionner, nous n'en sommes qu'au début des débats, qui permettent de décrire les régulations concernant les avancées thérapeutiques.

M. Mark Bale. Je précise que nous avons déjà eu un cas de recours par la méthode TALEN, pour une enfant, qui s'appelle Layla, et l'usage a été autorisé pour un essai compassionnel.

M. Martin O'Kane. La question demandant si la législation peut évoluer si un essai compassionnel a été permis et que d'autres enfants se trouvent dans cette situation, je répondrais ainsi. Il y a deux aspects à séparer : l'usage de la technique compassionnelle est possible sans autorisation pour un cas individuel ; mais si de nombreux parents demandent, alors il faudrait peut-être envisager des essais cliniques. Le traitement administré à un enfant soigné à titre compassionnel ne peut être considéré comme un essai clinique, car il n'y a pas le protocole nécessaire.

Concernant la mise en place du débat au Royaume-Uni et la facilité d'utilisation de CRISPR justifiant le besoin de législation pour une technique qui s'inscrit dans la continuité des précédentes, je répondrais qu'il s'agit de très bonnes questions qui relèvent du politique.

M. Mark Bale. Nous avons une structure qui s'appelle Catapult, permettant de lancer l'innovation. Une note de synthèse intéressante a été rédigée sur ce sujet. Donc l'édition du génome (TALEN, CRISPR) est utilisée par des entreprises pour la production de cellules souches basiques à des fins thérapeutiques. Contrairement à la technique des TALENs, CRISPR permet de se passer du travail préparatoire, donc présente un gain de temps. Mais cela dépend des brevets et des autorisations obtenus, et je ne suis pas convaincu de la nécessité de modifier la législation.

M. Colin Pavelin, directeur de la médecine régénérative et des maladies rares au ministère de la santé. Je pense que c'est une très bonne question, nous avons des technologies qui promettent d'agir rapidement, comme CRISPR-Cas9. Toute la discussion autour de CRISPR a été négative, mais nous faisons du bon travail autour de cette technologie. Ce qui a été fait en Chine avec la recherche sur les embryons a médiatisé le débat et nécessite maintenant de trouver des financements. Ainsi les discussions autour de CRISPR-Cas9 pourraient devenir peu intéressantes si nous nous focalisons essentiellement sur

cela. Pour le cas du guidage génétique (*gene drive*) avec le virus Zika, les retombées sur l'environnement seraient beaucoup plus importantes.

Mme Mary Collins, directrice de la division des thérapies avancées, National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). En ce qui concerne CRISPR contre TALEN, d'un point de vue de la sûreté nous n'avons pas une vision globale des effets hors cible. Il faudrait, sur le long terme, notamment pour les cellules souches, avoir un profil risque bien détaillé. Je pense que nous n'avons pas assez de données.

M. Jean-Yves Le Déaut explique qu'il s'agit d'une interrogation, car cela a été dit deux fois, donc qu'il faudra demander la même chose en France et aux États-Unis. Les deux autres questions portent sur l'éthique, en effet il relate que la discussion sur CRISPR serait négative, donc il est demandé s'il faut davantage de discussion ou communiquer plus sur ce sujet.

Mme Juliet Tizzard. La question relative au débat public sur les aspects éthiques et sur la communication, je pense que ce sont des discussions spécifiques nécessitant du temps. Il y a quelque chose d'étrange dans ces discussions, quand j'en ai parlé à un colloque, personne n'était d'accord avec moi. Je pense que la terminologie que nous utilisons est compliquée pour le public, et par conséquent il ne comprend pas cette technologie. Puis il s'agit d'une manière étonnante de modifier le génome. Cette technique est une variante intéressante donc cela devrait engendrer davantage de débat, mais favorise un débat discordant où les applications, les usages sont, à tort à mon avis, davantage évoqués que la technique en elle-même. Le but serait de dépoussiérer le débat.

M. Mark Bale. Je pense qu'il y a deux choses différentes. Dans le débat public, l'édition du génome peut signifier soit correction d'un défaut connu, soit amélioration des caractéristiques de l'être humain. Ainsi, que nous passerions du traitement des maladies à la création de surhumains. Donc ce débat devrait être lancé, en indiquant dès le départ qu'il n'y a pas de modification de la loi, et surtout sans que le gouvernement ou le parlement soit présent, car si le gouvernement intervient des blocages pourraient apparaître et empêcher le débat.

Cette clause internationale à la fin de l'article 13 de la Convention d'Oviedo, explique qu'il faut exclure les modifications par inadvertances tout en permettant une recherche appropriée thérapeutique. Il y est dit qu'il est interdit de modifier le génome de la descendance par l'édition du génome. Et en réalité ce débat est analogue au débat sur les cellules souches. Dans certains pays, il semblait y avoir un consensus contre le clonage de reproduction, alors que dans certains on essaie de limiter la dérivation, et c'est pour cela que le Royaume-Uni encourage un débat structurant.

Mme Juliet Tizzard. Je pense que de s'inscrire dans un contexte global est important, pour voir comment les États organisent ces débats sur leur territoire, quelles sont les conséquences. Je pense que le problème sur le débat public est la

manière dont il est présenté et quand il a lieu. Pour qu'un débat soit réussi, il ne faut pas chercher à exagérer et montrer certaines promesses dans un domaine de recherche, car c'est trop tôt, mais il est essentiel d'évoquer dès à présent l'édition du génome et l'importance pour la médecine. Il faut séparer les sujets, pour ne pas risquer de rendre confus le débat pour le public.

La question demandant s'il n'y a pas de risque au Royaume-Uni que le débat public soit approprié par ceux qui ont peur de dérives et qui empêche la recherche, car en France il y a une appropriation du débat public par ceux qui sont excessifs et qui prennent le débat public, ne laissant plus de place au citoyen, je réponds que c'est un risque. Les donateurs de fonds ont voulu promouvoir le débat public pour corriger les erreurs de perceptions. Ce sont les institutions avec qui vous avez des entretiens depuis deux jours qui organisent les débats. Le gouvernement, quant à lui, adopte une position de retrait, il s'agit de la bonne décision. Le risque est celui d'une forte médiatisation et d'une forte exagération de la part du débat public.

M. Ian Rees, directeur de l'unité, stratégie d'inspection, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Authority* (MHRA). En ce qui concerne les médicaments en règle générale, le cadre réglementaire que nous avons ne dit rien de spécifique sur l'édition du génome. Cela va relever de la loi. La Commission européenne est sous pression, on lui demande de s'occuper de la question pour accélérer la mise sur le marché de certains médicaments. Le risque est que le débat soit récupéré par ceux qui ont d'autres intérêts. Donc le gouvernement ne souhaite pas modifier la loi sur les thérapies avancées, cependant nous pourrions très bien élaborer d'autres lois pour maintenir le niveau de sûreté et d'efficacité que nous exigeons pour ce type de produit.

M. Mark Bale. Concernant la régulation des maladies vectorielles, étudiées notamment au sein du laboratoire de *l'Imperial College*, je réponds que c'est le ministère de l'environnement, de l'alimentation et des affaires rurales en qui en est le responsable ⁽¹⁾. Je ne pourrais vous donner une réponse, mais une commission d'enquête parlementaire s'est penchée sur les insectes et a conclu qu'ils avaient besoin d'approfondir ce sujet. Il va y avoir un débat au niveau de l'Union européenne sur les OGM. Dans notre ministère, nous nous intéresserons aux conséquences indirectes sur la santé humaine émanant des interventions sur les insectes. Je pense que nous avons besoin d'un conseil scientifique avec une approche interministérielle pour ce débat.

Concernant les conclusions, en sachant que plusieurs centaines de milliers d'enfants meurent chaque année de la malaria (paludisme) et maintenant du virus Zika, je réponds que c'est une question difficile. Il faut prendre au sérieux ces technologies, les étudier, le guidage génétique (*gene drive*) semble offrir une solution parfaite, mais une fois libérée dans la nature, comment l'arrêter, comment réagira-t-il ? Donc j'ai lu plusieurs rapports pour voir s'il n'était pas possible

(1) Département for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA).

d'arrêter les effets négatifs, s'il y en a, car c'est une véritable inconnue. Dans des pays comme le Brésil, il faut convaincre le public. D'ailleurs, une discussion très intéressante va avoir lieu, concernant l'épidémie Zika. Il faut avant tout se dire qu'il s'agit d'objectifs sur le long terme.

Nous savons que l'entreprise britannique Oxitec a été autorisée à faire des essais au Brésil et qu'elle attend une autorisation pour la Floride, nous l'avons mentionné lors de notre enquête. Il ne s'agit pas de la technique CRISPR-Cas9, mais des TALENs, le but étant de produire des mâles stériles. Mais nous ne les avons pas encore étudiés.

M. Ian Rees. À la question revenant sur le cas de l'enfant soigné Layla, demandant s'il s'agissait d'un cas isolé ou répandu, permettant ainsi d'autres équipes d'intervenir et faire la même chose, je donnerais une réponse d'ordre général : si aucun médicament autorisé n'est disponible, la législation européenne permet d'en utiliser un spécialisé, ainsi le médecin traitant doit prescrire le médicament en question, qui doit avoir un avantage thérapeutique pour le malade. Cependant il manquera l'autorisation de mise sur le marché (AMM), et cela ouvre la boîte de Pandore. S'il y avait cette tendance, les laboratoires lanceraient des essais cliniques qui seraient dans leur propre intérêt. Le législateur commencerait à s'intéresser et les laboratoires donneraient suite en présentant un dossier. En ce qui concerne l'enfant traité en dehors des essais cliniques, les effets sont plutôt favorables.

Mme Mary Collins. Il s'agit de prendre des lymphocytes d'un autre individu avec des caractéristiques intéressantes, et je pense qu'il y aurait des intérêts surtout en cancérologie. La voie est plutôt bien tracée en ce qui concerne les essais cliniques et la production de médicaments. Donc je prévois que c'est assez probable que l'on donne suite dans un avenir rapproché à un traitement avec la technique TALEN.

M. Martin O'Kane. Il s'agit de l'usage non apparenté aux malades.

Mme Mary Collins. Il y aurait des applications à développer, et par conséquent des essais cliniques à mettre en place.

M. Martin O'Kane. Concernant votre question sur les essais cliniques en cours au Royaume-Uni, TALENs, CRISPR-Cas9, doigts de zinc, je réponds qu'il n'y a pas d'essai clinique utilisant CRISPR-Cas9, mais des essais sur les cellules T, et justement c'est dans ce domaine que l'on va voir un développement intéressant. Puis, concernant le débat sur CRISPR, si vous attirez l'attention sur cette méthode et l'édition du génome, vous aurez des réactions.

M. Mark Bale. Mais c'est selon moi, intéressant, j'ignore la situation sur les brevets en Europe, mais aux États-Unis il y a un grand intérêt de breveter cette technique. Même les chercheurs universitaires devront se faire autoriser. On a vu

l'expérience au Royaume-Uni, autour de la méthode PCR ⁽¹⁾. Les laboratoires qui font leurs propres techniques de diagnostics ne pensent pas devoir obtenir des permis, et finalement une entreprise achète le brevet et fait payer le droit aux utilisateurs. Nous avons eu le cas d'un montant très important à payer. La propriété intellectuelle peut devenir un véritable champ de bataille, si cela coûte peu, très bien, mais en revanche, si cela coûte trop cher, la recherche pourrait être empêchée.

Nous n'avons pas étudié les questions concernant l'existence d'un brevet pour les méthodes TALENs ou doigts de Zinc, il doit exister des brevets en Europe ou au Royaume-Uni. Je sais que cela intéresse les entreprises, mais nous n'avons pas recherché davantage sur la question.

M. Ian Rees. Sur la question des effets hors cible, je vais faire une réponse qui concernera davantage les médicaments. La législation des médicaments ne s'occupe pas des prémices de la recherche, celle-ci intervient en aval avec des conseils de scientifiques de bonnes pratiques, pour toutes les technologies. Nous avons des conseils pour les essais cliniques pour permettre un travail de bonne qualité.

Mme Mary Collins. Je voudrais revenir sur votre observation concernant les effets hors cible. Nous avons des publications récentes, évoquant une technique CRISPR-Cas9 améliorée, sur de toute petites expériences, sans essais cliniques. Nous demandons la possibilité d'avoir au préalable des essais cliniques, pour faire une enquête pathologique. Ce sont les essais cliniques qui permettent d'établir les efficacités et l'absence de risques. Pour cela il faut attendre.

M. Martin O'Kane. Il faut décrire la qualité du produit basé sur l'expérience déjà acquise, il y aura une justification des bonnes pratiques à adopter. Nous avons des documents européens, qui proposent des conseils pour les produits médicaux pour les thérapies avancées. Par le passé nous avons demandé un avis particulier de suivi avancé pour les essais cliniques.

Mme Louise Bisset. Ces conséquences de sécurité sont déjà présentes, et l'absence de risque viendra par les essais cliniques, cela semble formidable mais nous avons besoin d'essais cliniques bien organisés pour en être sûr.

Mme Mary Collins. Vous avez dit que vous alliez visiter l'Allemagne et les États-Unis, nous lirons avec intérêt votre rapport. Il faut surtout collaborer entre nous, pour alimenter le débat avec informations neutres et bien équilibrées, sinon d'autres le feront.

M. Mark Bale. Je reviens à ce que j'ai tout à l'heure sur le temps pour faire un débat, en l'an 2000, nous avons recommandé que le transfert somatique puisse être utilisé pour le transfert mitochondrial, nous avons mis quinze ans pour

(1) La « Polymerase Chain Reaction » ou PCR (ou encore ACP pour amplification en chaîne par polymérase), est une technique de répllication ciblée in vitro.

faire les recherches scientifiques, organiser le débat public puis modifier la législation. Je pense que l'on met cinq ans pour faire un bon travail et je pense que l'on pourrait avoir dix ans pour mettre en place l'édition du génome, j'ai plus l'impression que c'est un peu la course, une course au prix Nobel, concernant cette technique, et cela est à éviter.

*

M. James Lawford Davies, juriste, *Hempsons*.

M. James Lawford Davies, juriste, *Hempsons*. Je suis un juriste (*solicitor*) associé du cabinet *Hempsons*, spécialisé dans la réglementation de la génétique, du tissu humain et de la reproduction humaine. Je travaille sur la réglementation de la recherche sur l'embryon et j'ai été consultant de l'Institut Francis Crick pour leur demande d'autorisation de recherche dans le domaine de la lignée germinale. Il s'agit de la première fois qu'un régulateur national a été saisi d'une demande d'autorisation et que qu'il l'a accordée dans ce domaine-là. Normalement je plaide contre la *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA).

L'Institut Crick a eu du mal à convaincre la HFEA de l'autoriser à faire ses recherches, mais il a réussi. Les discussions autour de la demande ont commencé il y a un an et le dossier a mis cinq mois à aboutir. L'examen par les pairs a mis du temps, car il y avait un approfondissement du dossier. La HFEA savait qu'il s'agissait d'un sujet qui pouvait poser un problème d'ordre éthique, donc cela a pris du temps. Beaucoup de questions ont été posées. Pourquoi avoir recours à ce traitement ? D'où viendraient les embryons ? Donc, il y a eu réel besoin d'éclaircissement sur cette demande.

Concernant l'obtention d'autorisations de recherche favorisant des demandes par d'autres organismes, je pense qu'il est toujours utile que le régulateur accepte d'octroyer une autorisation en lien avec les nouvelles technologies. Au début, quand nous avons autorisé le diagnostic préimplantatoire (DPI), le processus était très long, mais au fur et à mesure des demandes, de plus en plus fréquentes, le processus est devenu plus rapide. Actuellement, il n'y a pas d'autres demandes pour faire des recherches de ce type.

Le but de la recherche faite au sein de l'Institut Crick est très clairement établi, ouvert et franc. Le dossier déposé concerne un projet précisément défini de recherche fondamentale ; au-delà de cela, le traitement réservé serait différent.

La proposition de l'Institut Crick était de pouvoir faire des recherches sur des embryons jusqu'à sept jours, et non pas quatorze jours comme le permet la loi, car, selon les scientifiques, les résultats sont meilleurs dans ces délais.

De plus, l'Institut Crick a demandé d'utiliser des embryons surnuméraires, car sur le plan juridique il y a des aspects plus complexes concernant la création d'embryon. Les formules de consentements d'utilisation des embryons

surnuméraires ont été présentées, cela faisait partie du processus de demande à l'HFEA. Le nombre précis a été dans le dossier présenté pour la demande d'autorisation,

En ce qui concerne l'utilisation des méthodes comme CRISPR-Cas9, les laboratoires devront payer pour avoir l'autorisation d'utiliser des brevets. Pour le moment, le brevet et les autorisations sont donnés par l'Institut Broad ⁽¹⁾ aux États-Unis. Il détient le seul brevet qui existe pour CRISPR-Cas9. Mais ce brevet est contesté...

Après un examen par les pairs, la documentation et les réponses sont présentées au comité d'autorisation de l'autorité. J'interviens au niveau de ce comité, pour faire appel, si besoin, de la décision prise par ce comité. Ce n'est pas un tribunal, ce n'est pas un comité scientifique en tant que tel présidé par un scientifique, entouré, mais un comité « profane ».

De plus, au Royaume-Uni la loi sur l'édition du génome est très claire. Elle permet très clairement l'édition génomique pour faire de la recherche et l'exclut pour des fins thérapeutiques. Concernant le débat du don de mitochondrie, la loi initiale n'était pas claire, donc celle-ci a été modifiée en 2008, et beaucoup de discussions ont eu lieu autour de cette loi. En somme, il faudrait modifier la loi pour permettre le recours à des embryons dont le génome a été modifié par des fins thérapeutiques.

En ce qui concerne l'autorisation obtenue pour les sept jours, personne ne nous a demandé officiellement de réfléchir sur l'extension au-delà de quatorze. Sincèrement, je pense que le gouvernement hésiterait beaucoup à s'engager dans cette voie, surtout en ce moment, car il s'agit d'un point très sensible et très controversé.

Suite à une question sur la sortie du Royaume-Uni et des conséquences que cela pourrait avoir, j'espère que le Royaume-Uni restera dans l'Union européenne, je pense qu'une sortie serait mauvaise pour la recherche au Royaume-Uni. Il y aurait une déconnexion entre l'Union européenne et le Royaume-Uni sur ces questions. Le droit européen rendrait difficiles les recherches faites ici. Donc nous avons adopté un style différent de celui de l'Union européenne. Nous ne mettons de valeur moral, ni d'eugénisme dans le droit européen. Les directives européennes excluraient complètement et interdiraient le type de travail que nous faisons ici. Dans ce cas-là, la sortie serait justifiée, notamment en ce qui concerne la loi de protection des données. En effet, nous pouvons penser que la recherche biomédicale aurait pu être difficile avec la mise en place de la protection des données européennes. Cependant, permettez-moi un point de clarification, je ne suis pas d'accord pour dire que toutes les lois européennes limitent, certaines oui, mais d'autres non.

(1) Le Broad Institute est un laboratoire américain rattaché aux universités du MIT et de Harvard. Il est spécialisé en biomédecine et en recherche génomique.

Je suis d'accord pour dire que la loi actuelle suffit. En revanche, une question se pose, car l'évolution rapide de ces nouvelles technologies permettrait à d'autres pays de commencer à les utiliser de manière thérapeutique, ainsi le gouvernement britannique sera sous forte pression pour permettre la même chose. S'il est possible d'aller dans un autre pays, les individus demanderont au gouvernement pourquoi le traitement ne peut être réalisé au Royaume-Uni. Je rappelle que le processus de modification de la loi concernant le transfert mitochondrial a pris huit ans.

En ce qui concerne les essais compassionnels ⁽¹⁾, la recherche doit être autorisée par la HFEA, étant entendu que cela ne peut être appliqué dans un but thérapeutique. Cependant nous avons fait une exception pour le transfert mitochondrial à usage thérapeutique. Concernant la législation sur l'édition du génome et le cas de Layla, je distingue deux cadres réglementaires : l'édition du génome sur l'embryon et l'édition du génome chez l'adulte et les enfants. Leila a été traité dans un cadre juridique différent, qui n'a rien à voir avec le cadre réglementaire qui prévaut pour les recherches sur l'embryon.

La loi aux États-Unis et en France concerne la modification du génome des cellules germinales. En ce qui concerne les cellules somatiques cela n'affectera pas la descendance. De plus, le Royaume-Uni n'a pas ratifié la convention d'Oviedo, mais nous l'appliquons. Nous l'avons discuté lors des débats sur le transfert de mitochondrie et l'édition du génome. Cela a été pertinent lors du débat parlementaire, mais n'a pas empêché l'approbation de la réglementation dans la matière. Une convention de ce type est prise en compte, mais n'allons pas forcément y adhérer.

Les essais compassionnels sont prévus dans la loi britannique, d'ailleurs c'est un cas simple dans le cadre de la législation concernant le traitement des embryons humains. Cette disposition se retrouve aussi dans le droit de l'Union européenne : règlement du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et la directive 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. C'est moins sujet à controverse.

Dans mon travail auprès de la Chambre des Lords, je présente la structure de la loi, je fais des comparaisons avec d'autres pays, je cite quelques arguments contre l'édition du génome par exemple. Dans leur demande d'autorisation, l'Institut Crick n'a pas utilisé de méthode de lobbying parlementaire. Je travaille avec le *Wellcome Trust* et nous avons passé beaucoup de temps à convaincre le parlement de voter le don de mitochondrie, j'ai passé beaucoup de temps avec le *Wellcome Trust* pour parler avec les députés, pour leur présenter des arguments puis présenter des représentants. Il s'agissait de faire des entretiens, envoyer des documents auprès du parlement. Donc, si nous voulions vraiment faire une

(1) *Il s'agit d'un traitement dont la prescription ne relève d'aucune expérience, d'aucun essai clinique, mais vise à traiter une personne qui nécessite une nouvelle solution thérapeutique pour mieux maîtriser la maladie.*

demande pressante pour l'édition génomique à des fins thérapeutiques, le même processus serait mis en place.

Les deux chambres ont voulu soutenir les technologies, mais la Chambre de Lords a plus de scientifiques, médecins, alors que dans la Chambre des Communes dénombre beaucoup moins de scientifiques.

Au Royaume-Uni, les deux chambres doivent voter. Ce pays est considéré comme un pays permissif, mais il y a beaucoup de controverses autour de ce débat. Notamment en ce qui concerne la fécondation *in vitro* (FIV), beaucoup de médecins le pratiquent et disent que cela ne devrait pas être assujéti à une réglementation, alors que le gouvernement continue à vouloir une réglementation stricte sur ces méthodes.

Des cabinets spécialisés permettant de déposer des autorisations existent. Leurs clients sont en général des universités et de centre de recherche dans les hôpitaux. En revanche, cela se développe plus lentement que les techniques précédentes, mais maintenant qu'une autorisation a été validée, cela pourra se développer davantage.

D'autres pays autorisant les dons de mitochondries : Chine, États-Unis, bien qu'ils soient encore indécis sur le sujet. Le Royaume-Uni est le seul pays ayant un cadre réglementaire permettant ce type de traitement. Mais aucune autorisation n'a été demandée pour l'instant.

La durée autorisée de la recherche est de trois ou quatre années. Au cours de la durée d'autorisation, l'Institut Crick doit fournir des rapports à la HFEA pour qu'elle puisse être informée de l'avancée de la recherche. La recherche a été formellement autorisée la semaine dernière. Ils ont dû attendre d'avoir l'autorisation éthique, qui a été octroyée sous réserve de l'approbation. Le don de mitochondrial se fait au tout début du développement ; le blastocyste.

Concernant la transmission à la descendance, nous avons débattu ce point pendant des années, certains font la différence entre la modification de l'ADN et le remplacement de l'ensemble de l'ADN mitochondrial. Le gouvernement a conclu que le don ne modifie pas l'ADN mais le remplace. Nous ne l'avons encore utilisé que pour la recherche fondamentale, mais la loi a été modifiée pour permettre l'application de cette recherche, même si personne n'a encore demandé d'autorisation. Cela permettrait de traiter des maladies graves, comportant un risque important de dommages sur la personne.

La demande de recherche de l'Institut Crick était pour comprendre le développement de l'embryon et les raisons de fausses couches. Je vais vous faire parvenir des informations concernant le don mitochondrial. Pour rappel, la loi a été adoptée en 2008 et modifiée en 2015.

Traduction de la présentation de M. James Lawford Davies, juriste au cabinet Hempsons sur « la réglementation de la modification ciblée du génome (*genome editing*) au Royaume-Uni ».

Dans une perspective globale, concernant les modifications génétiques de la lignée germinale de l'humain, on peut graduer les réglementations en trois catégories :

Restrictive (Israël, France, Europe en général, Canada, Brésil, Australie, Inde, Corée du Sud, Japon)

Intermédiaire (États-Unis, Royaume-Uni)

Permissive (Chine)

Ces réglementations peuvent être soit des législations, soit des régulations :

Règlementation/législation (Israël, Corée du Sud, U.E, Australie, Canada, USA, Brésil)

Régulation (Singapour, Inde, Japon, Chine)

La réglementation de la Haute Autorité pour la fertilisation et l'embryologie (HFEA) – recherche

Loi n° 1990 sur la fertilisation de l'humain et d'embryologie (telle que modifiée en 2008) : une autorisation permet de créer des embryons *in vitro* et de garder puis d'utiliser les embryons pour tout projet de recherche spécifique inclus dans l'autorisation ; les recherches non autorisées sont des crimes.

Arbre de décision de la HFEA : 1° identifier les activités à autoriser ; 2° savoir si cette activité peut être autorisée ; 3° voir si le projet inclut le « test du hamster » et la création, l'utilisation et le stockage d'embryons mélangés ; 4° voir si les activités sont nécessaires ou désirables pour le but recherché – ou bien si cette recherche permettra de produire une connaissance qui pourrait être appliquée dans le développement de la connaissance pour des traitements de maladies graves ou autres traitements médicaux ; 5° le comité doit dire s'il est satisfait du fait que l'utilisation des embryons est nécessaire pour le but de la recherche, 6° le demandeur a-t-il démontré que cela ne pose pas de problème éthique ? 7° le comité est-il satisfait des formulaires d'information et de consentement du patient ? 8° la licence doit-elle être accordée sous conditions ?

Les principaux buts de recherche autorisés sont : accroître la connaissance scientifique sur les maladies, développer de nouveaux traitements, compléter les connaissances dans le champ de recherche des maladies congénitale, faire progresser les traitements contre l'infertilité, les fausses-couches, développer de nouvelles formes de contraceptions, développer des méthodes pour détecter des maladies génétiques.

Il est noté que les autorisations de recherches sont accordées à la condition que les embryons utilisés et créés ne puissent être utilisés pour un traitement.

La réglementation de la Haute Autorité pour la fertilisation et l'embryologie (HFEA) – traitement

Un ovocyte peut être traité lorsque l'ADN nucléaire ou mitochondrial n'a pas été altéré.

Un embryon peut être traité seulement si aucun ADN des cellules nucléaires ou mitochondrial d'aucune cellule de l'embryon n'a été altéré.

Des régulations peuvent prévoir qu'un ovocyte ou un embryon peuvent être traités même s'ils ont subi, dans des circonstances prescrites, un processus prescrit dans l'intention de prévenir la transmission de maladie mitochondriale sérieuse.

Une autorisation de traitement ne peut être autorisée en cas d'altération de l'ADN des cellules nucléaires ou mitochondriales qui fait partie de l'embryon, sauf dans le but de créer un embryon autorisé.

L'utilisation d'embryons non autorisés dans un traitement est considérée comme un crime.

Qu'en est-il des pays européens ?

Belgique : interdiction des recherches ou traitements de nature eugénique, en somme, interdiction de se focaliser sur la sélection ou l'amplification des caractéristiques génétiques non pathologiques de l'espèce humaine (loi de 2003 sur la recherche des embryons in vitro).

France : interdiction des « crimes contre l'espèce humaine ». Aucun individu ne peut ébranler l'intégrité de l'espèce humaine, et réaliser des pratiques eugénistes dans le but d'organiser une sélection des individus (loi de 2004 relative à la bioéthique).

Conseil de l'Europe : une intervention cherchant à modifier le génome humain pourrait être envisagé seulement dans un but préventif, diagnostique ou thérapeutique, et seulement si son but n'est pas d'introduire de modification dans le génome pour les descendants des individus. (article 13 de la convention d'Oviedo de 1997).

Réglementation de l'Union européenne

L'article 9(6) de la directive sur les essais cliniques interdit les essais qui ont pour but de modifier l'identité génétique de la lignée germinale du sujet.

Cependant, la directive concerne les essais cliniques sur les produits médicaux utilisés pour le traitement d'individu, que l'édition du génome d'un embryon implique la mise en œuvre d'un processus ou d'une technique.

Cela ne doit pas créer un produit, encore moins un produit médical, car aucune « substance » n'est créée.

Contrairement, la directive européenne sur les tissus musculaires et les cellules énonce clairement que les décisions prises par les États membres d'interdire ou non l'utilisation des cellules et tissus humains sont hors du champ de la directive et de la compétence des États membres.

L'article 3(2) de la charte des droits fondamentaux de l'Union européenne (droit de l'intégrité de la personne) dispose : « *Dans le domaine de la médecine et de la biologie, les points suivants doivent être respectés, notamment [...] (b) l'interdiction des pratiques eugénistes, en particulier celles ayant pour but la sélection des individus* ». Cette disposition a été ajoutée à la charte sur la recommandation du groupe européen sur l'éthique dans les sciences et les nouvelles technologies dans un rapport sur les implications de la charte pour l'innovation technologique.

L'interdiction d'eugénisme a pour but de prévenir deux préoccupations :

« Les pratiques qui impliquent par exemple la stérilisation forcée, les grossesses ou avortement forcés, les mariages forcés d'un point de vue ethnique, etc., tous actes qui sont expressément considérés comme des crimes internationaux par le statut de Rome (18 juillet 2000) qui a créé la cour pénale permanente internationale. »

« L'eugénisme... peut aussi comporter des manipulations génétiques sur l'être humain comme la modification de la lignée germinale pour son amélioration, sans but thérapeutique. »

Le rapport du groupe européen d'éthique (*European Group on Ethics – EGE*) poursuit : « *...l'eugénisme diffère des autres pratiques individuelles qui permettent d'éviter la naissance d'enfant handicapé (DPI ou diagnostic prénatal pour les maladies graves ou incurables par exemple)* ».

Conclusions

Le modèle anglais offre un cadre stable, flexible et potentiellement permissif pour la réglementation de l'édition du génome : il protège les patients, calme les préoccupations du public, protège les chercheurs, fournit un environnement propice à l'innovation scientifique et au progrès, sans nécessité de moratoire.

Le DPI et le don mitochondrial proposent un modèle utile pour une législation solide sur les applications thérapeutiques.

Besoin de transparence et d'un dialogue ouvert entre les chercheurs et les responsables politiques.

*

Le débat public : M. Nick Meade, *Genetic Alliance* ; et Mme Hilary Sutcliffe, *MATTER*.

Mme Hilary Sutcliffe, responsable de l'innovation, *MATTER*. Je ne suis pas une scientifique, je représente une ONG en essayant d'être indépendante et impartiale pour l'usage responsable de ses technologies.

M. Nick Meade, *Genetic Alliance*. Je suis directeur de *Genetic Alliance* au Royaume-Uni, une organisation qui représente les patients.

Mme Hilary Sutcliffe. J'ai commencé dans le domaine de la technologie, en m'intéressant aux usages responsables des nanotechnologies. Par le passé, j'ai beaucoup parlé avec Mme Dorothea Brolles (Agora) en France pour évoquer toutes les questions relatives à ce sujet. La question des modifications génétiques et les nanotechnologies influencent beaucoup la perception du public sur les biotechnologies.

Au Royaume-Uni, j'étudie les innovations responsables de toutes les technologies, en mettant l'accent sur les technologies sujettes aux controverses. La biologie de synthèse est la plus controversée. Il n'est pas encore clair, pour les profanes, de déterminer les différences entre les éditions du génome, la biologie de synthèse, la modification génétique.

Les différences entre nos responsabilités et celles du *Nuffield Council* sont les suivantes. Nous sommes une structure militante, nous contribuons aux rapports écrits par le *Nuffield Council*, mais nous sommes plus engagés. Puis nous sommes moins bien financés que le *Nuffield Council*, ce sont des ONG, des fondations, des individus qui nous financent. Nous conseillons le gouvernement et les scientifiques, nous cherchons à garder notre indépendance par rapport à toutes ces structures. Nous ne recevons pas de financement de la part du gouvernement ou des industries. Mes cibles d'intérêts sont le grand public et les groupes militants.

En ce qui concerne l'édition du génome, je siège au groupe de gouvernance et de travail du forum du leadership dans le domaine de biologie de synthèse (*Synthetic Biology Leadership Council*), avec huit grandes technologies qui doivent être développées, dont la biologie de synthèse. Nous étudions les modifications génétiques dans différents domaines.

M. Nick Meade. Il est difficile d'avoir une bonne définition, car nous avons une technique, la modification ciblée du génome (*gene editing*), qui pourrait s'appliquer à l'être humain autant qu'aux végétaux. Pour l'édition du génome, on confond beaucoup les différentes applications qui pourraient se faire pour les végétaux ou la reproduction. Mais tout cela demeure encore confus, il n'y a pas

encore de définition très claire, car il y a plusieurs versions de la technique. Quand la presse évoque l'édition du génome, elle parle des utilisations potentielles de ces techniques.

Mme Hilary Sutcliffe. De plus, les universitaires et les entreprises présentent de manière exagérée l'utilisation de ces techniques, donc le public a du mal à faire la part des choses. Il n'est pas bien informé. La mission de *Matter* est d'expliquer qu'il est possible de développer de manière responsable ces technologies, cela fut le cas pour les nanotechnologies, nous rassemblons les parties prenantes pour voir quel serait l'usage responsable de ces technologies.

À la question de savoir s'il y a des exemples d'innovation irresponsable, je rappelle que nous avons un petit projet sur ce sujet. Il s'agit toujours de quelqu'un qui dit que l'usage de la technique sera responsable, puis il y a une dérive. Nous pouvons prendre l'exemple de l'amiante. Au Royaume-Uni et aux États-Unis, l'amiante a des répercussions aujourd'hui, alors qu'elle a été produite il y a longtemps. La nanotechnologie vient de l'amiante. Nous ne serions pas ici si nous ne rencontrions pas de problèmes concernant les modifications génétiques.

M. Nick Meade. La modification génétique pose problème. En adoptant la loi sur le choix de la reproduction « bébé sur mesure » ou « bébé *designer* », il s'agit d'effectuer un DPI pour réaliser une FIV et produire un enfant qui n'a pas tel ou tel maladie génétique. Dans la presse, cela est présenté sous forme de sélection d'un gène, donc comme un « bébé sur mesure ».

Mme Hilary Sutcliffe. J'ai préparé un rapport pour la Commission européenne sur les innovations responsables, donc il y a le problème du passé et les inquiétudes sur ce sujet, engendrant un réel manque de confiance. Puis les problèmes scientifiques du passé, qui, au départ, avaient le désir de promouvoir les technologies à des fins positives sur la société plutôt que de les envisager à seule fin de la recherche. Mais il est difficile d'établir les dérives.

M. Nick Meade. Il y a quelques cas où le test n'a pas réussi et l'enfant est né avec la maladie. Nous souhaitons contrer certains lobbies concernant les « bébés sur mesure », en mettant en place les technologies pour permettre le développement de cette pratique de manière plus invasive. Deux ans se sont écoulés entre l'arrivée du DPI et son évaluation. Depuis, nous avons contribué au débat autour du don mitochondrial, qui fut plus difficile à faire accepter dans le cadre de la loi britannique.

Mme Hilary Sutcliffe. En Europe, le baromètre *Edelman Trust* permet de mesurer le niveau de confiance dans le monde. D'après ce baromètre, il n'y a pas de baisse avérée concernant la confiance pour les scientifiques, les ONG ont plutôt confiance. En ce qui concerne le remplacement mitochondrial, les politiques avaient le sentiment que le public serait contre, mais le public a eu une position organisée et positive. Pour le gouvernement, ce sont de grands enjeux.

M. Nick Meade. D'autres institutions se sont engagées dans le débat, comme la mienne.

Mme Hilary Sutcliffe. La *Science Wise Organisation* a été fondée pour favoriser le dialogue avec le public, pour le faire participer dans l'élaboration des politiques des nanotechnologies ou de la biologie de synthèse. L'organisation a analysé tous les dialogues avec les ONG depuis quinze ans. Les résultats ont permis de constater que le public s'intéresse à ces sujets, qu'ils parlent d'innovation, des nouvelles technologies. La question récurrente à ces débats est celle de l'utilisation et de la réglementation des technologies. Au Royaume-Uni, le public critique de manière irrationnelle, mais les questions posées par le public sont simples et sont les mêmes pour tout le monde. Ces questions ne trouvent pas de réponses sur tous les sujets débattus. Le débat est plus facile quand cela concerne la médecine, et est plus controversé quand il est question de l'agriculture ou de l'alimentation.

M. Nick Meade. Cela dépend des outils utilisés pour la recherche. Nous avons une thérapie que nous pouvons utiliser concernant les cellules somatiques, qui n'est pas controversée et qui est un grand succès. Lorsqu'il s'agit d'embryon, cela pose problème.

Mme Hilary Sutcliffe. C'est une des difficultés lorsque nous avons une technique disposant d'un nom connu et médiatisé. Au Forum économique mondial, je fais partie du groupe sur les nanotechnologies, pour examiner leurs applications. Un des enseignements est de voir comment les technologies peuvent être appliquées. Il faudrait laisser de côté le débat sur ce qui fait peur et faire place au débat sur la technologie elle-même et son application. C'est pour cela qu'il faut centrer le débat sur les réalités des applications, car la science est synonyme de découvertes et d'inconnu. Si la peur est sans cesse mentionnée, on ne fait plus de science.

M. Nick Meade. Les études scientifiques et la découverte sont une inconnue, et nous avons l'exemple avec l'édition du génome et les choix reproductifs. Actuellement, la loi le permet, mais cela doit être règlementé. Mais nous avons besoin de résultats scientifiques avant de lancer l'application. Dans la presse, ceux qui commentent exigent la certitude concernant l'absence de risque, mais cela est impossible.

Mme Hilary Sutcliffe. Mais le problème est là, le débat est organisé par la presse.

M. Nick Meade. Nos deux institutions recommandent une organisation d'un débat plus en amont.

Mme Hilary Sutcliffe. Le public est contre l'utilisation de cette technique. Des organisations comme ETC Group au Canada cherchent à dialoguer sur les nanotechnologies. Greenpeace fait partie de notre groupe depuis dix ans, elle est une organisation bien respectée lorsqu'elle s'inscrit dans un débat public.

M. Nick Meade. Ceux qui sont contre les usages humains sont quatre ou cinq petits groupes. Puis il ne faut pas oublier le groupe de pression que constituent les catholiques, il est relativement important.

Mme Hilary Sutcliffe. La biologie de synthèse est une technique que l'on trouve pour l'agriculture, l'alimentation. Les techniques comme l'édition du génome, la biologie de synthèse peuvent être considérées de deux manières, soit naturelles, soit « contre nature ». Ces personnes qui pensent cela seront toujours présentes et auront une perspective irrationnellement fautive, leur discussion est basée sur la logique, où les effets sont inconnus, mais personne ne cède sur ses positions. Ainsi, il est compliqué d'avoir un accord dans un tel débat.

Si je prends l'exemple des détergents Ecover, ou de l'algue qui remplacerait l'huile de palme, il y aura une forte mobilisation des ONG. Ainsi, un grand nombre d'entreprise hésiteront à utiliser ce type de technique. Le débat sera certes animé, mais il sera circulaire, et risque de se répéter avec les nouvelles technologies.

M. Nick Meade. Je suis très favorable à cette loi qui autorise le don de mitochondrie. En 2008, le débat sur les embryons cytoplasmiques était très important et long autour de l'aspect médical et de l'utilisation sur les animaux. Mais une fois légalisé, la technique fut peu utilisée. Nous ne refusons aucune voie pour avancer.

Mme Hilary Sutcliffe. Notre public est moins dans la controverse, à la différence du débat sur les végétaux.

M. Nick Meade. Il faut en réalité identifier la famille qui a des difficultés.

Mme Hilary Sutcliffe. Si nous nous focalisons sur des applications non médicales, le public aura du mal à comprendre.

M. Nick Meade. De plus, la terminologie est diverse, nous évoquons une utilisation pour les animaux, pour la médecine, donc nous perdons le public.

Mme Hilary Sutcliffe. Au sein du groupe, nous n'avons pas besoin de définitions mais de distinctions, ce qui est différent.

M. Nick Meade. À une question concernant les limites de la législation britannique actuelle, je réponds que « bébé médicament » est légal au Royaume-Uni. Concernant cette pratique, il n'y a cependant pas de recherches thérapeutiques avérées, il faut distinguer le traitement de la recherche. On ne parle pas des preuves sur les techniques, qui doivent être justifiées ou acceptables. Ainsi, une demande doit être faite à la HFEA, qui a par ailleurs autorisée cette recherche sur l'embryon humain, démontrant que la loi britannique est appropriée. Dans notre communauté, notre souhait est de pouvoir faire beaucoup plus de recherche avant de modifier la loi. En tant que communauté, nous n'attendons pas une modification de la loi, ni de rattrapage de la loi.

Mme Hilary Sutcliffe. Dans d'autres domaines comme l'agriculture, certains produits chimiques utilisés dans la recherche n'ont pas de procédure aussi clairement définies. Connaissez-vous l'IGEM (*International Genetically Engineered Machine competition*)? C'est un concours des machines génétiquement modifiées pour des étudiants, l'exemple est un peu extrême, mais certaines personnes disent qu'il y a des étudiants qui manipulent des gènes pendant les vacances, et cela est accepté.

En ce qui concerne les insectes génétiquement modifiés par le guidage génétique (*gene drive*), pour éradiquer les virus tel que Zika, au Royaume-Uni, nous avons été surpris que les ONG n'ont pas poussé à agir sur cela, sachant que ce sujet est évoqué depuis dix ans. Des essais par la firme Oxitec sont faits au Brésil, au Congo peut-être. J'aurais pensé que les ONG auraient été contre. Oxitec n'a pas mis en place de participation du public, donc nous ne pouvons pas dire que ce soit un exemple de transparence et de présentation des risques.

Une demande d'essais pour cultiver des OGM a été récemment déposée au Royaume-Uni, donc nous débattons de manière animée sur ce sujet. Mais ce ne seront pas des cultures d'OGM en plein champ. Il s'agit de cultures de pommes de terre, coton et maïs.

M. Nick Meade. La modification génétique pour la médecine est très intéressante, des essais sur la souris le démontrent, malgré les oppositions aux expérimentations animales. Il y a un véritable intérêt sur les possibilités d'aboutir à un traitement.

Mme Hilary Sutcliffe. En revanche, l'alimentation génétiquement modifiée pose un problème. Les questions qui se posent sont relatives aux risques et aux bénéfices. Et cela exerce une influence néfaste sur la recherche et l'innovation. Je ne pense pas que la précision des techniques d'édition du génome infléchira l'opposition de ceux qui sont contre les OGM.

Mme Hilary Sutcliffe. À une question évoquant les risques des OGM sur la santé allégués par Greenpeace, je réponds que je ne suis pas Greenpeace. Si les entreprises avaient été plus transparentes, nous n'aurions pas la situation actuelle. Il s'agit d'être plus ouvert, de participer à la discussion plus en amont. Les citoyens ne savent pas quoi penser des OGM alors qu'ils ont une multitude d'informations.

De plus, le public n'est pas contre les OGM, ils sont indécis à 64 %, la situation est peu claire. Seule une petite partie est contre. Il existe un centre des médias scientifiques (*Science Media Center*), lorsque nous travaillons avec des universitaires, nous constatons un véritable biais des journalistes.

M. Nick Meade. Concernant le débat public, nous nous organisons pour que les parties intéressées puissent participer, donc des chercheurs, des groupes qui bénéficient de traitement. Le but étant d'avoir une communauté de personnes bien informées avant d'avoir un débat avec le grand public.

Mme Hilary Sutcliffe. Pour la biologie de synthèse, le débat doit porter sur le fond et non la forme. Il doit être organisé de manière à ce que le public puisse le nourrir et influencer les décisions. Sur le sujet des nanotechnologies dans l'environnement, le public en aurait la possibilité. En réalité c'est intéressant, mais cela dépend du public. Il faut organiser un débat public sur un thème spécifique, comme par exemple sur « Horizon 2020 ».

B. ÉTATS-UNIS (MAI-JUIN 2016)

1. Boston (31 mai 2016)

***CRISPR Therapeutics* : M. Rodger Novak, CEO, fondateur ; M. Bill Lundberg, chef du service scientifique ; M. Chad Cowan, chercheur ; M. Samarth Kulkarni, chef du service commercial**

M. Rodger Novak, CEO, fondateur de *CRISPR Therapeutics*. Je suis Rodger Novak et suis allemand. En ce qui concerne l'entreprise *CRISPR Therapeutics*, je suis le président directeur général et le fondateur de cette entreprise, avec Eve Clamp. Nous avons des bureaux en Europe, à Bâle en Suisse, et à Londres au Royaume-Uni. Mais toutes les opérations se font principalement à Boston. Mon parcours professionnel est le suivant : je suis pédiatre, professeur de médecine, et j'ai passé beaucoup de temps aux États-Unis, mais j'ai aussi travaillé à Sanofi à Paris. Je connais relativement bien le système français.

M. Bill Lundberg, chef du service scientifique de *CRISPR Therapeutics*. Je fais des essais cliniques en hématologie et oncologie, puis je travaille depuis un certain nombre d'année sur le développement de médicaments. Dans cette entreprise, l'un des points importants est de développer des médicaments pour des personnes atteintes de maladies graves, en réalité ce fut l'un des objectifs de la création de cette entreprise en 2013.

Nous pouvons discuter du développement de ces technologies et de leur apport dans le processus thérapeutique. Car nous sommes peu à nous intéresser à cela, bien qu'il y ait eu un débat récemment organisé par les académies américaines des sciences (NAS) et de médecine (NAM) en Europe.

M. Chad Cowan, chercheur à *CRISPR Therapeutics*. Je suis chercheur rattaché à l'université de Harvard. J'ai rejoint M. Rodger Novak pour développer cette entreprise en juillet 2015. M. Bill Lundberg a très bien expliqué l'intérêt d'utiliser cette technologie pour traiter des maladies rares.

M. Samarth Kulkarni, chef du service commercial de *CRISPR Therapeutics*. Avant, je travaillais au sein de l'entreprise McKenzie à San Francisco, désormais je suis en charge du développement chez *CRISPR Therapeutics*.

M. Rodger Novak. Tout d'abord je tiens à préciser que la technique de CRISPR-Cas9 est vraiment quelque chose d'unique et d'incroyable. En effet, l'utilisation de cette technique est si simple que tout le monde pourrait l'utiliser. Il faut donc la contrôler. Je vais commencer par vous présenter les aspects bénéfiques de cette technique.

Je ne sais pas ce que vous connaissais de CRISPR-Cas9, mais il faut savoir que nous avons ainsi la possibilité de guérir les maladies que nous pouvions guérir auparavant. La thérapie génique est apparue il y a dix ou quinze ans, voire vingt ans, et est très différente de la modification ciblée du génome (*genome editing*). En effet, je pense que la facilité d'utiliser cette technique demeure très innovante et engendrera une révolution dans le domaine de recherche génétique. Si nous prenons l'exemple des entreprises comme DuPont, Bayer ou Monsanto, celles-ci pourraient utiliser de manière exponentielle la méthode CRISPR-Cas9. Ainsi, le besoin de s'appuyer sur des sujets traditionnels thérapeutiques n'est plus nécessaire. D'ailleurs, d'ici deux ans l'industrie pourra s'appuyer sur ces techniques, permettant donc de favoriser les recherches sur les maladies rares ou universitaires. Il est important de comprendre que ces techniques proposeront une solution à des patients qui n'ont pas d'alternative. Mais avant de valider l'application sur les humains, les stades précliniques puis cliniques doivent être validés. En général, il faut attendre entre quatre et cinq ans pour permettre la commercialisation d'un médicament. Pour CRISPR-Cas9, beaucoup d'entreprises travaillent sur ce sujet, et l'obtention de l'agrément se fera d'ici trois ou quatre ans maximum. La majorité des laboratoires utilisent déjà CRISPR-Cas9 sur certaines cellules.

Son utilisation peut se faire dans le cas des maladies monogéniques, mais nous pouvons très bien imaginer utiliser la technique CRISPR-Cas9 pour un patient atteint de diabète. En effet, CRISPR-Cas9 pourrait être utile pour une grande majorité de maladies existantes. Cela pourrait être Alzheimer, la maladie d'Huntington, et puis nous pourrions comprendre la maladie de Parkinson. Bien entendu, cela pourrait prendre un certain nombre d'années, entre dix et vingt ans, mais nous allons travailler là-dessus.

Sur une question relative à l'utilisation des différentes générations de modification ciblée du génome : c'est déjà l'histoire, l'utilisation de CRISPR-Cas9 sera une application plus justifiée que TALEN ou que les doigts de zinc, car cette technique est plus précise que ces dernières. Donc nous n'avons pas d'intérêt à utiliser ces deux précédentes méthodes, en effet le faire avec CRISPR-Cas9 serait beaucoup plus avantageux. En revanche, l'inconvénient serait de ne pas connaître réellement cette technique. Depuis trois ans, le monde de l'industrie estime que l'utilisation de la modification du génome ne peut être appliquée que pour des raisons spécifiques. La modification du génome se fera, selon moi, par la technique CRISPR-Cas9 et seulement par cette dernière.

M. Bill Lundberg. Sur la question des effets hors cible : à chaque fois que faisons quelque chose sur un patient, le risque d'effet hors cible est présent. Nous travaillons en thérapie génique et celle-ci est acceptée. Si nous prenons l'exemple de l'hôpital Necker à Paris qui travaille avec cette thérapie, les gènes envoyés dans le génome du patient détruisent son ADN, donc il reste encore du travail à faire. Dans ce cas-là, où près de deux millions de cellules sont traitées, nous pensons que le traitement présente plus de bénéfices que de risques, car le spectre d'action est plus large et moins ciblé. Concernant la modification ciblée du génome, les effets hors cible sont moins dangereux que ceux de la thérapie génique.

Sur une question évoquant les publications de références pour leur analyse : ce sont nos propres données, issu d'un système aussi sûr que notre niveau de détection. Le niveau de détection s'élève à 10 000 génomes multipliés par trois milliards de nucléases.

M. Rodger Novak. Le risque serait 10 000 fois moins élevé en utilisant CRISPR-Cas9 plutôt que la thérapie génique. Donc oui les essais expérimentaux peuvent influencer sur les effets hors cible, mais ceux-ci peuvent être mesurés.

M. Bill Lundberg. Je vais résumer ce qui a été dit, car je pense que c'est important. Nous pouvons choisir d'utiliser la technique pour avoir des effets hors cible, ou nous pouvons choisir une autre technique qui permettrait d'avoir des effets hors cible très bas, voire indétectables. Ainsi les autorités doivent nous obliger à atteindre ce niveau-là.

M. Rodger Novak. Que voulons-nous dire quand nous évoquons les effets hors cible ? Cela ne veut pas dire qu'une toxicité pourrait se propager dans les cellules non ciblées. De plus, l'industrie a appris depuis les trente dernières années, à réduire le taux de toxicité de certains gènes, car les molécules ont différents degrés de toxicité. Ainsi les industries ont décidé de mettre en place des tests pour valider et assurer que la toxicité du gène soit minimale. Désormais, notre enjeu majeur de la modification génique est celui d'en connaître davantage sur la séquence génétique et sa signification. Il est important de savoir que la première application ne se fera pas sur les maladies légères, mais les maladies graves. Quand des manipulations génétiques sont envisagées, il faut bien évidemment prendre en considération les bénéfices pour le patient, mais aussi les risques auxquels il sera exposé. Nous devons continuer à réfléchir davantage sur ce ratio entre bénéfice et risque.

Sur la question évoquant le passage de la recherche fondamentale aux essais : courant 2018, nous pourrons utiliser CRISPR-Cas9 sur des patients, notamment sur les cas de bêta-thalassémie, une maladie dont les individus dépendent de transfusion de sang et dont la transplantation de la moelle épinière devient une priorité pour continuer à vivre. Nous avons reçu l'autorisation de la FDA aux États-Unis, et un agrément en Europe pour un essai thérapeutique. Cette dernière autorisation se fait par un investigateur principal issu du comité d'éthique, ainsi trois niveaux d'autorisation existent, une autorisation par le

régulateur, une autre par l'investigateur principal puis la dernière par le comité d'éthique. Le 9 juin 2016 est la date d'obtention de l'autorisation, actuellement en discussion avec le régulateur en Allemagne. Les risques sont liés à la demande d'augmenter les mesures de sécurité. Cependant nous pensons que ce risque est faible, comme le démontre le cas des doigts de zinc ou des TALEN. En somme, nous comprenons ce que le régulateur du *Paul Erlich Institute* (pour les produits médicaux et de thérapie avancée – ATMP-1) veut voir et analyser pour justifier l'utilisation de cette technique.

Le traitement pour la moelle osseuse permet de réinjecter des cellules *ex vivo*. Une communauté envisage d'effectuer des essais cliniques d'ici quelques années pour le ciblage concernant la dystrophie musculaire, comme vous l'avez fait en France avec l'Association française contre les myopathies (AFM) et le Généthon, permettant d'envisager des recherches et d'effectuer des essais. Des débats similaires peuvent avoir lieu ici, cependant l'approche est différente en fonction des approches scientifiques.

M. Bill Lundberg. Trois études ont été réalisées en 2015 sur des souris avec une dystrophie musculaire, nous les avons traitées avec CRISPR-Cas9 et les tests se sont révélés compliqués.

Sur la question demandant la mise en place de la procédure *in vivo* : deux approches sont envisageables, celle avec CRISPR-Cas9 où nous intervenons sur le muscle du patient. Il faut savoir qu'en Europe la thérapie génique, qui fonctionne très bien, est déjà utilisée. Nous sommes heureux de collaborer en France sur les cellules souches d'un muscle, par la procédure *in vivo*, nous pourrions ainsi étudier, corriger et réadministrer des gènes.

Des essais sur les plantes sont effectués aux États-Unis sur la drépanocytose.

M. Bill Lundberg. Sur les craintes relatives à la modification des cellules germinales de l'homme : nous travaillons sur des cellules somatiques, ce qui est différent de ce que vous exposez, et c'est un choix. Je pense que, pour la perception technique, il est trop tôt d'utiliser la technique de CRISPR-Cas9 pour la modification du génome. Dans un premier temps, une utilisation académique sera proposée, celle-ci ne sera pas industrielle pour l'instant, car il n'y a pas de débat public qui permette de discuter de ce sujet. En revanche ce n'est pas quelque chose qui doit être promu par les entreprises.

M. Rodger Novak. Sur la question de l'opposition de certaines associations ou organismes à cette technique : vous, les parlementaires, et nous, les chercheurs, devons éduquer les individus. Il faut comprendre que cette utilisation se fera de prime à bord à des fins pédiatriques, et que cela sera un apport incroyable pour l'avancée thérapeutique, et surtout pour des parents qui n'ont pas d'autres alternatives pour guérir la maladie de leur enfant. C'est le rôle

des politiques de réguler pour permettre l'avancée et la mise en place de ces techniques.

M. Samarth Kulkarni. Il faudrait aussi plus de responsabilités pour permettre une éducation du public par les différents organismes. Car CRISPR-Cas9 est tellement facile à utiliser, comme le démontre les recherches en Chine, en Inde, que certains pays ralentissent la recherche par peur de débordement. Il est important pour la France soit la figure de proue pour ces nouvelles techniques, cela permettra de mettre en place des processus de recherches avec davantage de moyens, en créant par exemple des jeunes pousses (*start-up*), et permettant de faire progresser les choses.

M. Bill Lundberg. En tant que société, nous savons que ces problèmes sont très importants comme le démontre le bureau d'éthique de Stanford. Nous leur demandons des lignes directrices pour traiter les cellules somatiques et non germinales. Lors du sommet international de Washington en décembre 2015, trois de nos fondateurs ont pu s'exprimer, et par la suite nous avons publié un article dans le journal américain de bioéthique intitulé « *Traiter le patient, pas des cellules germinales* ». Puis l'Office de la politique scientifique et technologique de la Maison blanche nous a conviés, avec le représentant Bill Foster, le seul biologiste au Congrès américain. Suite à cela, nous avons pu discuter sur la création de médicaments sur les cellules somatiques. Nous espérons pouvoir soutenir cette organisation qui pose ces questions éthiques pour permettre le développement des médicaments. Nous serons ravis de dialoguer sur ce sujet avec vous.

M. Rodger Novak. Sur la question du développement des cellules germinales : je pense que je suis d'accord. Nous agissons dans un monde global, donc, la pratique ne se fera peut-être pas demain, mais en 2017 des initiatives sur les technologies vont commencer à émerger, ne nécessitant pas forcément une connaissance extraordinaire. En Asie, en Chine, Sibérie ou en Afrique, des efforts permettront de protéger la volaille contre certaines infections (virus ou grippe). Cependant, le risque d'utiliser la modification ciblée (*edition*) des cellules germinales pour les animaux sera toujours présent, et son application pourrait se faire sur les êtres humains. Nous devons effectuer de bonnes recherches, mais aussi avoir une certaine visibilité pour présenter ces recherches, avoir un accord entre l'Europe et les États-Unis. Étant donné que les laboratoires de recherche sont partout, en Australie, au Sri Lanka et même en Indonésie, il n'est pas légitime de bloquer cette avancée.

M. Bill Lundberg. De plus, une autre préoccupation subsiste, aux États-Unis dans certaines circonstances, CRISPR-Cas9 n'ajoute pas de matériel génétique et ne peut être considéré comme OGM. Donc nous pouvons utiliser CRISPR-Cas9 comme technique pour retirer un gène sans pour autant le modifier. Ainsi cette réglementation n'est pas applicable aux États-Unis.

M. Rodger Novak. La discussion est la même en Europe, notamment en Allemagne, pour une application sur l'agriculture.

Sur la question des « OGM cachés » : j'ai une question sans réponse. Imaginez, vous créez de nouveaux animaux avec de nouveaux génotypes, qui résistent au froid, au chaud, en utilisant la technique de modification ciblée du génome qui raccourcit et permet cette évolution dans un laps de temps plus court mais aussi de manière plus économique, et que vous vous aperceviez que la génétique n'apparaisse pas modifiée, comment réglemez-vous cela ? Avec la technologie de la modification du génome, nous constatons qu'il n'y a pas de différence et cela pose un réel problème.

M. Rodger Novak. Concernant le débat public aux États-Unis : c'est très limité, car nous voulons rester concentrés sur le développement des médicaments, pour aider les malades, je préfère que mes équipes s'attardent sur les études.

En ce qui concerne la propriété intellectuelle, nous sommes une des meilleures entreprises de recherches dans le monde, avec un capital risque qui provient des industries pharmaceutiques, nous avons 240 millions de dollars de capital, plus un apport de 300 millions de dollars de la part de Bayer. L'effectif de notre entreprise au départ était de 6 personnes, désormais nous sommes 70 et d'ici la fin de l'année nous espérons être entre 100 et 110. Nous avons accès à la propriété intellectuelle d'Emmanuelle Charpentier, car elle est propriétaire. Mais vous le savez probablement, ce brevet est au cœur d'un litige avec le *Broad Institute*. Notre seul commentaire est que nous ne sommes pas inquiets et que nous venons de conclure un des accords les plus importants pour des essais cliniques avec un laboratoire pharmaceutique. Les intérêts en lien avec la propriété intellectuelle vont se poursuivre encore pendant des années.

Nous sommes la société la mieux financée, Editas est une entreprise publique cotée en bourse, mais nous ne sommes pas forcément des concurrents, car CRISPR-Cas9 peut être utilisé pour tout type de maladies. Il y a assez de place pour deux voire trois ou plus sociétés. Ce sont plus des « perturbateurs » que des concurrents.

M. Samarth Kulkarni. Concernant le coût de CRISPR-Cas9 : cette technique pourra coûter moins cher comparé aux autres thérapies. Si nous prenons le cas d'une personne ayant besoin de transfusion au moins six fois par an, comme avec la drépanocytose, cela reviendrait à 300 000 dollars par an, avec CRISPR-Cas9 vous réduisez le coût de trente ans de transfusion. Cela pourrait être bénéfique pour le système. Pour les maladies rares demandant des remplacements d'enzymes tous les ans, qui coûtent très cher, le traitement par CRISPR-Cas9 réduirait considérablement le coût, car l'intervention serait unique.

M. Rodger Novak. Notre société aujourd'hui permet davantage des traitements sur le long terme, comme le traitement contre le cancer, mais le changement doit se faire. Le but est de pouvoir réaliser des économies en

soutenant des traitements qui prolongent la vie et qui coûtent moins cher. Ainsi, nous devons réfléchir au mode de remboursement. En effet, pour un traitement d'un enfant ayant une bêta-thalassémie, et à qui nous avons promis la guérison, il faut être capable au fil des années de tirer des bénéfices qui puisse être une valeur pour la société. Cela serait une approche possible. Il faut réfléchir non pas au coût du traitement mais au gain par rapport aux années à venir.

Pour le traitement du mal pulmonaire (fibrose), le meilleur traitement possible aujourd'hui permet à seulement 40 % des patients de survivre. Après le traitement, ces derniers ne peuvent plus travailler, donc si nous considérons tous ses coûts ; soins et restrictions d'activités, ces-derniers se chiffrent à près de 5, voire 7 millions de dollars. Donc imaginez le nombre de patients que nous pourrions traiter si nous les traitions plus tôt par la modification ciblée du génome. La guérison se fait par la thérapie curative.

*

Editas *Medicine* : M. Tim Hunt, vice-président des affaires internes ; Mme Katrine Bosley, CEO ; Mme Sandra Glucksman, COO; et M. David Liu, co-fondateur.

Mme Katrine Bosley, CEO, Editas. Nous allons commencer par une présentation générale d'Editas, puis nous vous parlerons de la modification ciblée du génome. En tant que société, nous créons des médicaments pour traiter des maladies et notamment ceux caractérisés par des mutations de gènes. CRISPR-Cas9 intéresse les individus car nous connaissons désormais, par les travaux réalisés sur le séquençement depuis plusieurs décennies, davantage le génome humain. Donc nous savons comment manipuler l'information génétique. Ainsi, quand une technique comme CRISPR-Cas9 apparaît, cela signifie que la société est prête à l'accepter. Au début, nous nous sommes intéressés au génome, et désormais nous nous focalisons sur les maladies génétiques. Quelque 6 000 maladies sont concernées et 95 % de celles-ci n'ont pas de traitements agréés.

En tant que société nous construisons une plateforme de modification du génome en travaillant sur divers programmes présentant divers médicaments. Pour le développement des entreprises de biotechnologies, il faudra près de trois milliards de dollars de capital pour les développer. Une grande partie de ces fonds émanera d'autres sociétés ou investisseurs. En ce qui nous concerne, nous avons commencé par une société non cotée en bourse, et avons fait appel à des investisseurs privés, puis depuis cette année, en 2016, nous sommes entrés en bourse.

Concernant les bases sur CRISPR-Cas9, je vais vous présenter le processus de la plateforme. Nous avons la protéine Cas9 qui est une enzyme qui coupe l'ADN de chaque côté de l'hélice à double brin, donnant par la suite un allèle différent. Dans les différents génomes, il faut créer un guide différent. Deux processus permettent une réparation différente de l'ADN, 6 000 types de

mutations nécessitent des types de réparation différente. Sur ces milliers de maladies, le mécanisme de réparation est différent, non homologue, ou remplacé par des gènes homologues. Donc avec ces méthodes, les 6 000 maladies pourraient être ciblées et donc réparées plus facilement dans la majorité des cas. Désormais, nous travaillons sur des médicaments qui ne changent pas les cellules germinales, en effet différentes façon de réaliser un médicament sont envisageables. Dans certains cas, nous pouvons nous inspirer des travaux en thérapie génique, recherches réalisées en France, où vous êtes avant-gardistes dans ce domaine, par conséquent il suffirait de retirer l'ADN viral pour le remplacer par un sain. À l'intérieur du vecteur, nous plaçons l'ADN avec la protéine Cas9, la cellule utilisera cet ADN pour produire les gènes, puis les injecter dans le noyau. Une autre manière serait envisageable, la méthode *ex vivo*. Cela permet de l'injecter dans un organe plus spécifique, comme l'œil par exemple. Aujourd'hui, certains tissus sont plus faciles à atteindre, œil, foie, globules sanguines, et d'autres moins, comme le cerveau.

En ce qui concerne la plateforme, notre but est de combiner différentes technologies, regroupant quatre composantes pour produire des médicaments. Premièrement, nous pouvons modifier une plage plus large de mutations, ensuite il est possible de soigner la maladie, puis nous pouvons contrôler de très près la façon dont on introduit le gène, et pour conclure nous pouvons contrôler les types de réparation appropriée. Donc, une partie technique est à prendre en considération. Ainsi, nous utilisons le guide et la protéine pour avoir un effet plus précis. Il faut pouvoir déterminer quel est le meilleur guide pour le rendre le plus efficace et ainsi proposer un traitement approprié au patient. Ensuite, nous avons les questions des spécificités, notamment celle concernant la création d'une molécule spécifique Cas9, puis nous nous interrogeons sur la manière d'analyser la technique sachant que celle-ci évolue considérablement.

Je vais désormais parler des différents types de maladies que nous traitons. L'importance est de déterminer si nous comprenons la mutation et le lien entre mouvement et maladie. Puis nous devons savoir si nous avons à faire à des maladies graves, car ce sont des cas plus passionnants pour la science qui pourront être traités, ainsi les essais cliniques permettront de contrebalancer les risques et les avantages. Par la suite, nous devons déterminer si cette pratique est faisable et quelle partie du corps est exposé. Par exemple, si vous travaillez sur l'œil, l'opération aura lieu uniquement sur l'œil et les autres organes ne seront pas exposés. Ici nous travaillons *ex vivo*, donc nous travaillons hors du corps, ce qui limite les expositions. En revanche, certaines maladies ont besoin d'être exposées. Dans tous ces programmes, des mécanismes différents sont envisagés. Je parlerai davantage du premier programme. Car nous travaillons sur la drépanocytose, la dystrophie musculaire ou bien encore les maladies du foie, ce sont des maladies génétiques très variées.

Sur une question demandant des explications sur le choix des maladies étudiées : nous décidons nous-même, dans certains cas nous établissons des collaborations, nous avons décidé d'avoir un partenariat avec Juno Therapeutics

pour ce type de travail. Nous essayons de trouver des partenaires appropriés. Nous avons parlé des systèmes de réparation non homologue (NHEJ) et homologues (HDR), nous utilisons les deux types en fonction des stratégies différentes à adapter.

En ce qui concerne les maladies de l'œil, j'y reviendrai plus tard, le but est de débiter la phase une la semaine prochaine. L'*amaurose congénitale de Leber* (forme de cécité) est une mutation génétique avec différents types de mutation et plusieurs versions. Cette mutation du gène CEP290 engendre la cécité, qui devient inévitable. Aucun traitement n'est agréé, pourtant notre but est de comprendre cette mutation. Lorsque vous pensez au développement clinique, nous pouvons mesurer et livrer relativement facilement des vecteurs qui s'appuient sur des travaux existants. Dans le cas de CEP290, la mutation se fait au niveau des introns, normalement, pour passer de l'ADN à l'ARN de la protéine, les introns sont éliminés, seuls les exons continuent pour devenir protéine, si cela perdure, cela signifie qu'une erreur s'est produite, ou que des introns se sont introduits inopinément. Donc nous coupons et éliminons cette mutation en créant deux Cas9, pour permettre à la cellule de produire la protéine nécessaire. Nous faisons cela par un vecteur viral avec une injection direct dans l'œil.

Beaucoup de maladies génétiques sont des maladies progressives touchant beaucoup de jeunes, mais des traitements existent, comme des soins palliatifs. Il est urgent pour nous d'agir et de proposer des médicaments par des technologies aptes à guérir les maladies. Nos choix se portent sur ce que la technologie peut faire et en fonction de la demande des parents des parents. Le but est de permettre un transfert de la connaissance pour d'autres entreprises.

M. Tim Hunt, vice-président des affaires internes. Les parents qui entendent tellement parler de ces technologies sont désespérés, donc ils viennent nous voir. Les individus ne comprennent pas ce que nous faisons, c'est à dire que nous ciblons un type de gènes.

Nous appliquons cette technologie sur des animaux variés en fonction de la maladie, cependant il est difficile de l'appliquer à l'humain car la séquence n'est pas la même que sur les animaux, voire même n'existe pas comme pour le lapin ou le singe. Dans ce cas, l'ADN de l'homme ne présente pas le phénotype de la maladie.

Notre but est de commencer les développements cliniques sur l'*amaurose congénitale de Leber (LCA10)* en 2017. Bien que nous ayons encore de travail, ce serait la première étape pour tester le traitement sur les êtres humains. Ce sont les premières étapes des essais cliniques, puis les phases deux et trois sont encore plus longues.

Les essais se feront aux États-Unis et en Europe, nous commencerons probablement en Europe. Il faut faire les deux en même temps. Nous irons là où une le nombre de patient atteint de maladies génétique est le plus important, par

exemple en Italie la bêta-thalassémie est beaucoup plus prévalent que dans d'autres pays, alors que d'autres maladies génétiques sont plus répandues dans certaines régions.

Je vais vous parler d'une autre approche, établie avec le partenariat de Juno Therapeutics. Les procédés utilisant le système immunitaire sont identiques pour traiter le cancer. En prenant des cellules T d'un patient cancéreux, vous allez le traiter *ex vivo* pour permettre de reconnaître plus facilement les cellules cancéreuses, et ensuite nous les réinjectons dans le patient. L'idée est que nous pouvons améliorer cette technique pour permettre une résistance des cellules T. C'est un programme qui est pour l'instant au premier stade, nous avons publié un article pour indiquer que nous étions prêts, ainsi, en travaillant avec Juno Therapeutics, nous espérons pouvoir commencer les essais cliniques.

Collectis travaille au Royaume-Uni sur le cas de la petite Layla, un traitement sur des cellules T.

Je vais désormais parler sur le développement de nos affaires en tant que société. La société s'organise ainsi : nous avons un conseil d'administration qui permet d'orienter la recherche et qui continue à participer au développement de la recherche. Notre équipe de recherche se compose de Feng Zhang, David R. Liu, George Church et J. Keith Joung. Les membres du conseil d'administration sont des personnes qui ont des connaissances scientifiques et apportent un capital risque. Aujourd'hui nous sommes entre 70 et 80 personnes qui connaissent très bien l'industrie des biotechnologies. En ce qui concerne le développement de la société, nous avons pour objectif de commencer les essais cliniques sur LCA10 l'année prochaine, en 2017, puis nous avons d'autres préoccupations, comme le partage de données avec de nouveaux partenaires, mais aussi de développer des produits financiers. Les marchés financiers ont été très favorables, nous avons plus de 200 millions de dollars pour l'instant, et espérons atteindre un milliard de dollars.

Sur la question de l'obtention de l'agrément par la FDA : nous ne l'avons pas encore déclaré publiquement, en tant que société cotée, nous devons dire les informations en même temps à tout le monde. Nous devons avoir des données solides et exactes pour obtenir un agrément.

En ce qui concerne la propriété intellectuelle, celle-ci a de nombreuses dimensions. En revanche, les journaux n'évoquent qu'une seule dimension. Aux États-Unis, nous avons ce que nous appelons la procédure d'interférence. Dans le passé, le brevet était délivré à la personne ayant fait la découverte en premier, alors qu'en Europe le brevet va à celui qui le dépose en premier. Désormais aux États-Unis, le processus est le même qu'en Europe. En 2011 et 2012, la découverte de CRISPR-Cas9 s'est fait avant le changement de la loi, donc les brevets ont été attribués aux personnes qui ont inventé cette technique. Mais le problème est lié à l'interférence, car différents scientifiques ont déposé des demandes pour des parties différentes de CRISPR-Cas9, mais la question qui

demeure est celle-ci : un chevauchement fut-il présent, si c'est le cas, alors nous parlons d'interférence. De plus, des contributions de découverte ont permis d'être présentées dans les revues. Donc pour résumer, il faut faire une distinction entre découverte et inventions, souvent amalgamé dans les journaux. De plus, ce qui est présent dans la nature ne peut être breveté, alors que ce qui a été inventé oui. L'interférence est très compliquée, elle peut prendre plusieurs années. En effet, les personnes sont engagées dans le développement des technologies, ainsi nous allons de l'avant, comme grand nombre de scientifiques.

M. David Liu, co-fondateur, Editas. La raison pour laquelle je vous présente ces recherches, c'est que je ne suis pas seulement co-fondateur d'Editas, mais j'ai aussi travaillé avec le gouvernement américain, le ministère de la défense, la CIA, sur les questions de sécurité. Je suis membre du groupe JASON, et j'ai ainsi pu conseiller le gouvernement américain sur les implications de CRISPR-Cas9 sur la sécurité nationale. Je vous présenterais les grandes lignes des inquiétudes du ministère de la défense. Je pense que CRISPR-Cas9 est une véritable révolution dans les sciences de la vie. En effet si quelqu'un a une variance génétique, l'utilisation de CRISPR-Cas9 serait bénéfique. En utilisant la recombinaison homologue (HDR), nous pourrions modifier et corriger la variance génétique. Ensuite avec le guidage de gènes (*gene drive*), nous pourrions très simplement changer les règles de l'héritage et du patrimoine génétique. En revanche, cela pourrait altérer les règles du patrimoine génétique. Si vous commencez par 00,1 %, après quinze ou vingt générations vous pourrez avoir 100 % de la population qui présente ces gènes modifiés. En raison de la puissance de ces technologies, le gouvernement américain veut comprendre l'application de ces nouvelles technologies.

Les JASONS répondent à un certain nombre de questions qui reflètent la réflexion du gouvernement américain. La première s'interroge sur les défis actuels pour ces nouvelles technologies, mais aussi l'amélioration de ces technologies pour qu'elles puissent avoir un impact positif, d'ici trois à dix ans. Puis, s'interroger sur la signature de la modification ciblée du génome, dans un premier temps, la signature moléculaire ; quels seraient les changements moléculaires pour constater les effets, et la deuxième signature serait les infrastructures ; quelles seraient les infrastructures qui montreraient les activités en cours sur la modification du génome. Toutes ces technologies ont des usages doubles, soit la bonne intention soit la mauvaise intention, en les utilisant comme des armes par exemple. Enfin quels sont les objectifs et les applications de la modification du génome pour une utilisation offensive. Mais en réalité il n'y a pas d'exemple connu. Personne n'envisage de les utiliser pour nuire, en revanche, il n'est pas difficile de trouver des cibles pour utiliser ces technologies de manière nocive. La question est : quelles sont les applications défensives ou offensives pour un État ? Je pense qu'aux États-Unis, ils ont commencé à réfléchir à ces questions. Les types d'application auxquelles nous pensons, ce sont la santé, la perturbation économique, ou encore l'agriculture qui influence sur la perturbation économique. Pour conclure, les défenses sont à prendre en considération, pour ainsi dire des contre-mesures sont à mettre en place pour combattre les utilisations offensives.

Donc ce sont principalement les cinq questions auxquelles nous réfléchissons et qui intéressent le gouvernement américain. Je pourrais vous faire part des données non-classifiées mentionnées dans le rapport qui apparaîtra à l'automne 2016.

La question portant sur la modification de gènes des animaux : Nous réfléchissons à cette possibilité notamment pour les moustiques, en les infectant. Mais cela serait une violation de la convention sur les armes chimiques, qui pourrait potentiellement engendrer une guerre chimique. Cela dit, je ne pense pas que la perception change réellement, d'autant que le guidage de gènes (*gene drive*) permet d'être répandu plus rapidement chez le moustique. Cela se faisait même avant CRISPR-Cas9, donc je ne pense pas que cela influencera et permettra à des groupes de bénéficier de ces technologies pour déclencher une guerre chimique. Nous utilisons des vecteurs qui sont en réalité plus difficile à être utilisés. Nous devons cependant réfléchir à ces questions et aux conséquences.

Sur la question de l'introduction de toxine dans une bactérie : concernant la production de la toxine d'agent de guerre ou biologique, je ne pense pas que ces technologies permettent d'accélérer ces vecteurs. La limitation actuelle pour les groupes qui tentent de faire des armes biologiques est bien prise en compte par le gouvernement, et je ne pense pas que ces groupes pourraient bénéficier de ces technologies, car la fabrication est une des limites pour ces groupes qui ne peuvent bénéficier de la technique. Je ne pense pas que ces technologies pourraient aider à la création d'une toxine encore plus puissante.

Sur la question concernant le gouvernement américain qui a demandé à des sociétés de technologies de l'aider dans le domaine de la défense : oui, il travaille activement avec ces entreprises. La synthèse de l'ADN est devenue bon marché, donc n'importe qui peut commander n'importe quelle séquence du gène, donc il faut pouvoir avertir le FBI si un individu envisage d'utiliser ces toxines à mauvais escient. Cependant beaucoup de pays, comme la Chine, font des séquençages et spéculent sur ces informations génétiques, là c'est un véritable problème, car le séquençage et la synthèse du gène deviennent transparents et cette transparence permet une utilisation de la technique.

Sur une question polémique concernant la production et la diffusion de la toxine : là est ma limite, ce sont des informations classifiées et il m'est difficile de parler de ce sujet. Ma conclusion est la suivante, si nous utilisons le guidage de gènes (*gene drive*) ou CRISPR-Cas9, le goulot d'étranglement de production d'agent se refermera davantage. Je voudrais rajouter que les agents de la guerre biologique sont faciles à produire par synthèse. Si vous voulez produire une séquence ADN, vous pouvez le synthétiser avec une machine, CRISPR-Cas9 vous permet de faire de la manipulation génique, mais comme la taille est relativement petite, cela n'impactera pas la production d'agents biologiques. C'est pour cela que je ne pense pas que cela aura un impact sur la production d'agent biologique car c'est une technique parmi d'autre.

Sur la question portant sur l'utilisation de ces techniques pour l'agriculture et l'application de la technique : je ne suis pas un expert de l'agriculture, mais de nombreuses vulnérabilités ont été identifiées, basées sur des espèces particulières. Ce sont des récoltes qui sont transformées pour résister aux insectes ou aux pesticides. Ces gènes permettent d'augmenter la productivité, puis en mettant en place la technique de ciblage, nous pourrions retirer les gènes défailants pour en mettre des plus résistants face aux aléas. Cela peut faire penser à de la science-fiction, en ajoutant des vitamines ou autres pour les êtres humains en carence.

Le groupe des JASONS considère toutes les applications, ainsi nous réfléchissons aux utilisations offensives, nous devons donc analyser toutes les utilisations possibles, sur l'agriculture, l'environnement, etc. Ce groupe indépendant existe depuis une cinquantaine d'années, et ne donne pas au gouvernement les réponses que celui-ci voudrait avoir. Ils ont mis fin à beaucoup de projets coûteux. Je ne dirige pas l'étude menée par JASONS sur CRISPR-Cas9. En effet, le fait que je sois le fondateur d'Editas ne sera pas caché, la transparence est indispensable, en revanche cela ne m'empêche pas de participer à la réflexion collective. Mais il faut minimiser le conflit d'intérêt, pour éviter que quelqu'un puisse nous reprocher quoique ce soit, dont le fait de promouvoir ma société en premier.

Mme Katrine Bosley. La question du conflit d'intérêt nous est revenue souvent en tant que société, car nous développons des médicaments. Mais souvent ceux qui sont experts travaillent dans des groupes tels que le nôtre. Donc la question de transparence est cruciale pour pouvoir permettre l'avancée de la science, et permettre des contrôles croisés.

M. David Liu. Sur la question du débat public : je pense que les communautés industrielles et universitaires sont investies dans la promotion du débat public, donc nous participons à de nombreuses réunions. Je sais que d'autres personnes d'Editas participent à d'autres réunions, nous savons que l'une des pires choses serait que la technique ne soit pas bénéfique pour la santé humaine. Et si nous continuons à avoir une préoccupation du public, cela voudrait dire que nous n'avons pas réussi à communiquer correctement au public. C'est pour cela qu'il faut un débat pour expliquer et impliquer le public dans ces avancées.

Mme Katrine Bosley. Les parlements, dont vous êtes, commencent à être mis au courant de ces problèmes. Certains parlementaires, comme le représentant Bill Foster, un scientifique, sont très intéressés par ces problématiques. Nous essayons de réfléchir en participant à des discussions pour comprendre ce que pense le public. Pour cela nous sommes allés à l'Académie des sciences, à la FDA, puis au Royaume-Uni (*National Health Service - NHS*). Nous essayons de participer à ces groupes de réflexions, car nous avons le même but, celui d'aider le patient. Ce sont des groupes qui ont des intérêts précis, comme les groupes de patients, des parlementaires, ainsi comment discuter avec un public plus large influencé directement par la presse qui présente ses techniques d'une certaine

manière. Donc nous devons continuer à faire des efforts pour la communication des données que nous trouvons et être transparents.

M. Tim Hunt. Comment ces produits vont être réglementés aux États-Unis, notamment le traitement sur les cellules germinales ? Quand nous étions à Washington, nous avons discuté avec les collaborateurs, et leur intérêt principal était de savoir si nous travaillons sur des cellules germinales ou somatiques. Ces derniers ont été soulagés de savoir que notre travail portait sur les cellules somatiques. Bien évidemment nous sommes conscients que des personnes ne seront pas d'accord avec ce que nous faisons, mais nous sommes prêts à en discuter, et nous sommes disponibles pour venir discuter avec vous en France.

Sur la question des effets hors cible et des usages compassionnels :

M. David Liu. Sur les questions des effets hors cible et des usages compassionnels : les effets hors cible sont un des domaines où les chercheurs ont le plus travaillé, je pense que les progrès ont été substantiels, notamment en termes d'innovation pour le travail fait sur la protéine de CRISPR-Cas9. Différentes formes de Cas9 ont été créées permettant de mieux cibler, sans effet non désirable ou effet hors cible mesurable. Le taux de mutation de l'ADN, dans les cellules en bonne santé est mesurable et le taux de modification hors cible n'est pas plus élevé que les mutations naturelles de la cellule. La façon d'utiliser CRISPR-Cas9 est une avancée considérable.

Mme Katrine Bosley. Une des raisons pour laquelle la question s'est posée, c'est qu'une publication, paru il y a un an et demie, a montré la méthodologie du ciblage guidé, et l'auteur a étudié des guides peu spécifiques, ainsi toute personne travaillant sur des spécificités commencera sur des versions peu spécifiques et analysera les résultats hors cibles. Notre intérêt est de développer cette méthodologie de guides non spécifiques pour diminuer les effets hors cibles. Des progrès considérables ont été faits.

M. David Liu. Je ne serais pas surpris que le problème des effets hors cible puisse être résolu lorsque l'autorisation de l'utilisation des technologies sera effective.

Mme Katrine Bosley. Concernant la date de mise sur le marché de ces produits : il est compliqué de répondre à cette question, car pour certaines maladies, l'application ne saurait tarder, mais pour d'autres le délai risque d'être plus long, en somme il s'agit de connaître la livraison qui nous est demandée et d'identifier le patient assez tôt. Le goulot d'étranglement varie en fonction de la maladie. Les deux dimensions principales sont la livraison (*delivery*) et le type de réparation (*edition*). Si nous prenons la maladie d'Huntington, nous espérons pouvoir trouver une possibilité d'agir contre cette maladie un jour. En revanche il est difficile de livrer et de modifier, mais je dirais que nous réfléchissons aux maladies lorsque nous progressons sur des mécanismes de modification et de

livraison. Nous espérons pouvoir progresser pour travailler sur des maladies graves et difficiles, en s'appuyant sur l'ensemble des recherches de chercheurs.

Suite à une question portant sur les différentes progressions de la maladie et sur la réversibilité, notamment la réversibilité du changement : cela dépend de la maladie, il y aura des maladies qui se seront établies et dont nous pourrions arrêter la progression, avec des dommages irréversibles, pour d'autres maladies, il serait envisageable de bloquer le processus d'évolution. Mais je n'utilise pas le terme de guérison, car pour moi guérir c'est pouvoir ramener quelqu'un en bonne santé. Nous ne pouvons pas guérir totalement la maladie, la ralentir ou la stopper. De plus, aucun processus naturel ne permet de revenir en arrière, si vous prenez l'ADN et que vous le changez de manière naturelle, vous ne pourrez pas revenir en arrière, rien dans la cellule ne permet de revenir en arrière, aucun processus n'existe. Nous connaissons et comprenons les mutations de l'ADN par nos recherches, donc si vous avez une mutation, vous ne pouvez pas revenir en arrière.

La réglementation aux États-Unis a différentes dimensions de par la participation de différents organismes qui participent. Le rôle du parlement est important, puis nous avons la FDA (*Food and Drug Administration*), qui examine tout ce qui est testé sur les êtres humains. Nous avons un organisme au sein du NIH (*National Institut of Health*), le RAC (*Recombinant DNA Advisory Committee*), qui examine les dossiers soumis depuis 1978 - 1979, lorsque la première modification du génome a été expérimentée. Le NIH analyse les effets de la thérapie génique et la modification des gènes. Puis l'OHRP (*Office for Human Research Protections*) se préoccupe de la protection de l'être humain, des essais de médicaments et de la réglementation des recherches sur l'être humain. C'est un organisme qui contrôle tout ce qui se fait, ce sont les mêmes activités que celles dont s'occupe la FDA. La FDA examine spécifiquement la technologie et les données pour s'assurer que les plans sont acceptables et que cela réponde aux normes établies sur la recherche sur l'être humain. Chaque établissement possède un comité d'examen institutionnel. L'organisme doit donner son approbation en analysant le protocole et s'assure qu'un consentement éclairé des différentes parties peut être envisagé. Ces personnes doivent signer leur consentement, ce sont les IRBs (*Institutional Review Boards*), présents dans des laboratoires de recherches. Les deux intéressés sont présents : les scientifiques et les patients. Ces comités existent dans toutes les universités et centres médicaux où les patients sont présents. Nous avons travaillé aux États-Unis et en Europe, avec de grandes universités qui ont des organismes similaires à la FDA.

Pour revenir sur CRISPR-Cas9 et le dialogue public, à la conférence de 1975 à Asilomar en Californie sur l'ADN reconstituant, la problématique était assez similaire à celle du débat actuel, les chercheurs de renommée internationale parlaient des mêmes questions que nous nous posons actuellement. Un groupe de conseil sur ces questions a été créé au NIH suite à cette discussion. Dans la ville de Cambridge (Massachusetts), si vous voulez faire des recherches sur l'ADN reconstituant, vous devez faire la demande de permis à la ville. C'est une loi de la ville, il s'agit de la seule ville dans le pays dans ce cas-là, ce n'est pas une loi

fédérale. Ainsi cette ville, qui abrite deux excellentes universités, Harvard et MIT (*Massachusetts Institute of Technology*), organise des audiences publiques, avec des films de réunions en présence des habitants, puis le conseil municipal s'interroge sur la faisabilité de ces recherches. Donc un comité municipal de chercheurs scientifiques fut créé pour lire les dossiers. Cela a fonctionné, désormais nous parlons de niveau de sécurité, entre un et quatre. Un niveau un signifie que les expériences sont possibles dans les écoles, un niveau deux qu'il faut davantage de contrôle, nous avons d'ailleurs un laboratoire de niveau deux, qui est relativement courant. Les niveaux trois et quatre sont plus rares, seulement trois ou quatre laboratoires aux États-Unis. Bien que cela permette de développer plus de connaissance, ces niveaux sont tout de même plus dangereux et nécessite une réglementation. En 1976, les directives sur les essais de modification du génome ont engendré des débats au parlement et le NIH a dû réviser son avis de façon à pouvoir gérer la question sur la recherche sur l'ADN. Ce processus continue, notamment en décembre 2015, où les académies des sciences américaine et chinoise se sont rassemblées, en évoquant la configuration de la conférence d'Asilomar. Hormis le Royaume-Uni, je ne sais pas pourquoi les académies européennes n'étaient pas présentes. Je pense qu'ils ont essayé de travailler rapidement, mais que désormais ils souhaitent étendre le dialogue. La tradition de la thérapie génétique est très développée en Europe, en France par exemple, ou bien au Royaume-Uni dans le domaine de la recherche sur la fertilité. Donc ces discussions à l'échelle internationale sont déjà bien établies.

Le RAC, constitué dans les années 1970, se compose de vingt et un experts dans certains domaines scientifiques. Les recherches dans ce domaine de modifications du génome posent des questions éthiques, sociaux qui nécessitent des débats. Les réunions du RAC sont publiques, contrairement aux examens qui ne le sont pas. Au fur et à mesure du développement des techniques et avec leur expérience de plus trente-cinq ans, le RAC propose des analyses sur ces sujets intéressants, qui sont généralement pris en considération. Vous pouvez voir que le RAC a modifié sa manière d'agir en limitant son examen de recherche. Beaucoup de recherches sont récentes pour la thérapie génique, donc ce type de pratique était à un moment nouveau, mais aujourd'hui ces propositions de dossier sont relativement faciles à étudier et plus rapides à examiner. Cependant, le RAC n'examine pas tout systématiquement, si la demande est innovante ils regarderont la demande.

Le but de la FDA est de réglementer les thérapies géniques, puis de permettre les études et les essais cliniques sur l'être humain. En effet, cet organisme a un pouvoir étendu dans ce domaine. En Europe, des cas ont pu être approuvés pour une dizaine de patients. Cela fait des années que ces thérapies cellulaires sont examinées, désormais nous attendons l'autorisation. De plus, pour les essais compassionnels, la FDA peut intervenir. Si vous voulez utiliser un produit expérimental sur une personne, la FDA a un pouvoir de contrôle sur la mise en place d'un produit pour un essai compassionnel, tout comme les essais expérimentaux qui sont aussi de leur ressort. La FDA ne s'oppose pas systématiquement à ce genre d'essai, ainsi la façon dont nous fabriquons doit être

d'une qualité très élevée. Si nous prenons l'exemple de Collectis au Royaume-Uni, il répond à une logique scientifique très claire : un cas désespéré, une analyse de risque et l'accord de toutes les parties, mais c'est rare.. Il faut faire une distinction entre les exigences de la FDA, les autorisations pour la mise sur le marché et le développement d'essais pour la recherche. Le niveau de régulation varie en fonction de l'application du produit à des fins commerciales. Lors des différentes étapes de l'approbation d'un produit de la part de la FDA, on étudie les risques sur l'environnement et sur les animaux. Par la suite, un échange s'établit lors de la mise en place des essais cliniques. L'IND (*Investigational New Drug Application*) est le document qu'il faut déposer auprès de la FDA avant de faire les essais cliniques, c'est une demande d'acceptation de la mise en place des médicaments. Vous déposez le dossier auprès de la FDA qui l'examine, puis vous devez informer la FDA si vous continuez vos recherches sur des animaux ou si vous souhaitez développer le processus de fabrication de votre produit, qui selon vous est stabilisé. Ces données sont envoyées à la FDA, il s'agit de données brutes et complémentaires. Ainsi, la FDA peut décider d'arrêter, de poursuivre ou d'approfondir ces recherches. Pour la première phase, nous examinons la sécurité, en phase deux nous évoquons les résultats et les impacts, puis la phase trois est une étude plus large qui démontre le fonctionnement sur un grand nombre de cas. Pour les maladies rares, le processus est différent. À la fin de la phase deux, une réunion est prévu pour évoquer les plan d'action, puis vous soumettez la demande d'approbation. La procédure pour la transmission du dossier dure un an. Ces procédures sont similaires en Europe, avant de passer au stade de la fabrication. Le facteur le plus important concernant le temps de mise en place est de déterminer quelle est la maladie à traiter. Ainsi, à la phase trois, ils déterminent le temps pour analyser le médicament, cela peut durer dix ans, quatre ans, et s'interrogent sur la quantité des données. Cela dépend en réalité de la maladie, en effet pour une sclérose en plaque ou bien la maladie d'Alzheimer le temps nécessaire serait de quatre ou cinq ans, pour la polyarthrite rhumatoïdale il faudrait deux ans.

Sur la question de l'introduction en bourse d'Editas : il faut beaucoup de temps pour produire des médicaments, des traitements. Nous savions que nous aurions besoin du marché financier, ce sont des capitaux plus faciles d'accès, contrairement aux fonds publics qui demeurent limités. En réalité, l'intérêt était présent de la part des investisseurs en bourse, nous avons discuté pendant un an et demi avec eux avant de nous introduire en bourse. Bien que nous ayons auparavant de l'argent d'investisseurs privés, nous savions aussi que nous aurions besoin de plus pour ces recherches.

*

Pr George Church, *Harvard Medical School*, Université de Harvard.

M. George Church, professeur à la *Harvard Medical School*, Université de Harvard. Bien que mon laboratoire ait joué un rôle important, je ne pense pas que CRISPR-Cas9 soit si spécial, c'est une des façons possibles de faire

de la modification du génome. C'est l'une des différentes méthodes que nous utilisons, mais les trois autres sont aussi bonnes.

Pour répondre à vos questions sur les effets hors cibles, ce problème est presque résolu. Nous utilisons des méthodes expérimentales et appropriées qui atteignent un nombre très faible d'effet hors cible, et quasiment indétectable. Mais le problème est ce qui atteint la cible, donc le hors cible n'est en réalité pas un problème en soi, le véritable problème est la coupe qui risque de perturber la cellule, ainsi nous parlons de « vandalisme du génome ». Donc, ce sont d'autres enzymes qui ne créent pas de coupures du double brin d'ADN. Celles-ci se divisent en trois classes que nous utilisons par la suite. Cela dit, CRISPR-Cas9 est un exemple fantastique d'évolution technologique, et il est temps d'évaluer vers où cette technologie peut aller, sachant que l'évolution est exponentielle. Commençons par l'agriculture, certains gouvernements considèrent que les mutations engendrées par CRISPR-Cas9 ne peuvent être considérées comme OGM. En ce qui me concerne, je n'ai pas d'opinion tranchée. Mais pour certaines personnes cela peut être très prometteur et permettre de mettre en place une technologie correcte. Cependant un compromis est à envisager car les discussions sont polarisées. En effet, il faudrait mettre en place un débat plus flexible, s'interrogeant sur ce qui est technologique et ce qui ne l'est pas. Car, que ce soit classé ou non comme OGM, les plantes et les animaux seront considérablement impactés.

Sur une question concernant la traçabilité de la modification du génome : nous pourrions envisager cela, mais cela demeure beaucoup plus subtile que les processus transgéniques dont l'intérêt était d'introduire un gène très différent et par conséquent traçable. Or l'utilisation de CRISPR-Cas9 permettrait de modifier un gène comme l'aurait fait le processus naturel, donc cela pourrait devenir intraçable, indétectable. Cependant, il ne faut jamais dire jamais, même si je ne pense pas que la loi devrait refléter la difficulté du suivi, mais plutôt le risque, un risque qui, par ailleurs, demeure extrêmement faible. Mais la loi peut aussi refléter les deux. Je pense qu'un compromis serait une opportunité excellente, en effet, dans le discours sur les OGM, nous pouvions voir apparaître un discours prédominant, permettant de créer un nouveau Monsanto, et c'est ce que je souhaite sincèrement.

Sur les questions portant sur les brevets et les litiges : cela ne ralentit pas les choses, rien ne pourrait être plus rapide que le progrès de cette discipline. Les brevets n'affectent pas la recherche, ainsi tous les fondateurs ont expliqué que la recherche devait se poursuivre rapidement. En revanche, si vous me demandez si cela affecte les bénéfices des sociétés, la réponse est oui, bien évidemment. Les États-Unis avaient un retard sur la question des brevets, désormais nous avons rattrapé le retard sur l'Europe. Donc les litiges sur ces brevets ont disparu, les sociétés vont désormais de l'avant. De plus, nous dénombrons trois sociétés créées qui se sont basées sur CRISPR-Cas9. Ces entreprises coopèrent, car de nombreuses maladies sont à traiter. Ainsi, je collabore avec deux de ces trois sociétés, Intellia et Editas, et je suis en très bon terme avec le fondateur de la

troisième, CRISPR-Therapeutics, donc je ne pense pas qu'il y ait d'histoires entre les chercheurs et universitaire, les litiges ne représentent que de l'histoire ancienne.

Concernant les autre techniques, je en sais pas si elles sont meilleures ou non, mais il faut y prêter attention. Il s'agit d'intégrases, une enzyme, des protéines bêta-recombinantes et des *custom transposons*. Ces termes ne veulent rien dire pour les individus, sauf si ces techniques décollent et connaissent une renommée de la part du grand public. Ce fut le cas pour CRISPR-Cas9, qui a bénéficié de l'attention du public, et a permis aux chercheurs de produire rapidement. De plus, les coûts de R&D sont faibles par rapport aux promesses d'efficacité, contrairement aux coûts de la commercialisation élevés avoisinant le milliard de dollars.

En ce qui concerne l'utilisation de ces trois autres techniques pour guérir des maladies monogéniques, elles ont plus de potentiel dans l'avenir. CRISPR-Cas9 est une technologie « iconique », mais d'autres thérapies géniques sont en train d'apparaître, sans pour autant qu'elles puissent égaler CRISPR-Cas9.

Mes recherches se portent sur des technologies très variées et nous avons contribué à la nouvelle méthode de séquençement pour CRISPR-Cas9. Nous écrivons des modèles de génome. Puis, en termes d'application, nous avons mis en place le guidage de gènes (*gene drive*) pour le paludisme, la transplantation de gènes (*gene transplantation*), pour une greffe de cochon sur l'être humain en s'intéressant à l'ingénierie biologique résistant aux virus, puis la thérapie génique bien entendu.

Le fait de travailler sur les projets vétérinaires sur leur lignée germinale aidera à tester l'efficacité et la sécurité de ces techniques pour des thérapies visant les cellules somatiques sur l'être humain. Puis, plus tard, nous envisagerons les thérapies sur les cellules germinales. J'ai indiqué au public qu'il y a une application qui serait prometteuse sur des parents porteurs d'une même maladie. Quand des individus présentent un risque ou sont porteurs de gènes malades, la pratique médicale actuelle est l'avortement, ce qui est pour moi inacceptable. Ainsi l'autre possibilité serait d'altérer le sperme sans toucher à l'embryon, permettant une fécondation normale, ainsi le sperme ne sera plus porteur de maladies, ainsi les enfants pourront naitre normalement sans la maladie héréditaire. Pour un grand nombre de personne cela sera plus acceptable que la mort d'un embryon. En revanche, un problème éthique se posera, veulent-ils avoir des enfants atteints d'une maladie, ne pas avoir d'enfant, ou permettre une intervention médicale. Cela serait possible pour la maladie de Tay-Sachs par exemple. Il faut comprendre que pour certaines personnes un avortement n'est pas envisageable, pour des questions religieuses ou autres raisons personnelles.

Sur une question portant sur la sélection des embryons : oui, nous sélectionnons des embryons, mais nous en sélectionnons un et nous en tuons dix. Pour ceux qui envisagent une FIV pour avoir des enfants, le nombre d'embryons

tués est parfois pire, donc pour certaines personnes, c'est légal mais inacceptable. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) aux États-Unis est légal, mais n'est pas plus acceptable pour un certain nombre de personnes. C'est un problème éthique très grave.

Sur la question du choix de ces enjeux éthiques et de la perception de la lignée germinale aux États-Unis qui semblent poser moins de problème que le DPI : dans le passé, quand le gouvernement fit le choix, le problème éthique s'est posé. Mais après il s'agit de mon avis. Les barrières sont les barrières habituelles, nous devons d'abord obtenir l'approbation de la FDA. Puis nous avons des pressions pour faire des essais cliniques, pour réaliser des tests sur les animaux, mais la véritable pression est celle concernant les tests sur les êtres humains. Aux États-Unis, des enfants sont nés de cette méthode de don mitochondrial, mais je ne pense pas que le chromosome mitochondrial soit différent et qu'ils soient impactés. Ce sont des adultes aujourd'hui qui vivent normalement.

Sur la question portant sur la recherche sur des cellules souches germinales sous certaines conditions : nous travaillons sur des cellules pluripotentes chez l'être humain. Les embryons triploïdes ont des cellules normales. Tout le monde critique la Chine, mais les États-Unis le font depuis longtemps. Tout le monde est préoccupé par l'embryon, mais ne s'intéresse plus aux cellules pluripotentes, notamment à cause du manque de limites réglementaires, qui empêche la recherche scientifique d'aboutir. La sécurité et l'efficacité seront des limites tracées par la FDA. Si vous ne voulez pas faire du mal à un embryon, il faut travailler sur le sperme et la personne qui produit du sperme. Ainsi cela montrera que les effets hors cible n'existent pas lorsque nous les traitons *ex vivo*, puis que nous les réintroduisons dans le patient pour permettre une procréation normale. En revanche, si la maladie vient de la mère, nous avons déjà le traitement du don mitochondrial. Mais je reste persuadé que le travail le plus efficace se fait sur le sperme.

Il est important de mentionner que la recherche a déjà commencé et que le traitement aussi. Des essais ont déjà été réalisés au Royaume-Uni ou aux États-Unis. Ainsi, nous allons continuer sur le sperme, pour changer la ligne germinale sur le sperme, permettant de traiter l'infertilité, car cela sera beaucoup plus efficace. Dans le cas de la drépanocytose, c'est une maladie autant présente chez la mère que chez le père. En ce qui concerne la régulation sur la recherche et la régulation dans le domaine de la santé, la plupart des thérapies ne sont pas parfaites. Il faut des recherches où les bénéfices sont plus importants que les risques.

Pour l'agriculture, la question concernant la réceptivité de la population, je pense que l'acceptation de l'insuline génétiquement modifiée est aussi élevée en France, mais quand il s'agira de vie ou de mort, cela sera accepté, car nous sauverons des vies. Aux États-Unis, le taux d'acceptation de l'avortement est de 50 %, en France je pense que le taux est plus élevé. Il y a des traitements qui sont plus acceptables que d'autres. Donc si nous n'avons pas de bénéfices, pourquoi

devons-nous pendre des risques ? Nous acceptons de prendre des risques pour se soigner, mais nous n'acceptons de prendre des risques pour l'alimentation. En effet, la question sur les conséquences à long terme demeure, car nous ne connaissons pas réellement les impacts.

En tant que chercheur détaché de la politique, la route la plus économique est la préconception. Il coûte entre un million et trente million de dollars pour traiter des enfants homozygotes. Que vous le fassiez par des médicaments orphelins ou les thérapies géniques, cela peut avoir une importance, mais le coût demeure très élevé. Si nous empêchons les porteurs de mêmes gènes malades de se marier, vous éliminerez 6 % de ces maladies graves. Donc 3 à 6 % de ces maladies pourraient être évitées par l'avortement ou la thérapie germinale, et ce sont les parents qui devraient en décider. Il faut savoir que 70 % des personnes sont porteuses de quelque chose, en revanche, il est très rare de porter la même maladie. Il faut noter que d'avoir un enfant atteint d'une maladie pourrait être une souffrance pour les parents et les enfants.

Pour les maladies polygéniques, ces techniques pourraient être utilisées. Ainsi le médicament cible un gène précis, et si nous prenons l'exemple de l'hormone de croissance humaine utilisée pour un nombre élevé de maladies, nous constaterons la complexité de ce traitement. En effet, de milliers de gènes influencent la taille de l'enfant, mais ce n'est pas tout, l'environnement influence aussi l'évolution de l'enfant, ainsi nous avons des solutions monogéniques, et en réalité nous constaterons qu'un grand nombre de maladie se retrouve dans ce cas. La recherche permettra de faire des progrès dans le traitement des maladies polygéniques, comme ce fut le cas dans notre laboratoire, le *Church Lab*, à l'aide de CRISPR où nous avons réalisé soixante-deux changements sur une cellule, cependant cela prendra du temps. Mais je pense qu'il y a la solution monogénique pour traiter une maladie polygénique, puis une solution polygénique pour un traitement de maladie polygénique.

Concernant les orientations législatives, j'insisterai sur la sécurité et l'efficacité plutôt que de me focaliser sur les limites de la technologie. Il faut aussi défendre la partie de la population qui est contre l'avortement, respecter les droits de la minorité. C'est par ailleurs cette pression qui a été une des motivations, mais pas la seule. Cela serait plus sûr, plus efficace et moins coûteux. En ce qui concerne nos recherches sur le sperme, ces-dernières prendront facilement un an. Pour l'instant nous les effectuons sur les animaux. Le fait de travailler sur le sperme ou sur les cellules déjà constituées sont deux choses distinctes, car si vous combinez le sperme et l'ovule, un risque sera présent et vous ne pourrez réaliser le résultat escompté.

Sur la question portant sur les essais autorisant à travailler sur le sperme de l'homme, et le fait de ne pas pouvoir travailler sur des ovules ou sur les premiers moments de la vie : je pense qu'il y a une différence entre le travail fait sur des embryons et celui fait sur des ovules. En tant qu'électeur, si je suis opposé à ce type de recherche, je peux dire que la recherche sur des embryons de plus de

quatorze jours n'est pas souhaitable. Dans les cliniques, les gens ne permettront pas à leur fille de détruire une cellule, car pour eux faire des essais sur une cellule, c'est détruire une cellule. Je pense que le droit des minorités devrait être respecté. Après personnellement, je suis content de ne pas avoir eu besoin de ces techniques. Mais il faut bien comprendre que les préoccupations sont aussi élevées pour l'avortement que pour la modification de cellules germinales.

Pour l'utilisation de cette technologie dans d'autres domaines comme le bioterrorisme par exemple, je ne pense pas que CRISPR-Cas9 soit un problème. Beaucoup d'autres technologies sont plus dangereuses que CRISPR-Cas9. Par exemple la manipulation de tissu infecté est plus facile à utiliser, ou bien encore le virus Ebola. Il s'agit avant tout d'une politique publique. En effet, le guidage de gènes (*gene drive*) est plus important que la modification de la lignée germinale, il présente beaucoup de variables inconnues. Les enjeux sont très élevés, comme le paludisme, et cela pourrait présenter des conséquences que nous ne connaissons pas encore. La première application pourrait être pour les insectes, comme le paludisme, car les vaccins et les médicaments ont échoué depuis des dizaines d'années. Beaucoup d'exemples démontrent des résistances aux pesticides, donc je pense que guidage de gènes (*gene drive*) est très prometteur. Nous sommes l'un des premiers laboratoires à travailler dessus, avec deux autres laboratoires, à San Diego aux États-Unis, puis à Cambridge au Royaume-Uni. Puis nous avons été l'un des premiers à utiliser CRISPR-Cas9. Désormais six laboratoires travaillent sur l'infertilité génétique et peuvent faire des recherches dessus.

Pour le guidage de gènes (*gene drive*), il faut veiller à la sécurité et l'efficacité mais aussi sur l'environnement, en plus de l'être humain, mais je pense que les résultats seront bons. Par exemple, la fondation Gibbs a permis à des villages de les encercler et de les protéger. De plus, un des autres enjeux est de cibler les moustiques en Afrique sans affecter les autres animaux.

Nous développons une procédure de réversibilité, nous l'avons testé dans un organisme, mais avons besoin de la tester sur de multiples organismes. Un article va être publié prochainement, mais tout ce que nous avons testé a fonctionné. Je pense qu'il est très dangereux de proposer une nouvelle technique qui n'est pas réversible.

*

Addgene : Mme Joanne Kamens, directrice exécutive ; M. Andy Baltus, Directeur du *Business Development* ; et Mme Melina Fan, fondateur et CSO.

Mme Joanne Kamens, directrice exécutive, Addgene. Addgene est une association à but non-lucratif, composée exclusivement de scientifiques titulaire d'un doctorat. Le fait qu'il s'agisse d'une association à but non-lucratif a permis aux chercheurs de nous faire confiance, car nous travaillons avant tout pour eux et non pour le profit. C'est un lieu propice pour la communauté scientifique. Ainsi

nous participons à la recherche avec CRISPR-Cas9, mais nous pouvons aussi bien les aider dans les litiges ou les procès. Bien que les chercheurs puissent partager un matériau de recherche, nous leur proposons d'autres types de recherches. Ainsi, ils utilisent des plasmides, matériau qui permet de distribuer des gènes dans différents organismes, pour toutes les thérapies. Cela permet une manipulation génétique plus précise et rapide. Notre association est basée sur la collaboration, permettant donc certains avantages notamment en ce qui concerne la rapidité dans l'examen des demandes, et surtout nous favorisons un accès international. En effet, une meilleure coordination des chercheurs du monde entier est possible et souhaitable. Ils peuvent développer leur matériaux, qui ne sont pas les mêmes dans les différents pays. Le prix est de 85 dollars par plasmide, nous pouvons en donner certains si le chercheur n'a pas les moyens de les payer, car une fois encore, nous existons pour leur permettre d'effectuer leur recherche, et non pour faire du profit. C'est une des raisons pour laquelle notre modèle fonctionne, ce procédé est renouvelable, permettant d'avoir un coût très bas et une redistribution plus simple pour les chercheurs.

Notre organisation a connu une croissance considérable au cours de ces dernières années. Chaque mois, nous distribuons 11 000 plasmides, et la page de notre site internet a été visionnée plus d'un million de fois en 2015. De plus, nous bénéficions d'un avantage considérable, ceux qui achètent les plasmides nous donnent des informations, contribuant à la mise à jour des informations en ligne par une vingtaine de personnes, nous sommes un bureau de dépôt central, très avantageux pour les chercheurs. En ce qui concerne CRISPR-Cas9, les différentes enzymes sont dans notre base de données.

Addgene est un organisme international dont la moitié des matériaux est destiné à des pays autres que les États-Unis. Nous nous installons de plus en plus en Europe et en Asie. D'ailleurs, nous avons trois chercheurs basés à Londres, dont l'un parle espagnol et un autre français, favorisant le développement de cette association et la mise en contact des individus. Ils participent à notre visibilité en Europe.

Le dépôt est facile et gratuit, donc les chercheurs ont accès et bénéficient de cette base de données. De plus, nous avons en catalogue près de 45 000 articles provenant de 2 800 laboratoires. Nous recevons de nouveaux chercheurs, puis nous les sollicitons à chaque fois que nous nous déplaçons dans leur ville ou leur université. Les plasmides sont une bonne technologie, c'est pour cela que nous les sollicitons pour qu'ils connaissent notre association.

Je vais vous donner un exemple, lors de la conférence sur CRISPR-Cas9 du *Broad Institute*, en 2016, une nouvelle enzyme, qui intéressait beaucoup de personnes, a été annoncée. Celle-ci participe à la création de CRISPR-Cas9 : C2C2 et C2P2. Suite à cette conférence et à la publication de l'article, nous avons reçu des appels par des personnes intéressées, donc nous avons dû faire une liste d'attente pour le dépôt de cette enzyme. En règle générale, l'obtention de

l'enzyme peut prendre entre deux à quatre semaines, en effet nous devons la contrôler et voir si aucune mutation ne se réalisera.

Addgene, au début, a décidé de régler les problèmes juridiques dans les systèmes de transferts. Pour utiliser les plasmiques à des fins commerciales, il faut que ce soit les universités ou les laboratoires qui déposent les plasmiques, et non Addgene. Ce fut un grand problème en science, le transfert de matériaux. Donc nous avons créé un logiciel avec un contrat qui protège les échanges, protégeant ainsi chaque enregistrement. Par conséquent, les chercheurs voient qu'ils sont protégés, et que la demande n'est pas pour autant ralentie. Ces-dernières sont autorisées et signées au bout de deux jours.

En ce qui concerne le transfert de matériaux en France: les chercheurs en France utilisent Addgene, car l'accès est relativement facile. Cependant, une personne en Europe ou en France nous sollicite davantage pour des dépôts, en effet, le fait de déposer permet d'accroître sa visibilité dans la communauté, permettant donc aux chercheurs des universités isolées de devenir visible, et plébisciter la manière de collaborer d'Addgene.

Mme Melina Fan, fondateur et CSO, Addgene. Pour l'instant nous avons envoyé 15 000 plasmides en France.

Mme Joanne Kamens. Je voulais mentionner le contrat de transfert électronique de matériaux. Nous avons des retards sur les dépôts bien que nous travaillons activement avec des organisations comme l'INSERM ou le CNRS. Il est compliqué de déterminer qui signera ces contrats. Des centres de transferts ont facilité cela. En effet nous avons encore des problèmes avec le CNRS, mais nous travaillons avec Aviesan pour faciliter le processus.

Ensuite, CRISPR-Cas9 est arrivé, et 126 chercheurs ont déposé des plasmides avec CRISPR-Cas9. C'est un outil différent. Les demandes pour CRISPR n'ont cessé d'augmenter, alors que les autres technologies, comme TALEN et les doigts de Zinc ont désintéressé les chercheurs, ainsi la distribution s'est faite de manière différente. En 2012, 70 000 plasmides ont été distribués dans le monde entier. CRISPR-Cas9 est beaucoup plus utilisé que les autres technologies. De plus nous possédons une collection est très vaste, car ce sont des outils de recherche basique, pour de futurs traitements. Je le répète, nous ne travaillons pas dans un but lucratif, notre travail se fait en amont pour les chercheurs.

Nous travaillons aussi dans le domaine vétérinaire, nous avons des modèles pour les chiens, les cochons. En revanche, comme nous n'avons pas d'autorisation, nous ne pouvons avoir des applications pour des modèles commerciaux, seulement de la recherche. Nous avons aussi beaucoup de ressources universitaires. En 2015, nous avons bénéficié d'une grande visibilité avec plus de vingt articles publiés en deux ans stimulant d'autres recherches, notre mission est véritablement d'accélérer la recherche. Le plasmide lentiCRISPR V2

fut l'un des premiers mis à disposition, puis il y a eu un effet boule de neige. Pendant des années, personne ne connaissait le mécanisme des effets causés par le virus du Nil occidental, à l'origine d'une maladie neurologique chez l'homme ; avec CRISPR-Cas9, il serait envisageable de comprendre ce virus. CRISPR-Cas9 permet de développer les recherches sur le génome et sa complexité. Pour prendre un exemple, pour protéger des porcs contre un virus, leurs gènes ont été édités en utilisant un plasmide de notre dépôt pour les protéger contre le virus. Par la suite, un brevet sera déposé, mais, comme ce n'est pas sur un être humain, ce ne devrait pas être controversé. Donc la technologie CRISPR-Cas9 permet de mettre une étiquette sur ce chromosome, car la position du gène dans le chromosome peut affecter ce dernier. C'est un nouveau type de cas qui permet de cibler à l'intérieur du génome. Nous avons travaillé avec Jennifer Doudna et son laboratoire et avons eu la chance d'être reconnu par ces chercheurs pour le travail que nous avons accompli. C'est un exemple d'innovation, faisant part de notre contribution. Nous avons distribué 60 000 plasmides, dont 2 % en France, ce sont les mêmes chiffres que ceux de la distribution. Nous souhaitons pouvoir augmenter cette part pour les chercheurs en France. Ce système en source ouverte (*open source*) est une initiative vraiment intéressante pour la recherche. En 2020, toutes les publications seront en libre accès dans l'Union européenne, et nous voulons nous aligner sur ce mouvement. Le fait de permettre un accès libre aux matériaux est nécessaire pour la recherche. La décision de la Cour suprême sur le gène BRCA (cancer de la poitrine) a rendu impossible la brevetabilité du gène lui-même.

Mme Melina Fan. En ce qui concerne Addgene, nous sommes trois cofondateurs, et nous l'avons créé car nous avons rencontré des problèmes pour trouver des plasmides lors de nos doctorats.

Mme Joanne Kamens. Concernant les cadres réglementaires, nous n'avons pas le droit d'expédier en Corée du Nord. Nous avons d'autres restrictions. Nous contrôlons tous les comptes qui doivent être affiliés à des centres de recherches. Par exemple, nous n'envoyons pas en Corée du Nord, ni à Cuba (plus pour longtemps ?), nous avons pu envoyer un plasmide en Irak, mais désormais nous n'avons plus l'autorisation. Nous sommes une organisation à but non-lucratif. Nous n'envoyons qu'à des laboratoires organisés, rattachés à une université, qui ont un but non-lucratif, et non à un chercheur pour son propre intérêt ou à des laboratoires officieux. Dans ce cas, nous n'envoyons pas nos plasmides, et ces personnes isolées utilisent généralement des plasmides issus d'organisations à but lucratif. Bien que je ne pense pas qu'un chercheur seul puisse réussir à réaliser ses recherches dans son garage par exemple. Il pourrait faire appel à une société commerciale qui vendra un plasmide 300 dollars si celui-ci est déjà fabriqué, en revanche si ce dernier a besoin d'un plasmide sur mesure, cela lui coûtera 4 000 dollars. Donc c'est plus cher, mais cela reste accessible pour les sociétés. Pour effectuer ces recherches il faut être un chercheur très compétent, mais en réalité c'est assez facile, même si plus les organismes sont complexes plus il est difficile de les manier.

Nous avons des dérivés de plasmides, avec une bibliothèque de plasmides. Les utilisations les plus prometteuses sont ces bibliothèques, car nous proposons un grand nombre de plasmide avec un descriptif précis de leur utilisation. En revanche, les contrôles coûtent chers et sont plus compliqués, mais avec CRISPR-Cas9, les procédures se sont simplifiées. Actuellement, le prix d'accès à cette bibliothèque est de 300 à 500 dollars, ce qui permet un meilleur accès pour les chercheurs à ces bases de données, et une accélération de la recherche. Donc nous en avons vendu des centaines sous forme de combinaison, et nous avons aussi vendu des plasmides sous formes de kit, comme Amazon, permettant de réduire les coûts.

Aujourd'hui nous avons soixante-six employés, dont cinquante-cinq à temps plein. Nous avons des documents sur les conseillers scientifiques pour qu'ils puissent venir sur notre site internet et ensuite démarcher des clients. Car nos clients sont des doctorants, ou des scientifiques. Nous avons des blogs qui permettent d'informer et de simplifier les informations. Notre chiffre d'affaire augmente de 10 % par an, il été, en 2015, de près de 8,5 millions de dollars. Désormais, nous sommes autonomes et les seules ressources dont nous disposons sont issues des distributions.

Mme Melina Fan. Au début, nous n'étions pas financièrement autonomes. La première année où nous avons pu équilibrer nos coûts fut en 2007. À cette époque nous avons seulement dix employés.

Mme Joanne Kamens. Concernant l'utilisation commerciale, des universités fournissent des matériaux, et par conséquent nous pouvons discuter avec eux, mais nous ne souhaitons pas avoir des échanges commerciaux avec eux.

2. Washington (1^{er} et 2 juin 2016)

M. Jacob Sherkow, professeur associé, *New York Law School*.

Jacob Sherkow, professeur associé, *New York Law School*. Je suis professeur à l'école de droit de New York et j'ai une licence en biologie, j'ai travaillé dans des laboratoires pendant plusieurs années avant de faire du droit. En tant que professeur de droit, j'étudie les impacts des biotechnologies sur le droit, selon différents domaines du droit, comme les brevets et la propriété intellectuelle, ou la régulation de ces technologies par une agence ou un groupement de laboratoire aux États-Unis. Je travaille aussi sur des sujets de bioéthiques ou de politique de santé. Je présente mon travail à des professeurs de droits comme à des scientifiques et je publie dans des revues scientifiques et juridiques. Samedi prochain, je présenterai un travail sur CRISPR à des scientifiques et des législateurs.

Je traiterai essentiellement des questions de propriété intellectuelle, des différents types d'entreprises autorisées à utiliser ces technologies – étant donné les brevets actuellement déposés –, des différends en cours aux États-Unis comme

en Europe, et aussi des effets sur les recherches académiques en laboratoire et sur le travail quotidien d'un scientifique.

Sur une question portant sur l'incertitude relative à la propriété intellectuelle des brevets sur la technique CRISPR : il y a deux différends en ce moment, un aux États-Unis et un en Europe, avec des calendriers très différents. Je pense que nous obtiendrons une décision majeure aux États-Unis début 2017, bien qu'il soit tout à fait probable que cela ne règle pas tous les problèmes posés. La décision finale sera délivrée probablement fin 2018 ou au court de l'année 2019.

En Europe, le processus de dépôt des brevets est plus lent, il tend à prendre cinq ans en tout. Le processus a commencé en Europe en 2014 donc on peut espérer que la décision sera délivrée au plus tôt en 2019. Mais des appels seront émis auprès de l'Office européen des brevets et des pays signataires de la convention des brevets. Je n'ai pas d'information sur ce calendrier-là.

Sur une question relative au coût de l'utilisation du brevet : les laboratoires devront probablement payer une licence d'utilisation aux propriétaires du brevet, mais dans le passé, les licences pour ce genre de technologie fondamentale ont été particulièrement bon marché. Mais il semble que ces technologies sont en effet difficilement présentes dans les laboratoires académiques en raison de ces licences. Aux États-Unis, il n'y a pas d'exemption de licence pour la recherche financée avec des crédits publics. Il y a même la loi « Bayh-Dole » qui va dans le sens inverse et permet aux recherches publiques de breveter leurs découvertes.

Les entreprises utilisant ces licences devront payer une redevance à compter du jour où le brevet aura été délivré par le Bureau américain des brevets et des marques. Le premier brevet utilisé a été délivré en 2014. Il y a des exceptions à ce schéma général, les chercheurs qui possèdent ce brevet, M. Feng Zhang, Mme Jennifer Doudna et Mme Emmanuelle Charpentier ont donné certains éléments de CRISPR à une entreprise libre de droits (*open source*), Addgene. À titre personnel, je pense que cette entreprise fait un excellent travail. Je pense que c'est fantastique que, d'une part, on puisse attirer les investissements privés avec ces systèmes de brevets, et qu'en même temps une partie de ce travail reste en accès libre de droit pour la recherche académique. Et c'est d'autant plus remarquable puisqu'au États-Unis, nous n'avons pas d'exemptions de licence pour la recherche publique. Je pense que peut-être c'est un des meilleurs exemples d'un travail commun aux brevets et aux systèmes libre de droit.

Sur une question portant sur le retour sur investissement d'un brevet CRISPR : CRISPR est une technologie fondamentale dans le même sens que les anticorps monoclonaux. Aux États-Unis, dans les dix médicaments les plus vendus, six d'entre eux ont été fabriqués à partir de tels anticorps et ont produit 52,7 milliards de dollars de revenus aux États-Unis l'année dernière. Le marché total est proche de 65 milliards de dollars. Une façon donc de regarder le retour

sur investissement de CRISPR est de regarder sur un horizon de vingt ans, comme dans les années 1990 quand nous avons commencé à étudier les possibilités aux anticorps monoclonaux. On peut estimer que, dans vingt ans, le marché des médicaments découlant de CRISPR pourrait représenter 65 milliards de dollar aux États-Unis. CRISPR sera très approprié pour plusieurs cibles thérapeutiques, notamment pour un certain nombre de maladie auto-immune, de maladies du sang.

Sur une question portant sur la propriété unique ou multiple d'un brevet : un brevet peut en effet appartenir à plusieurs personnes en même temps. Pour les pays signataire de la convention internationale de coopération sur les brevets, il y a deux personnes qui figurent sur le brevet, l'inventeur et le propriétaire. Mais comme les inventeurs sont souvent par défaut les propriétaires des brevets, il n'y a pas de risque de chevauchement. Quand l'inventeur et le propriétaire ne sont pas la même personne, c'est plus compliqué. Dans le cas de M. Feng Zhang, il est considéré comme un inventeur, avec d'autres personnes, du brevet. Les deux institutions sur le brevet sont le *Massachusetts Institute of Technology* and Harvard. Jusqu'ici, quatre personnes détiennent un brevet concernant CRISPR. Certaines personnes achètent aussi des licences pour des brevets, sans qu'il y ait de limite à cette pratique. Certains brevets en biotechnologie ont des dizaines de milliers de personnes possédant une licence.

Sur une question portant sur la position de Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier dans le différend sur les brevets : il s'agit d'une situation compliqué. Mmes Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier sont co-inventrices, mais comme elles étaient dans différentes institutions au moment de l'invention, elles ont différents droits sur le brevet. Malheureusement pour Emmanuelle Charpentier, elle n'était pas en Suède lorsqu'elle a fait cette découverte, car en effet en Suède, l'inventeur a la totalité des redevances liées à son invention. Elle était à Vienne, ce qui lui garantit la moitié des redevances. Il s'agit d'une problématique sujette à de nombreuses controverses.

En ce qui concerne l'université de Berkeley, un certain pourcentage des redevances totales pour le brevet de Mme Jennifer Doudna revient à cette université, mais il s'agit d'une affaire compliquée. Les avocats de Mmes Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier sont en désaccord profond, et la résolution de cette situation n'est pas encore claire. Tout ce qu'on sait de ce problème est que Mme Emmanuelle Charpentier refuse d'avoir les mêmes avocats que Mme Jennifer Doudna. De toute évidence, ce n'est pas un signe de de bonne coopération. J'ai souhaité ne pas les rencontrer pour que mes relations personnelles avec elles n'influencent pas la compréhension que j'ai de cette affaire, afin que les articles que je publie restent impartiaux.

Sur une question sur la répartition de la responsabilité de la découverte de CRISPR : la personne qui gagnera la « procédure d'interférence » a de grande chance d'obtenir la propriété du brevet. L'Institut Broad (M. Feng Zhang) s'est engagé, en cas de succès, à accorder des licences peu élevées aux institutions académiques, ainsi qu'à délivrer des licences non-exclusives pour des

technologies liées à des gènes non-humain. Cependant, l'institut considère que le développement de médicament comportant des gènes humains aura besoin de licences exclusives. En théorie, cette solution serait plutôt juste. Cependant on peut penser que si l'Institut Broad gagne, il aura du mal à délivrer une licence à l'université de Berkeley en raison de l'animosité des deux institutions sur ce sujet.

L'Institut Broad est très concerné par son image publique. Cela n'aura pas nécessairement d'influence sur la résolution du conflit, mais aura deux avantages. Le premier est que l'Institut a une mission très claire de santé publique et a été mandaté en ce sens par son fondateur Eli Broad. Le second est que cet institut gagne beaucoup d'argent, ce qui lui permet d'être beaucoup plus généreux sur ce qu'il possède. Mais d'un autre côté, l'université de Californie n'a pas publié de déclaration publique sur la façon dont elle délivrerait des licences si elle gagnait la propriété du brevet. Malheureusement, depuis quelques années, l'université de Californie a vu ses revenus diminuer depuis plusieurs années. Elle a besoin d'un moyen qui augmenterait ses recettes hors des frais de scolarité. Cela signifie que l'université pourrait se tourner vers les licences de brevet afin de s'assurer des revenus. Traditionnellement, cette université a un financement provenant de l'État de Californie, mais l'État a connu des contraintes financières très importantes ces dernières années.

Il y a deux résultats intéressants découlant de ce problème. D'abord, les salaires des professeurs ont été réduits de 10 %, et cela inclut Mme Jennifer Doudna. Ensuite, cela a rendu l'université plus créative en matière de licences et brevets. Elle a autorisé Mme Jennifer Doudna à attribuer le brevet directement à son entreprise, c'est quelque chose qui ne s'était encore jamais vu aux États-Unis pour un établissement académique. Je ne sais pas dans quelle mesure cela pourrait être quelque chose de négatif, mais il est étrange de voir une université publique qui abandonne ses droits de propriété intellectuelle au profit d'une entreprise privée, dans le but de garder sa scientifique vedette.

Sur une question portant sur la possibilité de l'influence des positions de chaque institution dans l'attribution du brevet : la stratégie de communication de chaque institution pourrait en effet influencer qui serait en fin de compte autorisé à délivrer les licences liées au brevet. Aux États-Unis, les brevets sont souvent possédés par des institutions riches, qui ont donc été très généreuses dans leurs conditions de délivrance de licences, ainsi le public en a profité. Cependant, cela ne veut pas dire qu'il faut nécessairement continuer de cette façon.

Je crains qu'une prochaine découverte majeure ait lieu dans un établissement avec peu de moyen et que leur politique vis-à-vis des licences liées à cette découverte soit très agressive. J'ai publié un article récemment dans la revue *Nature* qui traité de cette problématique.

À propos des autres problématiques juridiques soulevées par CRISPR : aux États-Unis, deux agences régulent les produits alimentaires, l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug*

Administration – FDA) et le ministère américain de l’agriculture (*US Department of Agriculture* – USDA). L’USDA n’a que très peu de pouvoir. Il ne régule que trois types de produits : la viande, la volaille entière, et les œufs transformés. La FDA régule tout le reste. C’est un système absurde dans lequel l’agence est responsable en fonction de celui qui découpe la volaille ; si c’est dans l’exploitation agricole, c’est l’USDA, si c’est dans un supermarché, c’est la FDA...

La FDA estime que si CRISPR est utilisé sur des produits agricoles et qu’aucun gène exogène à l’organisme en question n’a été introduit, ce n’est pas un OGM. Les premiers produits découlant de cette technique dont le commerce sera autorisé, aux États-Unis, seront des champignons non-oxydés. Cela contribuera à remédier au problème de gaspillage alimentaire, très important aux États-Unis.

*

Académie nationale des sciences : M. Ralph Cicerone, président de l’Académie nationale des sciences ; Mme Diane Griffin, vice-présidente de l’Académie nationale des Sciences ; Mme Robin Schoen, directrice du comité sur l’agriculture et les ressources naturelles.

Ralph Cicerone, président de l’Académie nationale des sciences. Le dernier rapport que nous avons publié il y a deux semaines, « *Genetically Engineered Crops: Experiences and Prospects* » (Culture génétiquement modifiées : expériences et perspectives), n’était pas commandé par le gouvernement. La plupart des études que nous faisons ici sont commandées par notre gouvernement, par des commissions parlementaires, des agences gouvernementales ou la Maison blanche. Mais, dans ce cas, c’est l’Académie nationale des sciences qui a décidé d’examiner les cultures OGM. Certains ont considéré que ce n’était pas nécessaire ou que ce serait une erreur politique. Nous voulions porter notre attention sur des cas spécifiques, humains et animaux, et les intégrer au rapport. Le public américain s’éloigne des OGM et se rapproche du bio ou du « naturel » (peu importe ce que cela veut dire). Nos lois n’ont pas changé, il n’est pas clair de savoir en quoi les opinions publiques ont changé, mais les producteurs peinent à faire croire au public qu’il n’y a pas d’intervention humaine dans les produits agricoles.

Sur le sujet, la presse a été très bonne et claire. Certains se sont attelés à expliquer le sujet de manière très détaillée. Et cela a contribué à un débat public plutôt sain. Mais le public américain est de plus en plus anti OGM. Je suis peut-être trop pessimiste.

Mme Robin Schoen, directrice du comité sur l’agriculture et les ressources naturelles (BANR). En effet on parle beaucoup des nouvelles possibilités qui arrivent avec CRISPR, mais il semble que le public est moins confiant. Ce qui est à l’origine du rapport de l’Académie, c’est le travail de nos membres dans des pays comme l’Inde, les Philippines et la Chine, où de nouveaux

moratoires sur les OGM apparaissent. Ces moratoires ont principalement été provoqués par des groupes tels que Greenpeace ; cela nous a préoccupés au niveau scientifique. Personne ici ne se soucie vraiment de la part de marché de Monsanto, mais nous avons des interrogations quant aux conséquences qu'auraient de potentielles interdictions relatives à l'ingénierie génétique, à une époque où nous commençons à peine à réaliser la force ou les opportunités qui s'offrent à nous, tel que le riz doré.

Avec le changement climatique et les autres menaces, nous voulons pouvoir disposer de tous les outils nécessaires. Alors que les cultures plus conventionnelles sont toujours considérées comme essentielles, dans beaucoup de cas, ces pays ont bénéficié de ces technologies par des graines hybrides. Beaucoup de scientifiques considèrent que si cet outil était retiré de notre usage à cause d'informations incorrectes, ce serait terrible.

Aux États-Unis, le bio est le secteur agricole qui croît le plus et c'est très bien. Nous sommes en plein débat sur l'étiquetage des produits et il semblerait que les avocats de l'étiquetage défendent ce procédé, afin de stigmatiser les produits issus de l'ingénierie génétique. Cela ne contribue pas à l'éducation des consommateurs. En faisant notre étude, nous nous sommes posé la question de l'axe à prendre car nous avons déjà fait des études concluant que ces produits issus de l'ingénierie génétique ne posent pas de problème sanitaire. Quand on s'adresse à une population plus éduquée, on s'aperçoit que beaucoup ont des questions plus subtiles. Les gens s'intéressent à l'aspect scientifique, mais les problèmes viennent plus du manque de confiance général et notamment dans le gouvernement, ou dans les tests faits. Il y a beaucoup de questions découlant de ce sujet et c'est pourquoi notre rapport est si long.

Généralement l'Académie ne conduit pas ses propres études, elle tire des conclusions de l'état de la science, à l'aide d'experts qu'elle rassemble. Les trois chapitres du rapport traitent des aspects sanitaires, économiques et sociaux, et enfin environnementaux. Ce sont les sujets dont les gens se préoccupent le plus. Ce rapport comporte aussi une synthèse des effets observés sur les vingt dernières années. Nous n'avons pas trouvé d'étude relatant un quelconque effet néfaste des OGM sur la santé humaine. Nous constatons qu'il n'y a pas de relation de cause à effet entre les problèmes environnementaux et l'utilisation de cultures OGM. Je distingue les problèmes qui découlent d'une pratique, telle que l'utilisation du Roundup contre les mauvaises herbes. Vous avez certainement entendu parler des problèmes d'adaptation des mauvaises herbes et des insectes aux OGM et aux produits phytosanitaires : ils résultent des pratiques agricoles.

Sur une question portant sur les effets environnementaux : de manière générale, les plantes OGM qui sont cultivées, le soja, le maïs, le coton, n'ont pas ou peu de cousin sauvage, donc il n'y a pas de risque de transfert de gène. Nous n'avons donc pas trouvé d'effet agronomique ou environnemental négatif.

En terme économiques, les agriculteurs qui ont adoptés les OGM ont pu constater un effet positif, car ils réduisent la quantité d'herbicide qu'ils utilisent. Mais ça dépend aussi du lieu où ils sont cultivés et qui cultive ces OGM. En Inde par exemple, les agriculteurs n'utilisent pas d'herbicide, ce qui peut affecter négativement leurs rendements.

Une controverse est apparue sur les effets des OGM sur les papillons Monarques. Il a été conclu qu'il n'y avait pas d'effet négatif lié directement aux OGM. Mais le Roundup est tellement efficace sur les mauvaises herbes qu'il n'en reste plus assez pour soutenir la population de papillons. Cependant, des problématiques liées à la migration des papillons pouvaient tout aussi bien affecter la population des papillons négativement. L'étude n'est donc pas concluante.

Une des conclusions notables de notre étude est que l'introduction des gènes Bt de résistance aux pesticides n'a pas augmenté la productivité de ces plantes. C'est lié au fait que ces traits n'ont pas pour objectif d'augmenter le nombre d'épis de maïs par exemple. Nous observons une augmentation des rendements dans les endroits où la pression exercée par les insectes était très conséquente. Cependant, alors que de nouveaux traits sont étudiés et manipulés, cette conclusion est très certainement amenée à changer.

M. Ralph Cicerone. Les nouvelles recherches se concentrent vers des solutions visant à adapter les plantes au stress hydrique, à de grands changements de température, ou encore l'augmentation de la salinité. De ces recherches pourront découler de nombreux avantages.

Mme Robin Schoen. Dans le rapport, nous abordons les nouveaux traits qui apparaissent comme l'amélioration de la photosynthèse, qui permettraient d'améliorer les rendements. Ce qui est plutôt certain c'est qu'on saura mieux introduire des propriétés pour protéger les plantes et des insectes ou des mauvaises herbes, grâce aux technologies telles qu'ARN-Interférent et CRISPR. On verra les rendements augmenter à mesure qu'on protège plus de plantes.

Sur une question portant sur l'impact environnemental des OGM et les conclusions du rapport de l'Académie nationale des sciences : le rapport conclu que nous ne constatons pas de changement majeur dans l'environnement dus à la culture d'OGM. La grande difficulté était d'inclure d'autres acteurs et leur faire comprendre exactement l'objet de nos recherches. C'était notre processus de recherche qui comptait le plus dans ce rapport que les données trouvées.

En ce qui concerne les nouvelles technologies, l'étude a été faite à un moment intéressant, car toutes les technologies que nous avons précédemment observées sont en train de devenir obsolètes. En effet, qui utiliserait une bactérie comme vecteur alors qu'on peut directement modifier le gène. En fin de compte, c'est le produit final qui a besoin de contrôle et non pas le procédé. À présent, on peut obtenir le même résultat par une méthode de croisement conventionnelle et par l'ingénierie génétique. Pourquoi régulerions-nous une méthode plutôt qu'une

autre. Il est nécessaire d'investir dans ces nouvelles technologies afin d'en savoir plus. Notamment pour connaître la différence entre un produit issu de ces méthodes et un produit issus de méthodes naturelles. Il faut se préparer au moment où des technologies comme CRISPR seront prêtes à être commercialisées, car actuellement notre législation n'est plus adaptée à de telles techniques.

En termes de sécurité sanitaire, le comité recommande d'aller vers des tests génomiques ou protéiniques plutôt que des tests sur les animaux. En plus de la controverse éthique, les résultats trouvés sont contestés sur la base d'erreurs trouvées dans de précédentes études conduites. En parallèle, de nouvelles méthodes pour effectuer les tests nécessaires apparaissent et relativisent l'utilité des tests sur les animaux.

M. Ralph Cicerone. Sur une question portant sur l'étiquetage des OGM : on ne sait toujours pas si l'étiquetage des OGM sera mis en place aux États-Unis. Il y a une nouvelle force sur le marché, les fabricants de produits dit « complètement purs et naturels », obtiennent un prix majoré. L'étiquetage les aide dans leur publicité, c'est une nouvelle force politique et économique.

Un produit OGM ne peut être étiqueté comme issu de l'agriculture biologique, même si l'agriculteur n'utilise pas de pesticide.

Mme Diane Griffin, vice-présidente de l'Académie nationale des sciences. À propos des enjeux de CRISPR-Cas9 : cette technologie a préoccupé sur le plan éthique les scientifiques, très tôt, notamment pour la modification du génome humain. La question se pose sur les cellules humaines et pour les embryons humains. Le but est de modifier ce qui cause une maladie. Les Chinois ont récemment publié leurs résultats sur les modifications qu'ils ont effectuées sur un embryon humain. Cela a beaucoup remué la communauté scientifique. Un comité de conseillers internationaux a été formé. Les différences culturelles sont importantes dans la façon d'aborder ces problèmes. Les scientifiques que j'ai rencontrés en allant en Chine en septembre 2015 étaient de grands scientifiques, beaucoup d'entre eux avaient été formés au Royaume-Uni ou aux États-Unis. La plupart d'entre eux étaient des biologistes spécialisés en cellules souches.

En Chine, l'expérimentation sur l'humain est culturellement très bien acceptée par le public et la communauté scientifique. Ils sont surpris que ce ne soit pas le cas de la communauté internationale. Ce que j'en retiens, c'est que ces recherches vont continuer à aller de l'avant, même avec un moratoire. À une interdiction dans un pays, s'opposera le tourisme médical dans un autre. On a déjà expérimenté des modifications de cellule de muscle ou de moelle épinière, et ça a globalement bien été accepté. La modification d'une personne tout entière est plus difficile à accepter. En effet, une erreur dans la modification risque de provoquer un problème pire que celui qu'on essayait de résoudre. De mon point de vue, il serait bénéfique qu'il soit établi un guide, un conseil international auquel la communauté internationale pourrait se référer dans la pratique.

À propos de la convention d'Oviedo et de sa possible généralisation : je pense qu'il serait bénéfique qu'un plus grand nombre de pays signent cette convention. Mais je ne pense pas qu'un moratoire sur la recherche soit la solution. En ce qui concerne les recherches chinoises, il s'agissait d'embryon non viable, qui n'avait aucune chance de naître. Ils essayaient d'appliquer CRISPR-Cas9 et ça n'a pas très bien fonctionné. Des recherches sur les embryons ont aussi été autorisées au Royaume-Uni, s'il n'y a pas de volonté de les implanter et les faire naître.

M. Ralph Cicerone. Aux États-Unis, jusque-là le Congrès nous fait confiance pour les guider à faire une bonne législation. Nous avons deux docteurs au Congrès, un mathématicien que le sujet intéresse peu et un physicien très concerné qui vient à toutes nos réunions, Bill Foster. Nous sommes en contact avec l'Académie nationale des sciences française aussi bien qu'avec les institutions chinoises, qui nous ont d'ailleurs dit qu'ils n'étaient pas très efficaces à faire appliquer leurs propres règles. Nous avons aussi été mandatés pour examiner les enjeux commerciaux de ces technologies et nous pensons qu'ils se situent majoritairement sur les insectes, les plantes et les animaux. Par exemple, le saumon modifié qui a récemment été mis au point aux États-Unis, n'a pas été fait par CRISPR, mais ça aurait très bien pu être le cas. Les maladies rares sont au centre d'une controverse, car certaines sont causées par des gènes, et la question est de savoir si elles représentent un marché suffisant. Les médecins qui s'occupent de ces patients nous disent que ces personnes veulent être soignées, donc il y aura très certainement un marché.

Mme Diane Griffin. Nous avons déjà des méthodes pour prévenir la transmission de défaut génétique, notamment par le diagnostic préimplantatoire (DPI), en sélectionnant un embryon qui n'a pas la déformation génétique problématique. Cependant, il s'agit souvent de mutations que nous n'avons aucun moyen de prévoir. Cela peut poser des questions éthiques avec un risque d'eugénisme, mais pas dans un futur proche, car on sait que les traits d'une personne peuvent être multigéniques.

M. Ralph Cicerone. Si une expérience rate, cela augmentera la pression sociale. En revanche, si l'expérience a une issue positive, l'attitude du public ira dans ce sens, tel qu'avec les recherches sur des cellules souches. Si par exemple on arrive à guérir la drépanocytose, l'attitude du public sera très positive. Pendant ce temps, les scientifiques essayent d'imposer un autocontrôle, ou un contrôle par les pairs de leurs expériences sur un plan éthique.

Mme Diane Griffin. Une pression par les pairs se met en place. Les Chinois, voulant se faire accepter de la communauté internationale, ont voulu comprendre les attentes. Ils ont compris qu'autrement, ça serait contre-productif. En résumé la position de l'Académie est : pas de moratoire sur la recherche comme en 1975 ; pouvoir continuer la recherche sur les cellules germinales et les cellules somatiques, tant que sont prises en compte des considérations éthiques ;

pas de modification durable des cellules germinales ; pouvoir continuer la recherche pour la thérapie génique sur les cellules somatiques.

M. Ralph Cicerone. La position des scientifiques américains par rapport à un moratoire sur la recherche n'est pas claire. Par exemple, le taux d'erreur avec CRISPR-Cas9 et les effets hors cible devraient être mieux quantifiés pour que la recherche soit mieux acceptée. Cependant, le moratoire n'est demandé que très marginalement et il n'a pas été défini précisément, ce qui en fait une mauvaise option pour l'instant. Jennifer Doudna avait une position qui s'approchait du moratoire et a été sur le point de le demander.

Mme Diane Griffin. Il faut garder en tête que point de vue de la population sur des sujets scientifiques évolue, donc un moratoire ne serait qu'à court terme. À propos de potentielles controverses aux États-Unis sur le diagnostic préimplantatoire (DPI), je constate qu'il est très courant. Les praticiens sont des cliniques privées, et je crois que c'est plutôt bien accepté aux États-Unis.

M. Ralph Cicerone. Nous avons des législateurs qui réagissent à tous ces sujets, comme la contraception, donc une de nos peurs est qu'une législation intervienne et s'oppose de manière déraisonnée à CRISPR-Cas9. Je pense que notre communauté scientifique souhaite que la recherche soit autorégulée pour l'instant.

*

M. Rodolphe Barrangou, professeur associé en science de l'alimentation, université d'État de Caroline du Nord.

Rodolphe Barrangou, professeur associé en science de l'alimentation, université d'État de Caroline du Nord. Je suis une des trois ou quatre personnes dans le monde qui travaille sur CRISPR depuis dix ans. J'ai eu le temps de voir le sujet évoluer. J'ai une familiarité technique avec le sujet, et j'en maîtrise d'autres aspects puisque je ne suis universitaire que depuis trois ans. Avant cela, j'ai passé dix ans dans l'entreprise Danisco (groupe DuPont), à la fois à un poste technique et aussi financier, car j'ai supervisé les fusions et acquisitions. Après cela, pendant trois ans, j'ai participé au management de DuPont, en tant que directeur global de la recherche et du développement. J'ai donc une vision économique, commerciale, industrielle, scientifique et universitaire du sujet.

En plus de mon titre universitaire, j'ai joué plusieurs autres rôles selon les périodes. Je suis dans le conseil d'administration de Caribou Biosciences, l'entreprise de Jennifer Doudna, et depuis trois ans j'en suis le président. Je suis donc très familier des aspects économiques ainsi que juridiques au point de vue de la propriété intellectuelle, et aussi des applications industrielles. En plus de cela, je suis également co-fondateur et membre du conseil scientifique d'Intellia Therapeutics, une des trois entreprises à Boston qui travaille sur CRISPR. Je suis également co-fondateur et dans le conseil scientifique de Locus Biosciences, qui est une nouvelle entreprise dont le capital n'est pas encore ouvert et qui est

discrète, qui travaille sur des applications non-thérapeutiques de CRISPR. J'ai donc un point de vue assez large et profond sur la thématique de CRISPR. J'ai également un réseau de collaborateurs qui inclut la plupart des scientifiques en première ligne dans la recherche autour de CRISPR. J'ai aussi été l'éditeur du premier livre sur CRISPR publié en 2012, et j'ai organisé cinq colloques internationaux sur CRISPR au cours des dix dernières années.

Sur les neuf ou dix brevets concernant CRISPR, je suis co-inventeur sur huit d'entre eux. Je reste le chercheur le plus publié sur la thématique CRISPR, et je pense que Feng Zhang ne me rattrapera pas avant 2019. Mais son laboratoire est très compétitif et puissant.

Pour revenir à l'historique de CRISPR, la première observation remonte à 1987, sur la bactérie *Escherichia coli* (*E. Coli*), et a été publiée par des Japonais. Cependant le nom CRISPR est apparu en 2002 dans l'étude de Jansen et al., des Néerlandais qui travaillaient avec Francis Mojica en Espagne. C'était l'apogée du séquençage du génome bactérien, qui avait commencé dans les années 1990 et qui a connu de grandes avancées dans les années 2000. Au fur et à mesure du progrès sur le séquençage du génome bactérien et des archées, on a remarqué l'occurrence et la diversité des loci (emplacement précis d'un gène sur le chromosome qui le porte) CRISPR dans le génome des archées et des bactéries.

Ce n'est qu'en 2005 qu'on a compris la fonctionnalité des CRISPR. Un CRISPR c'est un peu comme une main, avec des doigts et entre ceux-ci, des espaceurs, jusqu'à six cents de suite. En 2005, on a observé que les espaceurs avait des homologies de séquences avec les ADN viro-bactérien, donc les phages qui attaquent les bactéries et les plasmides. Plusieurs équipes différentes travaillaient sur le sujet et chacune en observant différentes bactéries. Christine Pourcel et Gilles Vergnaud à l'Université Paris-Sud (Orsay) étudiaient la *Mycobacterium Tuberculosis*, Alexandre Bolotin, à l'INRA, travaillait avec des bactéries lactiques, et Francis Mojica, à Alicante, avait fait la même découverte sur les archées, tout cela en six mois environ.

En 2006, donc six mois plus tard, Eugene Koonin au *National Institute of Health* (NIH – Institut national de la santé aux États-Unis), démontre que CRISPR est l'équivalent de l'ARN-I chez les procaryotes, il émet alors l'hypothèse que CRISPR serait un système de défense immunitaire.

En 2007, chez Danisco, Philippe Horwath et moi avons démontré que le rôle biologique naturel des systèmes CRISPR est de promouvoir l'immunité adaptative chez les bactéries. Nous avons montré que, quand les bactéries se vaccinent contre les phages, elles acquièrent des nouveaux espaceurs issus du nouveau génome viral. Quand sont rajoutés des espaceurs, la bactérie est vaccinée ; quand ils sont enlevés, elle ne l'est plus. Et quand les espaceurs sont transplantés, la sensibilité aux phages des bactéries est échangée. Nous avons aussi montré le rôle des gènes « Cas » dans la vaccination des bactéries.

Le premier brevet a été déposé aux États-Unis par Dupont en août 2005, parce que les trois autres groupes publiaient leurs observations. Le brevet a été converti en août 2006, puis notre hiérarchie chez Dupont nous a autorisés à envoyer le papier à *Science*. Il a mis six mois à être publié, en février ou mars 2007. Un an plus tard nous avons montré la présence du PAM (*proto-spacer adjacent motif*), un motif qui permet à Cas9 de reconnaître l'ADN ciblé. En 2009, nous avons montré que le système pouvait être transféré. En 2010 nous avons montré que Cas9 pouvait couper l'ADN viral et l'ADN plasmidique. En 2011, nous avons montré la possibilité de ciblage, sur la bactérie *E. Coli*. En 2012, nous avons découvert en même temps que Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier la scission d'ADN.

En fait, Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier ont montré que cela pouvait s'appliquer chez l'homme, pour réécrire une séquence d'ADN et la réparer. Cela a eu un impact global qui a permis la démocratisation de la technologie au niveau scientifique mais aussi médiatique, puisqu'elle a fait l'objet de beaucoup d'articles dans la presse scientifique, économique, comme dans la presse généraliste. Cependant, le vrai impact a lieu au niveau économique et industriel.

Il faut savoir trois choses là-dessus. Tout d'abord, on ne voit que très rarement une technologie naissante avoir un impact sur plusieurs industries en même temps. CRISPR concerne les industries alimentaire, pharmaceutique, environnementale et biotechnologique, et son impact est gigantesque. CRISPR induit donc une grande diversité de portefeuille d'affaires. Ensuite, CRISPR concerne aussi bien les entreprises du CAC40 que de toutes petites PME. Enfin, CRISPR a rempli un vide créé par un manque de recherches et de développement dans certaines industries attirées par la modification ciblée du génome depuis l'avènement de technologies comme les doigts de zinc, les méganucléases, les ARN-Interférents (ARN-I) et les TALEN. Ça donc forcé ces industries à investir très vite et fortement.

Les ARN-I sont une technologie dans laquelle toutes les grandes entreprises pharmaceutiques avaient investi des centaines de millions de dollars. Cinq ans plus tard, les résultats n'ont pas été à la hauteur des espérances. C'est ce qui a permis à CRISPR de rencontrer son succès.

Les technologies de modification du génome de première génération ont un avenir industriel à court terme, car au niveau de la propriété intellectuelle, une liberté opératoire commerciale est permise. L'entreprise Collectis a perdu la bataille des brevets avec d'autres entreprises américaines telles que Precision Biosciences. L'avantage des protéines doigts de zinc, des TALEN et des méganucléases, réside sur la commercialisation à court terme, jusqu'à 2018 voire 2019. Sur le long terme, au niveau financier, technologique et scientifique, la technologie CRISPR est supérieure.

Aujourd'hui, les effets hors cible par l'utilisation de CRISPR sont moindres que ceux des autres technologies disponibles. Cependant, ils existent à un niveau certain. Les effets hors cible sont particulièrement moins présents en utilisant CRISPR sur des génomes compliqués comme le génome humain ou le génome de plantes.

Toute technologie a besoin de maturation pour arriver à une exploitation industrielle. La technologie CRISPR-Cas9 pour la modification ciblée du génome, telle qu'on la connaît actuellement, est née en 2013, c'est une technologie qui a trois ans. En trente-six mois, personne ne peut mettre au point une technologie parfaite. Il est nécessaire de valider et d'optimiser cette technologie pour une mise en œuvre industrielle, surtout dans le domaine thérapeutique. Les essais cliniques nécessitent un travail de fond gigantesque, avant de penser à une mise en œuvre, peut-être en dix ans. Néanmoins, les données scientifiques expriment indéniablement le succès de la technologie dans les essais sur des modèles animaux, notamment sur la dystrophie de Duchenne. Le potentiel thérapeutique de cette technologie est en cours de validation. Si un réel un réel problème pouvait surgir, on le saurait déjà. *A priori*, le taux d'effet hors cible ne dépasse pas le taux de mutations naturelles normalement observé, mais je n'ai pas vérifié les données moi-même.

À propos des autres technologies de modifications ciblées du génome : dans la nature, d'autres protéines concurrenceraient les enzymes de CRISPR-Cas9. Cependant leur occurrence dans la nature serait environ trois fois moins importante que CRISPR. Ces autres protéines sont scientifiquement intéressantes mais pas à un niveau commercial sur le long terme.

Sur une question portant sur la rapidité de développement des domaines commerciaux de CRISPR : au niveau réglementaire, ce sont les secteurs alimentaires et agricoles qui poseront le moins de problème, et donc qui se développeront les plus vite. Le champignon blanc et le *waxy corn*, sont déjà un très bon exemple. Le maïs cireux (*waxy corn*) n'est pas considéré comme OGM, car il n'y a pas d'intégration d'ADN externe dans son génome. Ce maïs n'a pas vraiment d'intérêt particulier, sa modification a seulement pour but de tester les réactions des autorités compétentes. Il s'agit d'un investissement de recherche pragmatique qui amorcera les suivantes.

Sur une question portant sur l'incidence de CRISPR sur l'environnement : tous les problèmes éthiques posés préexistent à la technologie CRISPR. L'échelle n'est pas la même, mais les problèmes sont les mêmes. Les autorités sanitaires et le public désirent que les scientifiques leur prouvent qu'il y a un risque zéro. Cependant, par définition il existe toujours un risque, même minime, à l'avènement d'une nouvelle technologie. En tant que scientifique responsable, je laisse le soin aux experts de donner une opinion éthique. Je donne uniquement une opinion technique, voire commerciale, puisque tel est ma compétence. Le seul facteur limitant au niveau technique tient dans l'imagination de l'utilisateur de CRISPR. Il n'y a quasiment aucune limite CRISPR, ni en bien ni en mal. Ce qui

veut bien évidemment dire qu'il faut établir des règles. Il faut pouvoir donner des limites aux scientifiques qui ne savent pas s'en donner eux-mêmes.

Sur une question portant sur les limites éthiques en matière végétale : l'Académie des sciences américaine a publié un rapport, en mai 2016, auquel j'adhère, mais, tant que je ne suis pas membre, je n'ai pas à avoir d'avis sur la question. La conclusion de ce rapport est liée au pragmatisme américain qui prône le laissez-faire jusqu'à ce qu'un problème surgisse. Les effets positifs feront basculer l'opinion publique ou à l'inverse ira vers une interdiction du produit ou du service en question. L'étude est faite sur vingt ans sur tous les articles parus en matière socio-économique, de santé publique, d'environnement : en matière de santé, il n'y a pour l'instant aucun risque avéré. En matière économique, ces technologies peuvent apporter des avantages, surtout pour ceux qui s'y sont engagés tôt. En matière d'environnement, bien qu'il n'y ait pas eu de catastrophe, il faut tout de même étudier au cas par cas la totalité du sujet. On peut résumer cela par : « jusqu'ici tout va bien ».

Mais je considère que ce n'est pas mon rôle de conseiller en matière éthique. Mon rôle est technique ou alors, en tant que fonctionnaire, d'éduquer le plus grand nombre et pas spécialement l'élite.

Sur une question relative à l'article dénommé « *The Heroes of CRISPR* » d'Eric S. Lander dans la revue *Cell* : comme tout papier scientifique, il se compose d'une part de réalité et d'une part de fiction. Eric Lander est le directeur du *Broad Institute*. Il est celui qui a le plus de conflit d'intérêt sur CRISPR, il a donc une opinion particulièrement biaisé en la matière. De plus, comme tout « gospel » narratif, on ne peut croire que le testament des apôtres, ceux qui étaient présents. Eric Lander n'est pas de ceux-là. Certaines de ses données sont partiellement fausses, ce qui nous oblige à devoir toutes les récuser en bloc.

Cependant sa perspective reste intéressante. En effet, il a essayé de rééquilibrer le narratif de CRISPR et met en évidence un problème de crédibilité qui est paralysant pour le prix Nobel. Au niveau de CRISPR, trois phases de découvertes se sont succédées. Tout d'abord, la phase initiale d'établissement des fonctions biologiques ; pour cette phase, l'équipe de Philippe Horwath, avec qui j'ai travaillé chez Danisco (DuPont), devrait être créditée. Ensuite, il a fallu changer cette science en technologie ; c'est Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier. La troisième étape tient dans l'utilisation de cette technologie, notamment chez l'Homme, pour faire de la modification ciblée du génome ; c'est Feng Zhang et George Church qui sont à créditer.

Le problème n'est pas de savoir comment partager le crédit, puisque les étapes de découvertes sont bien définies. Cependant les prix scientifiques sont souvent à partager entre deux ou trois personnes, pas plus. Certains prix ont vu cela parfaitement et ont correctement récompensé chacun pour chaque étape, mais l'immense majorité des prix n'ont récompensé que Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier. Eric Lander reconnaît ce problème, mais il a écrit ce

papier dans de mauvaises circonstances et avec de mauvais moyens. Ce papier, bien qu'il rétablisse les faits, n'a donc pas plu à Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier.

Eric Lander et George Church sont bel et bien parmi les cinq plus grands contributeurs du sujet. Un des grands problèmes que la communauté scientifique doit régler est de rétablir la vérité sur les contributions de certaines personnes.

Sur une question portant sur les probiotiques : à présent, nous travaillons sur le futur de CRISPR. Nous essayons d'utiliser CRISPR sur le génome des bactéries et notamment pour les bactéries pathogènes. Cela nous permet de manière sélective, précise, efficace et bon marché, d'éliminer les bactéries pathogènes. Nous mettons en place les antibiotiques du futur. Actuellement nos antibiotiques fonctionnent de manière non-discriminative en détruisant toutes les bactéries, pathogènes ou bénéfiques. CRISPR permet d'intervenir de manière chirurgicale uniquement sur les bactéries pathogènes. En même temps on peut ingénierer des microbiotes pour augmenter les probiotiques et éliminer les bactéries pathogènes. Étant donné la fonction des microbiotes pour la santé humaine, on peut désormais penser que cette méthode est le futur de la microbiologie. Il y a quatre ou cinq laboratoires dans le monde qui travaillent sur ce sujet, notamment celui de David Bikard à l'institut Pasteur.

*

US Department of Agriculture (USDA) et Environmental Protection Agency (EPA) : M. Mark Petry, Deputy Director, New Technologies and Production Methods Division, USDA; Mme Sally Mccammon, Biotechnology Regulatory Services Animal and Plant Health Inspection Service, USDA; Mme Ann Marie Thro, Senior Advisor, Office of the Chief Scientist, USDA ; et M. Chris Wozniak, Biotechnology Special Assistant, EPA.

M. Mark Petry, Deputy Director, New Technologies and Production Methods Division, USDA. En mars 2011, la Maison Blanche a publié une feuille de route qui décrit comment les agences gouvernementales doivent aborder la réglementation sur ces technologies de modification du génome, notamment dans le domaine de l'agriculture. Il y a cinq points à retenir :

- il faut respecter l'intégrité scientifique ;
- la communication autour de ce sujet doit être orientée vers un large public, tant national qu'international,
- la participation du public doit être partagée par les différentes agences ;
- une analyse coûts-bénéfices est menée pour mettre en place la législation ;

– il faut faire preuve de flexibilité car notre économie dépend de l'innovation ;

– il faut mettre en place un processus d'analyse des risques qui s'appuie sur des faits scientifiques.

Mme Sally McCammon, conseillère scientifique, département de l'agriculture (USDA), service d'inspection sanitaire des animaux et des plantes (APHIS). Nous sommes un des rares pays qui n'ait pas promulgué une loi sur les OGM, ou une loi sur l'ingénierie génétique. Nous avons développé des normes sanitaires s'appuyant sur les précédentes lois. Il y a des risques identifiés et nous devons protéger la population en fonction de ces risques identifiés, nous travaillons avec les pays vers qui nous exportons. Nous avons aussi adopté en 1987 une législation sur les animaux et les plantes modifiées.

Aujourd'hui, les technologies ont évolué et nous devons donc étudier une éventuelle modification de notre législation. Notre législation met l'accent sur les applications, elles s'appuient sur les techniques de génies génétiques. Contrairement à la situation en Europe, la société civile n'a pas demandé à ce que le domaine dans son ensemble soit soumis à des règles. Légiférer sur ces technologies nous paraît néanmoins complexe car celles-ci sont en constante évolution. Ainsi, nous préférons mettre l'accent sur les produits finaux qui nous sont présentés. En observant des produits que nous présentaient les chercheurs, nous nous posons la question de savoir s'ils étaient couverts par la législation, et ce n'est pas systématiquement le cas pour la modification ciblée du génome.

Nous voulons que la réglementation s'adapte aux avancées scientifiques. Nous avons plusieurs options pour réglementer :

– nous pouvons garder les réglementations en vigueur et évaluer les risques pour les ravageurs des plantes et les mauvaises herbes ;

– nous pouvons modifier notre définition du génie génétique, et c'est là une option que nous envisageons ;

– nous pouvons faire des essais sur le terrain. Parfois il faut attendre plusieurs années avant de procéder à l'étape commerciale, mais nous voulons étudier les risques directement liés aux produits, y compris économiques ;

– nous pouvons éliminer complètement les réglementations actuelles, ainsi nous ferions appel aux lois de quarantaine qui existent déjà. Cette option recoupe les précédentes.

Nous avons publié un document où nous détaillons ces options en février 2016. Ce document étudie l'efficacité de notre législation en vigueur. Nous souhaitons uniquement réglementer ce qui représente un risque pour la santé en ce qui concerne les animaux et les plantes. Cependant nous n'avons pas la possibilité de prévoir tout ce qui va se développer dans ce domaine et les risques qui

accompagnerons ces innovations. De plus parfois, il est difficile, voire impossible, de faire la différence entre un produit qui a été génétiquement modifié et un produit qui ne l'a pas été. D'autant qu'aujourd'hui, il est possible d'obtenir le même produit par des techniques traditionnelles et par des techniques d'ingénierie génétique, sauf que l'ingénierie permet de diminuer le temps de mise au point du produit. Ce gain de temps est précieux car nous risquons de faire face dans le monde entier à d'avantage de maladies et de ravageurs, donc nous devons accélérer notre temps de réaction. Ainsi nous étudions la possibilité de ne pas réglementer de tels produits.

M. Chris Wozniak, assistant spécialisé en biotechnologie, Agence de Protection de l'Environnement (EPA). Notre agence met l'accent sur les pesticides, nous étudions la sécurité alimentaire et recherchons les résidus de pesticides. En ce qui concerne la modification ciblée du génome, on nous demande comment réglementer CRISPR, mais nous réglementons les produits et non pas les techniques. Même si nous n'avons pas de politique de réglementation de la modification du génome, je ne pense pas que notre législation s'appuiera sur des paramètres physiques précis tels qu'une modification d'acide aminé. Notre réglementation n'entrera jamais dans ce degré de précision car nous devrions alors tout réglementer. Notre législation s'appuie sur l'intention. Si le produit est fait pour lutter contre les ravageurs, alors il sera considéré comme un pesticide. Si le produit est modifié pour résister aux pesticides alors il peut être réglementé en tant que pesticide. La question est de savoir si on devrait le réglementer. Les deux possibilités sont étudiées, mais nous n'aurons pas de conclusion avant trois ans. Il n'y a pas de code précis qui établit des seuils de toxicité des produits.

Nous sommes dans une année électorale, et des modifications seront sans doute effectuées avec une incidence sur notre travail. Nous pouvons modifier la réglementation mais d'autres options s'offrent à nous. Nous allons étudier les modifications par les technologies doigts de zinc et CRISPR, puis nous procéderons de manière prudente. Les tests de toxicité seront probablement imposés au cas par cas. Si le gène imite un gène qui existe depuis très longtemps, nous avons une certaine confiance dans ce produit. C'est un outil d'évaluation très puissant. Nous avons rencontré une délégation japonaise qui disait à juste titre que, si le gène existe ou est similaire à ce que nous connaissons, alors les tests ne sont pas nécessaires. Il revient à présent à nos juristes et nos décideurs politique de prendre une décision.

Pour l'instant, notre réflexion ne couvre pas la recombinaison de l'ADN. Un débat existe sur la modification de séquence ADN d'une cellule sans ajout de séquence exogène pour déterminer s'il s'agit de recombinaison. Nous n'avons pas reçu de demande de produits modifié.

La substance produite par la plante est considérée comme un pesticide, et donc c'est cela que nous régulons. Nous procédons à une analyse des produits mis sur le marché et nous vérifions les gènes copiés et modifiés. Il faut avoir une autorisation pour planter ces semences, surtout pour le maïs et le coton portant le

gène Bt. Nous avons un accord avec ces semenciers qui commercialisent ces produits et avec les agriculteurs qui doivent signer un contrat sur la technologie. En effet, dans la plupart des cas, il faut avoir un « refuge », c'est-à-dire une parcelle de semences non modifiée qui permet de retarder le développement de résistance des nuisibles. Cette règle comporte des exceptions que je ne vais pas détailler maintenant. Si l'agriculteur contrevient à cet accord, il n'a alors plus le droit d'acheter les semences. Pour avoir de nouveau le droit d'acheter ces semences, l'agriculteur doit satisfaire certains critères, ainsi qu'un programme d'éducation. Les contentieux concernent souvent des agriculteurs qui ont mal compris l'accord, ce ne sont pas des réfractaires à l'accord dans leur grande majorité. Il s'agit de retarder l'apparition de la résistance, que l'on ne peut pas complètement éliminer. Donc nous mettons au point des produits qui ont une durée de vie limitée, qui permet de mieux gérer notre usage des pesticides.

M. Mark Petry. L'USDA administre le label bio, c'est un groupe d'administrateurs public, d'industriels, et de représentants de la société civile. Ce groupe se met d'accord sur ce qui représente un pesticide. Ce groupe a établi que des semences OGM n'étaient pas compatibles avec le label bio. Le groupe n'a pas encore décidé si les semences modifiées par CRISPR-Cas9 peuvent être labellisées bio. Il ne s'agit pas d'une norme gouvernementale. Le gouvernement l'administre, mais le public est très actif dans la définition de ce label. Il ne s'agit pas d'un label de sécurité alimentaire, mais d'un label marketing. Un OGM résistant à un fort stress hydrique ne pourra pas être labellisé bio. Depuis une vingtaine d'années, nous avons sur le marché une plante résistante à un certain parasite qui a été mise au point par des techniques traditionnelles. Récemment, a été mise au point une plante avec les mêmes gènes et les mêmes résultats. Et donc se pose la question de réguler par le processus ou le produit en ce qui concerne le label bio. À chaque fois qu'il y a un changement dans l'application de la loi, nous devons respecter cette obligation d'impliquer le public. Dans le cas de sujet sensible, de nombreuses réunions publiques seront organisées, et des documents à visée informative seront publiés.

Mme Sally McCammon. Dans la plupart des cas, nous organisons des réunions même si nous ne sommes pas tenus de le faire. Mon agence organise ce que nous appelons des réunions des parties prenantes, au moins une fois par an. Les participants peuvent suivre la réunion par internet aussi bien qu'en présence physique.

M. Mark Petry. Dans ces réunions, à chaque fois que nous recevons un commentaire écrit, l'agence est tenue de répondre. Dans la majorité des cas, ces réunions sont tenues à Washington, mais elles sont aussi ouvertes à d'autres États. Les gens qui se rendent à ces réunions sont principalement des citoyens très informés, des universitaires, des industriels. À titre d'exemple, lors de la loi sur les produits labellisés bio, plus de 300 000 commentaires ont été reçus.

M. Chris Wozniak. Nous faisons aussi des séminaires en ligne. Par exemple l'an dernier nous avons fait un séminaire en ligne concernant les tribus amérindiennes. Nous avons reçu beaucoup de questions sur les conséquences des OGM sur les plantes considérées comme médicinales ou sacrées. Ils ont un régime alimentaire particulier, ils consomment essentiellement du poisson, et se demandaient quelle était l'action de l'EPA pour la nourriture des poissons, l'impact de l'alimentation par soja et maïs modifiés. Nous avons aussi un panel de conseillers scientifiques conformément à nos statuts. Donc, dans le cas de questions scientifiques précises, nous les faisons venir pour deux ou trois jours pour qu'ils répondent à toutes ces questions comme pour les ARN-Interférent. Le public a là aussi la possibilité d'envoyer des questions à l'oral ou à l'écrit.

M. Mark Petry. Souvent les questions se concentrent sur deux points clés :

– les producteurs sont de plus en plus demandeurs de ces technologies. Ils prennent de mieux en mieux en compte l'impact du changement climatique et la nécessité d'adapter leur production ;

– les consommateurs sont plus demandeurs d'informations. Nous avons assisté à la croissance de la demande de produits bio, de l'étiquetage, d'informations sur les conditions de production. La confusion des consommateurs provient du manque de compréhension de ce qu'est l'agriculture mais aussi de la difficulté de lire certains étiquetages.

Mme Sally McCammon. Il y a une application de la modification ciblée du génome, le forçage de gènes (*gene drive*), qui permettrait de modifier des insectes qui posent des problèmes sanitaires. Il s'agit aussi de modification ciblée du génome. Donc on ne peut pas dire que ces techniques sont bonnes ou mauvaises, c'est l'utilisation qu'on en fait qui le détermine. Ces applications soulèvent beaucoup de questions auxquelles nous devons répondre.

M. Mark Petry. Le système actuel de recherche en agriculture pose beaucoup de problème car il est très coûteux. Les seuls qui ont la marge de manœuvre suffisante pour innover dans ce secteur sont de très grandes industries qui produisent du soja, du coton ou du maïs. Mais après, elles doivent amortir le coût de la recherche. Il faudrait trouver un moyen pour que le coût de la procédure soit moins élevé. En ce qui concerne les animaux, s'ils sont nourris avec des OGM, cela ne change pas leur statut, mais ils ne pourront pas recevoir le label bio.

Mme Sally McCammon. À ce jour, nous n'avons autorisé qu'un seul animal OGM pour la consommation humaine, une espèce de saumon.

M. Mark Petry. Le secteur de produits alimentaire bio a cru chaque année de 5 à 10 % sur les quinze dernières années. Cependant il ne dépasse toujours pas les 5 % des produits agricoles vendus.

Mme Ann Marie Thro, conseillère, USDA. La croissance du secteur bio coïncide avec l'introduction des transgènes. Il semble que cela a aidé ce secteur, car cela a distingué els produits et permis aux gens de choisir de tels produits.

M. Chris Wozniak. Les grandes chaînes de distribution ont petit à petit commencé à vendre des produits bios et ça a changé le marché, car les prix ont baissé. Un autre marketing s'organise autour de produits « sans pesticide » « non-OGM », mais ces produits n'ont pas le label bio. Ces produits attirent fortement ma curiosité car je ne sais pas comment on peut produire tous ces légumes sans pesticides. Beaucoup de gens pense que « bio » signifie « sans pesticide », mais nous avons des pesticides autorisés pour l'agriculture bio, ainsi qu'un logo différent pour les produits sans pesticide.

Mme Ann Marie Thro. Ce que nous appelons aujourd'hui agriculture traditionnelle sont des méthodes développées en Europe et ensuite aux États-Unis, au XIX^e siècle. Elles s'appuient sur des variations dans les cultures.

L'USDA fait ses propres recherches en agriculture, et nous finançons les recherches d'autres universités publiques, et de ce qui constitue la NIFA (*National Institute for Food and Agriculture*). Les recherches que nous faisons en interne se concentrent sur les agrumes en Floride, car une maladie venue de Chine a fait chuter la production. Aucune variation pouvant remédier à ce problème n'a été trouvée. Donc nous étudions les variations génétiques qui pourraient améliorer la résistance à cette maladie.

Dans les États où les cultures de légume et de fruits sont plus importantes, sont conduites des recherches sur la résistance que développent les insectes aux pesticides. Nous conduisons aussi des recherches sur les risques de ces nouvelles approches de modification du génome. Cependant nos chercheurs nous disent que c'est déjà démodé car, dans certains cas, il n'y a pas de variation génomique existante dans la nature qui permettent de résister aux insectes ou aux maladies. Nous avons mis en place une base de données pour que les chercheurs puissent se trouver et collaborer, afin de partager leurs savoirs sur les variations génomiques naturelles existantes.

M. Mark Petry. Pour déterminer ce qui est considéré comme OGM, nous fonctionnons au cas par cas. C'est donc difficile de dire quel serait le statut d'un organisme pour lequel on aurait trouvé une variation génomique dans la nature qu'on lui aurait transféré. Nous évaluons les produits en fonction du risque qu'ils représentent. Nous sommes en train de réviser nos systèmes d'évaluation à l'aune des nouvelles découvertes. Notre but est de faire en sorte que tout produit nouveau soit évalué par une agence gouvernementale.

Mme Sally McCammon. Nous acceptons assez facilement des produits qui possèdent une résistance à un champignon qui produit des toxines dangereuses pour l'alimentation, comme avec les plantes Bt. Nous avons vu les avantages de ces produits, qu'il s'agisse de produits génétiquement modifiés ou non. Notre

système donne plusieurs choix de produits en empêchant des mauvais produits de se vendre sur le marché. Un produit pourrait par contre très bien être issu de l'agriculture biologique et avoir été infecté par une telle toxine, car la sécurité alimentaire relève d'un domaine différent de la labélisation bio.

*

Federal Department of Agriculture (FDA) :

Center for Veterinary Medicine : Mme Larisa Rudenko, directrice, Animal Biotechnologies Group ; Mme Tracey Forfa, Deputy Director ; M. Harlan Howard, Master Reviewer, Animal Biotechnology Group ; Mme Malini Wileman, Regulatory Reviewer, Animal Biotechnology Group ; M. Eric Schulze, Regulatory Reviewer, Animal Biotechnology Group ; Mme Adrienne Roa, Project Manager, Animal Biotechnology Group ;

FDA's Commissioner's Office : Mme Ritu Nalubola, conseillère (Senior Policy Advisor) ; M. Matthew Scherer, International Policy Analyst ;

FDA's Center for Food Safety and Nutrition : M. Jason Dietz, Policy Analyst, Office of Food Additive Safety ; et M. Robert Merker, Supervisor, Division of Biotechnology and GRAS Notice Review, Office of Food Additive Safety.

Mme Larisa Rudenko, directrice, FDA. Nous allons aborder le système réglementaire actuel concernant les produits issus des nouvelles biotechnologies, par rapport aux produits issus des méthodes de croisements conventionnelles. En ce moment, une initiative est menée par le Dr Nalubola, au nom de notre agence gouvernementale, qui vise à mettre à jour le cadre réglementaire de 1986. L'idée est d'élaborer un document stratégique, une feuille de route qui aidera à préparer l'avenir. Mais nous n'avons pas encore établi de politique officielle sur ces technologies.

Nous n'avons pas d'« OGM », mais des produits issus de l'ingénierie biologique. Le centre pour la médecine vétérinaire est chargé de la réglementation s'appliquant aux animaux issus du génie génétique. La raison pour laquelle nous réglementons ces animaux est qu'une modification intentionnelle du génome d'un animal vise à modifier la structure d'un animal et cela correspond à la définition d'un médicament animal. Pour nous, les animaux issus du génie génétique ne sont pas des médicaments en tant que tel, mais font l'objet de la même réglementation. La loi nous demande de contrôler la sécurité des produits issus de ces animaux. En outre nous avons l'obligation de respecter les dispositions de la loi NEPA (*National Environmental Policy Act*) de protection environnementale.

Nous devons évaluer l'impact de l'autorisation d'un tel animal et l'incidence sur l'environnement. Mais il n'y a pas de loi s'appliquant spécifiquement aux animaux génétiquement modifiés. Nous avons des lignes directrices, qui guident l'agence et précisent notre autorité réglementaire. Elles

nous permettent aussi donner des recommandations aux agriculteurs, notamment sur la collecte des données, ce qui aide l'agence à prendre des décisions. En 2009, nous avons publié la dernière version du document disponible sur notre site internet sur lequel sont également présentes ces recommandations. Ce document doit être actualisé dans l'année à venir en raison des dernières évolutions.

Les technologies ont beaucoup changé, ainsi que nos attentes par rapport au secteur. Les réglementations actuelles sont néanmoins suffisantes pour prendre en compte les technologies émergentes. Toutefois, je rappelle que ce n'est pas le procédé que nous réglementons mais les produits issus de ces technologies. Nous examinons tout animal dont la structure est modifiée.

Il y a quatre centres d'évaluation : un centre pour les biotechnologies, un pour les médicaments et la recherche, un pour les appareils, la santé et la radiologie, et un pour la nutrition et la sécurité alimentaire.

Nous venons de délivrer trois autorisations concernant des animaux issus de l'ingénierie génétique. La première était pour l'entreprise GTC qui a mis au point une chèvre qui produit l'ATryn, un médicament anticoagulant. Nous avons étudié l'autorisation de la chèvre, puis l'autorisation du médicament. La seconde concernait un poulet qui produit un médicament à usage humain. L'autorisation la plus remarquée a été celle du saumon, qui était le premier animal génétiquement modifié autorisé pour la consommation humaine. C'était le 19 novembre 2015, et six mois plus tard le Canada a suivi. Aucun produit issu d'un animal génétiquement modifié ne peut être autorisé si l'animal n'a pas été autorisé.

Nous n'avons pas encore pris de décision quant aux modifications génétiques indétectables, mais il semble que la loi ne changera pas.

Mme Ritu Nalubola, conseillère, FDA. Le document réglementaire cadre pour les biotechnologies a été publié en 1986 et mis à jour en 1992. Il explique l'action et la coordination des trois agences réglementaires : l'APHIS (*Animal and Plant Health Inspection Service*) de l'USDA, la FDA et l'EPA. Les principes énoncés dans ces documents continuent de guider la pratique réglementaire dans ce domaine. Cependant la Maison blanche souhaite réexaminer ce document à l'aune des nouvelles biotechnologies. Un document a été publié par le bureau de la présidence en juillet 2015. Il s'agit d'une mise à jour, mais aussi de l'élaboration d'une stratégie. Des organismes extérieurs, notamment l'Académie des sciences, doivent réaliser une étude, afin d'évaluer les applications qui seront présentés sur les cinq à dix prochaines années. Toutes ces informations sont publiées sur le site internet de la Maison blanche. Fin 2016 est prévue une mise à jour préliminaire du cadre règlementaire et du cadre stratégique.

Trois réunions ont déjà été organisées pour recevoir les commentaires de la part du public et en savoir plus sur les études de cas et les données que nous devons prendre en compte pour la mise à jour préliminaire de ce document. En

fin de compte, ce seront les décideurs politiques qui établiront les règles que suivront nos agences.

En cas de doute pour savoir à quelle agence il incombe d'évaluer un sujet, les trois agences se réunissent afin de trancher, l'une étant déclarée compétente à titre principal. Dans le cas des insectes il est généralement admis qu'il s'agit d'animaux, c'est donc la FDA qui régule. C'est ainsi que nous avons eu la responsabilité d'évaluer le moustique Oxitec.

Mme Larisa Rudenko. En ce qui concerne les problèmes de résistance aux pesticides, c'est l'APHIS de l'USDA qui est en charge. Mais il s'agit d'une course entre le pathogène et les chercheurs, car l'apparition de la résistance n'est toujours qu'une question de temps.

En ce qui concerne le forçage de gènes, nous voyons que c'est plus rapide que les croisements traditionnels. Notre but est d'évaluer les risques. Les risques ne sont pas différents d'autres techniques, ce sont les circonstances qui diffèrent. À ce propos nous attendons les résultats de l'analyse de notre Académie des sciences.

*

M. Bill Foster, député (*Representative*), Congrès des États-Unis [vidéoconférence du 21 septembre 2016]

M. Bill Foster, député, Congrès des États-Unis. Je pense que la plus simple des applications des technologies d'édition de génome sera celle pour l'agriculture utilisée en biocarburants. La résistance sera faible aux États-Unis, peut-être un peu du côté des milieux économiques. Les résistances sont plus grandes du côté de l'agriculture destinées à la consommation humaine, ce sera accepté tant que l'étiquetage des produits sera clair. Les bénéfiques seront tels qu'ils seront acceptés par la majorité des Américains.

S'agissant des applications de ces techniques aux thérapies humaines, la modification des cellules somatiques sera assez rapidement acceptée tant que l'on suit les normes de sécurité. Elle sera traitée comme beaucoup d'autres thérapies. Nous avons tous les quatre hâte de l'application permettant de traiter la calvitie...

Si cela est fait précautionneusement, il y a peu de chances que ces modifications génétiques soient transmises aux générations suivantes. Mais nous ne pouvons pas le garantir totalement. C'est délicat et il faut donc réfléchir à la réduction du risque, qui continue d'exister, d'une transmission de la mutation génétique aux générations suivantes.

Quand on aborde la question de la modification volontaire du génome humain transmissible aux générations suivantes, les choses deviennent délicates. Des résistances apparaîtront aux États-Unis, liées au débat sur l'avortement et la fécondation *in vitro* (FIV). La possibilité de détruire des embryons fertilisés

alimentera le débat. Autorisera-t-on la modification du génome d'enfant pour soigner leurs défauts, ou encore pour augmenter leur performance ? Le problème réside dans la zone grise entre ces deux extrêmes. C'est ici qu'auront lieu les plus importantes discussions. Si on réussit à éliminer ce que tout le monde considérera comme des défauts à soigner, on augmentera la vie d'un grand nombre de personnes, ce qui posera la question du financement des régimes de retraite. Si seuls les humains « modifiés » auront un âge de départ à la retraite plus tardif, se posera la question de l'égalité. Ces problèmes sont encore plus difficiles si l'on choisit d'améliorer l'humain et non seulement de le soigner. Ces problèmes ont alimenté nos récits de science-fiction pendant des années, mais la question se présentera à nous dans dix ans, si ce n'est pas avant.

J'estime que nous devrions adopter internationalement deux principes.

Le premier est la transparence absolue. Quand une modification d'un être humain est projetée, elle devrait être publiée un mois avant l'intervention.

J'aimerais qu'une autorité soit mise en place à l'échelle internationale pour autoriser ces modifications, mais ce serait probablement très difficile à mettre en place. Nous devrions cependant arriver à un accord international sur la transparence, qui sera ensuite géré nationalement. Il serait en revanche très dur de mettre en place un organisme international qui aurait la compétence de prendre de telles décisions. Si on commence sur la transparence, ensuite on pourra discuter de l'idée d'une autorité qui aurait le pouvoir de dire non. Et en partant de là pourra se construire un cadre de négociations.

Les pays les plus réticents à conclure un accord international seront les pays asiatiques et la Russie. Donc nous devons partir d'un accord moins ambitieux que celui que nous aimerions atteindre. J'aimerais avoir tort, mais c'est ce que je pense. Un premier texte pourrait être esquissé au début de l'année 2017.

Un rapport de l'académie américaine des sciences est attendu pour la fin de l'année 2016. Il est important de partir du plus grand nombre de pays, pour ensuite se mettre d'accord sur le plus petit dénominateur commun.

Le deuxième principe vise à maintenir une égalité d'accès à ces technologies d'édition de génome. Une entreprise qui traitera un milliardaire devrait contribuer financièrement pour l'accès de cette technique à au moins quatre familles qui n'en ont pas les moyens. Aux États-Unis, cela deviendra très rapidement une industrie milliardaire qui aura des lobbyistes très puissants pour s'adresser aux politiques.

Il faut aussi se poser la question des applications militaires. Aux États-Unis, la question concerne plus les virus génétiquement modifiés que les humains génétiquement modifiés. Le principe de transparence aura plus de mal à s'appliquer dans ce domaine, mais il sera absolument nécessaire, il limitera les applications militaires. Les applications militaires sur l'humain représentent un risque très effrayant sur le long terme.

3. San Diego (3 et 4 juin 2016)

Cibus : M. Peter Beetham, Président et CEO ; M. Greg Gocal, directeur scientifique ; et M. Sean O'Connor, Senior Vice President

M. Peter Beetham, président et CEO de CIBUS. CIBUS est une entreprise créée en 2001 ayant pour objet de travailler sur la biologie moléculaire des plantes par la modification du génome, dans le but de développer l'agriculture. Désormais, près de 300 employés sont répartis sur les trois sites. Nous faisons partie d'une unité indépendante qui s'occupe de la fermentation. La société est privée, financée par des investissements et des partenaires. Je travaille directement avec le groupe de travail européen sur les nouvelles technologies, où siègent des représentants du Haut Conseil des biotechnologies (HCB), dont M. Jean-Christophe Gouache. Mon doctorat portait sur les maladies des cultures de bananes.

En ce qui concerne la controverse sur les « OGM caché », je pense que le problème se pose réellement avec cette nouvelle technique, bien que celle-ci ne puisse être considérée comme telle. En comparant aux autres techniques, les nouvelles technologies permettent de cibler le gène que nous souhaitons modifier, ainsi, les deux techniques, nouvelles technologies et le ciblage, devraient être associées. Cela permet de retrouver la diversité génétique perdue lors de leur développement et de leur mutation, en cultivant les plantes et les sélectionnant par les semences intéressantes. Notre défi est d'étudier les mutations qui vont du phénotype au génotype. Ces techniques requièrent une combinaison entre la génomique, la modification des gènes et la culture des cellules. La génomique est ce qui résulte de la diversité présente dans l'espace naturel. Par conséquent, la transgénique peut favoriser la diversité et le passage d'une cellule à l'autre.

Si nous prenons l'exemple des chiens, ces derniers avaient une diversité génétique très réduite, désormais cette dernière est devenue très vaste. En ce qui concerne la métagenèse chimique, nous avons différents produits de nos cultures et de son utilisation à venir. Les plantes ont une génétique très variée, il faut savoir que, pour chacune, il peut y avoir plusieurs espèces, et que leur mutation a été engendrée par les agriculteurs qui les utilisaient.

Les plantes ont été domestiquées au fur et à mesure de leur utilisation, depuis au moins 2 500 ans, et ont par conséquent élaboré un système de mutation spontané. Si nous prenons l'exemple de l'*Arabidopsis thaliana*, cette plante a muté 150 fois sur 30 générations. En effet, des changements génétiques se sont opérés à chaque génération, la mutation a résulté de nombreux caractères différences, comme ce fut le cas pour l'orange sans pépin, les pamplemousses, ou encore l'augmentation de la production du blé nain, qui participent à la révolution verte.

Quand vous utilisez la mutagenèse chimique ou par radiation, d'autres gènes qui ne vous intéressent pas sont présents en plus du gène ciblé, ainsi environ 100 à 200 mutations aléatoires non souhaitées se font. Grâce au développement du ciblage, la modification du seul gène souhaité est désormais possible. La

manipulation est dès lors plus précise, permettant ainsi plusieurs mutations souhaitées, correspondant aux évolutions naturelles constatées sur plusieurs générations.

Nous avons développé et breveté une technologie de mutagenèse ciblée de type « *Oligonucleotide Directed Mutagenesis* » (ODM), que nous avons dénommée « RTDS » (*Rapid Trait Development System*). Si la molécule *Gene Repair Oligonucleotide* (GRON) n'est pas présente, la modification ciblée ne pourra avoir lieu. Donc nous développons la possibilité d'introduire des mutations de manière ciblée. Dans notre étude, la plante de contrôle ne bénéficie pas du même traitement que la plante modifiée, cependant l'herbicide a été appliqué à toutes les plantes. Nous disposons d'une technique moléculaire pour constater l'évolution des différentes étapes. Il est important de dire que ce processus pourrait se faire naturellement si nous avons suffisamment de temps, ce processus pourrait se faire naturellement. Notre objectif est de valider ce processus pour pouvoir le mettre en place pour d'autres plantes.

Les gènes qui nous intéressent sont les EPSP, permettant d'étudier la tolérance au glyphosate. Nous avons identifié d'autres types de mutations, nous travaillons sur la capacité de résistance aux herbicides et aux maladies, dans le but d'analyser leur tolérance. Nous cherchons aussi à augmenter la production d'huile. Les caractéristiques utilisées pour l'agriculture sont un de nos intérêts. Notre objectif principal est de faire réduire l'utilisation des herbicides et des pesticides, car les agriculteurs dépensent énormément d'argent pour leur récolte en produits chimiques. L'utilisation d'une plante résistante permettrait de réduire l'utilisation des produits chimiques. En Europe, l'affaire Clearfield, une des marques déposées de BASF, a remis en cause l'application d'un grand nombre d'herbicide sur les récoltes. Dans l'agriculture conventionnelle, de nombreux herbicides sont utilisés ; en leur proposant des plantes résistantes, les agriculteurs n'utiliseront plus qu'un seul herbicide.

D'ailleurs, le gouvernement canadien et l'industrie du lin canadien nous ont demandé d'étudier ce procédé en 2009. Mais la plante acceptée au Canada n'a pas été acceptée en Europe, car considérée comme OGM. Pourtant, quand nous modifions le génome, nous prenons en considération les problèmes rencontrés par les professionnels.

En ce qui concerne la traçabilité des mutations, nous pouvons identifier nos productions, notamment par les mutations ponctuelles que nous avons faites, mais aussi par l'évolution du génome. Avec le génome complet, nous pouvons dire si nous avons fait la modification ou non. En revanche, nous n'avons pas déposé un brevet sur tout le génome, seulement sur la mutation.

Pour vendre aux États-Unis ou au Canada, le processus d'autorisation est obligatoire pour tous les produits. Au Canada, c'est l'Agence CFIA (*Canadian Food Inspection Agency*, CFIA) qui effectue les contrôles. Pour l'instant, le colza que nous avons produit est déjà utilisé aux États-Unis, après deux ans d'attente,

puis nous devons encore attendre deux ans pour l'autorisation. Ces autorisations sont valables pour tous types de plantes. Les trois agences américaines, très spécifique, permettent l'autorisation de la mise sur le marché, bien que nous n'ayons pas besoin des trois autorisations. L'Union européenne, quant à elle, a refusé ce produit car considéré comme transgénique et donc OGM. En revanche, la technique que nous présentons aujourd'hui, en 2016, est encore nouvelle et n'a pas été testée.

Depuis 2007, nous avons travaillé sur le « SU canola », une canola résistante aux herbicides, ce produit a été autorisé aux États-Unis, nous espérons qu'il le sera au Canada en 2017, et dans les autres pays en 2018. Six pays européens l'ont considéré comme non mutagène (donc non soumis aux règles relatives aux OGM). Nos trois programmes de développement sont les suivants : la mutation traditionnelle chimique, la mutation des graines et la mutation par ciblage. Nous avons indiqué aux institutions européennes que les produits obtenus avec ces trois méthodes sont en réalité les mêmes et nous cherchons désormais à développer une plateforme d'activités de six différents produits, incluant la résistance et la tolérance au stress, l'amélioration des rendements, une meilleure qualité des huiles et amidons, et une amélioration à la résistance sur toutes sortes de maladies, puis nous étudions la résistance de la maladie des pommes de terre.

Actuellement dix-huit fongicides différents sont utilisés pour éradiquer les maladies. Nos objectifs sont les suivants : permettre aux plantes une résistance à la sécheresse, puis transformer les autres huiles, lin, colza, pour leur donner les mêmes résistances que l'huile d'olive. Notre technique RTDS est applicable pour tout type de plante, en effet, les mutations ponctuelles pourraient très bien se mettre en place. De plus, nous avons besoin de mutation des cellules pour les comprendre et les introduire dans les gènes ciblés, et démontrer que des conséquences positives sont envisageables. Ainsi, nous envisageons des développements sur d'autres plateformes. Pour le lin, nous avons utilisé CRISPR-Cas9 sans le guide.

Trois types de brevet existent : la séquence de nucléotide ; l'oligonucléotide, ensuite la méthode qui permet de travailler *in vitro* et faire la mutation ; et enfin la description précise de la plante avec la séquence du gène. Nous pensons que le certificat obtention végétal (COV) fonctionnerait en Europe et avons déjà demandé cet enregistrement.

*

M. Samir Elamrani, avocat, partenaire spécialisé en propriété intellectuelle, Wilson Sonsini Goodrich & Rosati.

M. Samir Elamrani, avocat, partenaire spécialisé en propriété intellectuelle, Wilson Sonsini Goodrich & Rosati. Le cabinet a été créé en 1961 au cœur de la Silicon Valley, qui a formé toutes les compagnies technologiques, et que nous représentons majoritairement. Nous sommes 750 avocats, avec la

direction générale à Palo Alto. Notre but est de développer les entreprises et leur développement. Nous sommes un cabinet juridique qui accompagne dans leur développement les jeunes pousses (*start-up*) dont les activités sont les suivantes : deux tiers dans la technologie et la communication et un tiers dans les sciences de la vie, ce qui représente entre 500 et 600 entreprises. Ces-dernières sont en général acquises par des entreprises plus importantes, donc notre but est de les accompagner dans leur développement. Nos clients peuvent être par exemple Google ou des entreprises dans les sciences de la vie comme Caribou – entreprise de Jennifer Doudna –, Juno Therapeutics ou Cibus. En ce qui me concerne, je m’occupe de la propriété intellectuelle, cette activité se subdivise en conseil permettant de développer le portefeuille des brevets, ce que je fais, et intervention en cas de litige. Nous faisons tout, car plus nos entreprises grossissent, plus les problèmes évoluent.

Sur la différence entre l’Europe et les États-Unis concernant les problèmes en lien avec les nouvelles technologies, les procédures et les règles dans le domaine des brevets aux États-Unis se rapprochent du système européen. En effet, la Cour suprême a mentionné, dans les années 1970, que tout ce qui se situait sous le soleil était brevetable lorsqu’elle était modifiée par l’Homme. Cela a encouragé le développement des industries en lien avec les biotechnologies. Les systèmes sont plus contraignants aujourd’hui, alors qu’avant nous pouvions breveter plus facilement. Par exemple, le cas Myriad Genetics demande que beaucoup de modifications soient effectuées et pas seulement ce que nous trouvons dans la nature.

Dans le cas de CRSIPR-Cas9, un litige oppose actuellement le *Broad Institute* et l’Université de Berkeley. Le système américain était différent du système européen jusqu’en 2013. En effet, auparavant, la première personne qui trouvait une idée et qui la déposait devenait le propriétaire de l’invention. Ainsi, une procédure que l’on nomme « interférence » a été mise en place, où les juges de l’USPTO (*United States Patent and Trademark Office*) décident de l’inventeur originel. Désormais, ce sont les premiers à déposer qui sont les inventeurs. Dans le cas de CRISPR-Cas9, le dépôt s’est fait avant la modification législative. La procédure se déroule en deux phases : une phase de motion pour décider la revendication sur laquelle la bataille va se faire (qu’est-ce qu’on a inventé ? est-ce que c’est brevetable ?), puis la motion de la revendication (qui a conçu ?). Nous sommes actuellement au cours de cette phase pour déterminer si cette procédure est recevable, une audition se tiendra en novembre 2016 par les juges. Ce matin, George Church a écrit un article sur la synthèse du génome, pour recréer un génome humain par biologie de synthèse. Nous avons vu ce matin la société Twist Biosciences, basée à San Francisco, un de nos clients dont la PDG est la Française Émilie Leproust.

Pour revenir aux auditions des juges en novembre 2016, ce sont les avocats des deux parties, UC Berkeley et *Broad Institute*, qui présentent les motions. Il s’agit de déterminer si l’interférence continue avec la phase d’antériorité ou ne fonctionne pas, la personne qui est à l’origine de cette

découverte ne pouvant être déterminée. Chaque partie dépose des rapports d'experts, aux bureaux de l'USPTO dans ce que nous appelons un litige confiné. La partie adverse peut faire une déposition de l'expert, où ce dernier peut être questionné. Si l'interférence continue après novembre 2016, nous ouvrirons les enveloppes pour voir la date de conception indiquée.

Les incidences sur les entreprises qui utilisent déjà CRISPR-Cas9 à propos de ce litige sur le brevet ne sont pas problématiques. En effet, beaucoup d'entreprises utilisent déjà CRISPR-Cas9, mais quand l'interférence sera résolue, cela pourrait être plus compliqué. Dans ce litige, 99 % des avocats pensent que l'UC Berkeley gagnera ce procès, mais le *Broad Institute*, le bénéficiaire des brevets actuellement, mène une opération de relation publique en expliquant qu'il ferait des licences très libres pour la recherche. Ce sera aussi le cas pour UC Berkeley.

En ce qui concerne l'aspect thérapeutique, le premier essai thérapeutique sur l'Homme a eu lieu au début de 2016. Cela serait inconcevable pour les industries de ne pas pouvoir poursuivre avec cette méthode. Les investisseurs croient que des licences dans le domaine thérapeutique seront mises à disposition. Il n'y aura pas de blocage, tout le monde pense que cette affaire sera résolue par le biais de compromis. De plus, un prix Nobel sera probablement attribué pour ces technologies, donc cela permettra de résoudre amicalement ce litige.

À Berkeley les droits sont partagés entre l'université et Emmanuelle Charpentier. Une autre possibilité est envisageable, le problème de CRISPR-Cas9 est que nous pouvons cibler que 11 % du génome, le ciblage est une spécificité de CRISPR-Cas9, alors que la technique des TALEN pourrait fonctionner mieux. Les limitations de la technique de CRISPR-Cas9 sont évidentes. CRISPR-Cas9 présente trois phases différentes entre la technologie et l'application pouvant permettre deux brevets différents. Rodolphe Barrangou parle plus clairement de la technologie et des conflits. En effet, des phases existent en fonction des cellules sur lesquelles nous travaillons, les procaryotes. C'est très compliqué car plusieurs phases sont présentes, celles de la conception et de l'ARN. Cette interférence se fera sur une revendication modèle sur laquelle une bataille sera lancée, et qui sera assez large mais ne pourra couvrir les anciennes technologies (TALEN...).

Le certificat d'obtention végétale (COV) n'existe pas aux États-Unis, bien que deux systèmes de brevet pour les plantes prévalent. Le premier permet un brevet normal sur les OGM, c'est le plus courant et le plus large, le second est un brevet spécifique sur les plantes avec des restrictions spécifiques. Avoir les deux est extrêmement important.

En ce qui concerne les cellules CAR-T, ce sont des récepteurs de cellules qui permettent de tuer les cellules cancéreuses, comme les cellules NK. La société Innate Pharma SA, basée à Marseille, travaille en ce domaine.

Sur le CRISPR-Cas9 et la modification ciblée du génome (*genome editing*), ce sont des avancées incroyables. Désormais nous sommes dans un autre monde comparé aux cinq dernières années. Nous pouvons faire des choses extraordinaires et changer nos vies, la santé de l'être humain. Si vous pouvez faire muter certains gènes pour lutter contre le cancer ou contre d'autres bactéries grâce à CRISPR-Cas9, cela changera votre vie. Les personnes ont eu l'électricité, l'accès à l'eau, l'assainissement puis les nouvelles technologies, cela fait partie de l'avancée de la connaissance de l'Homme. C'est une révolution. CRISPR-Cas9 et d'autres technologies permettront de guérir des maladies ou de prémunir de virus comme Ébola ou Zika.

Pouvons-nous dire qu'il s'agit d'une « autopublicité » des inventeurs de CRISPR-Cas9 ? Quand les personnes sont transplantées, il faut faire une suppression immunologique, et les organes sont généralement rejetés, donc une thérapie basée sur l'immunologie qui permettrait de garder sa fonction serait une avancée très importante. Toutes ces recherches vont évoluer, CRISPR, CAR-T ou la biologie de synthèse, donc la question que devront se poser les pays est la suivante : veulent-ils faire partie de cette avancée ? Et si oui avec quels garde-fous ? Il ne faut pas avoir peur de la recherche en elle-même. La thérapie immunologique contre le rejet serait une grande révolution. L'aboutissement de l'avancée des autres technologies (nanotechnologies...) est inéluctable.

Nous avons fait la plus grande entrée en bourse pour une entreprise sur les biotechnologies, pour un appel de fonds. Les aspects classiques ou les thérapies conventionnelles ont un effet d'entraînement et attirent beaucoup d'argent, comme les diagnostics, la combinaison de molécules. À San Francisco ou Boston, des infrastructures ont été créées pour répondre à cet engouement. Les techniques précédant CRISPR-Cas9 ne sont pas dépassées. Ce matin, un article paraissait sur la synthèse d'un grand nombre de gènes. Pour nous, le principal problème sera financier, notamment celui de l'investissement, un capital nécessaire pour les sociétés, puis le problème du remboursement pour le système de santé.

Concernant l'agriculture, CRISPR-Cas9 permettrait de produire des aliments non OGM, ce qui deviendrait un commerce crucial. L'Europe n'invoquerait plus les OGM, car CRISPR-Cas9 est une alternative non OGM. Au Brésil, 95 % de l'agriculture est OGM. Un impact de CRISPR-Cas9 sur les plantes et l'agriculture est évident, mais surtout l'environnement des plantes, comme les moustiques par exemple, et un impact en aval avec des moyens de produire de l'énergie. CRISPR-Cas9 est une évolution qui conduit à une révolution.

M. Pradeep Khosla, président d'université (*Chancellor*), université de Californie San Diego (UCSD).

M. Pradeep Khosla, président d'université (*Chancellor*), université de Californie San Diego (UCSD). L'UCSD n'a que 56 ans et nous avons des subventions à hauteur de 1,1 milliards de dollars pour la recherche, nous plaçant au cinquième rang du pays. Nous effectuons des recherches fondamentale et industrielle. Je mets en place actuellement un programme de 100 millions de dollars, qui permettra d'éradiquer la malaria en Afrique et en Inde, de développer des nouvelles technologies pour la tuberculose et enfin développer des nouvelles générations de plantes. Avec Ethan Bier qui travaille sur le guidage génétique (*gene drive*), nous sommes le numéro un dans le monde sur ce type de développement. De plus, nous avons un autre projet de 200 millions de dollars pour travailler sur les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, autisme). Nous voulons travailler avec les universités et les gouvernements français, car il s'agit d'un problème national plutôt qu'universitaire.

Sur les structures permettant de participer à ces partenariats, on peut mentionner l'IRD, avec la malaria, et l'INRA, notamment avec l'*active gene editing*, pour la résistance sans médicament.

Le travail sur les maladies neurodégénératives est une priorité en France. À l'UCSD, nous sommes innovants car nous pensons qu'il faut d'abord travailler sur la bioéthique plutôt que la technique, d'où la création de l'Institut des pratiques éthiques (*Institute of Practical Ethics*). Nous allons embaucher huit scientifiques qui travailleront sur la bioéthique en lien avec les OGM. Si nous prenons l'exemple de la malaria en Inde, cette recherche, qui se fait actuellement par le biais d'instituts privés, doit être menée avec l'appui de l'État, car des aspects politiques entrent en jeu. Nous devons développer l'implication au niveau des pays.

*

M. Ethan Bier, professeur en biologie cellulaire et du développement ; et M. Valentino Gantz, post-doctorant, université de Californie San Diego (UCSD).

M. Ethan Bier, professeur en biologie cellulaire et du développement, UCSD. Un élément génétique a été coupé par CRISPR-Cas9, l'enzyme Cas9 permet de couper à un endroit désiré. L'idée que Valentino Gantz a eue est la suivante, mettre ces deux éléments ensemble pour couper l'ADN. Cet élément permet aux deux chromosomes de se copier, avec le guidage génétique (*gene drive*), se différenciant des lois de l'hérédité de Mendel, où la modification souhaitée ne se fait qu'à 50 %. Ainsi nous pouvons prendre l'élément et le mettre avec un autre ADN, capable de bloquer la progression de la malaria, dans une chaîne unique d'anticorps, où les parasites sont attachés. Notre collègue, Anthony James, de l'université de Californie, Irvine, a désigné un élément génétique qui

produit deux anticorps, en assemblant les anticorps qui bloquent la malaria. Quand Valentino a eu son idée, nous envisagions de les faire rencontrer, lui et Anthony James, pour prendre le concept pour mieux combattre la malaria, et les introduire dans les moustiques. Cette technique prendra dix générations de moustiques (un à deux ans) pour éradiquer de 1 % jusqu'à 100 % des moustiques porteurs du virus.

Ainsi deux idées émergent, l'idée de tuer le moustique, méthode avec des pesticides, qui ne semble pas correcte car ce n'est pas stable, on doit renouveler le traitement, et cela coûte plus cher. De plus, tuer tous les moustiques aurait un impact négatif sur l'environnement. Pour nous, la méthode développée par Anthony James serait plus bénéfique. En effet, les moustiques restent vivants mais ne sont plus porteurs de la maladie, car le virus inocule la malaria. Pour chaque espèce, nous développons un élément génétique. En général ce sont les femelles qui sont porteuses du virus, donc, pour éviter l'invasion, nous préférons modifier le moustique plutôt que le supprimer. Ainsi les moustiques porteurs du virus pourront transmettre les anticorps. Cette méthode se différencie par l'endroit d'insertion de CRISPR-Cas, car la séquence d'ADN est différente d'une espèce à l'autre. La preuve de concept a été faite en changeant la couleur des yeux des moustiques. Nous considérons que l'application doit maintenant passer par l'expérimentation au champ (un an), puis obtenir les autorisations réglementaires (d'ici cinq ans).

M. Valentino Gantz, post-doctorant, UCSD. Nous avons l'autorisation de le faire en laboratoire mais pas encore sur le terrain.

M. Ethan Bier. Les anticorps ne peuvent pas changer et ne font pas partie du génome. Nous dénombrons deux types d'anticorps. L'un connu est détenu par la société Oxitec, dont l'élément génétique ne peut se disperser, et met en place un processus de stérilisation des moustiques. Le problème avec cette méthode est que les femelles ne sont plus productives, donc le nombre de moustiques baisse. À la différence des radiations, ils ajoutent des éléments génétiques qui permettent d'obtenir le même résultat. Ils l'utilisent au Brésil puis souhaitent l'utiliser pour des essais en Floride. La FDA a accepté, mais les habitants de Floride ne veulent pas que ces essais se fassent chez eux, car ils ne connaissant l'impact que cela pourrait avoir.

Le risque de contamination n'est pas très présent car les moustiques présentent des variances au sein même d'une espèce, donc imaginez entre les espèces, la génétique est encore plus différente, par conséquent dans un contact avec les plantes la contamination ne peut se faire. La transmission peut se faire par accouplement des moustiques, mais il est impossible de transmettre cette génétique. Quand la méthode ne fonctionne pas, cela représente 1 %, qui peut ainsi rendre le processus résistant, or cela fonctionne à 99 %, et pour éradiquer la malaria il faut seulement 90 %. En revanche, en cas d'échec, il sera possible de faire des mutations qui rendent résistant des gènes. À terme ce n'est pas grave, car ils ne peuvent pas se disperser, le 1 % seul ne produit aucun effet, ce sont les actifs qui peuvent contaminer les autres.

Les gens ont peur, ce qui ralentit la mise en place du processus. Mais quand nous réfléchissons aux conséquences que cela pourrait avoir, le pire serait en réalité de tuer les moustiques, donc cela n'impactera pas l'environnement, et le fait de tuer les moustiques est peu probable, bien que cela puisse arriver. Le danger est exagéré. Nous pouvons utiliser cette technologie sur d'autres mammifères, ce qui peut être problématique pour l'environnement, car la technique peut aussi être applicable sur les mammifères, mais cela prendra aussi dix générations. En revanche, nous ne l'avons pas encore fait avec CRISPR-Cas9.

M. Valentino Gantz. C'est une méthode précise et très contraignante.

M. Ethan Bier. À une question sur les effets hors cible : les mutations vont être introduites dans le génome, si le taux de mutation est important et que nous le détectons, le moustique pourrait être détruit, mais ce n'est pas un problème. De plus, les enzymes coupent à l'endroit demandé et ciblée par ladite enzyme, ne pouvant s'étendre aux autres gènes. Désormais de nouvelles versions de Cas9 apparaissent, permettant de couper à deux endroits. L'idée que la mutation se fit davantage pour les moustiques est en réalité un processus déjà présent dans la nature (soleil...), par le phénomène des modifications monogéniques qui détruisent le gène. Donc Cas9 n'influencerait pas davantage les mutations naturelles et permettrait de cibler et de faire disparaître la mutagenèse.

Sur ce sujet, l'acceptation du public est une bonne question. En effet, si nous avons un risque génétique déclaré, et que nous pouvons guérir le cancer de cette manière, les individus seraient réceptifs à cette méthode. Par ailleurs, les États-Unis et l'Europe dictent aux autres pays en développement la conduite à adopter. Oui, le risque est présent, mais si nous ne faisons rien, près de 650 000 personnes meurent de la malaria chaque année. Selon moi, le fait de ne pas désirer de faire cela doit nécessiter une bonne raison. Aux Comores, quelques cas de malaria sont connus, tout comme Mayotte et quatre autres îles, et ce serait des terrains parfaits pour faire des essais. Je ne comprends pas pourquoi en France les gens sont contre les OGM.

M. Valentino Gantz. Une chose que je voudrais dire, si vous utilisez les pesticides, aucune distinction n'est faite, et pourtant cela extermine un grand nombre de moustiques, alors qu'avec notre méthode nous ciblons l'espèce souhaitée.

M. Ethan Bier. Si nous comparons aux attaques de l'Homme sur la Terre qui ne sont pas contrôlée à notre méthode, celle-ci est plus mesurable, même si le risque n'est pas connu. Les essais faits au Brésil et le fait de travailler avec Oxitec semblent compliqué. En effet, ils tuent les moustiques, mais nous pourrions envisager une collaboration. Pour la malaria aux Comores, nous avons un collaborateur qui travaille en biologie dans cette région.

Concernant une possible réglementation internationale sur le guidage génétique (*gene drive*) : le protocole de Carthagène, interdit le transport des OGM d'un pays à l'autre. Vous devez savoir que notre moustique est considéré comme tel. Après, à la question « existe-t-il un organisme international en charge de ces régulations ? », je ne crois pas, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pourrait en avoir la charge. En effet, Anthony James a travaillé avec cette organisation et ils ont cadré l'évolution du guidage génétique (*gene drive*) sur dix ans. En revanche, ils avaient l'idée mais pas la possibilité. De plus, nous avons participé à un forum discutant de ces possibilités de réglementation aux États-Unis. Si l'OMS ou l'ONU arrivaient à être d'accord pour que cette méthode soit possible et acceptable, cela serait une évolution. Mais le problème provient de la multitude d'opinions dans le monde en défaveur des OGM. Si les parties se mettent d'accord et sont capables de trouver un accord, cela serait fantastique, mais s'agira-t-il d'un organisme privé, public, d'un État ? Cela démontrera que ces méthodes peuvent fonctionner. Cependant il faudrait une demande d'un pays d'Afrique touché par la malaria pour enclencher le processus.

M. Valentino Gantz. En Afrique de nombreuses espèces sont présentes, ce qui rend le processus compliqué.

M. Ethan Bier. Il faut choisir une île avec une seule espèce de moustique présente. En Californie, des cas de malaria existent, ainsi des universités travaillent sur ce cas (Berkeley, Davis,...). Quatre réunions sont prévues avec ces universités pour discuter de ce sujet. L'objectif est de créer un type de moustique capable d'aller tuer les autres.

En ce qui concerne le développement de CRISPR-Cas9, Jennifer Doudna a une idée pour l'utiliser en touchant l'ARN et ainsi retirer le virus. Si cela fonctionne, nous pourrions retirer le problème. C'est la nouvelle technique PAMmer, pouvant toucher plusieurs ARN à la fois, puis ARN-Interférent, des séquences de l'ARN qui ont la possibilité de tuer le pathogène. Mais nous recherchons une nouvelle méthode qui n'est pas forcément stable. Nous ne pensons pas que le guidage génétique (*gene drive*) puisse guérir ce type de virus en réalité. Pour l'instant nous avons fait la cassette sur la malaria, et nous collaborons avec deux autres techniques pour travailler sur Zika, sur la dengue. Au départ nous avons travaillé en laboratoire. En ce moment nous faisons des essais sur des mouches.

*

Center for Ethics in Science & Technology, université de Californie San Diego (UCSD) : M. Michael Kalichman, cofondateur du centre ; et Mme Mary Devereaux, bioéthicienne et directrice adjointe du UCSD Research Ethics Program.

Mme Mary Devereaux, bioéthicienne et directrice adjointe du Research ethics program, UCSD. Je suis une philosophe de formation et

bioéthicienne, je travaille depuis dix-sept ans sur les problèmes éthiques. Depuis que Valentino Gantz et Ethan Bier ont publié leur article sur CRISPR-Cas9, je m'intéresse à ce sujet. En France et aux États-Unis, de nombreuses discussions ont eu lieu sur les avantages et les inconvénients sur cette technologie.

M. Michael Kalichman, cofondateur du *Center for Ethics in Science & Technology*, UCSD. Je suis un scientifique qui ne fait que de la science, mais la philosophie m'intéressait, donc nous nous sommes retrouvés avec Mme Mary Devereaux à un point de jonction entre ces deux disciplines. Ma thèse fut un travail en neuropharmacologie et, depuis les vingt dernières années, j'ai travaillé sur les questions éthiques dans les sciences. Je me concentre sur les discussions avec le grand public et le questionnement éthique avec les chercheurs.

Mme Mary Devereaux. Nous avons développé des présentations dans l'université pour les scientifiques, comme des ingénieurs en biologie avec le grand public.

M. Michael Kalichman. Je pourrais définir le grand public pendant la prochaine heure : pour moi, ce sont des personnes n'appartenant pas à un comité scientifique, n'appartenant pas à la communauté scientifique.

Mme Mary Devereaux. En fait, nos conférences attirent des personnes qui choisissent le sujet, en fonction de leur intérêt personnel.

M. Michael Kalichman. La modification de gènes a toujours existé, ce dont il est question actuellement est que les techniques ont changé et d'examiner ce qu'elles peuvent apporter.

Mme Mary Devereaux. Le fait que la technologie soit désormais plus simple et plus économique ne change pas le débat, et surtout l'idée de l'éthique, qui existait depuis longtemps.

M. Michael Kalichman. Vous pourrez poser des questions sur deux points. Le premier est la réglementation : que peuvent faire les scientifiques pour la science, quelles sont les contraintes qui existerait dans ce développement de la science ? Le deuxième point, est la relation avec le public en ce qui concerne les nouvelles technologies. Au fur et à mesure que la science devient plus complexe, il est plus difficile d'expliquer au public ces technologies. J'espère que la France est plus avancée qu'aux États-Unis. Le fait qu'au sein du parlement certains aient un doctorat et soient scientifiques est un bon signe pour la France.

Mme Mary Devereaux. De la même manière, peu de scientifiques siègent au Congrès américain, ce qui est regrettable, seuls des experts viennent témoigner. Aux États-Unis, le public est contre les nouvelles technologies, notamment CRISPR-Cas9 et la modification ciblée du génome (*genome editing*).

M. Michael Kalichman. Je suis conscient qu'en Europe des groupes anti-OGM sont présents, notamment en France. Les disparités entre États américains et le fait de travailler à l'échelle fédérale ne nous permet pas d'intervenir, mais nous parlons beaucoup avec des politiques dans d'autres États. Aucune action n'est envisagée, bien qu'aucune discordance entre les États se manifeste.

Mme Mary Devereaux. La recherche sur les embryons est interdite au niveau fédéral, mais que les États peuvent faire ces recherches s'ils le désirent, comme la Californie. Aucune loi n'interdit le *gene editing* pour l'instant aux États-Unis.

M. Michael Kalichman. En réalité, nous avons plus de manifestations contre l'utilisation des animaux ou d'autres sujets qui font débats, comme l'avortement, l'utilisation des embryons, des cellules souches, que pour la modification ciblée du génome (*genome editing*). Les revendications portent davantage pour l'étiquetage des produits, car les individus veulent savoir ce qu'ils mangent.

Mme Mary Devereaux. L'étiquetage des produits est toujours débattu, nous n'avons pas le résultat de ces débats en Californie.

M. Michael Kalichman. Le débat sur le *gene editing* existe en Floride, car des individus préfèrent être piqués par un moustique porteur de maladie que par un moustique génétiquement modifié. En réalité, certaines personnes ont peur de la science, alors que d'autres ont confiance en elle, c'est la division actuelle du monde.

Mme Mary Devereaux. En janvier 2016, une conférence a eu lieu sur la modification ciblée du génome (*genome editing*) et les moustiques transmetteurs de différentes maladies et virus tels que Zika, la malaria, laissant transparaître deux sortes de présentation. Les technologies étaient plus facilement acceptées chez les personnes proches de la FDA que par les scientifiques.

M. Michael Kalichman. Nous soutenons l'éducation pour parler de ces technologies, mais cela n'est que la moitié du problème. Ainsi, des études dans certains pays visent à introduire des programmes de test de ces technologies, mais des individus sont encore contre ces procédés. Deux domaines ont été explorés. L'action directe fut de développer des programmes pour parler de ces technologies au public, nous demandions s'ils préféreraient être piqués par un moustique génétiquement modifié ou un moustique porteur de la malaria. Ce programme a eu un impact : ils préfèrent être piqués par un moustique génétiquement modifié, sachant que nous leur avons indiqué au préalable que cela fonctionnait. L'autre domaine concernait la façon dont les scientifiques pouvaient entendre les demandes et les peurs du public et faire avec. Je ne pense pas que la modification ciblée du génome (*genome editing*) génère des craintes en lien avec des revendications religieuses.

Mme Mary Devereaux. En fait, peu d'opposition furent observées sur la question des maladies humaines, mais davantage lorsqu'il s'agit de modifier l'être humain.

M. Michael Kalichman. Le fait de passer à l'utilisation de ces technologies sur l'être humain est en réalité très différent.

Mme Mary Devereaux. Je suis éthicienne clinique, donc je pense que développer le séquençage clinique pour traiter les maladies des enfants, comme dans d'autres domaines, serait intéressant. Dans les conférences auxquelles nous participons, deux aspects ressortent sous la forme de peur : en premier lieu si la technologie ne fonctionnait pas et les aspects néfastes que cela engendrerait, en deuxième lieu, si celle-ci fonctionne, que faire face à une utilisation malveillante de l'ingénierie génétique des mammifère ou autres applications.

M. Michael Kalichman. Pour vous, en France, il serait utile d'expliquer au public l'étendu de ces techniques, ce qu'il est possible de faire et avec les conséquences.

Mme Mary Devereaux. À la question de savoir si la fixation de limites réglementaires pourrait diminuer les peurs, je pense que le meilleur modèle auquel nous pouvons penser est celui des cellules souches embryonnaires, avec une législation dans laquelle les scientifiques et les députés peuvent revoir les propositions, poser des restrictions et définir les financements.

M. Michael Kalichman. Le débat public devrait s'organiser et être introduit comme des lieux de discussions pour expliquer plus en amont ces nouvelles techniques. Plutôt que d'avoir un débat d'idées, il faudrait davantage voire cela comme une opportunité d'éduquer les individus à ces nouvelles technologies. Ainsi, je vais vous proposer une manière concrète d'organiser ce genre de débat en évitant que cela devienne un débat entre les « pour » et les « contre ». Je ne pense pas que cela plaira aux scientifiques, mais cela leur sera bénéfique. Lorsque des scientifiques reçoivent des financements du gouvernement, ils devraient aller dans des institutions, des écoles, pour discuter de la science et expliquer leur recherche. Certains scientifiques savent communiquer et d'autres non, donc le but est de trouver ceux qui savent le faire. C'est un processus complexe, car beaucoup de gens ne savent pas ce qu'ils font et ne savent pas communiquer, donc les étudiants de master ou les doctorants doivent apprendre à communiquer davantage sur leur sujet.

Mme Mary Devereaux. Plus nous incitons les étudiants à parler de leur recherche, plus ils seront capables de participer à l'éducation du public sur ces sujets. Lors du colloque avec la communauté scientifique sur les biotechnologies, nous avons eu des scientifiques à la retraite qui ont pu commencer à discuter avec le public, permettant une plus grande interaction avec la salle.

M. Michael Kalichman. Ce n'est pas facile d'en arriver là, mais nous devons faire la différence entre un journaliste ou un communicant scientifique et les scientifiques, car ils ne communiquent pas de la même manière. Il est important pour un scientifique de communiquer des faits de sciences, mais surtout qu'il est un être humain réel, et non dans son laboratoire. Je crains qu'aux États-Unis, comme en France, un fossé se creuse entre la science et le public, et que le manque de dialogue ne creuse davantage ce fossé.

Mme Mary Devereaux. Nous parlons beaucoup avec les scientifiques, car nous sommes considérés comme des experts en éthique. Nous ajoutons des éthiciens en recherche pour aider les scientifiques à développer la communication sur les préoccupations ou les incompréhensions du public.

M. Michael Kalichman. À San Diego nous faisons les choses différemment qu'ailleurs dans le pays. Les réglementations sont importantes, mais sont particulièrement difficiles. Quand elles sont trop spécifiques, elles ne s'appliquent pas à beaucoup de choses. Quand elles sont trop générales, elles ne veulent rien dire. Cela semble important lorsque nous parlons de technologie ou de science. Il faut faire la distinction entre la modification ciblée du génome (*genome editing*) chez l'être humain et les autres organismes vivants. Aux États-Unis et dans le reste du monde, les personnes sont préoccupées par l'utilisation de la modification ciblée du génome (*genome editing*) sur l'être humain. Il serait intéressant de commencer à interdire la modification ciblée du génome sur l'être humain, en indiquant que nous pouvons modifier une partie mais pas l'ensemble.

Concernant ceux qui ont des maladies génétiques et le fait que d'autres personnes peuvent décider pour eux de ce qui est permis ou pas : nous ne souhaitons pas qu'on puisse intervenir dans ce domaine tant que la science ne sera pas sûre. Cela fait de nombreuses années que des changements sur l'embryon humain existent par l'intermédiaire des mariages arrangés. Mais les vrais changements qui arrivent, de nature génétique, ne devraient pas être autorisés à ce jour sur les êtres humains. Un jour peut-être...

Mme Mary Devereaux. Je ne suis pas vraiment d'accord, je pense aux différents tests cliniques sur des êtres humains. Ils sont soumis à autorisation de la FDA ou d'autres organismes. Il ne faut pas interdire une technique qui de toute évidence pourrait être financée de façon privée ou se délocaliser dans d'autres pays.

M. Michael Kalichman. Ce que Mary dit est exact. Ce sont des technologies qui ne sont pas vraiment différentes de ce qui existent déjà ou de ce qui est déjà utilisé. Ce n'est pas parce que quelque chose peut être fait ou va être fait, qu'il va se réaliser. Peut-être ne faut-il pas aller vers les nouvelles technologies pour lesquelles nous n'avons pas toutes les connaissances maintenant, mais il s'agit de mon opinion personnelle. Ma suggestion, concernant les réglementations sur la science, serait d'attendre d'avoir un processus d'examen au cas par cas. Par exemple, si UCSD déclare que nous pouvons faire de la

modification ciblée du génome (*genome editing*) sur des moustiques, cela serait une question différente de le faire sur des souris. Les expériences peuvent avoir des résultats différents selon que nous souhaitons des souris aux yeux verts ou résistantes à des virus.

Mme Mary Devereaux. La réversibilité devrait être discutée entre les scientifiques, car si le processus s'avère plus compliqué que prévu, nous devrions pouvoir y remédier.

4. San Francisco (5 et 6 juin 2016)

Dîner-débat : Mme Nathalie Dubois-Stringfellow, vice-présidente, gestion et développement des produits, *Sangamo BioSciences* ; M. Christian Vaisse, professeur à université de Californie San Francisco (UCSF) ; M. Jacques Mallet, UCSF et Institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris ; M. Dominique Loqué, directeur de recherche au *Joint BioEnergy Institute* et chercheur affilié au *Lawrence Berkeley National Laboratory* et au *Synthetic Biology Institute* de l'université de Californie Berkeley ; M. Didier Perez, entrepreneur ; M. Romain Rouet, post-doctorant à l'université de Californie Berkeley.

Mme Nathalie Dubois-Stringfellow, vice-président, gestion et développement des produits, *Sangamo BioSciences*. *Sangamo BioSciences* est la première entreprise au monde à avoir fait des essais cliniques avec la modification ciblée du génome (doigts de zinc). Les travaux ont porté sur le VIH, les hémophilies B et A et facteur 8 et le syndrome et la maladie de Hunter (deux maladies génétiques rares pour lesquelles il manque une protéine, elles nécessitent des injections de six heures toutes les semaines). Les premières annonces seront faites début 2017.

CRISPR-Cas9 est arrivé comme une bombe (laboratoires, media), aux dépens de la technologie des doigts de zinc, qui reste encore très actuelle. Ce sont maintenant trois ou quatre technologies qui coexistent, on verra dans dix ans qui aura pris le dessus. CRISPR-Cas9 présente un problème d'effets hors cible et n'est pas aussi précise que les précédentes technologies. Mais CRISPR-Cas9 est un outil extraordinaire qui a révolutionné la recherche.

M. Christian Vaisse, professeur d'université, UCSF. Mes recherches portent sur les déterminants génétiques impliqués dans le déclenchement et la progression de maladies métaboliques multifactorielles telles que l'obésité et le diabète de type 2, ainsi que de comprendre l'impact des mutations.

Avec CRISPR-Cas9, on peut modifier très facilement le génome, y compris sur des embryons. La question importante est donc d'en évaluer les conséquences. CRISPR-Cas9 m'a permis de diviser le temps de mes expériences par trois (de 18 mois à 6 mois) et le coût par six. Mais CRISPR-Cas9 n'est qu'une technique de plus qui fait la une des media. Les questions éthiques posées par

CRISPR-Cas9 préexistaient, il est seulement possible d'aller plus vite. La vitalité des entreprises américaines est supérieure à celle des françaises. L'échec dans la création d'entreprise n'est pas rédhibitoire, il est même valorisé. En France les polytechniciens sont formatés pour gagner le plus d'argent possible tout de suite dans une grande entreprise.

M. Jacques Mallet, UCSF et Institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris. Mes recherches portent actuellement majoritairement autour des liens entre nutrition et régulation de l'expression génique, ainsi que sur le développement de thérapies géniques pour les maladies neurodégénératives et psychiatriques.

CRISPR-Cas9 a permis une avancée dans les recherches sur les cellules CAR-T et le concept de suicide de gènes. Il reste à résoudre le problème des effets hors cible. Ces technologies ont un coût très élevé qui n'est pas à la portée de tous. Où se situe la frontière entre soin d'une maladie et augmentation des capacités ? Avec l'apparition de CRISPR-Cas9 se pose la question du maintien de la prédominance de Monsanto.

M. Dominique Loqué, directeur de recherche au *Joint BioEnergy Institute* et chercheur affilié au *Lawrence Berkeley National Laboratory* et au *Synthetic Biology Institute* de l'université de Californie Berkeley. Mes recherches sont principalement axées sur l'optimisation du développement des plantes et des caractéristiques de la biomasse dans des buts de production de production de bioénergie et de plantes énergétiques. Pour ce faire, je développe une série d'outils issus de la biologie de synthèse, afin de modifier métaboliquement et/ou génétiquement les plantes en ce sens.

L'utilisation de CRISPR-Cas9 après les doigts de zinc et TALEN permet de réduire le nombre d'expériences. Des projets concernent la fixation de l'azote par le blé.

M. Didier Perez, entrepreneur. J'ai fondé en 2007 Eureka Genomics, société produisant des tests de séquençage génétique dans un but de diagnostic (cancers, maladies infectieuses, etc.).

M. Romain Rouet, post-doctorant, université de Californie Berkeley. Je travaille depuis janvier 2015 dans le laboratoire de Jennifer Doudna, où je poursuis des recherches sur l'expression et la purification d'anticorps, ainsi que la production de nouveaux types d'anticorps. Je ne suis pas passé à CRISPR-Cas9.

Mme Jennifer Doudna, professeure, université de Californie Berkeley, co-découvreuse de la technologie CRISPR-Cas9.

Mme Jennifer Doudna, professeur à l'université de Californie Berkeley. La technologie CRISPR-Cas9 est une révolution, en ce qu'elle rend plus facile, plus rapide et moins coûteuse les modifications de l'ADN cellulaire, en particulier les changements précis du génome humain. Les technologies antérieures permettaient certes d'apporter des modifications à l'ADN, mais elles étaient plus difficiles, prenaient plus de temps et étaient plus coûteuses.

CRISPR-Cas9 ne modifie pas la situation réglementaire car ce qui est fait actuellement pouvait l'être aussi dans le passé, mais avec plus de difficulté. Cela signifie donc qu'il nous faut mieux apprécier la facilité avec laquelle nous pouvons utiliser cette technologie.

Cette nouvelle technologie rendra très bientôt possible l'intervention sur les cellules germinales de l'homme. Quatre pays ont légalisé l'embryon humain dans son utilisation sur le génome humain, pas de façon clinique (pas de « bébé CRISPR »), mais dans un but de recherche sur le développement humain : la Chine, la Suède, le Royaume-Uni et le Japon. Si cela continue de façon positive, avec des résultats encourageants, la pression montera de différentes parts pour s'en servir au niveau clinique, afin de faire des modifications sur les cellules germinales humaines. J'ai reçu moi-même des messages électroniques de personnes qui souffrent de maladies génétiques. Mais c'est une technologie puissante qu'il faut considérer avec sérieux lorsque l'on passera à son application clinique.

Nous n'avons pas voulu utiliser le mot moratoire, car cela aurait signifié une réglementation qu'il aurait été difficile de faire respecter au niveau international. Les cultures, les droits sont différents sur les différents continents, et il faut comprendre ces différences.

Mon objectif personnel est de discuter et d'expliquer cette technologie, afin de dire ce qu'on peut d'ores et déjà en faire et ce que l'on va pouvoir en faire à l'avenir. Ces discussions encourageront les gouvernements à décider s'il faut légiférer ou si l'on peut considérer que la législation en vigueur est suffisante. Je n'ai pas la réponse.

Aux États-Unis, je pense que la législation est suffisante, à ceci près que la recherche sur l'embryon ne peut être financée avec des fonds fédéraux, elle n'est possible qu'avec des fonds privés ou étatiques. Ainsi, l'État de Californie finance l'Institut californien pour la médecine régénérative (*California Institute for Regenerative Medicine – CIRM*), ce qui permet à des scientifiques d'utiliser CRISPR-Cas9. La Californie pourrait donc devenir le premier État à financer ces recherches aux États-Unis.

La convention d'Oviedo est désirable mais peu probable. En effet, aux États-Unis, de fortes divergences d'opinions empêchent une prise de position au niveau international, entre ceux qui estiment que c'est une idée formidable pour soigner des maladies, et ceux qui ne souhaitent pas que l'on touche à l'entité humaine ni que l'on modifie l'ADN des embryons.

Au Royaume-Uni, le don de mitochondrie est autorisé. Cette technologie est importante pour un petit groupe de patient, a montré son efficacité et permet de réduire la souffrance humaine.

Je pense qu'un jour on pourra corriger les anomalies du génome d'une cellule en formation, pour l'implanter dans une cellule germinale. Au sein de mon laboratoire, je ne travaille pas sur des embryons humains, mais j'ai pu grâce au système CRISPR-Cas9, corriger la mutation sur des cellules de maladie telle que la chorée d'Huntington. Il est donc possible grâce à cette technologie d'éradiquer une maladie génétique en modifiant une cellule et transmettre cette modification à sa descendance.

La question de la limite à ces pratiques doit être discutée aux États-Unis, je n'ai pas de réponse. Il existe par exemple des cliniques où il est possible de choisir le sexe de l'enfant, alors que dans d'autres cela n'est pas possible ; il est envisageable qu'un jour des caractéristiques plus précises puissent être demandées (variations naturelles, taille, capacité intellectuelle...). Or, actuellement aux États-Unis la base de ces décisions n'est pas claire d'où l'importance de discuter de cette question des limites à apporter.

Cette nouvelle technologie pourra être utilisée pour faire des choses exceptionnelles mais la scientifique que je suis s'est rendu compte de la puissance de cette technologie. J'ai compris d'emblée, avec Emmanuelle Charpentier, qu'il s'agissait d'une découverte importante et qu'il fallait parler de cette découverte et de ses impacts sur les végétaux, les animaux, l'environnement et l'homme. Les modifications génétiques effectuées sur des singes m'ont beaucoup frappée. Mais je n'ai pas peur, je suis optimiste. Nous devons discuter des implications de cette technologie sur les réglementations ou les directives.

J'ai été présente au sommet international de décembre 2015 à Washington sur la modification ciblée du génome humain, avec George Church, avec des représentants du Congrès et des agences gouvernementales. Cette réunion était ouverte au public. La scientifique que je suis, a été étonnée, la salle était pleine et les personnes présentes ont manifesté beaucoup d'intérêt et posé de bonnes questions. J'ai constaté un réel engouement, un réel désir de comprendre la science de la part de personnes qui ne sont pas scientifiques. Les personnes en charge des questions réglementaires, les parlementaires, veulent comprendre et être responsables. Plus de réunion de ce type seraient donc très utiles, au niveau national comme international. Mais je pense que la signature d'un accord international de type Sommet de la Terre ou COP21 serait difficile à obtenir.

J'ai fondé une société, nommée Caribou, qui possède une technologie de plateforme qui cherche à améliorer l'utilisation de l'édition du génome et de certaines protéines qui ont un rapport avec CRISPR-Cas9 dans l'édition du génome et dans l'établissement des diagnostics. Cette société travaille dans des domaines qui ne relèvent pas de la thérapie humaine et entretient des partenariats avec l'agriculture et l'industrie.

Actuellement, je travaille sur l'amélioration de l'utilisation de la technologie CRISPR-Cas9 et tout particulièrement sur la façon de l'apporter dans différent type de cellule, ainsi que l'édition des protéines sur des tissus adultes où il pourrait y avoir des avantages thérapeutiques. Cependant nous ne travaillons pas sur des embryons ni sur des cellules germinales mais sur des cellules somatiques.

Les moustiques sont porteurs de beaucoup de souffrance, comme la malaria ou le virus Zika. Il serait donc utile de pouvoir contrôler la dispersion des maladies en apportant une modification génétique comme on l'a déjà fait dans d'autre domaine, soigner serait alors possible en modifiant l'ADN, ce qui serait à mon avis formidable. Cependant, il faut comprendre comment le guidage génétique (*gene drive*) fonctionne ; il faut apprécier l'impact sur l'environnement. Je partage l'avis de George Church à ce sujet, car en effet il est important d'être en mesure d'arrêter le phénomène, il faut pouvoir se préserver systématiquement une réversibilité.

La sophistication de la technologie permet d'utiliser une petite quantité de ces molécules modifiées de façon ciblées. Après les premiers travaux sur les cellules cancéreuses, qui avaient une capacité de réparation anormale, notre travail sur les cellules primaires, ainsi que la recherche observée dans d'autres groupes, montrent que le niveau d'effets hors cible est très faible, et même difficile à détecter. La technologie est très précise.

À moyen et court terme, la science progresse très rapidement. J'ai parlé avec beaucoup de chercheurs qui sont « nerveux » au sujet du guidage génétique (*gene drive*) et qui refusent ce genre de travaux dans leur laboratoire. Les chercheurs feront attention avant d'appliquer cette technologie, comme dans le cas des cellules germinales.

CRISPR-Cas9 permettra des retombées très positives pour la reprogrammation du système immunitaire pour tuer les cellules cancéreuses. Ce fut une occasion très intéressante de voir des sociétés possédant le brevet pour CRISPR-Cas9 ou qui travaillent en partenariat avec notre compagnie pour s'en servir dans les recherches sur l'immunothérapie et le cancer. J'ignore quand cela entrera dans un cadre clinique, mais il est déjà possible de faire très facilement des changements ciblés de cellules T, on pourra alors contrôler la spécificité de ces cellules pour les tumeurs.

Les universités se disputent la propriété intellectuelle de CRISPR-Cas9, c'est un processus qui va durer longtemps mais cela n'empêche pas la recherche académique. Aux États-Unis comme en France, la recherche est exonérée des redevances. Je souhaite voir cette technologie permette de résoudre des vrais problèmes et que ça ne soit pas empêché pour des raisons juridiques.

Comme Rodolphe Barrangou, je vois trois phases dans la découverte, avec la biologie fondamentale (CRISPR), puis la connexion du système CRISPR avec la technologie (CRISPR-Cas9) et ensuite l'utilisation de cette technologie. Il y a la recherche fondamentale, puis la transition et enfin son application.

Des sociétés américaines, telle que DuPont, avaient, au départ, cette technologie. C'est intéressant, ces sociétés cherchent aujourd'hui à se limiter à leur plan d'affaires (*business model*), particulièrement les sociétés cotées en bourse, puisqu'elles répondent à leurs actionnaires. Le but avec CRISPR était de chercher un impact sur l'industrie alimentaire afin de produire des aliments modifiés. Elles se sont rendues compte que c'était une erreur, mais à l'époque c'était une bonne chose à faire de maintenir leur plan d'affaires dans l'industrie alimentaire.

Je travaille sur un tableau qui présente une liste de tous les organismes génétiquement modifiés grâce à CRISPR-Cas9 et de façon étonnante il y a une longue liste de plantes mais aussi d'animaux, y compris des mammifères et un groupe important d'organismes d'intérêt dans la recherche pour les animaux ou d'organisme monocellulaire. Ce tableau représente un énorme projet, il va dans toutes les directions. En effet, on peut y voir les applications pratiques, comme pour l'implantation, mais aussi des applications qui intéressent seulement les chercheurs dans le cadre de leur recherche.

Il est intéressant de voir les différentes définitions apportées par les pays aux organismes génétiquement modifiés (OGM). C'est un défi en tant que chercheur pour expliquer CRISPR-Cas9 et ses résultats dans les plantes plutôt que par croisement. À mon avis, s'il y a des modifications apportées à une plante sans l'introduction d'éléments étrangers, ce n'est pas un OGM. En cas d'apport d'ADN étranger cela dépend : si l'on présente de l'ADN d'un poisson et on l'injecte dans une plante, ce n'est pas la même chose que s'il s'agit de l'ADN d'une autre plante. Un tel croisement pourra être fait naturellement, mais sera plus lent et durera vingt-cinq ans au lieu de cinq semaines grâce à la technologie CRISPR-Cas9.

Si j'étais parlementaire, j'encouragerai mes collègues et le public à comprendre la valeur de la technologie du CRISPR-Cas9. C'est une occasion unique pour la science d'avoir un impact sur la maladie humaine, l'agriculture et la compréhension du monde naturel en manipulant l'ADN de façon précise. Les scientifiques ont cherché à le faire depuis la découverte de l'ADN, maintenant nous disposons d'un outil permettant de le faire.

Il faut souligner l'aspect positif de cette technologie, mais aussi être responsable et comprendre l'importance de ce que l'on fait lorsque l'on se sert d'une technologie puissante. Il s'agit donc d'être optimiste et en même temps d'avoir le sentiment de responsabilité. Nous partageons tous ce même sentiment en utilisant cette technologie.

Il sera difficile pour les « biopirates » (*biohackers*) de toucher à cette technologie et de faire plus que des expériences très simples comme sur la levure par exemple. Ça n'est pas un grand danger aujourd'hui. Il y a toujours la possibilité d'avoir des « mauvais acteurs », des scientifiques qui pourraient s'en servir dans des applications non désirables, mais cela est toujours vrai en matière de technologie.

Il faut s'assurer de la bonne compréhension de la technologie CRISPR-Cas9. Un cadre réglementaire solide est nécessaire, mais aussi un accord de la communauté mondiale et des chercheurs au niveau mondial. La pression exercée par les chercheurs entre eux permettra une bonne utilisation de la technologie. Il y a une acceptation mondiale chez les scientifiques, même en l'absence de cadre législatif ou réglementaire, de ce que l'on peut faire ou non. Je pense que cela peut avoir un poids, mais cela ne veut pas dire que tous seront d'accord. Les chercheurs veulent que l'on accorde une attention à leurs travaux, avec une appréciation, un impact, mais certains ne sont pas gênés par une attention « négative ». Les médias ont un rôle important à jouer.

*

M. Hank Greely, professeur de droit à l'université de Stanford, spécialiste des implications éthiques, légales et sociales des technologies biomédicales.

M. Hank Greely, professeur de droit, université de Sanford. Les sujets que vous mentionnez sont très importants à court terme, mais aussi à long terme, car nous évoquons le futur de notre espèce et surtout de notre planète. J'aimerais souligner que l'Académie des sciences américaine a publié ce jour un rapport sur le guidage génétique (*gene drive*). CRISPR-Cas9 n'est pas la fin de l'histoire, mais bien le point de réflexion, car l'édition du génome devient plus rapide, plus précise et moins cher. Donc nous sommes à un point aujourd'hui où le changement de degré est plus important qu'un changement d'espèce. Désormais, la démocratisation de ces pratiques est ce qui est plus inquiétant, bien que j'aime la démocratie, car des problèmes peuvent être engendrés. Avec CRISPR-Cas9, un jeune de 22 ans qui bénéficie d'une licence, d'un diplôme et de mille dollars, peut changer le génome de moustiques, de bactéries ou des souris.

Pour l'université de Stanford par exemple, cela pose un problème de réglementation, car nous savons où se trouvent les personnes qui manipuleraient le génome, mais cela serait plus problématique dans le cas de personnes qui travaillent de manière isolée. Le modèle est à double tranchant, avec d'un côté des

institutions qui réalisent le travail et de l'autre des petits groupes qui travaillent de manière isolée et que nous suivons difficilement. L'application peut se faire autant sur l'humain que le non humain. Toutes les attentions portent sur CRISPR-Cas9 et se focalisent davantage sur l'humain, les cellules humaines et les cellules germinales. Bien que cela soit important, je pense que l'importance est moindre sur les utilisations non humaines.

Ce qui relève de l'humain est bien suivi par les institutions gouvernementales ou non gouvernementales, la FDA aux États-Unis, ou les commissions éthiques avec des conseils de révisions. Mais pour fabriquer un embryon, nous avons besoin d'un homme et d'une femme pour une fécondation *in vitro*. Cependant nous faisons attention aux États-Unis sur ces méthodes *in vitro*, car des avocats peuvent attaquer lorsque nous travaillons sur les êtres humains, notamment pour les travaux réalisés sur les cellules germinales. En revanche, pour les cellules somatiques, les effets sont connus plus rapidement et CRISPR-Cas9 n'est pas révolutionnaire.

Ce qui m'inquiète le plus sont les utilisations non humaines, car vous n'avez pas besoin d'une mère, vous n'avez pas non plus besoin d'une pratique *in vitro*, mais vous pourrez modifier des bactéries. En effet, nous avons plusieurs millions de bactéries E.coli, qui sont généralement bénignes et même parfois utiles, mais certaines souches peuvent entraîner la mort ou des maladies. Nous connaissons les séquences génétiques de la bactérie E.coli, donc modifier le séquençage deviendra facile avec CRISPR-Cas9. Des personnes malveillantes, comme les bioterroristes ou les biocriminels, pourraient menacer de se servir de cette technique. Ainsi, cette menace doit être prise en considération. Enfin ceux qui souhaitent l'utiliser de façon bienveillante, mais qui l'utilisent mal en libérant des organismes, engendrant des changements sur l'environnement ou la biosphère, obligent à une réflexion pour une réglementation stricte. Le système américain de la libération des OGM dans l'environnement est complètement insuffisant pour traiter des défis actuels. Les règles nécessaires pour suivre l'édition du génome chez l'Homme n'existent pas dans près de deux-cent pays.

La réglementation et son impact concernant des personnes isolées est difficile à mesurer. Il nous faut – quand je dis « nous » je parle au niveau international – pouvoir trouver les personnes qui se servent de ces technologies, afin qu'elles s'inscrivent de manière officielle et que nous puissions réguler l'accès aux réactifs. Pour reprendre une image américaine, nous utilisons le bâton plutôt que la carotte. Comment les récompenser de cette inscription officielle ? Donc le premier problème est de connaître les utilisateurs de CRISPR-Cas9.

Il faut faire avec ce que nous avons, mais des règles nouvelles doivent être envisagées pour, dans un premier temps, prévenir autant que possible. Il s'agit de prévenir les relâchements accidentels, d'autoriser préalablement les libérations intentionnelles et de prévoir ce qui va se passer si ça tourne mal. Ainsi il faudrait mettre en place des assurances ou des obligations, en indiquant qu'une intervention serait effective dans ce cas-là. Ce n'est pas une histoire nouvelle, je

suis ici grâce à la découverte de ce continent par les Européens il y a 500 ans. De nouvelles espèces sont alors apparues, les tomates ont été importées en Europe. L'oiseau que nous appelons l'étourneau, qui n'était pas indigène aux États-Unis, et qui est évoqué dans une des pièces de Shakespeare, n'est que le résultat de l'action d'une personne qui souhaitait que cet oiseau soit présent aux États-Unis. Ainsi il fut introduit, de manière bienveillante, et pourtant il a créé un problème d'invasion massive, en déplaçant un organisme d'un endroit à un autre. Ce parallèle permet d'expliquer la situation que nous connaissons avec l'édition du génome, vous placez dans cette biosphère un organisme avec les nouvelles caractéristiques et cela peut tout bouleverser.

Même si CRISPR-Cas9 est une nouvelle technique présentant beaucoup de bénéfices, il faut prendre en compte les effets non désirés. Nous n'avons pas trouvé de bonnes solutions si nous reprenons des techniques traditionnelles. Le développement des « biopirates » (*biohackers*) semble probable, peut-être qu'ils existent déjà. La démocratisation créée par cette technologie est une de mes préoccupations. Les personnes ont eux-mêmes la possibilité de faire leur propre expérience de manière indépendante des laboratoires de recherches, ce sont des centres biologiques dirigés par des amateurs. Cette technologie est si facile à utiliser que ce risque doit être pris en compte. Un docteur en biologie a levé des fonds à San Francisco par un financement participatif pour pouvoir vendre des kits CRISPR-Cas9 à 99 dollars. Maintenant les kits vendus sont bien faits, de manière intelligente, mais tout dépend après la manière dont ces derniers seront utilisés. Donc les biopirates ne sont pas une possibilité mais bien une certitude et une réalité. Cela est très difficile à régler.

Il est en réalité difficile de dire si une liste des acheteurs qui utilisent CRISPR-Cas9 existe ou pas. Des limites réglementaires sur l'achat et sur les certains types de matériaux existent, c'est une loi dont nous nous servons et qui est passé après les attaques terroristes du 11 septembre 2001, une possible attaque était envisagée sur le Congrès américain. Donc si j'achète une bactérie de la variole, l'entreprise qui me l'a vend devra me dire si j'ai la permission d'utiliser le produit ou non. En réalité le problème de CRISPR-Cas9 est que c'est un outil et non un produit. Donc vous pouvez régler l'achat d'une séquence donnée d'un gène, mais cela devient plus compliqué pour l'élément qui effectue le changement. La version actuelle de CRISPR-Cas9 a besoin d'un guide ARN très spécifique. Les individus qui synthétisent l'acide nucléique surveillent pour voir, sur une base de données, où les entreprises synthétisent l'ADN et l'ARN ; ils peuvent ainsi voir si des éléments dangereux existent. Vous devez penser aux acheteurs qui peuvent se servir du guide ARN et se servir de CRISPR pour modifier le deuxième CRISPR.

L'attribution de brevets ne permettrait pas de suivre les recherches. Chaque recherche est effectuée sous l'égide d'un laboratoire, indiquant que vous ne pouvez pas partager vos données avec n'importe qui. Pourtant, elles sont toujours partagées, et pas toujours de manière formelle. Si un post-doctorant quitte un laboratoire, en prenant ses données sur lesquelles il ou elle a travaillé pendant

plusieurs années, ainsi que des copies de molécules, cela devient problématique. Donc il est important de connaître ces personnes, leur nom et leur adresse.

Des réglementations internationales seraient utiles si nous pouvons les respecter. Car ces lois sont majoritairement en conflit avec les lois nationales. Je crois que ce qui est plus prometteur qu'un traité serait des directives des organisations scientifiques ou quasi scientifiques, comme la société royale au Royaume-Uni. Ces directives devraient avoir force de droit dans certains cas, même dans certains pays qui n'auraient pas accepté les lois internationales, comme la Corée du Nord ou la République centrafricaine. Je m'interroge sur l'utilité de traités internationaux qui ne seraient pas acceptés et pas appliqués. Je préfère les méthodes de travail avec moins de force de loi, il est plus important d'avoir des discussions, comme ce fut le cas de l'Académie des sciences française qui a pu accueillir notre Académie des sciences et discuter ainsi de ces sujets. Avec Alta Charo, nous sommes les professeurs de droit sur ce sujet.

Je crois que la possibilité d'avoir un accord international que tout le monde accepte n'est pas envisageable. Les américains sont plus sceptiques que d'autres pays sur le droit international. Donc un traité dans le monde entier entraînerait un long processus et des stipulations qui ne seront pas respectées par la suite. Évidemment, des institutions régionales existent, comme le Conseil de l'Europe ou l'Union européenne, qui peuvent régler de manière plus facile certains domaines d'application. Je pense que le tourisme de reproduction est une question qui devrait être prise en compte, mais ce tourisme ne sera pas résolu car les pays ont des visions différentes de ces pratiques. Ainsi le Vatican ne signera pas un traité que les États-Unis accepteraient, car les points de vue divergent. Un traité international serait forcément très vague, les stipulations seraient vagues, les chercheurs, les scientifiques, les médecins pourraient les respecter mais n'auront pas le pouvoir de le faire dans ces conditions. Des recommandations (*guidelines*) non contraignantes seraient préférables.

Concernant CRISPR-Cas9 et l'application sur des cellules germinales, la question la plus importante en ce qui concerne la modification de la lignée germinale est la sécurité des bébés qui sont créés de cette façon-là. Puis la deuxième question est l'effet à long terme et la sécurité de l'enfant qui ne s'est pas porté volontaire pour la recherche, dans 20 ou 30 ans, avant que nous soyons sûrs de la sécurité de la procédure pour permettre aux personnes de fabriquer des bébés de cette façon-là. Mais si c'est sûr, je ne vois pas le problème de changer la lignée germinale, car elle change naturellement par mutation. Si nous changeons ou modifions la variation génétique qui entraîne la maladie d'Huntington par exemple, cela ne changerait pas le génome humain, mais seulement la fréquence ou une partie de gènes porteurs de maladies, pour changer le pourcentage de personne avec ce gène. Donc si nous nous en servons pour guérir des maladies, en imaginant que cela soit sûr, car la sûreté et la fiabilité sont essentielles pour avoir ce raisonnement, il s'agirait davantage d'une question éthique. Mais en réalité l'édition du gène n'est pas utile pour traiter une maladie, car d'autres procédés

existent qui aboutissent au même résultat, ainsi le diagnostic préimplantatoire (DPI).

Concernant les 20 % de cas où le DPI ne pourrait pas soigner : je ne connais pas la source de vos pourcentages, il y a très peu de maladies génétiques pour lesquelles le DPI ne serait pas un succès. Pour la maladie d'Huntington, nous avons deux copies du gène, une de votre mère et une autre de votre père, donc si vous êtes atteints, nous pouvons utiliser le sperme du père et l'embryon aura 50 % de la bonne copie et pour la mauvaise copie vous utilisez le DPI pour faire la sélection des bons gènes. Si deux personnes sont porteuses de la fibrose kystique, ils ont 25 % d'avoir un enfant avec cette maladie. Pour la mucoviscidose, ceux qui ne l'auront pas, je connais deux situations où la DPI ne fonctionnerait pas, si deux des parents sont porteurs de deux mauvais gènes, dans ce cas pour avoir des enfants génétiques biologiques il faut faire appel à l'édition génétique, mais très peu de personnes ont un gène de maladies génétiquement transmissibles dominantes et qui vivent suffisamment longtemps pour la transmettre à leur progéniture. Le deuxième exemple, ce sont deux personnes avec la même maladie qui auront besoin de l'édition du génome pour faire un enfant, cela concerne un millier de couple dans le monde. Puis le troisième exemple, ce sont les maladies mitochondriales, qui n'auraient pas besoin de l'édition du génome si le don se fait avec succès. Pour moi, même si l'édition du génome se révèle être sûr, je ne pense pas que cela sera utilisé fréquemment. Mais c'est une position tout à fait inhabituelle.

Concernant les techniques qui ont été révolutionnaires à leur époque, comme les vaccins, nous pouvons expliquer leur succès par leur sécurité. Pouvons-nous fabriquer des enfants comme nous fabriquons des vaccins, je ne suis pas certain. Nous n'avons pas besoin de changer la lignée germinale, nous pouvons modifier les gènes des cellules somatiques pour traiter la mucoviscidose. Mais depuis que Pasteur ait inventé le vaccin, il y a désormais 140 ans, nous avons encore peur des vaccins. Nous avons peur de jouer le rôle de Dieu, mais je n'accepte pas cet argument, bien que beaucoup de pays y croient. Les points de vue sont différents selon les pays, les asiatiques accepteront davantage ces techniques et les choses se compliqueront. Si cette pratique est faite pour enrayer cette maladie, alors je pense que cela sera éventuellement accepté à long terme. Le problème se pose quand nous cherchons à améliorer certaines caractéristiques, même si nous ne savons pas aujourd'hui comment modifier ces caractéristiques, nous connaissons des milliers de façons pour améliorer l'intelligence, mais de là à augmenter cette intelligence de manière génétique... Nous connaissons une centaine de gène qui touche la taille des gens, mais cela représente 10 % de la variation, si nous voulons modifier la taille, la meilleure façon est de se reproduire avec un individu de grande taille. Nous ne comprenons pas la génétique au-delà, peut-être la comprendrons nous dans 10 ou 20 ans. Nous ne pouvons pas tracer une ligne parfaite entre la médecine et la stimulation. George Church, que vous connaissez sûrement, est l'image parfaite du scientifique fou, il est différent et dit des choses très controversées. Par exemple, il a dit que nous pouvions modifier le CCR5 pour que le VIH n'infecte pas les êtres humains. Certaines personnes n'ont

pas de copie du CCR5, un des rêves de George Church est d'éliminer le CCR5 pour éviter le sida. Est-ce de la médecine ou la stimulation, un peu des deux, mais cela requiert plus d'études, car cette protéine active quelque chose d'important et se trouve chez tous les mammifères. Quelles seraient les conséquences de son élimination ?

La législation des drones pourrait être un modèle car, aux États-Unis, la législation oblige les individus propriétaires de drones de s'enregistrer. Mais nous ne connaissons pas le pourcentage des individus qui le font réellement. Cette règle ressemble à celle appliquée par la HFEA au Royaume-Uni pour la recherche sur des embryons, c'est-à-dire faire du cas par cas. En somme, il s'agit d'une « loi chapeau », comme pour le DPI au Royaume-Uni, où le cadre est très présent. Ce n'est pas la même chose aux États-Unis. En revanche, faire quelque chose de similaire aux États-Unis pourrait fonctionner, la FDA le fait déjà en interdisant de nouveaux médicaments sur le marché, et en demandant des enquêtes spéciales. Si la FDA ne dit pas non, nous considérons que c'est autorisé. Mais cela fonctionne surtout au cas par cas.

Je viens de publier un livre, *The end of sex and the future of human reproduction*, qui parle de l'avenir du DPI. La barrière la plus importante au DPI est la récolte des ovules. Pour une fécondation *in vitro*, vous avez besoin des ovules et des spermés : il est relativement facile d'obtenir du sperme, en revanche les ovules sont plus chers et plus compliqués à obtenir. Donc en prenant directement des cellules, de la peau par exemple pour les traduire en cellules souches pluripotentes induites, et les transformer en ovules, est l'idée que je développe dans mon livre. J'argumente pour expliquer le processus et l'intérêt que cela pourrait avoir. Car si cela coûte 10 000 euros, cela reviendrait à 1 million d'euro pour 100t bébés. Cela éviterait la naissance d'un enfant avec une maladie rare et ferait économiser de l'argent à la sécurité sociale, entre 4 ou 5 millions de dollars. Je pense que dans les pays riches cela serait gratuit, mais ce ne serait pas possible pour les pays pauvres (République centrafricaine, Paraguay ou Laos), une inégalité internationale apparaîtra alors et la situation s'aggraverait. C'est pour cela que la communauté internationale devra considérer, et doit considérer dès aujourd'hui, avec l'eau potable, l'accès aux médicaments. Donc, bien que les inégalités existent déjà, cela en rajoutera une nouvelle. La transformation de cellules pluripotentes pour éviter des maladies se fera, je crois, ainsi que pour la création d'ovule de cellule souche, et deviendra sûr d'ici 20 ou 40 ans. Une chose que j'ai découverte est qu'il vaut mieux faire une prédiction forte après votre espérance de vie, même si ce ne sera pas la fin du monde. Le titre de mon livre n'est pas vraiment vrai, cela n'empêchera pas les rapports sexuels de perdurer.

M. Andy May, *Chief Scientific Officer* de *Caribou Biosciences*, jeune pousse (*startup*) co-fondée par Mme Jennifer Doudna.

M. Andy May, directeur scientifique, Caribou Biosciences. Caribou est une des premières entreprises à travailler sur CRISPR-Cas9, nous avons été créés par des scientifiques de l'université de Berkeley, dont Jennifer Doudna, l'une des créatrices de cette technique. La méthode CRISPR représente une évolution extraordinaire, permettant de modifier et manipuler l'ADN de manière remarquable. C'est un système que nous trouvons dans toutes les bactéries.

L'idée première de l'entreprise fut de pouvoir utiliser les enzymes et de les commercialiser. Elle fut créée en 2011, mais nous avons réellement commencé nos activités en 2012. Au départ, il s'agissait d'un groupement d'étudiant autour de Jennifer Doudna, désormais Rachel Horwitch est la PDG de cette entreprise. Ce sont des fonds privés qui nous financent majoritairement, bien qu'au départ, ce fut l'argent de nos familles ou de nos amis qui a permis de créer cette société. Au début, nous avons établi des partenariats avec d'autres entreprises pour avoir de l'argent et pouvoir appliquer cette technologie commercialement. Concernant les autres entreprises comme Editas, que vous avez cité au précédemment, ou encore Intellia Therapeutics, nous étions l'un des fondateurs de cette dernière. Cependant, nous avons décidé de nous séparer, car il nous fallait avoir une vision plus large et plus de flexibilité dans l'expansion de Caribou. Ainsi, nous avons recruté des personnes capables de travailler dans le cadre proposé par Caribou, avec cette vision large sur le monde, proposant une utilisation sur les Hommes, les animaux, la thérapie, l'agriculture. Donc nous devons créer une technologie qui devienne industrielle. Ainsi nous devons concentrer nos efforts pour parvenir à des partenariats avec des entreprises de la filière agricole, thérapeutique, et espérons que cela va perdurer.

Désormais nous sommes trente et un employés, et avons cinq stagiaires. Nous sommes en lien avec la communauté universitaire, et recevons chaque année des étudiants de licence, mais aussi des doctorants. Pour eux, il s'agit d'une bonne expérience pour travailler dans une entreprise comme la nôtre. Actuellement, nos bâtiments se situent encore à Berkeley, et avons déménagé dans de nouveaux locaux de 250 m² avec des laboratoires et des bureaux. Nous venons d'avoir un financement complémentaire de plus de trente millions de dollars. Puis nous venons de conclure un partenariat avec Genus, un des leaders mondiaux de la reproduction de bétail porcins, où nous devons proposer des solutions pour repousser certaines maladies.

En ce qui nous concerne, nous continuons à progresser sur l'élaboration de la protéine Cas9, mais continuons à manipuler d'autres systèmes, autres que CRISPR. Nous ne travaillons pas avec les doigts de zinc ou TALENs, mais nous ne souhaitons pas dévoiler davantage sur ces systèmes. Les doigts de zinc ou le TALENs peuvent très bien s'insérer dans les systèmes, mais nous ne les utilisons

pas. En réalité, le domaine évolue beaucoup, et si vous vous focalisez que sur une technique en particulier, vous vous rendrez compte que vous aurez du retard. Concernant le dépôt de brevet sur les nouveaux outils évoqués, l'efficacité des systèmes devra, dans un premier temps, être validée et dépendra des systèmes que nous développerons et de leur progression. En tant qu'entreprise, nous devons couvrir les risques et les imprévus, puis le coût des brevets dépendra de la progression du développement. Nous avons des programmes de recherche internes qui se concentrent sur la compréhension de l'interaction entre le système immunitaire et les microbes, dans le but d'en faire un programme thérapeutique et industriel.

Les maladies que nous pourrions traiter ne sont pas déterminées pour l'instant, car il s'agit d'une plateforme technologique uniquement. En ce qui concerne le brevet et la propriété intellectuelle de cette technologie, ce n'est pas déterminée. En effet, le brevet n'appartient pas à Emmanuelle Charpentier et les relations sont relativement tendues, bien qu'aucun problème ne soit perceptible entre les différents acteurs de cette technologie. Le brevet n'appartient pas à Feng Zhang, mais au Broad Institute, qui permet à Editas de l'utiliser. Le débat se fait aussi dans la presse, mais ce qu'il faut retenir avant tout c'est que la propriété intellectuelle appartient avant tout aux institutions où des accords sont conclus entre les différentes personnes.

Avec la levée de fonds que nous avons eu pour Caribou Biosciences, notre plateforme a connu une phase d'expansion, mais nous n'évoquons pas les détails de notre évolution en public, donc je n'en parlerai pas aujourd'hui. En revanche je peux vous parler des domaines dans lesquels nous agissons. Nous collaborons avec trois entreprises : Genus, c'est-à-dire la sélection et la reproduction des animaux qui permet de restituer certains virus ; Novartis, avec une méthode qui permet d'améliorer le ciblage médicamenteux ; puis DuPont Pioneer, qui travaille sur l'amélioration technologique de plantes telles que le soja, le maïs ou le blé. Vous devez savoir que DuPont a été le premier à travailler sur CRISPR, et que désormais 50 % des yaourts que vous mangez proviennent de cultures sélectionnées et sont résistantes aux virus. Le but est de pouvoir identifier les souches des cultures. Notre président du conseil d'administration est Rodolphe Barrangou. Celui qui travaille avec Nestlé est Philippe Horvarth. Ils proviennent tous deux de l'entreprise DuPont.

En somme, les perspectives pour cette technique sont relativement vastes, et dépendent avant tout du domaine d'expertise de la firme en question. Les trois grandes applications demeurent les plantes, les animaux et la thérapeutique. Ainsi, il devient important d'avoir des directives qui vont dans le même sens, et ne plus avoir cette différence entre les États-Unis et la France par exemple, où par ailleurs, le cadre de travail européen demeure incertain. En effet, nous constatons de grandes variations entre les deux continents, ce qui pourrait empêcher de livrer des produits, notamment dans le domaine de l'agriculture. Ainsi, il devient nécessaire de mettre en place un développement d'ici six à douze ans dans ce domaine, bien que nous ne sommes pas sûrs que cela fonctionne.

En ce qui concerne les États-Unis, la situation semble plus claire, bien qu'elle ne soit pas parfaite. En effet, les produits des récoltes ne seront pas créés aux États-Unis, et c'est regrettable. Ainsi, notre but est de pouvoir développer cet aspect-là et notamment les produits chimiques tels que les pesticides pour lutter contre les virus, le mildiou et d'autres maladies. Nous ne transformons pas de gènes, notre but est de pouvoir proposer une transformation que nous pourrions trouver dans la nature pour réduire ainsi l'utilisation des produits chimiques. Mais actuellement nous sommes limités par rapport aux engagements en lien avec les nouvelles technologies. Ici, nous travaillons sur la manipulation des bactéries sur les racines et les légumes, un domaine très intéressant, mais qui pose des questions sur l'augmentation de la consommation d'azote et la diminution des produits chimiques. En revanche, en Europe, le cadre étant confus, par l'interprétation que certains font de ces techniques en les qualifiant d'OGM cachés, alors que ce n'en sont pas.

Ce que nous attendons de la part de l'Europe, c'est davantage de clarté sur son positionnement. Nous nous intéressons davantage à l'Europe et non à l'Asie pour deux raisons. La première, vous êtes Européens, puis la seconde, en Europe vous êtes l'un des plus grands consommateurs de légumes dans le monde. En Amérique du Sud, les cadres réglementaires nationaux sont clairs, en revanche, sur le marché européen, une incertitude est présente et personne n'investit. Ce qui est relativement compliqué pour nous, car nous attendons les décisions prises par l'Europe. Comme vous le soulignez, le Royaume-Uni n'est pas le plus mauvais dans ce domaine, et pourtant ne sont pas les plus permissifs pour les plantes, en revanche pour la médecine ils sont davantage permissifs, même si les lois sont fondamentalement édictées au niveau européen. Pourtant, l'Europe est l'endroit où les lois sur la médecine sont les plus avancées, proposant des moyens de guérison plus que de traitement.

En ce qui concerne l'étiquetage pour l'agriculture, nous devons prendre en compte différents niveaux. Le rapport avec le consommateur ne montre pas de preuve d'impact sur la santé. L'étiquetage en soi permet avant tout d'éduquer le public, il s'agit d'une valeur supplémentaire, qui demeure controversée mais qui sera tout de même examinée. Je suis par ailleurs certain que les éléments que nous mettons en place avec les biotechnologies pourraient être utiles pour le biocontrôle ou l'agroécologie. Ce sont des éléments bénéfiques.

Le niveau de conscience publique doit évoluer par rapport à ces technologies, le lien entre science et éducation doit être mieux appréhendé. Ainsi, l'impact de la génétique sur l'environnement ne peut être considéré comme inévitablement mauvais. Le public aux États-Unis est plus conscient qu'en Europe. De plus, avec l'arrivée des nouveaux médicaments, les coûts ont baissé, il est alors important de trouver un équilibre économique sur le marché. En effet, s'il est trop cher, nous ne faisons plus de la médecine socialisée, car le coût doit correspondre au cadre éthique de la société. En ce qui concerne les traitements génétiques et leur valeur, il serait intéressant de mettre en place un modèle d'abonnement pour bénéficier de coût raisonnable. En effet, certains d'entre eux

sont très élevés, centaines de millions de dollars. Donc avant de lancer ces thérapies, il est important de savoir si ces-dernières seront acceptées ou non par la société.

*

M. Alex Marson, médecin, chercheur en génomique, membre de l’*Innovative Genomics Initiative*, université de Californie San Francisco (UCSF) ; et Mme Kathrin Schumann, post-doctorante, UCSF.

M. Alex Marson, médecin, chercheur en génomique, membre de l’*Innovative Genomics Initiative*, UCSF. Dans le cadre de la recherche, nous cherchons à comprendre comment les séquences génétiques contrôlent le système immunitaire. Nous avons étudié comment les cellules T varient avec les différences génétiques et comment ces différences peuvent contribuer au contrôle du système immunitaire. Nous nous sommes rendu compte que ces variations se situent dans une partie du génome que nous ne connaissons pas encore, provoquant des conséquences sur la fonction même de la cellule.

Ainsi, nous avons besoin d’outils pour manipuler ce génome humain, dans le but de le comprendre et de comprendre ces différences. CRISPR a semblé l’outil idéal pour nos recherches. Mais nous nous sommes rendu compte que CRISPR n’était pas forcément le plus adapté pour travailler sur les cellules T primaires humaines. Ainsi, nous avons décidé de nous rapprocher du laboratoire de Jennifer Doudna pour travailler sur la nouvelle génération pour éditer les cellules T primaires, plutôt que de fournir des gènes qui composent ces éléments, dont Cas9 et le guide. Nous les fabriquons comme dans un processus *in vitro* complexe, que nous appelons le complexe ARN, prêt à être utilisé, et permettant de construire ce complexe ARN *in vitro* par électroporation, technique utilisée depuis un certain temps, il s’agit d’un courant électrique permettant l’absorption.

Cette technique présente trois aspects utiles, le premier concerne les niveaux d’édits très élevés, ensuite nous pouvons introduire de nouvelles séquences de nucléotides de manière ciblée, une fois le gène annihilé, nous pouvons contrôler la coupure de manière précise grâce à Cas9. Donc, par électroporation du complexe de nucléotide (*knock-out*), nous introduisons une petite section de l’ADN par cette technique (*knock-in*). Le troisième élément intéressant pour l’application clinique serait que les procédés sont introduits de façon transitoire. Ce complexe de protéine sera dégradé en 24 heures ou quelques jours, l’élément bactérien disparaît, mais le Cas9 demeure, donc nous espérons l’utiliser pour des cas cliniques.

Maintenant nous pouvons penser à des applications thérapeutiques où nous ferions des applications *ex vivo*, pour les réinsérer dans le cas de thérapies cellulaires de transfert adoptées. Nous arrivons à l’intersection de deux domaines de recherches qui avancent à grand pas, l’ingénierie génétique d’une part, et la thérapie de transfert de la cellule T d’autre part. Le progrès se fait rapidement

notamment en ce qui concerne les immunothérapies pour le cancer. La modification des cellules avec CRISPR stimule les thérapies de transfert des cellules T. Nous parlons actuellement à des entreprises, qui étudient les questions pour la mise en application. Pour l'instant nous en sommes au stade préclinique, mais des essais cliniques sont envisagés d'ici un ou deux ans.

Un exemple avec la technique de CRISPR-Cas9 a été réalisé avec des enfants au Royaume-Uni, donc cela suggère qu'une application a déjà eu lieu, nous devons seulement trouver les cibles. Les discussions sont en cours avec les entreprises, mais nous ne savons pas encore sur quel type de cancer l'application portera. Le cancer du sang, positif à CD19, est relativement ciblé. Mais d'autres entreprises veulent proposer des thérapies génériques, comme TALEN, en éliminant le récepteur de cellule T. Nous ne savons pas si CRISPR le permet, bien que je pense que cela pourrait être possible. L'avantage de CRISPR est sa facilité à tester, à être utilisé et de voir les modifications les plus puissantes dans les essais précliniques, mais pour une application très ciblée, je ne pense pas que CRISPR soit le mieux adapté. La force de CRISPR est que vous programmez la technique d'édition des gènes en changeant simplement l'ARN. Pour être précis, je crois que CRISPR sera un outil thérapeutique remarquable car pouvant être autant considéré comme un outil de découverte que thérapeutique.

Mme Kathrin Schumann, post-doctorante, UCSF. L'utilisation de la protéine Cas9 est un avantage et les contraintes sont minimales. Il faut mettre en évidence que c'est une modification de transition, par conséquent les protéines se dégradent à nouveau, et que vous avez ensuite les cellules éditées.

M. Alex Marson. C'est étonnant de voir la rapidité des événements. CRISPR a été inventé comme un outil d'édition du génome en 2012, et la technique est encore en amélioration. Nous réfléchissons aux différents types de modifications que nous pouvons réaliser, notamment déterminer la coupure la plus efficace pour une application médicale. La limite est notre imagination.

Nous aurons besoin d'autorisations, comme celle de la FDA aux États-Unis. Si nous réussissons à démontrer que des antécédents existent, cela nous sera bénéfique. Les mesures de sécurité ont été établies pour les autres techniques, TALEN, les doigts de Zinc ou les cellules éditées, manipulant les cellules T et déjà réalisées par d'autres entreprises, concernant les récepteurs antigéniques chimériques. Ma formation était générale sur les maladies infectieuses, notamment le sida.

Mme Kathrin Schumann. J'ai fait un doctorat, puis une formation en Allemagne et en Suisse. Ensuite j'ai rejoint l'entreprise d'Alex Marson en 2014. Je suis allemande et ai travaillé pendant deux ans dans une entreprise à Bâle.

M. Alex Marson. Nous travaillons beaucoup sur le sida. Nous sommes actifs sur ce domaine et travaillons sur des cellules résistantes à ce virus. Parmi les projets que nous avons dans le laboratoire, nous avons deux objectifs

complémentaires, le premier est de comprendre le circuit génétique, permettant d'identifier des techniques thérapeutiques plus conventionnelles. Nous travaillerons avec des collaborateurs de l'UCSF. Il est intéressant de travailler sur des cellules nécessaires pour trouver des médicaments contre ce virus. Le deuxième élément consiste à s'intéresser à la modification de la cellule qui pourrait être considérée comme une thérapie cellulaire, sans connaître véritablement laquelle des cellules pourrait être utilisée, comme ce fut le cas du succès du patient de Berlin, guéri du sida. En plus du sida, cette personne avait une leucémie et avait besoin d'une greffe de cellule souche, ainsi le donneur avait une variante génétique d'une cellule naturellement résistante à l'infection du sida. Le système immunitaire a été reconstitué, en résistant au sida, et les cellules ont pu éloigner le sida, n'ayant pas de niveau détectable de ce virus. Donc il serait intéressant de prendre les cellules de ce patient et les rendre résistantes au sida, puis les réintroduire, sous forme de cellules T ou de cellules souches. La modification s'est faite sur la protéine CCR5, se situant à la surface de la cellule, récepteur d'entrée pour le virus du sida. La protéine présente une délétion sur la protéine, donc le virus ne peut plus se répandre.

Dans ces cellules T des systèmes immunitaires, nous réfléchissons à une série de maladies qui s'intègrent dans cette catégorie, comme les maladies auto-immunitaires ou les maladies infectieuses, pour voir si les gènes pouvant être infectés, ne fabriquent plus de cellules T. Nous devons voir comment modifier ces déficiences génétiques, tels que les cancers, puis nous intéresser aux greffes pour lutter contre les infections. Nous travaillons en laboratoire, mais aussi avec un grand nombre de collaborateurs, d'où la collaboration avec Jennifer Doudna et ceux de l'UCSF, une équipe qui s'intéresse au développement de technologies concernant la biologie synthétique. Et puis nous avons aussi des collaborations avec des entreprises commerciales, car beaucoup d'intérêt commerciaux sont présents, qui participeront au rayonnement de ces nouvelles techniques.

En ce qui concerne des limites, nous parlons peu des effets hors cible et des effets non prévus. Ces cellules deviendraient dysfonctionnelles ou même pires, des tumeurs, et nous pouvons créer par erreur des cancers immunologique. Donc nous cherchons la meilleure façon de contrer ces problèmes, en quantifiant et déterminant le nombre d'effet imprévu avec le séquençage, mais la réglementation aux États-Unis dépendra des analyses fonctionnelles. L'élément dominant sera le greffage dans des cellules humanisées pour nous assurer qu'il n'y aura pas de développement de tumeur. Certaines entreprises travaillent déjà sur cela. Ce sont des travaux qui se basent sur les résultats de la technique des doigts de zinc, notre travail sera compléter par les autres travaux effectués depuis.

Mme Kathrin Schumann. Nous devons voir comment insérer la protéine Cas9 pour introduire des mutations dans la cellule, mieux effectuer la coupure, puis voir comment l'ARN peut être inséré de la meilleure façon qu'il soit. Le but est de trouver la méthode la plus sûre.

M. Alex Marson. Concernant les autres méthodes, les outils sortent vite, chaque semaine une nouvelle application ou une nouvelle version sort, parfois se sont des applications manipulées de CRISPR-Cas9, ou de nouvelles protéines pour l'édition du génome. Depuis que nous avons appris les éléments de bases, les outils se multiplient rapidement.

Mme Kathrin Schumann. La méthode est facile à comprendre. En effet elle est composée de deux éléments et très caractérisée dans la bactérie. Pour moi, il était difficile de transférer cette technique dans les cellules T primaires humaines, car elles résistent davantage à la méthode ordinaire, donc le plus grand défi est celui du transfert. Mais cette technique est passionnante, car elle permet une ouverture dans le domaine de la recherche. Nous avons travaillé sur souris avec des cellules « *knock-out* », auparavant il était difficile de comparer avec des cellules humaines, désormais nous avons l'outil pour le faire. La souris « *knock-out* » est une souris où certains gènes ont été supprimés ou modifiés, puis les cellules souches embryonnaires de cette-dernière ont permis de créer la souris.

M. Alex Marson. Depuis trente ans, chaque gène a été modifié ou supprimé. Après, le travail génétique effectué sur la souris n'est pas toujours possible sur l'être humain. Je pense qu'il sera possible de tester les fonctions de chaque gène par cette technique de « *knock-out* ». Suite aux travaux de Kathrin Schumann, 135 différents gènes ont pu être modifiés en six heures. Et nous testons ce que font ces gènes dans l'infection du sida par exemple.

Concernant la réglementation sur l'utilisation de CRISPR, la ligne la plus précise demeure celle de l'édition de la lignée germinale, la loi doit s'y concentrer. Nous devons avoir des mesures éthiques sur ces pratiques-là, et notamment sur ce qu'il faut faire avec les cellules humaines, sperme et ovule, ou intervenir sur un embryon en développement, qui aurait par conséquent un effet sur toutes les cellules ; ce sont les modifications que nous transmettons de génération en génération. En ce qui concerne l'édition des cellules somatiques, les modifications qui peuvent se transmettre d'une génération à l'autre, je pense que les questions éthiques et juridiques devraient être traitées séparément. Et j'ajouterais que nous parlons des mesures de sécurité sur ce que nous injectons dans le corps des patients, mais ce n'est qu'une fraction de l'application thérapeutique de CRISPR. Cela ouvrira de nouvelles possibilités, donc nous devons voir les applications en laboratoire, puis après celles sur le corps humain.

Avec l'émergence croissante de ces nouvelles applications et un nombre de diplômés croissant, les ressources humaines deviennent la nouvelle question : comment embaucher ces personnes avec ces compétences spécifiques ? Cela permettra de rendre ce domaine plus mature. Nous devons entraîner les individus dans le système académique à travailler sur la modification génétique. L'autre point est que nous devons comprendre est comment le phénotype est modifié. Cela demande beaucoup de compétences pour maîtriser différents types de technologies, ainsi la difficulté de trouver des personnes avec autant de compétences est un fait.

Concernant le recrutement des patients, nous prenons des cas graves comme des cancers ou des cancers déjà traités, mais je ne pourrais vous dire si les patients sont rémunérés. Pour les maladies infectieuses, je ne sais pas quels sont les meilleurs laboratoires européens, et n'avons pas de partenariats, car c'est un sujet nouveau pour le laboratoire. Nous nous sommes focalisés dans un premier temps sur les maladies auto-immunitaire. En revanche, certains noms me viennent à l'esprit, Jean-Laurent Casanova et Hermann Eibl, qui sont basés à l'université Rockefeller, mais il en existe d'autres.

Pour la comparaison des effets hors cible entre TALEN, les doigts de zinc et CRISPR, ces-derniers peuvent être comparables, mais d'autres peuvent être pires, nous devons avant tout les comprendre et déterminer les profils dans les essais cliniques. Cependant, cela ne sera pas un facteur limitant pour notre recherche. La tolérance des risques potentiels sera différente selon le niveau d'atteinte de la maladie chez certains patients, donc nous devons faire en sorte que le risque soit minime pour une application thérapeutique.

C. ALLEMAGNE (JUILLET 2016)

1. Berlin (4 et 5 juillet 2016)

Mme Christine Lang, présidente du Haut Conseil à la bioéconomie allemand et directrice de la société Organobalance.

Mme Christine Lang, présidente du Haut Conseil à la bioéconomie allemand, directrice générale d'Organobalance, membre du conseil de direction de plusieurs organisations professionnelles industrielles. CRISPR-Cas9 est important dans trois domaines d'un point de vue scientifique, comme d'un point de vue économique, à savoir en médecine, en matière de biotechnologie-microbiologie industrielle et pour les plantes. Ce dernier domaine est certainement d'un point de vue économique le plus intéressant et qui est au centre de la discussion en Allemagne.

En effet jusqu'à présent, en Allemagne, aucune plante obtenue par recombinaison n'a été autorisée, mais il y a le souhait très fort de la part du secteur industriel de pouvoir utiliser des technologies de sélection moderne et de culture moderne.

En Allemagne, en raison d'une politique très restrictive et du refus par la société de la technologie génétique, comme les organismes génétiquement modifiés (OGM) dans les aliments, beaucoup d'industries ont été perdues. BASF, qui est un groupe sélectionneur et cultivateur, est parti s'installer aux États-Unis, tout comme le groupe Bayer. Ce départ de l'industrie a aussi provoqué un départ des scientifiques.

Les académies allemandes Leopoldina et Acatech estiment que les nouvelles biotechnologies d'édition de génome ne sont pas des OGM. Il est à craindre que CRISPR-Cas9 soit aussi complètement refusé, rejeté par la société et qu'il soit demandé d'interdire cette technologie.

Le Haut Conseil à la bioéconomie considère que l'approvisionnement alimentaire de la population mondiale et la sécurité alimentaire sont très importants. Cette sécurité est possible grâce à des techniques de culture modernes. Il fallait vingt ans pour obtenir un résultat avec une sélection et une culture traditionnelle, ce qui est beaucoup trop long pour pouvoir avoir une solution contre des espèces nuisibles ou contre des biorésistances.

Il y a toujours des opinions divergentes avec les scientifiques, l'industrie, les juristes et la société. Une discussion très tôt, très en amont, est absolument indispensable. Elle doit avoir lieu de manière très ouverte en intégrant toutes ces différentes parties prenantes.

Les OGM est un mauvais exemple. En effet la discussion sur les OGM n'a pas eu lieu, la population a eu l'impression que c'était l'industrie, les grands groupes, qui voulaient utiliser ces technologies à des fins pécuniaires. Les conséquences que cela pouvait avoir sur la société n'ont pas été réellement discutées.

L'organisation professionnelle BIO Deutschland, qui regroupe les industriels des biotechnologies, avait l'an dernier organisé un séminaire pour les journalistes sur l'édition du génome. Elle avait mis l'accent sur l'aspect médical pour expliquer les nouvelles technologies génétiques.

Il faut prendre au sérieux les craintes, il est donc nécessaire d'avoir une discussion avec tous ceux qui sont intéressés et qui souhaitent participer, il faut mener ce débat. La discussion peut être sur la base d'arguments d'économiques, comme par exemple le fait que produire des OGM est moins couteux qu'auparavant, et donc que ça ne sera plus le privilège des grands industriels. Un institut comme Max Plank ou une université pourrait alors développer une nouvelle variété qui pourrait être cultivée dans un pays du tiers monde.

En Allemagne, l'opinion publique est d'avis que trop d'hectares sont plantés pour du maïs et autres céréales pour produire des biocarburants, et pas pour l'alimentation. Il y a donc une attitude vraiment négative par rapport à cette bioéconomie. Le Haut Conseil a alors organisé des débats, des réunions de citoyens et a invité des ONG à participé aux travaux. Dix ONG avaient été invitées, neuf sont venues, seule Greenpeace n'est pas venue. Cela montre que cette ONG ne souhaite pas s'exprimer, mais suit son objectif qui est d'être contre les nouvelles technologies génétiques. Cependant, il est nécessaire d'aller vers les ONG et de voir comment les amener à une discussion.

Le gouvernement est très proche de l'industrie, puisque l'automobile et l'aéronautique sont des grands domaines industriels en Allemagne. Pour la biotechnologie et la bioéthique, il n'a pas encore réalisé qu'il s'agit d'un enjeu économique important et qu'il est nécessaire d'en discuter. Dans le passé, BASF et Bayer ont supprimé des emplois.

Il serait très important que l'Allemagne ne mène pas cette bataille seule, même s'il s'agit au final souvent d'une discussion nationale. En effet, tout ce qui est proche de l'humain, qu'il s'agisse de la médecine ou de l'alimentation, est très émotionnel en cas de débat. Il est alors nécessaire de ne pas se servir seulement d'arguments scientifiques.

*

Commission pour la recherche et l'évaluation des choix technologiques, Bundestag : Mme Patricia Lips (CDU), présidente, M. René Röspel (SPD), député, et M. Stefan Kaufmann (CDU), député.

Mme Patricia Lips (CDU), présidente de la commission pour la recherche et l'évaluation des choix technologiques, Bundestag. Notre commission est composée d'experts et de rapporteurs des deux grands partis allemands.

Sur le plan législatif, il n'est pas certain que par la suite le sujet des nouvelles technologies génétiques devienne incontournable. En effet, par le passé, au Bundestag, avaient été traités des sujets à forte dimension éthique similaire à celui-ci ; les décisions sur ces sujets furent votées non pas en fonction des partis auxquels appartenaient chaque député, mais en fonction de chaque député qui en avait rassemblé d'autres auprès d'eux. Le but était d'éviter une polarisation lors de ces débats, afin de favoriser le respect de la conscience personnelle de chaque député. Il y a quelques années, cette façon de procéder avait été utilisée lors du débat sur le diagnostic préimplantatoire (DPI), qui assez similaire à celui sur les nouvelles technologies génétiques. Cela semble bien montrer le fait que ces sujets sont traités avec beaucoup de passion. Les conditions pour trouver un compromis majoritaire sont très strictes.

Avec l'évolution des technologies génétiques, il faudra peut-être modifier la loi sur la protection de l'embryon de 1990. Il est nécessaire de faire la différence entre la recherche et les applications, la première n'entraînant pas automatiquement les secondes. En Allemagne, la question qui se pose continuellement est de savoir s'il faut continuer à faire de la recherche dans un domaine où une limite existe car le législateur n'en souhaite pas l'utilisation.

Il faut prendre garde à ce qu'il n'y ait pas de cristallisation des opinions, qui vont chacun dans des directions différentes et qui se solidifient rapidement. Il faut prendre garde aussi au fait que les arguments en faveur ne doivent pas être les mêmes que ceux déjà rencontrés dans les autres débats sur la génétique, car ils sont

déjà dans tous les esprits. Il est nécessaire qu'il y en ait de nouveaux. En outre, lors de ce débat, les Églises s'exprimeront sûrement.

Malgré le progrès scientifique, rien ne sera jamais totalement sécurisé. Les politiques doivent vérifier leur base d'argumentation car encore aujourd'hui nous continuons de réfléchir comme il y a trente ans. Or la science progresse de plus en plus rapidement.

Souvent à l'intérieur d'un même parti, et cela se voit notamment au sein des grands partis, il existe des perceptions très différentes en ce qui concerne la science et la recherche face à l'être humain. Le chemin sera donc très long, et pas seulement en Europe, mais aussi dans d'autres nations qui sont récemment devenues excellentes dans le domaine scientifique. L'important est de penser à l'être humain et à la population, il faut l'entraîner sur le chemin de la discussion. Je suis convaincue que, pour cela, il est nécessaire d'avoir de très bons arguments et même de meilleurs arguments que ceux que nous avons dans le passé.

M. René Röspel (SPD), député membre de la commission pour la recherche et l'évaluation des choix technologiques. La discussion en Allemagne sur les nouvelles technologies génétiques ne fait que commencer. Le conseil éthique allemand (*Deutschen Ethikrat*), qui est un organe indépendant du gouvernement et du parlement, a organisé une première rencontre sur ce sujet en juin.

On s'aperçoit rapidement que les questions éthiques sont de large envergure, surtout en ce qui concerne les interventions sur les cellules germinales, c'est-à-dire les modifications qui concernent aussi les générations à venir. Cependant, nous ne sommes qu'au début de la discussion et cela explique le fait que de nombreux membres d'organisations scientifiques pensent qu'il faut un moratoire concernant les interventions sur les cellules germinales et les manipulations du patrimoine génétique.

Depuis les années 1990, la loi allemande sur la protection de l'embryon interdit ces interventions. Il s'agit d'une loi pénale qui était basée sur les méthodes de l'époque. L'idée était d'éviter les dégâts auprès des individus qui seraient sujets de ces interventions, puisque l'on ignorait ce qui allait se produire. Or les nouvelles technologies sont, semble-t-il, plus précises, il sera alors possible d'éviter les dommages ; les avis seront donc très différents à leur sujet. Elles ne tomberont pas alors sous le joug de cette loi et un débat juridique plus large sera alors nécessaire.

La discussion sur l'utilité et l'espoir se répète. J'ai dès le départ participé à la discussion, il y a quinze ans de cela, sur les chances des cellules souches de l'embryon. Dès que l'on évoque les biotechnologies dans les journaux, il est question d'espoir. Or, il y a quinze ans, il était dit qu'on allait pouvoir lutter contre le cancer ou encore contre la mucoviscidose. Malheureusement ces attentes ne se

sont pas réalisées, même s'il est évident que les progrès ont été importants depuis dans ce domaine. Il ne faut pas éveiller de faux espoirs.

La dimension éthique ne s'arrête pas à la frontière d'un parti mais, elle concerne tous les partis politiques. La modification ciblée du génome (*genome editing*) posera la question de l'utilité de l'intervention germinale et du prix à payer par la société. La discussion restera difficile puisque la preuve de l'utilité s'oppose à une argumentation éthique. Les interventions sur l'homme, qui est un organisme plus complexe que la plante, posent la question des effets collatéraux, qui ne sont pas acceptables.

Dans le domaine de l'agrogénétique le débat sera aussi important. Dans ce domaine, l'Allemagne est vraiment différente de la France. Quand on y évoque Monsanto ou Bayer, la population fait tout de suite un pas en arrière.

Il y a quinze ans on craignait que, si l'Allemagne ne participait pas aux recherches sur les organismes génétiquement modifiés (OGM), d'immenses progrès seront faits aux États-Unis et en Grande-Bretagne et que les médicaments seraient beaucoup plus avancés qu'en Allemagne.

En Allemagne, lorsque l'on souhaite faire une étude clinique, il est nécessaire déjà d'avoir suffisamment de personnes pour les différents groupes et suffisamment de ressources financières pour pouvoir faire une étude sur des médicaments. Il faudra en outre voir dès le départ si c'est réalisable. En effet, même s'il existe une solution médicale, la question est de savoir si l'on peut promettre cela au patient et si cette promesse peut être réalisée. Il ne s'agit pas seulement d'un problème de solution technique.

Les procédures qui ont été acceptées concernent la fabrication de médicaments, dans un système de santé fermé qui débouche toujours à la fin sur un contrôle de pureté et de qualité. Lorsqu'il s'agit d'intervenir dans un organisme, cela devient plus compliqué, car l'évaluation de l'utilité est plus complexe. Vient alors les questions de l'éthique comme par exemple sur le fait de modifier un gène pour éviter un défaut à une génération à venir de façon très précise, et quels seront les effets collatéraux.

Au sujet de l'intervention germinale il faudra se demander quelles seront les maladies que l'on pourra combattre et avec quelles solutions. Il s'agit aussi de se poser la question des maladies pour lesquelles les modifications génétiques sont pertinentes et comment cette procédure peut contribuer à éradiquer la maladie.

Le groupe parlementaire du SPD essaye de porter ce sujet en Allemagne et plus largement en Europe, pour qu'il soit traité et qu'il y ait également des possibilités d'utilisation de ces nouvelles technologies. Il faut que la question soit traitée pour que l'Allemagne ne perde pas de temps ou des emplois.

Dans d'autres pays que l'Allemagne, il est possible grâce au diagnostic préimplantatoire (DPI) de faire des « bébés médicaments », qui par la suite sont utilisés comme donneurs pour leurs cellules du sang. Cela permet de lutter par exemple contre l'*anémie* de *Fanconi* qui se caractérise par un ensemble de malformations congénitales variables, une insuffisance de la moelle osseuse d'apparition retardée et un risque élevé de leucémie aiguë et de cancers. Cependant la société souhaite une autre voie pour soigner cette maladie, l'*anémie* de *Fanconi*.

Depuis deux ans existe en Allemagne une législation très encadrée et étroitement limitée sur le DPI. Pendant de nombreuses années, une majorité au parlement était opposée au DPI. Or en 2010, la Cour fédérale de justice a rendu un arrêt sur un médecin spécialiste de la reproduction qui s'était dénoncé lui-même. Ce dernier avait fait un DPI, ce qui était interdit, puisque la loi sur la protection de l'embryon interdit la destruction de l'embryon. Ce médecin avait fait un essai sur le blastocyste, une partie qui n'est pas l'embryon. Dans son arrêt, la Cour a alors admis cette pratique puisqu'il ne s'agissait pas de l'embryon. La loi sur la protection de l'embryon ne permettait que la production d'embryon pour initier une grossesse. Le médecin spécialiste n'avait pris que des partis de l'enveloppe extérieure, ce qui n'était pas interdit.

Une discussion a alors débuté en Allemagne au sein de la société sur le fait d'épargner une souffrance à des parents qui ont un enfant qui a une maladie génétique grave, ce qui implique une sélection des embryons. Les partis qui ont voté pour le DPI sont les libéraux (FDP) et de nombreux sociaux-démocrates (SPD), quelques chrétiens démocrates (CDU) et les verts étaient partagés.

J'étais favorable à l'interdiction, mais il n'était pas possible de la maintenir. J'ai alors déposé une proposition de loi où il était question de permettre la DPI seulement pour des maladies génétiques où l'enfant n'était pas viable, comme pour la trisomie 17, où l'enfant meurt quelques semaines après sa naissance.

En Allemagne, une femme peut avorter jusqu'à la douzième semaine, ensuite l'avortement n'est possible que si la grossesse entraîne des graves conséquences de santé pour la mère. À peu près 25 % des trisomies 21 diagnostiquées font l'objet d'une IVG, mais la majorité des grossesses sont menées à terme et les naissances ont lieu. La plupart des mères ne le découvrent pas à l'avance, parce qu'elle n'a pas fait de test génétique, cependant lorsqu'un test est fait, dans 95 % des cas il y a une IVG.

C'est de la recherche fondamentale que partent des réussites économiques et il est nécessaire de lui laisser le plus de liberté possible. Il est nécessaire cependant que rien ne soit irréversible dans les modifications faites aux générations futures. La nature de la science c'est d'être aussi capable de prendre du recul, d'avoir une attitude critique envers sa propre action et d'en discuter.

Je pense que les nouvelles techniques de modification ciblée du génome (*genome editing*) sont des modifications, donc doivent être considérées comme des OGM.

M. Stefan Kaufman (CDU), député, membre de la commission pour la recherche et l'évaluation des choix technologiques. Je suis un juriste, en charge de la politique de recherche. Le débat sur les nouvelles technologies génétiques n'en est qu'à ses débuts. La commission du Bundestag pour la recherche et l'évaluation des choix technologiques a rencontré Mme Charpentier.

CRISPR-Cas9 est une grande avancée dans le combat de certaine maladie. Il est donc nécessaire de sonder très étroitement le potentiel de cette technologie sur le plan éthique et juridique. Un moratoire est donc demandé. Cependant, le débat n'en est qu'à un stade précoce, aucune mesure règlementaire n'est encore envisagée en Allemagne.

En Allemagne, ce type de débat public se passe toujours assez difficilement, ces débats sont souvent menés avec une attitude de refus où il est souvent dit que ça n'est pas parce que quelque chose est possible qu'il est nécessaire de le faire.

*

Société civile : M. Christof Potthof, Réseau pour l'éthique génétique (*Gen-ethisches Netzwerk*) ; et Heike Moldenhauer, Alliance pour l'environnement et la protection de la nature (BUND).

M. Christof Potthof, membre du Réseau pour l'éthique génétique (*Gen-ethisches Netzwerk*), biologiste. Notre organisation Réseau pour l'éthique génétique existe depuis 1986 et discute des techniques génétiques. Je m'intéresse surtout à l'application de ces technologies pour l'agriculture et l'alimentation, mais d'autres collègues s'occupent de l'aspect médical. Toutes ces technologies, surtout CRISPR-Cas9, sont très nouvelles et engendrent des discussions récentes. Je peux vous donner deux exemples concernant leurs applications. Nous sommes très inquiets car, au-delà des possibilités médicales et des espoirs, nous pouvons soupçonner une discrimination possible des êtres humains, selon qu'ils seraient viable ou non. Donc pour nous, ces questionnements ne peuvent être négligés. Notre position est claire, nous refusons par principe l'application de cette technologie. CRISPR ou d'autres technologies génomiques, comme le DPI, peuvent être dangereuses, ne connaissant pas les effets. Nous sommes contre les deux, la sélection et la discrimination. En ce qui concerne les cellules germinales, si un couple avec une maladie héréditaire veut procréer, une FIV peut être envisagée, il faut cependant pouvoir garantir que les techniques peuvent fonctionner. Donc notre position est claire, pas d'utilisation chez l'être humain. Nous décidons pour un être, une existence créée, donc un être humain qui n'est pas encore né ne peut être manipulé, cela relèverait davantage d'une mauvaise expérience. Mais cela correspond à ma définition d'un être humain. Peut-être

qu'une technique fiable pourra être créée et le débat sera autre, mais pour l'instant notre position est celle-là.

Mme Heike Moldenhauer, membre de l'Alliance pour l'environnement et la protection de la nature (*Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland – BUND*). Je vois les choses différemment. Nous sommes la plus grande organisation de protection de l'environnement en Allemagne, et, en ce qui concerne les nouvelles technologies, la position est la même que toutes les autres ONG, comme les Amis de la Terre ou Greenpeace. Nous avons une position sur les nouvelles technologies et CRISPR-Cas9 que nous avons publiée en mars 2016. Ces nouvelles technologies, selon nous, devraient être règlementées. Les technologies sont de plus en plus précises, mais nous devons être sûrs qu'elles soient sûres, ainsi le principe de précaution de l'Union Européenne doit être appliqué. Nous voulons une évaluation au cas par cas pour chaque plante, chaque organisme, et nous voulons une procédure d'autorisation telle qu'elle existe et qu'une traçabilité complète soit possible pour les modifications effectuées. La loi actuelle impose une traçabilité de la modification, mais, dans certains produits OGM, cette traçabilité n'est pas présente, comme pour certaines huiles, où, dans le produit fini, l'ADN modifié n'est plus traçable. C'est ce qui existe dans la loi actuelle et nous souhaitons que cela apparaisse dans la loi pour les nouvelles biotechnologies. Nous voulons instaurer un registre indiquant les sujets de recherche, puis leur mise sur le marché avec un étiquetage « OGM ». Enfin nous voulons une surveillance des produits mis sur le marché. En tant que ONG, ce sont des revendications que nous portons.

M. Christof Potthof. Pour nous, ces organismes sont des OGM, même s'ils sont manipulés par CRISPR, ce sont des méthodes utilisées sur des plantes conventionnelles qui évoluent par le biais de ces biotechnologies. Le professeur Ludwig Krämer, qui a participé à la législation européenne, n'a pas évalué toutes les techniques considérées comme OGM. La mutagénèse et CRISPR sont des techniques évaluées par le professeur Krämer pour voir si celles-ci peuvent être considérées comme OGM. Il considère ces techniques comme des OGM selon certains éléments, dont la mise en plein champs. Il faut que la procédure soit donnée en amont de l'autorisation possible pour la mutagénèse. Concernant votre audition, je suis étonné de vos conclusions indiquant cela, car vous devriez poser ces questions à la société civile française. Bien évidemment, des scientifiques auront des opinions différentes, en Allemagne aussi certains disent que ce ne sont pas des OGM. Mais la science n'est pas unanime concernant cette question. Comme le dit le professeur Krämer, le rôle des juristes est primordial. Dans la directive européenne, il est indiqué qu'une utilisation de longue durée est nécessaire pour déterminer une autorisation. Alors que, pour les OGM, cette autorisation n'est pas donnée. Vous avez une opinion et à partir de celle-ci vous écrivez un rapport, je pensais que nous étions en phase d'audition et non à la phase discussion à laquelle je n'étais pas préparé.

En ce qui concerne les cellules germinales et somatiques, la discussion sur les cellules somatiques est différente, nous sommes toujours arrivés à un point de discussion où les thérapies géniques apparaissaient comme sûres et sans danger pour le patient. Mais si nous prenons le patient Etzinger dans la fin des années 1990, individu non malade, participant à un essai, ou la France qui a mis en place les thérapies géniques qui n'étaient pas dangereuses, cependant les scientifiques ont mal interprété les premiers résultats. Ainsi les procédés de thérapie génique sont-ils suffisamment avancés ? Nous pouvons parler de chantier sur ce sujet en ce qui concerne le réseau éthique que je représente.

L'application des biotechnologies pour l'agriculture nécessite de faire un examen au cas par cas, en se documentant, et évidemment quand il est dit qu'un essai peut être réalisé en deux ans plutôt que trente, cela est stimulant, d'autant que nous sommes pour la recherche. Nous voulons que les techniques génétiques soient davantage réglementées. Pour voir ce qu'il se passe dans le temps, nous avons besoin de dix ans de recul. Les scientifiques ont perdu le contrôle de ces modifications scientifiques. Les plantes se sont débarrassées de modifications génétiques, et les scientifiques ne peuvent pas les retrouver. La biologie moléculaire est une discipline très complexe, nous craignons de ne pas pouvoir approfondir les différents cas, de ne pas avoir de réglementation pour encadrer la technique génétique.

Mme Heike Moldenhauer. Pour nous, il est important de parler de technique, et avant tout de parler du problème et chercher à le résoudre. Il ne faut pas parler de l'idée et de la solution, nous devons avant tout analyser ce problème agronomique et déterminer quelles sont les autres possibilités qui existent. Par exemple, l'agriculture biologique peut être une réponse, et serait notre premier choix.

M. Christof Potthof. Un mouvement très critique par rapport à la technique génétique existe en Allemagne, et ce ne sont pas les agriculteurs issus de l'agriculture biologique, mais bien les agriculteurs qui travaillent de manière conventionnelle qui sont de notre côté.

Mme Heike Moldenhauer. Le manifeste que nous avons publié porte sur l'agriculture. Nous sommes plusieurs ONG européennes à nous être intéressées à ces nouvelles techniques. Ce furent des groupes de défense de l'environnement qui parlaient de ces nouvelles techniques.

M. Christof Potthof. Je n'ai pas encore lu le rapport de l'Académie des sciences des États-Unis, mais j'émet des doutes sur le contenu. Je regarde ce qui se passe dans le monde et ce qui a été modifié ; la majorité des plantes modifiées sont celles résistantes aux herbicides, ensuite ce sont celles délétères pour les insectes. Nous devons réduire l'utilisation de glyphosate ou d'autres herbicides, je pense que ces plantes modifiées vont entraîner beaucoup de problèmes dans les années à venir, car nous utiliserons davantage d'herbicides. Nous avons, en Europe, trop peu de certitude sur ce sujet, donc nous devons regarder cela de très

près. Si les scientifiques ont écrit qu'aucun problème n'a été révélé, cela m'étonne beaucoup.

Mme Heike Moldenhauer. Les promesses sont toujours grandes concernant les pesticides. Je note que la création des plantes qui résisteraient à la sécheresse n'existe toujours pas. Mais nous constatons qu'aux États-Unis, l'utilisation de glyphosate a augmenté. Et de plus en plus de mauvaises herbes deviennent résistantes, ce qui pose un problème sanitaire. Ainsi la solution serait de dire que les OGM deviendraient plus de résistantes encore. Je ne sais pas si nous pouvons dire que ces nouvelles technologies seraient bénéfiques aux petites entreprises, car elles seraient faciles à utiliser. Un de nos partenaires a écrit un rapport en regardant la situation concernant les brevets, et ce sont les grandes entreprises comme DuPont, Bayer, Monsanto qui ont le plus de brevets, et cela est dû au système. En effet, une entreprise a besoin d'argent et d'avocat pour déposer le brevet, donc je pense que c'est une illusion de dire cela, par conséquent leur brevet serait racheté rapidement par les grandes entreprises citées précédemment.

M. Christof Potthof. Les multinationales ne considèrent pas leur produit comme OGM et n'arrivent pas à tracer les modifications. Je ne dis pas qu'il faut plus de brevets sur les plantes conventionnelles, car nous sommes contre les OGM.

Mme Heike Moldenhauer. Les cultivateurs allemands expliquent que nous avons perdu des ressources. Le débat en Allemagne n'a jamais réussi à imposer une direction de recherche.

M. Christof Potthof. Les entreprises en Allemagne qui travaillent avec la génétique sont des entreprises globales. Une entreprise a délocalisé une division aux États-Unis. La presse a expliqué que l'entreprise BASF voulait se délocaliser aux États-Unis car elle serait plus proche des scientifiques et des recherches, mais cette année elle a expliqué que son projet de recherche sur les plantes a été réduit de moitié, alors que cela n'a plus rien à voir avec les entraves réglementaires de l'Union européenne. Ces entreprises désireraient une dérégulation complète.

Mme Heike Moldenhauer. CRISPR-Cas9 est au cœur d'une dispute sur les brevets. Une petite entreprise qui découvrirait quelque chose se ferait racheter par des multinationales, compte tenu de leur mainmise sur le marché.

M. Christof Potthof. L'expérience nous montre que ce n'est pas facile d'émerger, tout ce domaine de biotechnologies est déjà attribué, j'émet des doutes sur celui qui pourrait être à l'origine de ces découvertes. Limagrain fait partie d'un conglomérat d'entreprises internationales qui font avancer la recherche de ces technologies en évitant de rattacher son nom à des recherches. Je ne pense pas que les plantes puissent devenir meilleures grâce à des technologies, mais il faut avant tout un plant et avoir une constitution génétique conçue par la sélection. La plante a besoin de pousser, elle ne pousse pas grâce à la technologie. Je

mettrais en garde contre une impulsion forte de ces technologies, pour que plus tard dans les universités on dise que rien ne serait possible sans CRISPR.

*

M. Arnold Sauter, vice-président du Bureau allemand d'évaluation des choix technologiques auprès du Bundestag (TAB).

M. Arnold Sauter, vice-président du Bureau allemand d'évaluation des choix technologiques auprès du Bundestag (*Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag – TAB*). Je suis ravi d'avoir cet échange, car nous avons déjà reçu une délégation de l'OPECST en 2011 sur la mission de biologie de synthèse. Par ailleurs, nous avons présenté notre propre rapport sur la biologie de synthèse au Bundestag en 2015. Nous n'avons actuellement pas d'activité sur la modification ciblée du génome. Nous allons préparer un nouveau programme de travail, avec une étude sur la modification ciblée du génome, bien que nous l'ayons déjà évoqué dans notre rapport précédent.

L'année 2015 fut importante dans la recherche. Notre message central est de mentionner l'importance de distinguer les deux applications possibles de cette technologie. D'une part, la conception visionnaire qui décrit un objectif et qui est tournée vers l'avenir, et d'autre part la biologie de synthèse, qui envisage la création d'organisme artificiel et qui n'aurait pas véritablement d'impact sur l'industrie, en somme la recherche fondamentale. La biologie de synthèse permet avant tout de modifier de manière substantielle des cellules, en ne se contentant pas de changer les propriétés d'organismes dans les détails. Mais quand les organismes reçoivent une multitude de propriétés, cela représente un défi important d'évaluation des risques. Ainsi, il faut déterminer les grands principes de l'évaluation des risques des OGM : équivalence « en substance », en référence à un organisme non génétiquement modifié ; principe de « familiarité » qui dit que la variété de plante est connue depuis un certain nombre d'années, donc que l'histoire de l'utilisation est sans danger. Si cette plante n'a pas encore été utilisée comme aliment, nous n'avons pas de connaissance historique de cette plante. Si nous ne pouvons pas appliquer ces deux principes dans l'évaluation de risque, nous devons avoir recours à une caractérisation complète des OGM. Cependant celle-ci n'a jamais été réalisée, car nous nous sommes toujours basés sur des organismes de références, ainsi dans les institutions spécialisées le débat est présent.

En revanche, la modification ciblée du génome produit un débat politique confus, notamment par les médias. En effet, les modifications sont très petites et peu traçables et ne posent pas de problème pour l'évaluation de risque mais cela pose un problème pour la réglementation. Les représentants des groupes de défense de l'environnement sont inquiets par l'autorisation des OGM et leur étiquetage. Mais nous pouvons aussi faire de grandes modifications, plus visibles, avec la biologie de synthèse. Puis un troisième groupe d'application pour la

modification ciblée du génome existe, apportant de nouvelles propriétés à l'organisme.

Dans le domaine de réglementation, nous avons beaucoup de difficulté pour les plantes, notamment les plantes modifiées de manière substantielle, et les plantes déclarées puis inscrites pour un examen. L'ensemble des pays européens auront un problème avec les animaux génétiquement modifiés, qui n'existent pas encore en Europe. En Allemagne, nous avons un débat très vivant sur la protection des animaux, il sera très délicat. La modification ciblée du génome offre des perspectives intéressantes d'un point de vue scientifique, mais la mise en application risque d'être problématique pour les autorités. Dans notre rapport sur la biologie synthétique, nous nous sommes intéressés à la « biologie de garage ». En effet, des biologistes sont très en retard par rapport aux scientifiques, mais les CRISPR-Cas9 et autres techniques de modification ciblée sont devenues tellement faciles et peu coûteuses que cela pourrait engendrer de nouveaux problèmes. Un atelier a eu lieu fin septembre 2016 au Bundestag sur ce sujet. Nous ne voulons pas éveiller des peurs ou des craintes, mais cette tendance de faciliter l'accès aux outils pose problème. En ce qui concerne le bioterrorisme, je ne considère pas que les biologistes de garages puissent devenir des bioterroristes, en revanche, il est davantage question de la biosécurité, c'est à dire que quelqu'un fasse quelque chose d'involontaire et que ce soit catastrophique.

Avec CRISPR-Cas9, la dénomination d'OGM est en réalité une question de définition. La définition de l'Union européenne et de l'Allemagne n'est pas simplement scientifique. Personnellement, je dirais que les organismes produits par CRISPR-Cas9 sont modifiés, car cette technique a modifié un gène, voire le génome. Mais cela ne veut pas dire que, d'un point de vue législatif, on devrait les considérer comme OGM. Par exemple, nous savons que l'huile de soja OGM ne contient plus d'OGM, et pourtant elle doit être indiquée comme étant un OGM. La traçabilité des organismes de bases est très importante, et d'un point de vue philosophique, il devrait être important de marquer tous les aliments transformés par CRISPR. C'est avant tout une décision politique qui ne devrait pas être laissée aux chercheurs.

Les États-Unis devraient prendre la décision de ne pas considérer certains processus comme des processus de modifications, rendant ainsi non traçables les produits importés. Quand une population a une attitude négative vis-à-vis des OGM, alors nous sommes dans une société de la crainte, c'est la réalité factuelle en Europe, et c'est pour cela qu'aux États-Unis, les individus sont contre cet étiquetage. Ce serait logique d'étiqueter des produits issus de la radiation et de la mutagenèse. Le Canada est le seul pays à étiqueter les produits. Je ne connais pas le débat en France, mais en Allemagne, des camps y sont opposés. Depuis des années, une sécurité absolue dans le domaine des technologies vertes est demandée, mais seule une sécurité relative peut être envisagée. Nous devons essayer d'évaluer s'il s'agit vraiment de modifications significatives qui peuvent présenter un risque.

Les risques sont autant environnementaux et sanitaires, que et surtout socio-économiques. Des questions se posent autour de l'avenir de l'agriculture biologique face à l'agriculture conventionnelle influencée par les grandes entreprises. L'évaluation des risques se fait là où les différences demeurent. Quand variété conventionnelle et OGM sont proches, l'évaluation est simple. La difficulté provient de la modification substantielle, où des détails infimes sont difficiles à déterminer, donnent lieu à des débats d'experts, car certains ne veulent pas que des OGM sortent de l'environnement. L'évaluation des risques par l'agence de régulation porte sur le produit et non les variétés. Tous les OGM ont besoin d'une autorisation pour la mise sur le marché, ce qui n'est pas le cas aux États-Unis, les règles sont généralement différentes pour le champ d'application de l'agriculture. Les variétés conventionnelles n'ont pas forcément besoin d'autorisation de mise sur le marché d'un territoire. Contrairement à eux, nous avons le principe de précaution. C'est une question politique où, d'un côté, le système est basé sur le risque et, de l'autre, sur la précaution.

Sur le besoin de légiférer, l'office allemand pour la sécurité alimentaire s'intéresse à une variété de colza qui n'est pas considérée comme une OGM. Un débat entre les différentes autorités et avec les groupes de défense de l'environnement a lieu. Nous avons deux autres principes d'évaluation, celui par degré et celui du cas par cas. Nous étudions les variétés de chaque plante dans différents contextes, puis nous décidons par la suite si nous pouvons les mettre sur le marché. Le cas par cas nécessite d'observer les plantes une par une, et nous ne pouvons juger de manière forfaitaire, en indiquant que toutes les plantes OGM sont sûres, cela pose problème dans les débats. Je pense que, dans les années à venir, la tendance sera d'examiner les produits au cas par cas, en graduant les modifications, de la plus infime à la plus importante.

Le débat public en Allemagne, à l'heure actuelle, se concentre sur les applications sur l'être humain. Les applications sur les cellules germinales sont celles qui posent le plus de problèmes. J'ai l'impression que le débat public sur l'application dans l'agriculture n'existe pas officiellement, en revanche nous trouvons différents groupes d'experts. Ce sont des sujets difficiles à comprendre pour la population qui ne s'intéresse pas à l'agriculture, mais si nous touchons à l'alimentaire ou aux animaux transgéniques, la population se sentirait davantage concernée. C'est une situation intéressante en Allemagne, car nous avons trois ministères, agriculture, environnement et la recherche, qui abordent différemment ces sujets, c'est au moment du consensus politique que la divergence s'efface.

*

M. Harald Ebner (Vert), député, commission pour la recherche et l'évaluation des choix technologiques, Bundestag.

M. Harald Ebner (Vert), député, commission pour la recherche et l'évaluation des choix technologiques, Bundestag. Nous sommes nombreux à la commission de recherche, nous avons quatre rapporteurs, un par groupe

parlementaire. Pour notre vingt-cinquième anniversaire, vous aviez fait un exposé sur l'intelligence artificielle et nous avons fait un rapport sur la biologie de synthèse et l'édition du génome. Le Comité d'éthique allemand a eu sa conférence annuelle en juin 2016 portant principalement sur la modification ciblée du génome. Je voudrais que le Bundestag saisisse le Comité d'éthique allemand pour qu'il puisse être mandaté et parler de la modification ciblée du génome de manière plus approfondie. Mais je n'ai pas encore réussi à regrouper l'ensemble des parlementaires pour cette saisine. Les nouvelles technologies stimulent et rendent la chose actuelle et populaire. Le seuil de démarrage est très bas, nous n'avons plus besoin d'équipements importants, car nous parlons désormais de biopiraterie (*biohacking*). Cela pose des questions, car nous ne savons pas si nous pouvons le maîtriser et si nous savons le contrôler. Les chercheurs et les industries souhaiteraient que les procédés ne soient pas soumis à la réglementation des OGM au sein de l'Union Européenne, mais on ne saurait plus qui fait quoi.

Concernant le domaine végétale, certaines espèces ont déjà ont modifiées. En Allemagne, nous avons fait l'essai avec un colza Cibus, doté d'une meilleure tolérance aux herbicides. L'Office fédéral de protection du consommateur et de sécurité alimentaire (*Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, BVL*) voulait autoriser cette variété sans aucune réglementation génétique, ainsi nous avons protesté, et l'Union européenne a aussi décrété qu'il fallait passer par la voie ordinaire avant une mise sur le marché. La mutagénèse est, pour nous, considérée comme OGM, car une modification à l'intérieur de la cellule est effectuée. Auparavant, nous devons faire une évaluation à part du risque, du bénéfice, des coûts, sachant que le risque serait de ne plus savoir ce qui se trouve dans la nature. Pour la réglementation, nous avons pour mission d'appréhender une modification infime ou plus importante lors des manipulations. Nous entendons beaucoup d'arguments concernant ces méthodes, notamment CRISPR-Cas9, qui pourraient créer des variétés résistantes à la sécheresse, mais aucune application n'a été faite actuellement sur les plantes. La Commission européenne voulait dire comment utiliser ces nouvelles méthodes, fin 2015 ou début 2016, en parlant du marquage et de l'étiquetage, mais elle ne s'est pas encore positionnée. Nous risquons de perdre le contrôle si les réglementations ne suivent pas.

En Allemagne, aucune culture OGM en plein champs n'a été autorisée. Aucune demande n'a été déposée depuis 2013, car plus de 80 % de la population est contre les OGM. Ainsi BASF a délocalisé son département de génie génétique aux États-Unis. Sur les 10 000 emplois de BASF, seulement 120 emplois ont été transférés aux États-Unis. Nous leur avons demandé pourquoi ils ne proposaient pas des produits biosanitaires, beaucoup de substances ont été considérées comme des produits de renforcement de la plante, mais cela est terminé depuis 2011. Ceux qui font de l'agriculture biologique manquent de produits phytosanitaires naturels.

Concernant les eurosceptiques, aucune directive n'a été adoptée par l'Union européenne sans concertation avec des Allemands, nous participons à toutes les créations de règles. Dans le passé, nous n'avons pas réglementé la

mutagénèse chimique ou par radiation, nous nous rendons compte maintenant qu'une législation aurait été nécessaire, il est important de se rendre compte de nos erreurs pour ne pas les répéter. Par exemple, nous avons 139 accords pour la protection des investissements, mais c'est la première fois que nous avons une discussion sur l'accord de libre-échange avec les États-Unis (TTIP) ; l'ensemble de la population s'émeut de ces accords.

Nous n'avons pas que d'institut comme l'INRA, mais un paysage très varié, avec des intérêts économiques. Avec la modification ciblée du génome, les différents acteurs cherchent à s'engouffrer dans le sillon de cette technique, mais les consommateurs risquent de ne pouvoir faire la différence. Donc, en Europe, nous avons décidé de savoir ce qui est modifié et d'évaluer les risques. Ensuite nous avons besoin d'un étiquetage pour une meilleure lisibilité des consommateurs. Nous ne devons pas retirer cette liberté de consommer ou pas.

Les risques auxquels nous pensons sont difficiles à établir et dépendront des propriétés données aux végétaux. Pour l'application sur des peupliers qui permettraient une meilleure qualité de papier, nous devons nous interroger sur les conséquences sur l'environnement. Nous aussi avons eu des faucheurs qui exprimaient leur mécontentement. Il faut se demander pourquoi cela se passe ainsi, si nous regardons les variétés sur le marché mondial, ce ne sont pas des variétés qui demandent moins d'intrants ou des pesticides, l'apport de phytosanitaire et de pesticides a au contraire augmenté, donc l'intérêt économique pousse vers l'apparition de certaines propriétés bien particulières. Comment agir sachant que des propriétés ne sont pas nécessaires pour des raisons écologiques ou alimentaires ? Les industriels ont intérêt à ce que le climat social change que leurs produits soient acceptés. Si j'étais une entreprise, j'aurais comme stratégie de choisir deux ou trois produits, très utiles pour l'humanité mais qui ne rapporteraient rien à l'entreprise, cela me permettrait d'avoir une possibilité d'accès à un autre marché. Le riz doré est un bon exemple, car il bénéficie de plusieurs propriétés intéressantes, dont l'apport de la vitamine A. Dans notre commission, nous avons eu un rapport sur la géotechnologie pour lutter contre le changement climatique, et nous avons conclu qu'il ne serait pas pertinent de se concentrer sur des technologies pour lutter contre le changement climatique, car les risques liés ne peuvent pas être mesurés. Il faut continuer à lutter contre les causes.

Pour les techniques génétiques et la réglementation des risques nous sommes unanimes chez les Verts. J'ai toujours veillé à ne pas aller tout seul de l'avant et être proche de la base de la politique verte. Notre devoir serait que tous ceux qui travaillent avec cette technologie devraient mettre un marqueur pour que nous puissions suivre les produits. En ce qui concerne la réflexion sur la technique et non le produit, je pense que ce n'est qu'une hypothèse. L'être humain fait des choses dont il ne connaît pas le fonctionnement, ainsi notre mission est de créer des règles pour déterminer ce que peut faire l'être humain.

Une demande d'autorisation d'importation d'une variété de maïs génétiquement modifié, résistante au gluphosinate, un herbicide total, est obligatoire. Bayer produit cet herbicide, mais tout le monde sauf Bayer pense qu'il est dangereux pour les femmes enceintes. Cette entreprise estime que le marché européen n'est pas sa cible et veut doubler la production pour le marché mondial. L'Union européenne a reçu des demandes pour ces produits, mais cela pose problème, car nous avons des résidus de cette substance et nous ne pouvons pas refuser ces importations.

*

Comité d'éthique allemand : M. Peter Dabrock, président ; M. Joachim Vetter, responsable du bureau du comité à Berlin ; et Mme Nora Schultz, chargée de mission scientifique.

Pr. Peter Dabrock, président du Comité d'éthique allemand (*Deutschen Ethikrat*). La conférence annuelle publique du Comité d'éthique allemand sur le thème de CRISPR-Cas9, en juin 2016, a accueilli cinq cent participants. Cette année, ce fut la modification ciblée du génome, la chirurgie génétique et CRISPR-Cas9. Nous voulions nous concentrer sur la question de l'utilisation sur les êtres humains. La question des OGM est débattue en Europe et ces questions vont déterminer l'avenir de ces techniques. Nous avons décidé de nous concentrer sur l'utilisation sur l'être humain, car c'est une des questions qui pose le plus de débat dans la société. Beaucoup de personnes en Allemagne ne sont pas prêtes pour ces techniques. Nous sommes encore loin d'un débat. Aucun orateur de la conférence n'a pris la position radicale selon laquelle il faudrait soit tout interdire, soit tout autoriser. M. Wolfgang Huber était notre principal orateur, et nous avons reçu la réponse de M. Jünger Habermas, qui a cependant pris peur, et ne voulait plus s'investir dans un sujet aussi complexe.

La possibilité de changer l'Homme n'a pas encore été débattue au sein du Conseil d'éthique allemand. Nous avons l'impression qu'à l'heure actuelle, il n'est pas nécessaire que nous nous positionnions, car nous ne considérons pas que CRISPR-Cas9 ne soit envisageable dans un futur proche pour modifier la lignée germinale. Après le sommet international de Washington en décembre 2015, le consensus mondial serait de refuser d'implanter un embryon modifié dans une femme. Le risque peut être prévisible, si un certain nombre d'essais est réalisé sur les animaux, de passer aux essais sur l'être humain. D'autres risques peuvent être envisagés selon certaines personnes, dont des effets néfastes pourraient se manifester non pas à cette génération, mais sur les générations futures. Aujourd'hui, nous pouvons déjà exclure que des modifications génétiques germinales se feroient, mais la recherche va continuer toujours de manière sécuritaire. De plus, les scientifiques demanderont à pouvoir faire d'autres essais. Plusieurs scientifiques féminines se sont posées la question du DPI, car avec la modification des gènes, il serait obligatoire. Le développement des techniques et la possibilité que des personnes demandent de modifier ou corriger un gène défectueux sur des maladies génétiques, seraient à prendre en considération.

Dr Joachim Vetter, responsable du bureau permanent du comité à Berlin. Je voudrais apporter un complément d'information, le DPI est autorisé en Allemagne depuis 2012, et mis en application en 2014, et seulement quarante-cinq cas ont été répertoriés. Un document montrait la division au sein du Conseil d'éthique en 2012, douze était contre et quatorze pour, il en était de même pour le Bundestag, qui a validé cette méthode par une faible majorité. Depuis CRISPR-Cas9, la vision du DPI a changé, les individus expliquent qu'il ne faut pas changer la lignée germinale, mais utiliser le DPI. Le DPI est moins complexe que la modification ciblée du gène, changeant alors le débat.

Dr Nora Schultz, chargée de mission scientifique. Je voulais aussi préciser que cette objection est vérifiée à court terme, car à long terme, la technique deviendra tellement sûre que nous pourrions faire pour tous les embryons, sans que nous ayons besoin de faire un tri. Dans ces discussions nous devons avoir une vision à long terme. Avec les nouvelles technologies, un potentiel de changement de plusieurs gènes sera envisageable, mais nous n'avons plus assez d'embryons. Si nous regardons maintenant la première application clinique avec CRISPR-Cas9, celle-ci s'attarde sur un changement simultané de trois gènes. La DPI nous oblige de respecter des limites très restrictives, qui n'existeront pas avec les nouvelles technologies.

Pr Peter Dabrock. Pour revenir sur les aspects techniques et éthiques, qui sont à distinguer, il faut savoir si nous parlons d'une thérapie somatique ou une intervention germinale. Les essais autorisés aux États-Unis sont pour la thérapie somatique, aussi autorisés en Allemagne, car les méthodes utilisées répondent aux standards classiques d'essai. Si les personnes concernées ont donné leur accord, rien ne s'oppose à ce type d'essai. Même si des effets secondaires non désirés se révèlent, ils ne seront pas forcément transmis à la génération future. Les effets secondaires d'une chimiothérapie ou d'un examen radiographique sont déjà inscrits dans la loi, mais le questionnement se pose quand nous avons une approche systématique en modifiant *in vitro*. Si nous étions critiques par rapport à ces procédés, nous estimerions que la thérapie affinera la pratique, ce qui augmentera la pression. Par conséquent, un jour, l'intervention germinale sera demandée par des familles avec une maladie héréditaire. Mais cela ne sera pas le cas à moyen terme, nous travaillerons avec le DPI en cas de maladies monogéniques rares. Une intervention germinale sans DPI dépendra des normes éthiques. Donc le débat sur ce sujet est compréhensible surtout en ce qui concerne les questions éthiques qui se posent pour déterminer les objectifs que nous avons avec CRISPR-Cas9. Aurons-nous plus de libertés, ou sont-elles en train d'être restreintes ?

Le fait que la technologie pour une thérapie germinale ne soit pas mature, et ce pour encore bien des années, nous incite à réfléchir à ces questions éthiques au-delà de l'évaluation des risques, pour demander les valeurs que nous voulons avoir, importantes pour nous, les êtres humains. La position officielle de l'Allemagne est différente et un autre débat aura lieu le 6 juillet 2016 au

Bundestag sur une loi portant sur la recherche sur des personnes qui ne peuvent donner leur accord.

La Convention d'Oviedo aurait bien rendu service, mais comme le contexte est complexe, il est difficile de dire pourquoi nous ne l'avons pas ratifié. Il s'agit d'un texte contraignant contre la manipulation d'un embryon dont la lignée germinale fut modifiée. Je pense que ce texte est un compromis entre ceux qui veulent faire de la recherche et ceux qui sont plutôt réticents. Nous pourrions réfléchir si en Allemagne nous devrions nous mettre d'accord avec cette convention, sans la signer, car en matière d'éthique et bioéthique, nous ne voulons pas changer la donne. Une de nos lois sur la protection de l'embryon a vingt-cinq ans. Nous préférons laisser les lois telles quelles sont, plutôt que d'avoir un débat sociétal. Une fois technologie sûre, nous pourrions envisager une application sur l'être humain pour la thérapie germinale. Le génétique et l'épigénétique sont des questions relativement sensibles, mais je n'exclus pas que nous parviendrions à poursuivre le travail. Le débat autour de la convention d'Oviedo est intéressant, même si au Comité d'éthique allemand nous n'avons pas encore traité ce sujet-là. D'ailleurs en juin 2016, *The Economist* a publié un dossier sur ces problématiques-là. Cette thématique fait le parallèle avec le débat éthique en lien avec les nouvelles technologies ; liberté ou restriction des libertés. Pour citer Nick Bostrom, il explique qu'il ne faut pas craindre cette hyper intelligence qui dominera la monde. D'autres penseurs expliquent que cela ne fonctionnera pas. Mais nous sommes à l'aube d'un changement possible de l'être humain. La liberté et la solidarité risquent d'être menacées. Nous étions impressionnés que M. Wolfgang Huber nous cite un ouvrage de Jünger Habermas, publié en 2001, sur cette thématique. Il avait prévu l'évolution dans laquelle nous sommes actuellement. Il évoque sur ces questions d'avancées technologiques, la possibilité de conserver la solidarité et la liberté, pour la légitimité de ces technologies convergentes. C'est pour cela que je salue toutes initiatives qui ne sont pas hostiles à la technologie, et pouvant préserver des valeurs fondamentales telle que la liberté et la solidarité.

Dans le contexte des recherches du Dr Fouchier aux Pays-Bas sur la transformation du virus de la grippe aviaire, il pouvait y avoir un effet puissant chez les mammifères. Certains se sont interrogés sur le sens de ces manipulations, expliquant que des dérives pourraient avoir lieu. Ce débat nous a fait prendre en compte les questions de biosécurité. Nous devons avoir une position claire sur ces risques pour CRISPR-Cas9, en plus des effets secondaires. Si le risque est faible, nous n'avons pas d'argument contre l'application sur l'être humain en thérapie somatique. Nous sommes en train d'améliorer une technique peu coûteuse, efficace et rapide, qui pourrait être commandée facilement avec des effets énormes. Je ne suis pas certain que nous ayons évalué les risques liés à cette technique, qui pourra être manipulée par des amateurs, et je ne sais pas comment nous pourrions règlementer cela.

Concernant les effets hors cible, je vous répondrais en tant qu'éthicien, la nature procède de manière aléatoire, nous appelons cela en éthique une « conclusion erronée naturaliste ». Nous ne pouvons pas dire si la nature se trompe ou pas, il en est de même pour nos actions. Il faut réfléchir à l'acceptabilité du risque selon les normes. Ensuite sur quoi avons-nous le droit de faire de la recherche en Allemagne ? Selon les juristes, la loi pour de protection de l'embryon est considérée comme un second code pénal, et nous devons les interpréter à la lettre. Les définitions données doivent être appliquées et ne peuvent pas être interprétées. Cette loi ne reconnaît pas le transfert génétique somatique. Mais selon cette loi fondamentale allemande, il n'est pas possible de pénaliser une recherche sur des embryons qui ont été créés à partir d'un transfert du noyau somatique, car ce n'est pas défini dans la loi. M. Taubitz, membre du Comité d'éthique allemand, a publié un grand nombre d'articles sur ces sujets, ainsi nous avons besoin d'un rattrapage pour faire évoluer la loi. Mais nous ne pouvons obtenir une telle initiative en tant que comité d'éthique. De plus, nous ne pensons pas que le gouvernement ait l'intention de changer la loi en Allemagne. En ce qui concerne le transfert mitochondrial, il serait intéressant de savoir si quelqu'un veut le faire, mais aussi se questionner de manière éthique, s'agit-il d'une modification de la lignée germinale ? Et je me suis toujours étonné de la faible ampleur de ce sujet, notamment lorsqu'en Angleterre ce transfert fut approuvé.

Dr Joachim Vetter. Le transfert mitochondrial est interdit en Allemagne, ainsi que le don d'ovule selon la loi de la protection de l'embryon. Pourtant le conseil d'éthique britannique exprime le fait que le transfert n'intervient pas sur les cellules germinales.

Pr Peter Dabrock. En tant que juriste, la vision est différente, la question que nous devons poser est : s'agit-il d'un échange ou d'une modification ? Par conséquent, il est indiqué qu'une modification n'est pas autorisée, mais un échange peut se discuter.

Dr Joachim Vetter. Parlons-nous de transfert mitochondrial ou de clones ? Car, pour le don mitochondrial, nous évoquons le « bébé trois parents » où les parties du génome sont issues de trois individus. Tandis que, pour le clonage, nous faisons la même chose, mais nous expliquons qu'il s'agit d'un être humain transgénique.

*

M. Daniel Forler, Alliance Manager, Global External Innovation & Alliances, Bayer Pharma.

M. Daniel Forler, Alliance manager, Bayer Healthcare. Je travaille pour Bayer depuis dix ans, j'encadre des projets diagnostics dans un service du domaine pharmacologique, qui permet de ramener des technologies vers Bayer. L'entreprise est organisée en trois grandes divisions, *Crop Sciences* (sciences des

cultures agraires) pour le domaine phytosanitaire, *Parmaceuticals* (pharmacie) et *Healthcare* (santé et médicaments).

Concernant CRISPR-Cas9, Bayer participe à une coentreprise, CRISPR Therapeutics, basée à Boston et à Londres, bénéficiant des droits pour le développement de CRISPR-Cas9 pour certaines maladies, comme les hémophilies, l'herpès, les maladies oculaires et coronaires, arrêts cardiaques subits transmis héréditairement. Nos activités commencent en 2016, avec des thérapies *ex vivo*. Pour les maladies hémophiles, nous pouvons utiliser les cellules souches dans le but de les réintégrer dans l'organisme. Le passage entre recherche fondamentale et recherche appliquée doit se faire selon les calendriers des autres laboratoires, c'est-à-dire dans dix ou quinze ans, ce qui représente un délai normal pour ce genre de recherche. Le but est d'arriver à intégrer les éléments CRISPR dans les molécules, mais nous ne sommes pas encore arrivés à ce stade d'avancée. Bayer s'occupe de ces activités et nous sommes confiants du potentiel de cette avancée technologique. Nous avons investi 335 millions d'euros pour cinquante salariés.

Concernant la controverse autour du brevet, nous ne pouvons pas nous prononcer car nous avons signé un contrat avec Emmanuelle Charpentier, la créatrice de CRISPR-Cas9. Je ne pense pas que nous aurions investi cette somme si les choses n'étaient pas claires. Jusqu'à présent, Bayer a souhaité faire évoluer les médicaments sur la base de ses propres recherches. CRISPR-Cas9 est une approche nouvelle, c'est autant une thérapie qu'une voie possible vers la guérison. En effet, un hémophile dont le traitement est relativement conséquent sur l'échelle d'une vie, pourrait utiliser CRISPR-Cas9 dans le but de guérir. L'étape de la guérison est un progrès considérable, comme l'indique notre devise « La science pour une vie meilleure ».

La direction de notre service de recherche veut placer le patient au centre de leur préoccupation. Nous avons 60 000 employés dans le monde entier et 40 000 en Allemagne. Chez Bayer, les résultats de la recherche peuvent être partagé avec les collègues du secteur phytosanitaire, mais nous n'allons pas les partager avec d'autres laboratoires. La sécurité est primordiale dans nos recherches, par conséquent nous souhaitons éviter les effets hors cible, qui pourrait engendrer des cancers. Nous espérons que CRISPR puisse éviter ces effets. La première application sera *ex vivo*, permettant d'intégrer les cellules modifiées dans l'être humain. Les travaux en coopération sont en place depuis 2015, ainsi il est prématuré de se prononcer. Il n'est pas certain que nous fassions les essais cliniques aux États-Unis pour éviter un débat en Allemagne ou en Europe. Normalement, nos essais se font dans le monde entier, si nous pouvons permettre à des patients de ne plus souffrir de leur maladie, je pense que cela sera plus facilement accepté. Pour le cancer du sang, nous prélevons des cellules de la moelle osseuse et les intégrons chez un autre patient sans que cela pose problème. Nous sommes engagés à ne pas intervenir sur la lignée germinale. En effet, il incombe aux élus de décider des législations, nous sommes limités à ce qui est faisable d'un point de vue technique, et si un jour les élus et les patients veulent

ces techniques, nous serons présents. Nous travaillons avec des organisations de patients, et nous avons le sentiment qu'il est trop tôt pour dire que cela fonctionne. Nous ne voulons pas susciter de faux espoirs vis-à-vis des patients.

Concernant le débat public, je ne peux pas forcément m'exprimer, nous pouvons convaincre les gens si nous montrons les bénéfices des applications que nous proposons. C'est au monde politique de donner des orientations pour déterminer ce qui est permis de ce qui ne l'est pas. La perception est différente dans les pays asiatiques. Si nous regardons l'évolution des vingt dernières années sur la FIV, elle a commencé en Australie et s'est progressivement répandu dans les autres pays.

En ce qui concerne une possible fuite des chercheurs en lien avec la législation. Bayer effectue beaucoup de recherche en Allemagne, mais aussi à San Francisco et à Boston. Cette ville est un centre de recherche important avec d'excellents scientifiques, mais cela n'a pas forcément à voir avec la législation, car si nous nous intéressons à un travail sur les cellules somatiques, cela ne poserait pas de problème.

Il est encore trop tôt pour répondre à la question des coûts des nouveaux traitements. Dans un pays où les soins sont remboursés, nous devrions comparer les coûts entre un patient bénéficiant de soins durant toute sa vie (hémophilie par exemple) et ceux ayant eu recours à ces nouvelles techniques. Nous avons déjà des prix différents pour les médicaments en fonction du degré de développement des pays. Il faut comprendre que les investissements sont très importants.

*

Pre Emmanuelle Charpentier, directrice de l'institut Max-Planck de biologie infectieuse de Berlin, co-découvreuse de la technologie CRISPR-Cas9.

Pr. Emmanuelle Charpentier, directrice de l'institut Max-Planck de biologie infectieuse de Berlin. CRISPR-Cas9 redéfinit ce qui est transgénique et ce qui ne l'est pas.

Les conditions qui m'ont été proposées par l'Institut Max Planck m'ont paru meilleurs que celles proposées dans des instituts équivalents en France.

Le sommet de Washington de décembre 2015 « recommande » seulement de ne pas modifier la lignée germinale de l'homme. Jennifer Doudna n'était plus vraiment contre.

C'est moi qui ai eu l'idée originale, je peux le prouver avec des copies d'écran de mon ordinateur. J'ai été chercher Jennifer Doudna pour l'invention de CRISPR-Cas9, car j'avais besoin d'un spécialiste des structures. J'ai été la première à discuter avec Jennifer Doudna pour faire des applications thérapeutiques avec une technologie ouverte (alors que d'autres développaient des

kits avec TALEN ou doigts de zinc). Jennifer Doudna a présenté CRISPR-Cas9 comme sa propre histoire, qu'elle considère comme une fin, alors que ce n'est que quelque chose qui commence. J'ai ensuite été évincée du brevet de l'université de Berkeley. Il y a une différence de culture entre la France et les États-Unis.

Je reproche à la communauté CRISPR de m'avoir laissée seul au moment de la recherche fondamentale. Ils ne pouvaient pas participer car ils ne comprenaient pas. La première application de CRISPR a été réalisée chez Danisco en ingénierie de génome chez les bactéries, pour une résistance aux virus dans des produits laitiers. Le Broad Institute a intenté une procédure d'interférence et veut récupérer tous les financements avec Editas.

Mes droits de propriété intellectuelle sont en Suède. J'ai donné ces droits à CRISPR Therapeutics. La localisation à Boston est la seule façon d'être compétitif. L'UC Berkeley a monnayé la possibilité de licencier à Caribou BioSciences. Chacun essaie de récupérer l'histoire pour l'attribution des prix et récompenses. L'histoire de CRISPR-Cas9 écrite par Eric Lander minimise mon rôle et manque d'éthique.

Je suis contre la modification de la lignée germinale humaine. Il faut des règles pour l'utilisation de CRISPR-Cas9 qui permettent la recherche et rassurent les gens.

*

Académie des sciences de Berlin-Brandebourg, groupe de travail sur les technologies génétiques : M. Ferdinand Hucho, fondateur et porte-parole adjoint du groupe de travail, professeur de biochimie à l'université libre de Berlin ; M. Jens Reich, membre du groupe de travail, directeur du groupe de recherche « bioinformatique » du Centre Max Delbrück de médecine moléculaire ; Mme Lilian Marx-Stölting, collaboratrice scientifique du groupe de travail ;

et M. Ralf Kühn, directeur du groupe de recherche « modèles pathologiques basé sur les cellules iPS » du Centre Max Delbrück de médecine moléculaire.

Pr. Ferdinand Hucho, fondateur et porte-parole adjoint du groupe de travail, professeur émérite de l'université libre de Berlin. J'ai été professeur à l'université libre de Berlin. Dans les années 1990, un article a été publié dans la revue *Nature* sur les 125 projets de thérapie génique aux menés aux États-Unis, ce fut un véritable désastre, tous ont échoué. En conclusion ces projets avaient été réalisés de manière peu professionnelle, sans suivre les normes scientifiques. Nous devons retourner dans les laboratoires pour faire de la recherche fondamentale, empêchant de faire évoluer la science. En 1997, j'ai été nommé à la tête de l'Académie des sciences de Berlin-Brandebourg, qui est une académie de travail, sur le développement de la thérapie génique. Nous avons décidé de former un groupe interdisciplinaire de scientifiques, de biologistes, mais aussi des

spécialistes d'éthiques, dont un philosophe. L'idée était de mettre en place un suivi du développement de ces grandes technologies. Nous avons demandé à des sociologues qui nous ont incités à mettre en place des indicateurs.

En 2002, des fonds ont été octroyés, pour permettre une recherche fondamentale notamment sur la génomique ; nous nous sommes également intéressés à la médecine, à la génétique verte (végétale) et aux aspects économiques. Nous avons du mal à délimiter ce qui ressort du génie génétique. Ces quatre domaines principaux ont été analysés transversalement. Nous sommes intéressés aux aspects juridiques, sociétaux et économiques. Le système d'analyse est basé sur quatre coordonnées avec en ligne de mire le droit et l'écologie. Le but étant de définir une problématique, parfois polémique, se rattachant aux quatre coordonnées. Pour cela, nous nous sommes calqués sur les indicateurs. Nous pouvons mesurer certaines choses, le nombre de publications, de brevets, le nombre de personnes travaillant, le nombre d'institutions, ce sont autant d'indicateurs qui nous intéressent. Au départ, nous évoquions un système de diagnostic classique, sans prendre en compte la biologie synthétique, puis avons décidé de publier un rapport sur cela tous les quatre ans, en reprenant les sujets qui faisaient débat dans la société et en essayant de mettre en avant des tendances. Nous avons donc mis en place un suivi de longue durée, avec un observatoire qui existe depuis maintenant quatorze ans, permettant une analyse et ouvrant au débat. Ce rapport doit faire le bilan des années 1990, notamment pour la recherche fondamentale. Le génie génétique vert ne sort pas des laboratoires en Allemagne, car cela n'est pas accepté dans notre pays. Le génie génétique, dans les années 1990 fut un échec, je l'ai dit, obligeant un retour vers les laboratoires, désormais nous avons une meilleure biologie cellulaire. Et des études cliniques très importantes avec des biologies cellulaires notamment pour les études sur le cancer. CRISPR-Cas9 est une nouvelle technologie qui pourrait être exemple, avec beaucoup d'espoir.

Mme Lilian Marx-Stölting, collaboratrice scientifique du groupe de travail sur les technologies génétiques de l'Académie des sciences Berlin-Brandebourg (BBAW). Passer trop rapidement à l'application clinique peut être un danger pour CRISPR-Cas9, car la science a besoin de temps. Ce sont des thèses qui font avancer les choses, il est impossible de le faire en trois ans.

M. Ralf Kühn, directeur d'un groupe de recherche au centre Max Delbrück de médecine moléculaire. Je suis scientifique au centre Max Delbrück et travaille avec CRISPR sur des souris génétiquement modifiées. Nous réfléchissons à la thérapie génique avec CRISPR. L'académie a publié deux rapports et un avis sur cette technologie pour la recherche. C'est un outil qui doit faire réfléchir aux applications d'un point de vue éthique, pour les interventions sur cellules somatiques et germinales. Je n'ai aucun doute que nous pourrions utiliser cet outil pour la thérapie, mais nous devons prouver sa sûreté sur des souris et des animaux, puis nous le pratiquerons sur l'Homme, nécessitant du temps et de l'argent. L'Allemagne s'est un peu endormie... Actuellement, aucun programme et aucune initiative ne sont envisagés pour cette technique en

Allemagne. Un scientifique fait des recherches sur le VIH avec des TALEN, sans vouloir passer par CRISPR. On ne peut quantifier avec certitude les effets hors cible avec CRISPR, alors que cela est possible avec les TALEN, qui sont très précis, bien que cette méthode soit plus longue et plus difficile. En Allemagne nous avons plusieurs étapes pour des essais cliniques (phase 1, 2 puis 3), mais cela n'est pas obligatoire pour un usage compassionnel ou pour un test de guérison. Pour le VIH, il faut inactiver une protéine, récepteur d'entrée du virus dans la cellule, et cela peut être fait par des méthodes analogues à CRISPR comme les doigts de zinc. Jusqu'à fin 2015, je me suis demandé si nous pouvions utiliser CRISPR, encore peu précis, sans toucher la séquence voulue, avec des effets hors cible, mais depuis, deux nouveaux développements ont remis en cause cela, avec la protéine Cas9. Ces nouveaux outils « Cas9 HS » (haute fidélité) peuvent être utilisés sur la souris, et par conséquent permettre de poursuivre les recherches. Les effets hors cibles ont été considérablement réduits. En revanche, en Allemagne, aucune initiative n'a été prise.

Pr. Ferdinand Hucho. Si le un pour mille d'effets hors cible est un Homme, cela pose question...

M. Ralf Kühn. Les effets hors cible n'ont pas été supprimés, mais ils ont été réduits au minimum. Nous ne pouvons pas contrôler le risque, en revanche nous pouvons évaluer le risque résiduel et y remédier.

Pr. Ferdinand Hucho. Le risque résiduel se situe dans l'impact sur d'autres cellules, germinale ou un tissu, avec un traitement par CRISPR. Ce n'est pas comme une expérience en laboratoire avec un animal.

M. Ralf Kühn. Nous commençons avec un processus *ex vivo*, en prenant des cellules souches hématopoïétiques du patient, en mettant en culture ces cellules traitées par CRISPR-Cas9, puis nous les repositionnons dans le patient. Un traitement *ex vivo* serait plus facile qu'une introduction d'un vecteur direct sur l'être humain. Nous allons faire de la recherche avec CRISPR sur des cellules souches, par exemple, avec les souris, nous faisons des cultures de cellules souches de la moelle osseuse, pour corriger la maladie génétique, comme le défaut sur le gène CYBB.

Mme Lilian Marx-Stölting. L'application chez les Hommes est présentée dans notre rapport, pour les cellules somatiques *in vitro*, mais nous avons demandé un moratoire pour tout ce qui est thérapie germinale.

M. Ralf Kühn. Pour la recherche, nous avons besoin de réglementation, car nous ne savons pas exactement ce qui va se passer. Je suis content qu'en Allemagne il soit interdit de modifier les cellules germinales.

M. Jens Reich, membre du groupe de travail, directeur du groupe de recherche « bioinformatique », professeur émérite du centre Max Delbrück de médecine moléculaire. Ces dernières années, j'ai travaillé sur les domaines de bio-informatiques, notamment dans le domaine de génétique humaine pour

déchiffrer le contexte génétique du métabolisme. Le Comité allemand d'éthique a discuté de ces sujets-là. J'ai une connaissance sur le clonage, les cellules souches, et ai fait l'interface entre la société et les institutions pour notamment discuter du DPI. Concernant CRISPR-Cas9, ce n'est pas quelque chose de fondamentalement nouveau, mais un outil plus simple, moins coûteux et plus précis. C'est un véritable problème de recherche, car c'est un domaine très vaste. Une des applications difficiles fut la méthode multiplexe, où George Church a fait une mosaïque de placements de gènes, modifiant plusieurs gènes. Nous sommes un institut qui s'intéresse à l'application médicale. Mais les applications en médecine serait aussi du diagnostic, pas forcément de la thérapie. Le problème de législation et d'adhésion de la population seront différents en fonction de l'objet d'étude du moment. Le problème des effets hors cible est également différent en fonction de l'objet étudié. Nous ne pouvons pas nous baser sur des statistiques, nous avons eu un échec dans un projet, peut-être mal conçu au départ, mais qui a un retentissement énorme dans l'opinion publique, donc nous devons être très prudent avec ce qui touche l'être humain, bien que dans d'autres pays nos collègues aillent de l'avant. Nous devons en discuter entre nous dans un premier temps, puis après en débattre publiquement. La moitié des groupes de travail ont commencé à faire du CRISPR-Cas9 en changeant leur mode de travail.

M. Ralf Kühn. D'ici cinq ans, nous envisageons de guérir des patients, car des centaines de laboratoires travaillent sur la modification ciblée du génome (*genome editing*), qui devient de plus en plus précis.

M. Jens Reich. Sur ce problème du DPI, chez nous et chez vous en France, il a été critiqué par une partie de l'opinion publique et de la population, car des embryons sont sélectionnés. Mais, en réalité, c'est un tabou, qui nous rappelle le contexte péjoratif de l'eugénisme. Le DPI permettait à un couple à risque d'avoir un enfant en bonne santé, mais aussi de faire un tri entre des embryons moins viables. L'idée est qu'au lieu de sélectionner, grâce à de nouvelles méthodes, les méthodes de réparation génétique nous permettront de ne pas sélectionner l'embryon, mais de le guérir. Les camps ont évolué, ceux qui avancé la moralité de la sélection disent qu'il n'est pas nécessaire que les chercheurs se prennent pour Dieu, démontrant un changement d'avis, où le DPI permettrait de sauver l'être humain. Les argumentaires ont changé, le DPI n'est plus considéré comme un mal.

Les États-Unis et Israël sont de pays très puissants scientifiquement, mais qui sont très différent d'un point de vue moral. Notre loi sur la protection des embryons n'existe pas en Israël, ils n'ont pas la barrière que nous avons. Le débat éthique est très important, car ce pays est très religieux, mais évolue différemment qu'ici en Allemagne. Notre vision est très critique envers les biotechniques. Certains rabbins, en Israël, ne voient pas d'inconvénient à ce que des couples aient un enfant en bonne santé. Le Royaume-Uni est aussi adepte des nouvelles biotechnologies, et il est plus facile de trouver des solutions pragmatiques. En Allemagne, nous avons choisi une voie « prussienne » avec une loi sur la protection de l'embryon qui fige la situation.

M. Ralf Kühn. En Allemagne tout ce qui n'est pas permis est interdit, au Royaume-Uni c'est le contraire.

M. Jens Reich. Le DPI était interdit par la loi de protection des embryons, avec des sanctions pénales. Mais un médecin s'est dénoncé lui-même d'avoir pratiqué un DPI. La Cour constitutionnelle de Karlsruhe a, en 2010, jugé que le médecin ne devait pas être condamné. La loi a ensuite été modifiée pour permettre le DPI pour des familles lourdement touchées, dans des cas graves et isolés. Une commission donne son accord. Trois ovules peuvent être fécondés, mais nous pouvons obtenir six ovules et en féconder que trois, le taux de réussite sera faible, d'environ 20 %. Nous avons donc eu un débat très important, mais faut-il aller plus loin avec CRISPR ?

Concernant l'ADN mitochondrial, nous ne connaissons que le cas du Royaume-Uni, mais chez nous cette pratique est interdite. Ce sont pourtant des maladies très graves, et je suis d'avis que nous pourrions enlever les mitochondries de cette façon. Le fait d'être contre me paraît absurde. Dans le cas britannique, il faudrait soit interrompre la grossesse, soit la traiter, mais est-ce une raison pour interdire ces êtres humains de ne pas vivre dans le cas de la trisomie 21. Je suis pour un échange des mitochondries de l'enfant, nous parlons généralement des « trois parents », mais ce n'est pas la façon dont je conçois la paternité, c'est un biologisme génétique, une greffe. Ce débat éthique, j'ai du mal à le suivre, il ne me pose pas de problème, mais je suis minoritaire.

Les dons sont gratuits et anonymes en Allemagne. Certains scandales ne sont pas encore tirés au clair, mais la loi est claire, ce sont des donneurs anonymes. Des zones grises persistent concernant la provenance de certains organes, Moldavie ou Turquie.

Pr. Ferdinand Hucho. Si nous parlons d'argent, nous discutons en Allemagne de la médecine de précision qui est une thérapie pour un individu. Il faut produire un ADN individuel, alors que les laboratoires pharmaceutiques demandent un grand nombre de patients potentiels. Donc nous devons réfléchir à ces questions éthiques. Cela signifiera un laboratoire, un médecin, deux assistants, au total un million d'euros, et nous ne savons comment faire face à cela.

M. Jens Reich. La médecine de précision permettra de faire des économies, en évitant des thérapies superflues, cela ne signifie pas que les traitements seront plus chers.

Pr. Ferdinand Hucho. Nous sommes privilégiés. Une thérapie pour lutter contre le cancer coûte le prix d'une maison...

2. Munich (6 juillet 2016)

Helmholtz Zentrum München (HMGU) : Pr Dr h.c. Martin Hrabé de Angelis, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (HMGU/DZD) ; Pr Dr

Wolfgang Wurst, directeur du centre de recherche allemand pour la santé et l'environnement, HMGU ; et Dr Astrid Glaser, DZD.

M. Martin Hrabé de angelis, professeur. Le centre allemand pour la recherche sur le diabète (*Deutsches Zentrum für Diabetesforschung – DZD*), dirigé par Mme Astrid Glaser, s'intéresse aux problématiques en lien avec le diabète. En Allemagne, l'association Helmholtz possède plusieurs instituts, formant un réseau, s'intéressant aux grandes maladies (maladies neurodégénérative et des maladies infectieuses). Je suis généticien, tout comme M. Wurst. Nous connaissons toutes les technologies, comme la transgénétique, ainsi que la modification ciblée du génome (*genome editing*) qui n'a pas de secret pour nous. Nous pensons que CRISPR-Cas9 est une évolution intéressante mais n'est qu'une étape.

Le centre a été fondé en 2009. Notre raison d'être est d'établir une stratégie d'approche sur cette maladie, en développant ce qu'est le diabète, puis en réalisant un sous-phénotype des patients qui souffrent déjà du diabète et des personnes à risque. Nous mélangeons la recherche universitaire et extra-universitaire, en collaborant avec par exemple l'institut Max Planck ou des universités. Les politiques se sont rendu compte que les frontières entre la recherche et ses applications étaient trop rigides, et que le transfert pour appliquer la recherche au patient était beaucoup trop long. Nous avons dû trouver un compromis entre les cliniciens et les chercheurs. Je travaille ici et ai une chaire à l'université. Nous avons plus de trois cents scientifiques qui travaillent ici, payés par le DZD.

Nos principaux domaines d'interventions sont l'étude d'organes qui influent sur le diabète, notamment le foie et le cerveau, mais nous faisons de la découverte de gène et de l'épigénétique. La nouvelle médecine de précision permet l'utilisation de nouveaux médicaments et de voir leur efficacité. Avec le professeur Wurst, nous réfléchissons à de nouvelles approches scientifiques : est-ce que la modification ciblée du génome (*genome editing*) pourrait traiter toutes ces maladies, notamment les maladies monogéniques ? Les essais commencent sur les animaux, les souris, les porcs, puis l'humain si tout se passe bien, sachant que cela serait des modifications somatiques, et que nous ne toucherions pas la lignée germinale. Le diabète est une maladie héréditaire, impliquant près de 80 à 90 de gènes, donc nous cherchons à en identifier les formes et essayons de trouver une approche scientifique.

Le diabète de type 2 présente beaucoup de zones d'ombres, donc nous devons encore pousser la recherche, cependant, l'utilisation de la modification du génome (*genome editing*) ne peut être appliquée pour l'instant. Finalement, notre théorie est que le diabète n'est pas qu'une maladie isolée, mais plusieurs maladies, présentant des résultats identiques, une hyperglycémie. Des études sur le cerveau sont menées, car nous avons constaté qu'il était fortement impliqué. L'aspect de l'épigénétique permet de s'intéresser aux troubles métaboliques acquis et transmis à la descendance. L'épigénétique est réversible, contrairement à la génétique qui

ne l'est pas. Cela est intéressant par rapport à la modification ciblée du génome (*genome editing*), en effet, elle compléterait les nouvelles approches thérapeutiques.

Nous avons recruté 24 nouveaux professeurs, et un grand groupe de chercheurs est indépendant. Nous organisons des ateliers internationaux, et faisons partie d'un réseau international, du moins européen, en collaboration avec la France et l'Italie entre autres. À l'échelle internationale, nous collaborons avec les États-Unis et le Japon principalement. La coopération franco-allemande a permis l'initiative d'un travail sur le diabète en 2014. Nous avançons progressivement, une bourse doctorale va être accordée par l'ambassade de France à Berlin courant 2017, nous préparons une conférence sur les récepteurs de l'insuline à Nice en 2017. Ce sont des actions qui se mettent en place progressivement. Dans un deuxième temps, nous souhaiterions approfondir les échanges européens.

Nous voulons privilégier la prévention, puis les possibilités de traitement en cas de diabète de type 1 ou de type 2. En Allemagne, 6,7 millions de personnes sont diabétiques et nous devons investir tous les ans 30 à 35 milliards d'euros pour ces patients. Ce problème est européen et international, nous devons élargir la collaboration avec nos partenaires européens. Le diabète est plus répandu dans les pays occidentaux, mais nous avons des taux croissants dans les pays en développement, en raison des changements d'habitudes alimentaires et modes de vie. Le taux de diabétique varie entre 6 à 12 % d'un pays à l'autre. Avec les nouvelles techniques, de nouvelles thérapies peuvent émerger. Nous commençons pour les maladies monogéniques, cette expérience est un modèle, puis nous pourrions passer aux maladies plus complexes. Si certains pays autorisent ces méthodes, nous aurons à faire à un tourisme sanitaire, cela nous fait réfléchir.

M. Wolfgang Wurst, directeur du centre de recherche allemand pour la santé et l'environnement, HMGU. Je vais vous parler du centre DZD, puis vous parlerai plus précisément des techniques de modification génomique dans un second temps. L'association Helmholtz, est une association regroupant 18 centres de recherche, regroupant 36 000 scientifiques et bénéficie d'un budget annuel de 3,5 milliards d'euros. Nous couvrons un grand nombre de sujets, les technologies clés, la structure de la matière, l'espace, l'environnement, la médecine... Notre but est de relever les grands défis et de poser les questions actuelles.

Pour la santé, notre budget est de 550 millions d'euros, ce qui nous permet d'employer 5 500 personnes, sachant que d'autres personnes travaillent ici, mais sont rémunérées d'une autre manière. La plupart des maladies fonctionnent de manière similaire, ainsi l'objectif est de pouvoir proposer des thérapies plus ciblées. Nous sommes répartis en 32 instituts. Les directeurs d'instituts détiennent une chaire à l'université, nous permettant un lien direct avec les universités. Nous faisons des demandes auprès du Conseil européen de la recherche (ERC) et avons reçu seize subventions. Nos priorités en matière de recherche sont le diabète, les allergies et les maladies pulmonaires. L'une des approches prioritaires est de décrypter le lien entre la génétique et l'environnement. Aujourd'hui, quand nous

parlons d'interaction, ce sont les liens entre les milieux hospitaliers et de recherche.

Par rapport à la modification ciblée du génome (*genome editing*), ce qui nous intéresse est d'établir un bilan de ce qui est possible depuis 20 ans, mais aujourd'hui la technique CRISPR-Cas9 nous offre des possibilités inédites, c'est là-dessus que nous voulons nous concentrer pour voir les possibilités d'avenir. Cette technologie peut modifier n'importe quel gène à partir d'un modèle très précis. Je veux insister sur la simplicité du concept, avec ce bout d'ARN qui est interchangeable et qui programme n'importe quelles modifications. Vous avez une rupture de double brin ARN, une double possibilité s'offre à vous quand le ciseau qui coupe l'ADN : soit une jonction d'extrémité non homologue, ce qui arrive quand l'ADN arrive à se réparer tout seul ; soit nous insérons un bout d'ADN préparé qui correspond à l'information que nous souhaitons mettre dans le système, donc c'est une manipulation ciblée. La gamme d'utilisation est très large, présentant de nombreux atouts, applicables sur toutes les espèces présentes sur la Terre. De nombreuses possibilités en biotechnologies sont possibles, lutter contre le cancer, contre le paludisme, mais cela peut aussi être intéressant pour l'agriculture, pour accroître les rendements notamment. Dès que nous intervenons sur l'écosystème, cela peut devenir problématique, par exemple dans un moustique nous pouvons insérer un gène pour empêcher leur propagation et éradiquer cette espèce, mais nous pouvons aussi éliminer l'agent pathogène responsable de Zika.

Le dernier volet porte sur les thérapies géniques et somatiques. La technique *ex vivo* est la plus simple, permet de manipuler les cellules sanguines, de les prélever, de les traiter et de les réinjecter. Ces cellules sont des cellules souches et ont un impact sur tout le système immunitaire. Cela permet d'éviter tous les effets indésirables. La technique *in vivo* est plus compliquée car nous intervenons sur les cellules somatiques à l'intérieur du corps. Comme l'écrivait la revue *Nature* dans son numéro du 4 juin 2015 : « Il sera difficile de détecter si quelque chose a été muté conventionnellement ou construit génétiquement. »⁽¹⁾.

Ainsi, une correction est possible sur un tissu, notamment avec la maladie de dystrophie musculaire, l'essai a été fait sur des souris. L'application sur l'être humain n'est pas évidente, car les effets hors cible ne sont pas encore maîtrisés. Dans 99 % des sujets analysés, aucun effet hors cible n'était présent, finalement le pourcentage est très peu élevé. Parmi les souris, nous avons pu observer un effet hors cible sur une souris sur dix. Le problème principal réside dans le transport de ces modifications, dans l'injection des cellules. Nous faisons quasiment tous les jours des expériences sur des souris en transposant les maladies humaines à la souris : diabète, Alzheimer, maladies neurodégénératives. Puis nous les testons sur des porcs et des souris, en utilisant la modification ciblée du génome (*genome editing*). Pour les porcs, nous pouvons parler d'une réussite pour la dystrophie de Duchenne, en l'appliquant sur les cellules somatiques et germinales. Nous

(1) It will be hard to detect whether something has been mutated conventionally or genetically engineered.

travaillons sur les cellules souches pluripotentes humaines pour essayer de comprendre ce qui a enclenché la maladie chez l'individu. Nous pouvons procéder à un contrôle, pour voir si la correction a abouti à un résultat. La cellule de base est la cellule de fibroblaste, IPS de base, mais ne pas partir de l'embryonnaire. La législation a changé en 2007, nous pouvons les importer d'Israël.

Le fait de travailler sur Duchenne dépend de la raison historique, le gène est très volumineux (56 exons) et peut être analysé facilement. Puis nous pouvons disséquer un exon facilement, permettant de meilleures comparaisons à d'autres cellules, ainsi l'utilisation de ces techniques se trouve être facilitée. Parfois les modifications se trouvent sur l'exon 53 ou 54, donc il suffit de le couper et de le remplacer. La plupart des patients ont une mutation, qu'il faut réparer, donc nous devons faire un échange, ainsi nous devons passer par la recombinaison homologue. Mais malheureusement le taux de réussite est très faible, seul 10 % des résultats souhaités. Par contre, des effets secondaires peuvent être observés à 30 % sur d'autres cellules ; ce sont les effets indésirables sur cible. Le ratio est de 1 contre 3. C'est une observation générale faite par la majorité des laboratoires. Nous souhaitons baisser les 30 % et augmenter les 10 %. Depuis 2014, l'évolution est positive, sachant que pour l'instant nous sommes au stade d'un travail *in vitro*. Cela sera plus complexe sur un organisme vivant.

Le taux satisfaisant dépend de la maladie, parfois 10 % pour certaines maladies peut être suffisant, surtout lorsque les protéines sont transférées à d'autres cellules, qui acceptent ce transfert, engendrant un effet domino. Pour les cellules intracellulaires, il faudrait avoir un pourcentage à 30 % ou 40 % pour que cela soit satisfaisant. Nous avons travaillé sur le Cas9 et, en le modifiant, nous pouvons travailler sur la liaison, nous constatons que les effets hors cibles diminuent. Cela joue aussi sur le choix de l'ARN guide, qui permet de connaître les effets. Un autre point essentiel réside dans la façon d'insérer le Cas et l'ARN guide, donc nous travaillons avec des virus associés avec l'ADN, ce sont des vecteurs qui provoquent des réponses du système immunitaire. Donc comment insérer cela sans avoir recours au vecteur, sans le virus ?

La question critique est celle sur la lignée germinale, car sur les rats cela fonctionne, mais peut-on le transposer à l'être humain ? En Allemagne cela est interdit. Les lois varient d'un pays à l'autre, en Chine, des chercheurs ont utilisé des embryons viables pour faire leur expérimentation. Dans un avenir très proche, les effets hors cibles baisseront de manière significative.

Nous constatons un très faible débat dans la société, ce qui est étonnant. Les réglementations varient mais sont tout de même restrictives. En Chine, des lignes directrices sont établies et ne sont pas contraignantes. Un débat a lieu, notamment dans le milieu scientifique, la science ne doit pas être entravée, mais il faudrait être restrictif pour l'application. Je serai d'accord pour les applications sur les cellules somatiques.

Académie des sciences *Leopoldina* : Pr Dr Bärbel Friedrich; Pr Dr Ernst-Ludwig Winnacker ; Dr Marina Koch-Krumrei.

Mme Bärbel Friedrich, professeur. Je suis une biologiste.

Mme Marina Koch-krumrei, juriste. Je suis juriste et voulais mentionner qu'Emmanuelle Charpentier est membre de l'Académie allemande des sciences Leopoldina. Par ailleurs, en septembre 2016, nous allons organiser une conférence sur ce sujet de la modification ciblée du génome (*genome editing*) avec des partenaires coréens.

M. Ernst-Ludwig Winnacker. Je suis biochimiste mais également biologiste moléculaire. Et j'ai été professeur à l'université de Munich. Ces dernières années j'ai été impliqué dans la gestion d'activité scientifique. Aujourd'hui, nous voulons parler de la modification ciblée du génome (*genome editing*), et j'ai eu de la chance de participer au conseil d'organisation du sommet de Washington en décembre 2015. Puis l'Académie Leopoldina a émis un avis sur la modification ciblée du génome (*genome editing*). Le débat concernant le travail sur les cellules souches a démontré la réticence de la société à ce sujet.

Mme Bärbel Friedrich. L'avis de l'Académie Leopoldina sur « *Genome editing* » se trouve sur le site internet en libre accès. Il permet de discuter largement des questions de la modification ciblée du génome (*genome editing*), qui permet de nombreuses applications. Le Parlement européen s'interroge actuellement sur les OGM par les anciennes techniques ; à notre niveau, nous essayons d'avoir un regard scientifique et sociétal. L'Académie soutient les efforts faits scientifiquement et pour la mise en application. Cependant, il faut faire une différence entre la recherche et l'application clinique, en effet l'application sur des cellules somatiques ne pose pas de problème mais l'application sur la lignée germinale c'est autre chose. Le problème est que nous ne pouvons pas prévoir ces interventions et les risques liés, car toutes les modifications seront transmises à la descendance. Evidemment beaucoup de questions techniques se posent, mais aujourd'hui les progrès que font la science et la recherche me rendent optimiste, proposant des solutions pour des maladies sans traitement actuellement.

Dans cet avis, nous avons fait une proposition qui va dans le sens d'un moratoire, ce qui nous permettra d'avoir du temps pour analyser les conséquences sur en termes scientifiques et de recherche, mais aussi pour examiner les conditions légales et les conséquences très concrètes de ces technologies. À Washington, le moratoire a été envisagé pour les cellules germinales. Finalement, le moratoire n'est pas forcément utile car nous ne pouvons pas faire un calendrier préalable, mais davantage d'activité de recherche dans ce domaine.

Notre avis a été accueilli avec beaucoup d'intérêt par de nombreuses académies (américaine, anglaise et chinoise notamment), et maintenant un processus de réflexion est mis en place. À la suite du sommet de Washington, tout le monde était unanime pour dire que les résultats n'étaient pas suffisamment sûrs

pour utiliser des embryons et réaliser des fécondations *in vitro* (FIV) d'embryons. Nous avons donc poursuivi ces échanges avec l'INSERM et le réseau des académies européennes des sciences et de médecine (FEAM). Nous devons désormais transposer le débat à l'échelle européenne, ainsi qu'en Allemagne où un débat doit être organisé.

La situation européenne est un peu compliquée, car les législations varient d'un à l'autre. En Allemagne, la loi est très stricte pour l'utilisation d'embryon précoce à des fins de modifications génétiques, et son utilisation pour une FIV est strictement interdite. Seize autres pays européens ont des lois similaires à celle de l'Allemagne, alors qu'en Irlande et au Royaume-Uni la situation est très différente. Une question primordiale demeure : comment se retrouver dans ces législations ? Au Royaume-Uni, une autorisation a été accordée pour des essais sur des embryons précoces, tout comme en Suède. Aux Pays-Bas, on a été encore plus loin, la production d'embryons a été autorisée à des fins de recherche, dans un cadre très stricte, *in vitro* seulement.

M. Ernst-Ludwig Winnacker. La loi est très importante en Allemagne, la production d'embryon est permise dans un cadre très précis. Mais les milliers d'embryons congelés dans des perspectives de FIV posent question.

Mme Bärbel Friedrich. Un débat a eu lieu sur les cellules souches. Aujourd'hui en Allemagne, nous avons le droit d'importer des cellules souches embryonnaires, mais pas de les produire. Nous ne pouvons pas donner les embryons surnuméraires à la recherche. D'après la loi allemande, l'embryon existe à partir du moment où l'ovocyte et le spermatozoïde ont fusionné. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) a changé la donne et aujourd'hui nous avons officiellement des embryons surnuméraires par milliers. Les infractions à ces dispositions sont sanctionnées pénalement.

Mme Marina Koch-krumrei. Cependant, la famille n'a le droit ni de les donner pour la recherche, ni de les détruire. Ils resteront surgelés indéfiniment.

Mme Bärbel Friedrich. La loi est contradictoire et le débat commence tout juste. Fin juin 2016, une réunion du comité d'éthique allemand a eu lieu et cette question fut posée. Il en est ressorti qu'il ne fallait pas modifier cette loi.

Mme Marina Koch-krumrei. La précision porte sur le statut du comité d'éthique allemand, qui n'est un organisme officiel du parlement, c'est seulement un conseil consultatif.

M. Ernst-Ludwig Winnacker. Les embryons que nous importons sont achetés. La règle veut qu'une liste soit établie par les États-Unis et que le producteur soit sur cette liste et propose des cellules produites avant 2007. Nous les achetons par lot, à 170 dollars. Aujourd'hui le débat ne porte plus sur les cellules souches, mais les cellules IPS. Ces cellules ne présentent pas de rejet, elles sont neutres et nous pouvons les utiliser pour un grand nombre d'utilisations. Ces cellules ne sont que très rarement utilisées pour une application concrète sur

un patient, ce sont avant tout des cellules utilisées pour la recherche. Elles sont cependant utilisées pour faire des essais sur la maladie de macula (une maladie des yeux), elles permettent d'éviter le rejet. Cette recherche est effectuée au Japon.

Mme Bärbel Friedrich. Aujourd'hui, nous essayons de confirmer des observations vues sur les souris et de le transposer sur des embryons humains. Nous essayons de déterminer les conséquences et les mutations obtenues grâce à CRISPR-Cas9, en somme observer les différences et les parallèles.

M. Ernst-Ludwig Winnacker. Ces applications ne sont pas faites en Allemagne, mais elles le sont en Corée du Sud, en Suède, au Royaume-Uni, en Chine, à Singapour...

Mme Bärbel Friedrich. Avant, peu de modèles existaient. CRISPR-Cas9 permet d'utiliser d'autres animaux et d'autres modèles, avant de passer aux embryons.

M. Ernst-Ludwig Winnacker. Des méthodes de greffes de porcs sont faites à Munich actuellement, elle permettrait de résoudre des problèmes observés depuis des années, grâce à CRISPR-Cas9.

Mme Bärbel Friedrich. Le risque est la transmission de virus dans les xénogreffes. Nous avons réussi à faire 62 mutations qui peuvent prévenir de cela.

M. Ernst-Ludwig Winnacker. Nous avons fait des tests de compatibilité de tissus. CRISPR intervient en faisant une rupture de double brin. Deux possibilités s'offrent alors. L'une en « jonction d'extrémités non homologues » (*Non-Homologous End-Joining* – NHEJ) avec la technique des INDEL (*insertions – deletions*), qui n'est pas dirigée ni contrôlée, et l'autre en recombinaison homologue (*homologous recombination* – HR) où nous insérons un morceau d'ADN prédéfini, qui peut être important et même synthétique. Cette deuxième méthode permettrait par exemple de transposer une partie du système immunitaire du porc vers l'homme, elle est assez bien contrôlée. Le débat actuel porte sur les applications sur l'embryon humain en médecine.

La perfection à 100 % n'existe pas en biologie. La drépanocytose profère une résistante au paludisme. Le gène CCR5 est résistant au VIH, mais rend vulnérable à un autre virus. Cela reste trop complexe ; la compréhension de ces mécanismes fait aussi partie de nos champs de recherche.

Mme Bärbel Friedrich. C'est trop tôt, pour traiter le VIH, nous nous basons sur les cellules T, nous les sortons, les modifions et les réinjectons, ainsi deux types de cellules T sont présentes dans l'organisme, créant d'autres réactions au virus. Aux États-Unis, les juifs ashkénazes ont une mutation génétique dont ils aimeraient s'en débarrasser, la maladie de Tay Sachs. On en meurt à trois ou quatre ans. On essaie d'éliminer les gènes en cause.

M. Ernst-Ludwig Winnacker. Grace au DPI, nous essayons d'éliminer les gènes en présélectionnant des embryons sains et intacts. En général, les juifs ashkénazes se marient en famille, c'est endogène.

Mme Bärbel Friedrich. Le DPI est très encadré en Allemagne. Avec ces nouvelles technologies, les FIV seront généralisées et il faudra avoir des gardes fous.

M. Ernst-Ludwig Winnacker. La cellule corrigée peut être prélevée pour faire des tests sur la blastula à 14 jours, mais cela donnera des « bébés CRISPR », ce qui serait bien trop dangereux. Cette technique sera utilisée un jour, mais cela prendra du temps.

Mme Bärbel Friedrich. Il faut intervenir à un stade très précoce. Nous ne sommes qu'au début de la recherche.

M. Ernst-Ludwig Winnacker. Un grand nombre de maladie pourraient être traitées avec ces nouvelles techniques. De toutes nouvelles idées émergent aux États-Unis notamment, avec un séquençage de génome entier. Ils ont réalisé un test avec 600 000 génomes, cet examen permettait de voir si des maladies héréditaires monogéniques existent. Seulement treize individus représentaient des défauts monogéniques et se portaient très bien, la maladie monogénique ne s'était pas exprimée. Ainsi, des processus naturels qui sont très rares peuvent atténuer des maladies très graves.

Mme Bärbel Friedrich. L'idée est de trouver un gène qui pourrait composer tous les effets des maladies génétiques.

M. Ernst-Ludwig Winnacker. Aux États-Unis, ils sont très rapides pour faire le séquençage. Il faut continuer la recherche fondamentale.

Mme Bärbel Friedrich. La mutation des mitochondries doit aussi être analysée.

M. Ernst-Ludwig Winnacker. La recherche sur le génome a commencé en 2006 et, depuis 2011, le coût de ces recherches a baissé significativement pour mettre en application ces recherches.

Mme Bärbel Friedrich. Concernant les plantes, nous avons rédigé un avis en mars 2015 sur cette question. Cela porte sur les progrès de la mise en culture et de l'interdiction de la culture de plein champ pour les OGM. Notre recommandation est la suivante : il faut évaluer le produit et non pas le mécanisme qui a permis la production de la plante, ce qui rejoint ce que disent les États-Unis. Grâce à la précision de la technique de modification ciblée du génome (*genome editing*), il est difficile de faire la différence entre les plantes modifiées et « naturelles ». Nous demandons la libération et l'utilisation de ces plantes, mais nous n'en sommes pas encore là. Sur les techniques de recombinaisons, CRISPR-Cas9 pourra être utilisé. L'EASAC (*European Academies Science Advisory*

Council) a récemment tenu une réunion à Bruxelles afin d'émettre une recommandation. Le guidage de gènes (*gene drive*) est encore plus compliqué. Au niveau de la recherche, les règles sécuritaires sont très strictes, elles se font en laboratoire.

*

Déjeuner-débat : Pr Dr rer. nat. Klaus-Peter Janssen, directeur du laboratoire *Molekulare Tumorbiologie, Technische Universität München*, (TUM-CHU) ; Dr Ulrike Artmeier-Brandt, représentante de la commission d'éthique de la chambre bavaroise des médecins ; Dr Hannemor Keidel, vice-présidente Relations Internationales, *Technische Universität München* (TUM).

M. Klaus-Peter janssen, directeur du laboratoire *Molekulare Tumorbiologie, Technische Universität München*, (TUM-CHU). Je suis chercheur et travaille dans un laboratoire tous les jours. Ce n'est pas à nous de décider. En Allemagne, nous n'avons pas l'impression que le public général a peur de ces nouveaux enjeux technologiques.

Actuellement, je travaille sur le cancer du côlon, nous regardons les mutations génétiques sur le patient. Ces sont des gènes peu signalés. Pour vous donner un ordre de grandeur, la surface totale équivaut à un court de tennis, toutes ces cellules se divisent une fois par semaine, de la naissance jusqu'à la mort. Ainsi, nos résultats démontrent que nos souris développent des métastases qui provoquent le cancer du côlon. Par conséquent, nous avons identifié les gènes porteurs. L'enjeu est de taille, car chaque année 75 000 nouveaux patients sont à traiter en Allemagne, nous savons que certains patients auront besoin de chimiothérapie. Notre but est de faire des sous-groupes avec des traitements spécialisés, pour traiter un plus grand nombre de patients.

Nous avons de très bons rapports avec l'institut Curie à Paris, nous avons d'autres collaborations à Strasbourg. Nous souhaitons utiliser la technique CRISPR pour l'athérosclérose, mais CRISPR n'est pas une révolution, c'est une évolution importante qui est seulement plus rapide et moins cher. Nous pouvions déjà le faire avec les TALENs ou les doigts de zinc. En réalité, très peu de laboratoires les utilisent. CRISPR est une étape révolutionnaire, car plus efficace. Avec la HDR (*homology-directed repair*), c'est encore plus précis. Si nous comparons les deux méthodes, des recherches avec les TALENs nous ont pris 3 ans, alors qu'avec CRISPR, 9 mois. Nous achetons des plasmides à Addgene, si nous faisons des clones avec ces mutations, une certaine hétérogénéité peut être observée, ainsi que des effets hors cible. Nous les mettons au rebut. Il reste encore du travail de recherche à effectuer.

Cela peut faciliter le développement des outils cellulaires. On peut faire des mutations multigéniques, mais le risque d'avoir des effets hors cible augmente. Les clones sont différents à cause de cela. Il faudrait séquencer tout le

génomique, mais cela coûte très cher. Il faut faire des contrôles sur l'ADN et le programme phénotype... Le clonage sert avant tout pour la culture de cellules.

Je voulais faire mon post-doc à l'Institut Pasteur, à Paris, ce fut l'époque de la mise en place d'un système CRISPR, mais cela n'a pas marché, donc nous avons cessé de le faire.

En ce qui concerne les essais cliniques, je ne peux pas me prononcer sur l'horizon pour le cancer, mais pour les maladies monogéniques, je pense que d'ici 5 ans ou 10 ans.

Mme Ulrike Artmeier-brandt représentante de la Commission d'éthique de la chambre Bavaroise des médecins. Ce n'est pas une bonne politique de laisser faire les autres pays. Je travaille pour le comité d'éthique à Munich. Je suis médecin. Nous n'avons pas d'essais cliniques en cours, car le développement n'est pas arrivé à un stade assez développé pour les permettre. En Allemagne, les essais cliniques se font sur les cellules somatiques. Mais nous ne nous occupons pas de la recherche fondamentale, seulement la recherche clinique. J'espère que nous pouvons réfléchir avant sur la façon avec laquelle nous pourrions associer les chercheurs. Je pense que cela doit faire partie d'une discussion avec les différents comités d'éthique, mais nous n'avons pas cette discussion aujourd'hui.

M. Klaus-Peter janssen. Chaque comité d'éthique établit ses propres règles, alors qu'en discutant on apprend. La question du *big data* devient importante, nous allons avoir toutes les données de chaque patient, ce qui pose une véritable question éthique, qu'il faudra régler.

Je fais de la recherche fondamentale, l'idée est de savoir si nous pouvons intégrer la génétique moléculaire à la médecine. Cependant, dans le débat, les individus ne semblent pas enclins à cette initiative.

Si la modification se fait sur la lignée germinale, nous n'arriverons pas à une procréation faite uniquement par FIV juste pour vérifier des erreurs. Par contre, la modification de cellules T-CAR traitées *ex vivo* pour l'immunocancérologie peut arriver rapidement.

Mme Artmeier-brandt. Tous les comités d'éthique en Allemagne font partie d'un réseau. Nous nous rencontrons une fois par an pour donner des directives aux médecins sur les produits médicaux. Une nouvelle réglementation existe déjà, mais la base de données ne fonctionne pas encore. Quand cette dernière fonctionnera, nous nous occuperons d'autre chose. Des avis divergents peuvent apparaître. Chaque comité d'éthique est indépendant.

M. Klaus-Peter janssen. Les informations doivent être accessibles aux patients et ces derniers doivent avoir aux mêmes standards.

Office européen des brevets (OEB) : M. Benoît Battistelli, Président ; M. Gilles Requena, directeur de cabinet du président ; Mme Siobhàn Yeats, directrice campagne médiatique, communication ; M. Dieter Tzschoppe, directeur chimie pure et appliquée ; M. Yann Ménière, économiste en chef ; Mme Sylvie Strobel, juriste ; M. Marko Schauwecker, juriste ; et Mme Heli Pihlajamaa, directrice du droit des brevets.

M. Yann Ménière, économiste en chef de l'Office européen des brevets (OEB). Les biotechnologies présentent une large variété d'application. Elles sont généralement catégorisées par couleurs. Les biotechnologies rouges concernent les applications médicales, les blanches sont les applications en énergies, les bleues sont les applications qui viennent de la mer, et les vertes sont les applications en agriculture.

Ces technologies sont dépendantes de l'état de la recherche fondamentale. Les coûts de recherche et de développement sont très importants et ont tendance à augmenter. Ce sont des technologies très faciles à répliquer et qui interviennent dans des industries très réglementées.

Le brevet est une solution évidente en économie de l'innovation. Il profite au public en publiant les détails de l'invention dix-huit mois après le dépôt et profite à ses titulaires en protégeant les inventeurs pendant au moins vingt ans. En biotechnologie, c'est la solution préférée des inventeurs pour protéger leurs innovations, devant le secret et le temps d'avance. Les biotechnologies sont le deuxième type de technologies dont la valeur est la plus multipliée par l'obtention d'un brevet, après les instruments médicaux et devant les médicaments.

Plus fondamentalement, le brevet est un outil de transaction pour l'information qui est alors protégée, publiée et certifiée. Cette ressource ne se commercialise pas sans être protégée. Cela permet alors le transfert de technologie et le financement de l'innovation.

Le capital-risque est essentiel au financement de l'innovation : les fonds spécialisés considèrent le brevet comme un critère décisif d'investissement. Ces fonds se posent la question de l'existence d'un ou plusieurs brevets, de la qualité de leur position, et des résultats intermédiaires de la phase d'examen.

Il existe déjà un traité d'harmonisation des règles de propriété intellectuelle, le traité de coopération en matière de brevets (*Patent Cooperation Treaty*, PCT) de l'Organisation mondiale de la propriété intellectuelle (OMPI), qui connaît un réel succès et permet de simplifier les procédures de dépôt de brevet à l'échelon international.

Mme Heli Pihlajamaa, directrice du droit des brevets à l'OEB. Le droit des brevets est composé de la convention sur le brevet européen (CBE) et de son règlement d'exécution, de la jurisprudence des chambres de recours de l'OEB, de la directive européenne 98/44/CE et des lois nationales. Ces dernières jouent un rôle important dans la phase de post-délivrance des brevets.

La directive 98/44/CE du 6 juillet 1998 est relative à la protection juridique des interventions biotechnologiques. Fondée sur l'importance de la protection par brevet pour l'innovation dans le domaine de la biotechnologie et du génie génétique, elle a été adoptée par les États membres de l'Union européenne après un long processus politique. En 1999, elle a été introduite dans la CBE afin de préserver l'uniformité du droit européen des brevets. La directive ainsi que ses considérants constituent un moyen complémentaire d'interprétation de la CBE (règle 26 (1) CBE).

L'OEB n'est pas lié par les arrêts de la Cour de justice de l'Union européenne (CJCE) relatifs à l'interprétation de la directive 98/44/CE. Ceux-ci peuvent toutefois être considérés comme faisant autorité (affaires T 2221/10 et T 1441/13).

Les inventions biotechnologies sont en principe brevetables comme les inventions dans tout autre domaine technologique. Les conditions générales de forme et de fond prescrites par la CBE doivent être respectées, en particulier celles relatives :

- à la brevetabilité (invention, nouveauté, activité inventive, application industrielle) ;
- à l'exposé de l'invention et ;
- à la clarté.

Certaines inventions sont exclues de la brevetabilité.

Voici quelques éléments de définition du droit des brevets en biotechnologie :

- les inventions biotechnologiques portent sur un produit composé de matière biologique ou en contenant, ou sur un procédé permettant de produire, de traiter ou d'utiliser de la matière biologique ;
- la matière biologique regroupe toute matière contenant des informations génétiques et qui est autoreproductible ou reproductible dans un système biologique ;
- un procédé microbiologique utilise une matière microbiologique, comportant une intervention sur une matière microbiologique, ou produisant une matière microbiologique.

La reconnaissance explicite de la brevetabilité des inventions est essentielle pour définir l'étendue des exceptions à celle-ci, ainsi que la différence entre inventions (brevetables) et découvertes (non brevetables) à propos de la brevetabilité de certains éléments d'origine humaine ou naturelle. La possibilité de délivrer un brevet est explicitement reconnue dans les cas suivants :

– pour des inventions biotechnologiques portant sur des végétaux ou des animaux si la faisabilité technique n'est pas limitée à une variété végétale ou à une race animale déterminée (règle 27 b) CBE) ;

– pour des procédés microbiologiques et produits obtenus par ces procédés (article 53 b) et règle 27 c) CBE) ;

– pour une matière biologique isolée de son environnement naturel ou produite à l'aide d'un procédé technique même lorsqu'elle préexistait à l'état naturel (règle 27 a) CBE) ;

– pour un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel (règle 29 (2) CBE).

Ne sont pas brevetables :

– les exceptions présentées à l'article 53b) de la CBE (concernant les variétés végétales et les races animales) et à la règle 29 (1) de la CBE (sur le corps humain) ;

– les inventions dont l'exploitation commerciale serait contraire à l'ordre public ou aux bonnes mœurs (article 53 a) CBE), notamment :

– les procédés de clonage des êtres humains,

– les procédés de modification de l'identité génétique germinale de l'être humain ;

– les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales ;

– les procédés de modification de l'identité génétique des animaux de nature à provoquer chez eux des souffrances sans utilité médicale substantielle pour l'homme ou l'animal, ainsi que les animaux issus de tels procédés (règle 28 CBE).

La pratique et les procédures de l'OEB sont indiquées dans les directives relatives à l'examen pratiqué à l'OEB, reflétant la CBE, la jurisprudence des chambres de recours de l'OEB, la directive 98/44/CE et les arrêts pertinents de la CJCE. L'OEB est conscient des implications éthiques et morales des inventions biotechnologiques. Des groupes de travail et de suivi spécialisés sont donc en place. Des examens rigoureux sont effectués par une division composée de trois examinateurs experts en biotechnologie. Seules 28 % des demandes de brevet dans le domaine de biotechnologie donnent lieu à la délivrance d'un brevet, lequel confère le plus souvent une protection moins étendue que dans la demande telle que déposée.

M. Marko Schauwecker, juriste à l'OEB. Le cadre légal des brevets dans l'Union européenne est régi par la convention sur le brevet européen (CBE) et la directive 98/44/CE, qui sont deux textes très similaires, ainsi que par la jurisprudence des chambres de recours de l'OEB.

La règle 29 de la CBE (ou l'article 5 de la directive 98/44/CE) différencie subtilement ce qui est brevetable de ce qui ne l'est pas dans le corps humain :

(1) « *Le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables.* » (considérant 16 : cellules germinales comprises)

(2) « *Un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel.* »

(3) « *L'application industrielle d'une séquence ou d'une séquence partielle d'un gène doit être concrètement exposée dans la demande de brevet.* »

Le (1) concerne ce qui relève d'une découverte, tandis que le (2) est applicable à une invention sur un élément isolé, c'est donc là que réside le critère de brevetabilité. Ainsi la découverte de Flemming en 1928 sur la mort des bactéries dans une boîte de culture contaminée par un champignon n'est pas brevetable. À l'inverse Florey, qui en déduit la pénicilline en 1939, obtient une invention brevetable. L'invention doit avoir une fonction déterminée pour être brevetable.

Les droits conférés par un brevet ne s'étendent pas au corps humain et à ses éléments dans leur environnement naturel.

Dans le (3), apparaît un autre critère de brevetabilité pour les séquences de gène, l'application industrielle.

On rappelle qu'un gène est codé par une séquence de bases azotée (A : adénine, T : thymine, G : guanine, C : cytosine). Les séquences complètes ou partielles de gènes humains sont brevetables sans distinction juridique entre les séquences naturelles et synthétiques.

L'OEB observe une pratique restrictive en ce qui concerne la brevetabilité des gènes et la jurisprudence, constante, interprète ce droit.

M. Dieter Tzschoppe, directeur chimie biologique pure et appliquée à l'OEB. La brevetabilité d'un objet dépend :

- de son caractère nouveau (article 54, CBE) et inventif (article 56, CBE) ;
- de l'application industrielle qui en découle (article 57, CBE) ;

- de la suffisance de l'exposé (article 83, CBE) ;
- et sa clarté (article 84, CBE).

Un végétal est brevetable si l'invention peut s'appliquer à plusieurs variétés végétales. On entend par variété végétale un ensemble végétal d'un seul taxon botanique du rang le plus bas connu. Cela repose sur trois critères : un ensemble distinct des autres, homogène en son sein et stable. La méthode d'obtention d'un végétal n'entre pas en compte pour examiner cette question. Les procédés microbiologiques et les produits qu'ils permettent d'obtenir sont brevetables.

L'article 53 de la CBE prévoit les exceptions à la brevetabilité, le b) concernant notamment les variétés végétales :

« Les brevets européens ne sont pas délivrés pour :

b) Les variétés végétales ou les races animales ainsi que les procédés essentiellement biologiques d'obtention de végétaux ou d'animaux, cette disposition ne s'appliquant pas aux procédés microbiologiques et aux produits obtenus par ces procédés ; »

La grande chambre de recours de l'OEB a précisé ce qui est « essentiellement biologique » au sens de l'article 53, dans les affaires G 2/07 (JO 2012, 130) et G 1/08 (JO 2012, 206). Ces affaires concernent le brocoli *Brassica Oleracea* et la tomate avec une teneur réduite en eau de végétation. Ainsi, le procédé fondé sur le croisement par voie sexuée de génomes complets et sur la sélection ultérieure de végétaux est exclu de la brevetabilité comme étant « essentiellement biologique ». De même, l'utilisation de marqueurs moléculaires génétiques pour la sélection n'est pas brevetable (exemple du *Brassica Oleracea*).

Pour parvenir à cette conclusion, la grande chambre de recours s'est penchée sur la genèse de la convention sur l'unification de certains éléments du droit des brevets d'invention conclue en 1963 dans le cadre du Conseil de l'Europe et de la CBE 1973. Ainsi, ces conventions ont voulu exclure de la brevetabilité les procédés d'obtention de végétaux qui correspondent aux procédés classiques d'obtention de variétés végétales à l'époque. De plus, les travaux préparatoires de ces textes ont montré que la simple utilisation d'un dispositif technique dans un procédé d'obtention ne pouvait suffire pour conférer un caractère technique au procédé proprement dit. L'Allemagne et les Pays-Bas ont intégré ces dispositions dans leurs législations nationales.

Les variétés végétales sont protégées par l'Union internationale pour la protection des obtentions végétales (UPOV) à travers la convention internationale pour la protection des obtentions végétales. L'UPOV délivre des certificats d'obtention végétale (COV), qui permettent de rétribuer le travail de l'obteneur, tout en laissant la ressource libre d'accès à des fins de recherches. En effet, le COV permet de réutiliser le patrimoine génétique de la variété obtenue pour

rechercher de nouvelles variétés. À la différence du brevet, le COV prend en compte la spécificité du vivant en permettant de ressemer les graines des variétés végétales obtenues. Cela préserve ainsi la biodiversité en permettant au patrimoine génétique de s'adapter à son environnement. L'UPOV compte 74 membres dont l'Union européenne et 25 pays la composent (Luxembourg, Malte et Chypre n'en font pas partie à titre individuel).

L'invention de la technologie CRISPR-Cas9 est revendiquée par Mme Jennifer Doudna (Berkeley), Mme Emmanuelle Charpentier (Max Planck) et M. Feng Zhang (*Broad Institute / MIT*). Les publications, les financements et les dépôts de brevets autour de CRISPR ont fortement augmenté. Cette technologie touche différents domaines allant du biomédical à l'agronomie. C'est un système efficace, bon marché et rapide. Les premières séquences CRISPR ont été découvertes au Japon en 1987. C'est en 2012 que Mmes Charpentier et Doudna ont décrit le système dans les procaryotes. M. Zhang l'a décrit dans les eucaryotes en 2013. En 2014, des macaques ont été modifiés en Chine et le MIT a corrigé *in vivo* la tyrosénie chez des souris et la myopathie de Duchenne. En 2015, le conseil de la bioéthique approuve le premier essai clinique aux États-Unis et deux études sont autorisées en Chine sur les embryons humains. En 2016, le Royaume-Uni autorise aussi la recherche sur l'embryon humain, et le ministère américain de l'Agriculture autorise un champignon modifié.

Les brevets autour de CRISPR tombent sous l'ancienne loi américaine du « premier inventeur » et font l'objet d'une procédure d'« interférence » à l'Office américain des brevets et des marques (USPTO). La décision accordant le brevet à M. Zhang pourrait faire l'objet d'un appel.

En Europe, il y a quatre brevets attribués à Zhang dans la période d'opposition. Un brevet est en cours d'examen pour le travail de Mmes Charpentier et Doudna.

Mme Sylvie Strobel, juriste, service des affaires européennes et internationales à l'OEB. Aux États-Unis, le *Leahy-Smith America Invents Act*, également dénommé *American Invents Acts* (AIA), a été promulgué le 16 septembre 2011 et est entré en vigueur le 16 mars 2013. On se dirige ainsi vers une harmonisation des normes internationales. Par cette loi, a été mis en place le système du « premier-inventeur-à-déposer » dans le droit américain des brevets. Le délai de grâce a été redéfini, il protège à présent contre une divulgation par un tiers faite de façon indépendante, ce qui est unique au monde. Cette nouvelle loi reconnaît les inventions sans limite géographique ni linguistique et assouplit certaines procédures.

Les procédures d'interférence, qui étaient ouvertes dans le cas où deux demandes étaient déposées dans un intervalle de douze mois, sont supprimées. Le système du premier inventeur s'applique encore pour les demandes antérieures au 16 mars 2013, ou postérieures mais revendiquant la priorité d'une demande déposée avant cette date, ce qui est le cas pour les brevets relatifs à CRISPR-Cas9.

Cette loi a créé la commission de première instance et d'appel des brevets (*Patent Trial and Appeals Board*), qui est plus rapide et moins coûteuse que les tribunaux, ce qui a permis de multiplier les procédures de réexamen post-délivrance.

L'AIA entame un rapprochement du droit américain avec le droit de l'Union Européenne, sans qu'il y ait un alignement. Un désaccord persiste sur le délai de grâce. Le nouveau « paquet » législatif européen sur le droit des brevets, dont l'entrée en vigueur est prévue au printemps 2017, va dans le sens de cette harmonisation internationale.

Dans le domaine de la biotechnologie, historiquement, tout ce qui est fait par l'homme était potentiellement brevetable aux États-Unis. Cependant les idées abstraites, les phénomènes naturels et les lois de la nature ne le sont pas. La pluparts des changements récents dans le droit américain sur la brevetabilité sont dus à la jurisprudence. Ces décisions de justice ont rétréci considérablement le champ de brevetabilité aux États-Unis en biotechnologie.

D. BRÉSIL (SEPTEMBRE 2016)

1. Rio de Janeiro (27 et 28 septembre 2016)

Institut national du cancer José Alencar Gomes da Silva (INCA) : M. Luis Felipe Ribeiro Pinto, chercheur et directeur par intérim ; Dr Martin Hernan Bonamino, chercheur, docteur en chimie biologique ; Dr João Viola, chercheur, chef de la division de la recherche expérimentale et translationnelle, chef du programme de biologie cellulaire ; Dr Amilcar Tanuri, docteur en sciences biologiques (génétique) à l'université fédérale de Rio de Janeiro, chef du laboratoire de virologie moléculaire ; M. Joao Viégas, chargé de mission coopération internationale ; Mme Livia de Oliveira Pasqualin, chargée de mission coopération internationale.

M. Luis Felipe Ribeiro Pinto, chercheur et directeur par intérim, INCA. En 2015, nous avons eu une coopération avec notre homologue l'Institut national du cancer (INCA) en France. Nous sommes en train de faire un laboratoire de diagnostic moléculaire public au Brésil, inspiré du modèle français. Nous avons un réseau de trente laboratoires dans le pays et apportons le soutien à d'autres groupes brésiliens pour que ces derniers aient accès à la technologie. Nous sommes le troisième réseau mondial pour le don d'organes et sommes rattachés au ministère de la santé où nous sommes chargés de formuler et mettre en œuvre les politiques nationales sur le cancer. L'INCA est membre de l'IARC (Agence internationale de recherche contre le cancer) et nous avons signé la convention de lutte mondiale contre le cancer. Nous travaillons sur toutes les phases de maladies, de la recherche, à la prévention et au dépistage. Nous avons 3 000 salariés et 1 100 sous-traitants, avec 1 500 étudiants et 4 hôpitaux. Nous réalisons près de 8 000 opérations chirurgicales, 90 greffes de moelle osseuse,

250 000 consultations et 15 000 hospitalisations par an. Notre budget est de 450 millions de réaux brésilien (environ 90 millions d'euros). Nous coordonnons plusieurs réseaux, avec 11 centres dans le pays, et chaque centre est spécialisé sur un syndrome. Nous avons 10 programmes scientifiques puis 246 médecins internes en formations, 100 internes, et 800 spécialistes. Nous nous occupons aussi des programmes de prévention et publions chaque année les estimations de nos recherches. Nous mettons au point des programmes de dépistage du cancer et les évaluons la qualité des programmes. Notre fierté est le programme contre le tabagisme conçu et mis en place au Brésil. Au début, nous avions 80 % de Brésiliens qui fumaient, puis une baisse de 10,5 % fut constatée, démontrant une véritable réussite. Nous faisons une étude sur l'impact économique de ces résultats. Nous avons plusieurs coopérations internationales, comme avec le *National Cancer Institute* (NCI) américain. Nos chercheurs ont des partenariats avec différents instituts de par le monde, comme celui de Birmingham, et espérons en avoir un avec un français. Ce bâtiment dans lequel nous nous trouvons possède 24 salles d'opération. Nous avons le parc de radiothérapie le plus important et, dans chaque hôpital, nous avons en plus un accélérateur. Le dernier de nos hôpitaux s'occupera de soins palliatifs.

M. Amilcar Tanuri, docteur en sciences, université fédérale de Rio de Janeiro, chef du laboratoire de virologie moléculaire. Notre communauté scientifique travaille sur la manipulation du génome. Nous mettons plus de temps pour appliquer. J'ai travaillé à la commission nationale technique de biosécurité (CNTBio), je sais que cette commission souhaite créer un groupe de travail sur ce sujet. Plusieurs projets sont envisagés sur les végétaux, certains travaillent sur le bétail laitier pour éviter les allergies, et retirer le CCR5, molécule qui régule le système anti-inflammatoire, se situant dans la membrane de certaines cellules, pour qu'elle migre vers le lieu de l'inflammation. Nous l'utilisons aussi pour guérir les patients chroniques ayant le sida. Pour le cancer, nous devrions arriver à retirer les lymphocytes de ces patients, les modifier et les réinsérer pour rétablir le système immunitaire. La question de régulation est importante au Brésil, l'agence nationale de vigilance sanitaire (ANVISA) a monté une commission scientifique en septembre 2016 pour comprendre les enjeux autour des thérapies cellulaires. Il est important d'avoir cette commission pour évaluer les applications de ces thérapies cellulaires et génétiques. Avec la commission nationale d'éthique de la recherche (CONEP), nous avons trois agences de régulations au Brésil, mais n'avons pas encore de règles spécifiques sur ce domaine. Nous allons soumettre des demandes d'autorisation pour certaines applications médicales, c'est à ce moment-là qu'auront lieu les débats.

CNTBio a déjà reçu des demandes d'autorisation de modifications de moustiques, et de soja mais par les entreprises étrangères. CRISPR-Cas9 rentrera dans le cadre global de CNTBio pour les manipulations génétiques. Nous devons nous interroger sur les risques. À CNTBio, les problèmes viennent des applications agricoles pas médicales. Dans le domaine de la santé, d'autres organismes interviennent dans la régulation. Je suis favorable aux manipulations par CRISPR-Cas9. Pour l'application *in vitro*, il faut faire approuver par l'agence,

dont la politique est peu contraignante. La question se pose sur l'utilisation en laboratoire ou dans la nature, car dans ce dernier cas le gène manipulé pourrait se disséminer. Nous devons avoir une surveillance stricte. Aucun essai clinique n'a été effectué sur l'humain avec CRISPR-Cas9, des essais ont été faits sur des rats. L'enjeu est de comprendre comment être capable d'évaluer ces nouvelles technologies. Nous devons nous interroger des effets hors cible, en effet, CRISPR coupe-t-il exactement à l'emplacement voulu ou non ? Nous ne savons à quel point les experts peuvent faire des évaluations. La nouvelle technologie va beaucoup plus vite que la mise à jour du corps technique. Nous nous baserons beaucoup sur ce qui se fera aux États-Unis et en Europe. L'application sur l'humain avec CRISPR-Cas9 sera révolutionnaire. L'application se fera plus rapidement dans l'agriculture. La société américaine, Recombinetics, permet de manipuler des matériaux pour faire du bétail sans corne par exemple. C'est un secteur très réceptif aux nouvelles technologies. Nous allons utiliser vos résultats en France. À court terme, cela se fera par l'agriculture, cela plus facile d'un point de vue éthique plutôt qu'une application sur l'humain. Nous avons trois domaines d'applications, l'agriculture, le domaine industriel et la santé via la thérapie génétique. L'opinion publique demande des applications cliniques, cela pourra être mis en place d'ici cinq ans. Nous pourrions soigner une maladie génétique en changeant un morceau de l'ADN. Nous avons appris quelles sont les cellules sûres à manipuler. Le contexte clinique de l'utilisation minimise le risque et pourra être appliqué sur l'humain, mais pour certains cas, le risque sera un peu plus grand. La perception du bienfait n'existe pas, nous avons des lobbys des antis OGM, surtout dans l'agriculture, les personnes veulent savoir ce qu'ils mangent. L'impact sur la santé humaine est à prendre en considération. La loi sur la biosécurité et la manipulation permet de réguler, et par conséquent d'élargir nos outils. Au Brésil, l'État a un positionnement et, lors des commissions, les représentants du gouvernement votent contre l'avancée de ces lois. Nous avons un enjeu important de santé publique, et aujourd'hui, les nouvelles thérapies sont extrêmement chères, donc nous avons une pression qui pèse sur l'État. Il nous faut investir dans la recherche publique. Un autre problème qui se pose est celui de la judiciarisation, un patient peut demander à ce que l'État paie son traitement. Aujourd'hui, dans notre système public de santé, c'est un problème. Au Brésil, nous avons un système de santé hybride public-privé, les nouvelles technologies sont plus rapidement mises à disposition, et les traitements sont plus rapidement mis à disposition des citoyens. Il nous faut une loi qui crée un organisme pour permettre des traitements via des thérapies cellulaires. Il faut mettre ces thérapies à disposition du système public, et c'est le véritable enjeu et débat de ces thérapies, notamment au Brésil, pays à l'envergure continentale. Si nous avons des preuves de bienfaits, alors nous pourrions enclencher l'utilisation sur l'humain.

M. Martín H. Bonamino, chercheur, docteur en chimie biologique, INCA. Nous utilisons CRISPR-Cas9 pour rendre compatible le récepteur d'un donneur à des lymphocytes. C'est un outil de recherche.

M. João P.B. Viola, chercheur, chef de la division de la recherche expérimentale et translationnelle, INCA. Nous considérons le cancer comme

une maladie génétique que nous devons traiter, et CRISP-Cas9 peut être un outil très intéressant.

*

M. Marcelo Bozza, médecin, docteur en biologie moléculaire et cellulaire, université fédérale de Rio de Janeiro (UFRJ).

M. Marcelo Bozza, médecin, docteur en biologie moléculaire et cellulaire, université fédérale de Rio de Janeiro. Je participe à un programme recherche sur la maladie de Chagas (trypanosomiase américaine). Le vecteur en est un parasite (trypanosome) porté par la punaise dite Capricorne (*barbeiro* en portugais), présente dans les maisons modestes en torchis et en bois. Cette maladie provoque atteinte du cœur, arythmie, insuffisance cardiaque, fauvisme générale, goutte... Quelque 18 millions de personnes sont contaminées en Amérique latine, parmi lesquelles 3 millions ont développé la maladie. La maladie met 20 ans à se déclarer après la pique de la punaise. Il s'agit d'une maladie négligée sans remède connu.

Des tests ont été effectués sur souris modifiée par CRISPR-CAS9. L'idée est de créer un supplément alimentaire peu coûteux qu'on prendrait toute sa vie et qui immuniserait les personnes. La disponibilité pourrait être en 2017.

Le financement des recherches que j'effectue est totalement public.

On assiste au Brésil à l'émergence d'un mouvement anti-OGM, probio, en provenance de Cuba.

Feng Zhang est l'inventeur de l'optométrie.

*

M. João Trinidad Marques, professeur associé, université fédérale du Minas Gerais (UFMG).

M. João Trinidad Marques, professeur associé, UFMG. Ma recherche au Brésil met au point la technique CRISPR-Cas9 pour l'appliquer sur des moustiques qui seront résistants à des virus. Ainsi, je dois découvrir des mécanismes pour transformer une population sauvage de moustiques par l'utilisation de CRISPR-Cas9 avec le mécanisme de dissémination. Tout ce travail se fait en collaboration avec le CNRS de Strasbourg, notamment avec M. Eric Marois, initiateur du guidage de gènes (*gene drive*). Au Brésil, nous avons des populations naturelles de moustiques qui ne sont pas toutes capables de transmettre le virus. Ainsi, nous utiliserons le guidage génétique (*gene drive*) pour augmenter le niveau de résistance naturelle, sans introduire de gène extérieur, en minimisant les choses, car nous sommes dans l'inconnu. Il n'y a pas encore d'essai de modification de moustiques avec le guidage génétique (*gene drive*) dans la nature au Brésil.

Zika est un virus provenant d’Afrique que nous avons isolé chez les moustiques, qui a d’abord touché les singes. Après une épidémie, le même lignage est apparu en Amérique du Sud, en 2013-2014. Nous travaillons sur des gènes de résistances, avec pour objectif non pas d’éliminer la population de moustiques, en utilisant le système de guidage génétique (*gene drive*) avec CRISPR-Cas9, mais de disséminer le gène de résistance dans la population de moustiques. Cela demande plusieurs phases et nous ne sommes qu’à la phase initiale, celle de définir les allèles des génomes pour ensuite nous faire une libération contrôlée, c’est-à-dire un lâcher dans une serre avec des moustiquaires. Ce premier test sera suivi d’une libération dans une région très isolée, comme ce fut le cas sur l’Île de Paquetá, au sein de la baie de Guanabara près de Rio de Janeiro.

Un autre projet concerne des moustiques chez qui on introduit la bactérie *wolbachia*, ce qui augmente la résistance du moustique, sans modification génétique. Un test est en cours sur l’île de Paquetá. Un test avec cette même bactérie est en cours en Afrique.

Un autre projet en cours sur le virus Zika est financé par la fondation Bill Gates. Cette fondation envisage un autre financement pour un projet contre la Malaria en Afrique.

L’invention du guidage génétique (*gene drive*) a précédé celle de CRISPR-Cas6, cette méthode modifie l’héritage mendélien d’un gène. Les mécanismes de guidage génétique (*gene drive*) utilisés actuellement ont des transposons de type mobile. Avant CRISPR, le mécanisme permettait de faire transmettre d’une génération à l’autre le changement voulu. CRISPR est une véritable révolution. À partir d’un héritage d’un seul allèle, M. Ethan Bier a montré qu’on peut transformer les autres chromosomes avec une efficacité remarquable. Avant CRISPR-Cas9, l’efficacité n’était pas totale. M. Ethan Bier a été le premier à réaliser un *gene drive* sur une drosophile grâce à CRISPR-Cas9.

M. Eric Marois fait cela sur des moustiques anophèles, et notre collaboration consiste à une répartition des tâches du travail, je travaille sur les *aedes* et M. Eric Marois sur les anophèles. Des modifications doivent être faites pour pouvoir l’utiliser sur les différentes espèces, ce sont de petits ajustements. Nous avons besoin de deux ou trois ans pour faire les réglages fins. En laboratoire, des systèmes de rappel (*recall*) sont présents. Aucun mécanisme de guidage génétique (*gene drive*) n’a été utilisé dans la nature pour l’instant. Nous l’utiliserons dans la nature quand nous aurons un système de *recall* sûr. Je pense que politiquement le public accepterait les moustiques transgéniques si nous leur expliquons, car l’opinion publique est très importante. Les revues scientifiques s’intéressent au débat sur la réglementation, mais nous devons être au clair sur l’utilisation de ces techniques d’un point de vue international, en mettant en place une conférence mondiale qui permettrait de discuter de ces problèmes éthiques.

Sur l’île évoquée précédemment, les moustiques ne sont pas transgéniques, ils portent une bactérie, mais ne sont pas modifiés génétiquement.

Oxitec a lâché des moustiques dans la région de Sao Paulo et une autre région brésilienne. Les moustiques transgéniques sont des moustiques stériles. Le but est d'augmenter leur résistance à ces virus, non pas de les décimer. Oxitec a réduit de 80 % la population de moustiques, cette réduction est temporaire, car l'année suivante, il faut recommencer.

Ces questions n'ont jamais été discutées avec des parlementaires. L'académie des sciences peut intervenir auprès du gouvernement, mais pas les chercheurs.

En Australie, au Vietnam, ils connaissent un succès avec la technique mise en place au Brésil, mais la première étude faite en Australie n'est pas issue d'un problème sanitaire fort tel qu'une épidémie de dengue. Il faut avoir une étude sur le long terme pour voir si nous avons un résultat significatif. L'efficacité du guidage génétique (*gene drive*) est plus élevée qu'avec la bactérie *wolbachia* en laboratoire, nous arrivons très près des 100 % et devrions l'utiliser en complément de la bactérie. Les études sont plus avancées, mais selon les restrictions éthiques, je pense que le guidage génétique (*gene drive*) pourra être utilisé d'ici deux ou trois ans sur le terrain. Le guidage génétique (*gene drive*) est une cassette insérable dans le génome, ainsi nous pouvons insérer certains morceaux, puis les retirer à tout moment pour retrouver l'état initial. Le but est de pouvoir croiser les générations. Les conditions d'essai en laboratoire seront différentes que dans la nature. Quand nous transférons du laboratoire vers l'humain, le bond est considérable.

Le problème des moustiques est qu'ils sont urbains. Zika est différent de la dengue, qui n'est pas transmis seulement par les deux espèces. L'objectif est d'arriver à un lâcher semi naturel, ainsi nous devons solliciter toutes les autorisations légales et avoir une sensibilisation d'au moins un an pour la population. Le nombre de personnes qui travaillent sur les moustiques est bien inférieur de ceux qui travaillent sur le sida ou le cancer. Je pense que cela viendra progressivement. Nous aurons sur le terrain des moustiques modifiés, avec le guidage génétique (*gene drive*) ou non, donc nous devons avoir une réglementation mondiale.

J'ai d'abord fait une grande partie de ma carrière aux États-Unis, la complémentarité avec les différents centres de recherche m'intéresse davantage que l'emplacement géographique. Au Brésil, la malaria est réduite à certaines régions, elle est moins importante que la dengue ou Zika.

*

M. Alexandre Nepomuceno, docteur en biologie moléculaire des plantes, chercheur, Agence brésilienne de recherche en agronomie / Commission technique nationale de biosécurité (Embrapa/CTNBio).

M. Alexandre Nepomuceno, chercheur de l'Embrapa et spécialiste du CTNBio. Je suis chercheur en biotechnologie, et travaille sur l'agriculture et

l'élevage. Je représente le ministre de l'agriculture à la CTNBio en tant qu'expert biotechnologie. Je n'ai pas de lien avec le ministère de l'environnement. Nous avons vingt-sept sièges avec les ministères de l'agriculture et de la santé, avec des experts. Aujourd'hui, nous avons un mandat pour discuter de la biosécurité. Ces nouvelles technologies n'étaient pas prévues dans notre loi de biosécurité de 2005.

L'Embrapa est l'équivalent de l'INRA, la CTNBio l'équivalent du Haut Conseil des biotechnologies (HCB) en France.

Aujourd'hui, nous débattons sur une proposition de résolution et la décision que la CTNBio va prendre. Le CTNBio a créé deux groupes de travail, un sur le secteur végétal et un autre sur l'humain et l'animal. La tendance au Brésil sera de suivre les positions prises par l'Argentine ou les États-Unis. Si nous faisons une simple mutation, qui aurait pu se produire de manière naturelle ou par irradiation, dans certains pays cela n'est pas considéré comme non OGM. C'est ma position personnelle, s'il n'y a pas d'insertion de gène étranger, ce n'est pas considéré comme un OGM. Une proposition sera faite par les groupes de travail, puis le président la présentera en séance plénière de CTNBio. Suivra la publication d'un rapport et une consultation publique d'une durée d'un mois. Enfin nous rédigerons une proposition de loi, d'ici fin 2016.

La loi de 2005 est aujourd'hui dépassée. La législation nous oblige à proposer de nouvelles normes d'utilisation. Ces techniques sont très récentes, mais la loi a laissé une ouverture. Elle évoque surtout les mutations transgéniques, avec transfert de gène d'un organisme à l'autre. Les plantes issues de la mutagenèse ne sont pas règlementées par la loi de 2005. C'est ainsi dans la lignée de ce que fait les États-Unis ou l'Argentine. Cette loi autorise l'utilisation de soja « RR » (*Roundup Ready*). Le Brésil est le deuxième producteur mondial de plantes transgéniques.

Sur ce qui se passe en Europe, personnellement, je pense que les Européens consomment beaucoup de transgénique venant du Brésil ou d'Argentine. Ces technologies ont un grand potentiel. Au Brésil, nous avons considérablement réduit l'emploi des insecticides avec cette technique, tout comme l'Argentine. En revanche nous avons augmenté l'utilisation d'herbicide, mais c'est avant tout une question d'utilisation et de plantes. Certaines d'entre elles ont une résistance à la sécheresse, avec un gène de tolérance plus élevé, comme pour le maïs, l'autorisation d'utilisation a été accordée au Brésil et en Chine (maïs *Drought Guard* de Monsanto).

La question des contournements de résistance pour le soja OGM est une question de gestion des plantations, il faut prendre les mesures adaptées (durée d'utilisation recommandée). Des plantes avec ces caractéristiques sont déjà vendues, mais si nous ne les plantons pas de la bonne manière, alors cela ne fonctionnera pas, mais c'est un problème agronomique. Plus le producteur est soigneux, moins il aura de problèmes. Il existe des problèmes isolés, mais à l'échelle générale, aucun problème n'est reconnu.

Les sociétés productrices de semences transgéniques proposent de nouvelles protéines qui permettent de maintenir la résistance aux insectes, dans ce que l'on peut appeler une obsolescence programmée. Donc nous sommes là pour former les agriculteurs à utiliser les techniques et prolonger leur récolte. Les paysans qui suivent les instructions maintiennent leur marge. Sur les mauvaises herbes, une étude a été publiée montrant que les agriculteurs faisaient des profits en utilisant les produits OGM. Nous pouvons utiliser les nouvelles technologies avec sagesse. Un grand pays comme le Brésil ne peut pas se passer d'outil comme ces nouvelles technologies.

Un débat existe sur les inventeurs de CRISPR-Cas9, mais c'est un outil intéressant et très puissant. La dispute de la propriété intellectuelle est importante aux États-Unis, cette technique de modification ciblée du génome sera une des techniques possibles. Les droits se feront sur les produits générés. CRISPR-Cas9 supplantera les techniques d'amplification en chaîne par polymérase, *Polymerase Chain Reaction* (PCR).

Une autre technologie qui monte est l'utilisation de l'ARN de manière ciblée. Nous pourrions ainsi diminuer l'utilisation de pesticide et d'herbicide. Bayer a acheté Monsanto, car Monsanto investit beaucoup sur l'ARN-I (ARN interférent), qui est encore plus révolutionnaire que CRISPR-Cas9. Quand on applique le produit sur la plante, on débranche le gène de l'insecte.

Le guidage génétique (*gene drive*) est un des thèmes qui seront couverts par notre proposition de loi. Il s'agit d'une technologie très puissante à utiliser avec précaution. Cette technique fait proliférer un gène parmi une population. Au Brésil nous prenons toutes les précautions pour pouvoir l'utiliser. Mais aucune utilisation n'a été faite à l'heure actuelle au Brésil. Aucune demande d'autorisation n'a encore été formulée.

Une autorisation commerciale a été délivrée en avril 2016 pour un moustique au Brésil, en introduisant l'antibiotique tétracycline, ainsi quand il est dans la nature ce moustique transgénique devient infertile, ce qui a permis de réduire de 10 % la population de moustiques. Des expérimentations avaient été réalisées à Juazeiro en 2013, et dans l'État de Sao Paulo en 2016. Nous n'avons pas encore de demande d'autorisation d'utilisation du guidage génétique (*gene drive*) au Brésil. Nous évaluons aussi la biosécurité de recherche. Il faut demander à CTNBio les relevés d'expérience et sur le terrain.

*

M. Luiz Antônio Gonçalves Rodrigues De Souza, ministre de l'agriculture brésilien.

M. Luiz Antonio Gonçalves Rodrigues de Souza, ingénieur agronome, ministre de l'agriculture brésilien. Au ministère, nous avons un regard ancien et positif sur les plantes transgéniques, notamment à la suite de la loi de 2005 sur la biosécurité.

Nous faisons partie de CTNBio et notre expérience positive permet de mettre en place une régulation positive sur l'environnement, autant pour le consommateur que l'agriculteur. Le ministère doit participer à ce conseil national de sécurité, nous avons un rôle à jouer à CTNBio pour l'utilisation agricole. Les recherches agronomiques sont importantes car elles établissent l'état actuel des connaissances sur les plantes transgéniques et la biosécurité. Les nouvelles technologies permettent de mettre en avant notre expérience, acquise par l'utilisation, et les potentialités. Nous espérons pouvoir mener une évaluation des risques éventuels de ces nouvelles techniques, mais aussi leur apport à l'agriculture.

Actuellement, je suis le coordinateur du secteur international et nos experts sont réunis à Sao Paulo (Campinas) pour discuter des biotechnologies, dans un congrès de l'*International Life Sciences Institute* (ILSI). L'article 36 de notre loi définit ce qu'est un OGM, et d'après cette définition il s'agit de toute modification d'ADN par toute technique. Beaucoup d'experts avaient déjà estimé que notre loi couvre les nouvelles générations de techniques, mais il n'y a pas de consensus. Un groupe de travail de CNTBio est saisi du sujet. Quand il aura terminé ses travaux, il publiera un rapport, qui sera suivi d'une consultation publique, et pourra dire si nous devons modifier la loi. L'exécutif pourra demander au législatif de s'intéresser à ces questions. Certains députés suivent ces questions en lien avec les plantes transgéniques et les OGM, mais nous n'avons pas vu de débat au parlement sur les nouvelles technologies. Quand un parlementaire s'intéresse à un sujet, il demande une étude préalable à un comité technique du Sénat, mais aucun rapport n'a été demandé jusqu'à présent.

Concernant le bioterrorisme, au sein de CNTBio d'autres membres ont des réflexions plus poussées que nous, bien que nous sachions qu'il s'agit d'une question importante. Ce sont les personnes en lien avec la santé qui s'intéresse à ce sujet, car un potentiel existe, et les actes malveillants peuvent être plus facilement envisagés. Dans les réflexions initiales sur ces nouvelles technologies, notamment avec CRISPR-Cas9, nous nous rendons compte que le coût est très faible et que la technique est très accessible, donc nous devons nous assurer que l'ensemble des recherches respectent la réglementation. Comment s'assurer que les personnes respectent les réglementations ?

À la question de savoir qui est gagnant avec les OGM (consommateurs, agriculteurs environnement), nous avons une série d'évaluations qui montrent soit des gains importants soit une absence de différences, mais pas de pertes. Nous avons un débat intense avec la confédération nationale des producteurs ruraux, ils utilisent des plantes transgéniques même sans avantage économique. Si nous n'avons pas de gain économique, pourquoi continuer à utiliser les transgéniques ? En réalité la quantité de travail est moindre, cela facilite l'agriculture. Un agriculteur qui produit du soja ou du maïs aura-t-il accès aux semences ? Pour cela nous avons créé le programme « soja libre », donnant accès à une semence non transgénique, il s'agissait du rôle de l'État d'assurer cette demande. Pour le soja,

93 % de la surface cultivée est transgénique, seuls les 7 % restant sont produits dans le cas d'un programme non transgénique bien défini.

S'agissant de la coexistence entre cultures OGM et conventionnelles, un producteur qui fait du transgénique doit avoir une partie non transgénique, puis, au moment de la récolte, il regroupe l'ensemble de sa récolte. Le soja est une semence autogamique donc peu intense, alors que le maïs présente un risque plus important. Ainsi les semences ne doivent pas être faites en bord de terrain. Le code forestier dit que 20 % de la surface agricole doit être réservée à la nature et la forêt. Les producteurs certifiés non transgéniques doivent passer des tests, ainsi, avec la présence de ces réserves de forêt, ils peuvent obtenir le certificat de culture non transgénique. Compte tenu de la taille moyenne des propriétés au Brésil, nous estimons que la contamination ne se fait pas.

Nous ne connaissons pas la production biologique. Au Brésil les cultures OGM sont seulement le maïs et le soja pour l'alimentation animale. Le soja comestible n'est pas transgénique. Au Brésil, l'État a réfléchi sur la certification privée désignant un soja non transgénique, nous avons une fourniture de semences non transgénique. Le marché est prêt à payer un prix, plusieurs marchés existent, comme le marché norvégien, pour le non transgénique, et celui-ci est évidemment plus cher. Nous avons un petit marché avec l'Allemagne et des Pays-Bas pour le non transgéniques et pensons que ces cultures sont redistribuées.

Nous avons des anti-OGM qui n'ont pas un grand poids mais qui continuent à débattre, car beaucoup de choses qu'ils disent sont légitimes et nous incitent à les prendre en considération. Mais nous faisons de la biosécurité, donc nous nous basons sur la meilleure science disponible. Au sein du CNTBio, nous avons des représentants en lien avec ces mouvements de contestation, donc nous réfléchissons sur la sécurité de la santé humaine et l'agriculture. Les questions posées par les militants anti-OGM ne nous ont jamais fait bloquer une technologie. Nous avons un cas récent sur l'autorisation du premier arbre OGM au Brésil, un eucalyptus. Ils ont détruits quelques exploitations expérimentales. Les études ont dû être refaites, les experts ont estimé que les produits étaient sûrs. Une première réunion de concertation a été empêchée par les opposants. Lors de la deuxième réunion, nous avons pu laisser chacun s'exprimer, et l'eucalyptus transgénique a été approuvé. Les questions soulevées par les anti-OGM ont été prises en considération.

*

Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz) : Dr Vinicius Cotta Almeida, professeur en immunologie, chercheur en santé publique ; Dr Arnon Jurberg, post-doctorant ; et Mme Daniela Mendes da Cruz.

M. Vinicius Cotta de Almeida, professeur en immunologie, chercheur en santé publique, Fiocruz. À la fin des années 1990, le Brésil était très en retard dans l'ingénierie de recombinaison génétique.

Nous nous servons de CRISPR-Cas9 comme modèle d'étude. Nous avons précédemment utilisé TALEN pour obtenir des bovins producteurs de facteur VIII de coagulation, le projet est actuellement arrêté. Nous travaillons sur des modèles animaux pour des maladies intestinales et infectieuses (syndrome de Guillain-Barré). Nous n'avons encore aucun animal transgénique pouvant servir de modèle à des maladies humaines. Nous travaillons sur des cellules en laboratoire. Notre objectif est de maîtriser la technologie.

Nous avons entrepris un travail sur la dystrophie musculaire de Duchesne. Nous voulons prouver l'hypothèse du rôle fondamental joué par une molécule dans cette maladie. Cette molécule bloquerait le processus dégénératif.

M. Arnon Jurberg, post-doctorant, Fiocruz. Je mène actuellement trois projets avec CRISPR-Cas9 :

- créer un ver parasite mutant qui infecte les animaux pour étudier leurs réactions. Il s'agit d'une modélisation animale pour soigner une maladie de l'homme qui fatigue beaucoup. Ce programme est mené en coopération avec les États-Unis ;

- régénérer des tissus ;

- faire migrer des cellules pour le traitement de certains cancers, c'est le projet le plus avancé.

CRISPR-Cas9 est une technologie très simple qui nous permet de faire des progrès importants. Nous sommes passés de deux ans à trois-six mois pour désactiver un gène. La plus grande difficulté est de s'assurer de la spécificité de la modification. Nous détectons les éventuels effets hors cible par séquençage du génome, total ou partiel. L'efficacité de la technique est en cours d'amélioration. Le principal danger est de toucher aux cellules germinales, que nous nous interdisons de modifier.

*

M. Leonardo Zebal, ingénieur agronome, chercheur en biotechnologie végétale, laboratoire central de biologie moléculaire, université fédérale de Lavras (UFL).

M. Leonardo Zebal, ingénieur agronome, chercheur en biotechnologie végétale à l'université fédérale de Lavras, laboratoire central de biologie moléculaire. Mes recherches portent sur le café et les eucalyptus génétiquement modifiés. Les gènes d'intérêt agronomique sont la cellulose pour la pâte à papier (eucalyptus) et la tolérance à la sécheresse et à l'aluminium (café). En effet, au Brésil, le sol présente une forte teneur en aluminium qui est toxique pour les plantes. Les modifications ne sont pas transgéniques (d'une espèce à l'autre).

Le projet sur le café est mené en coopération avec le CIRAD depuis 2012. Nous travaillons en parallèle sur les deux variétés de café arabica et canephora (robusta) Il est en phase initiale de test. Nous testons le fonctionnement de CRISPR-Cas9 sur le café, qui est une plante à cycle long, avec la biosynthèse de caroténoïde. La difficulté est que le café est une plante qui a un génome complexe différencié en trois ou quatre sous-génomes (diploïdes, tétraploïdes). Il faut tous les toucher simultanément pour réussir la modification génétique. Avec CRISPR-Cas9 nous testons aussi la biosynthèse de caféine. Notre prochaine étape sera de générer des modifications multiples, ce qui est possible avec CRISPR-Cas9, pour toucher les différents sous-génomes.

Nous pensions être les premiers à publier sur les plantes ligneuses (peupliers), mais une équipe japonaise nous a devancés en 2015.

Les effets hors cible sur les quatre sous-génomes sont un grand point soulevé par CRISPR-Cas9. Les chercheurs s'efforcent de développer des guides ARN de plus en plus spécifiques. Le séquençage du génome permet de mesurer les effets hors cible.

Les autorisations de recherche, dénommées certificats de qualification, sont délivrées par CNTBio. J'estime à une cinquantaine le nombre d'expérimentations transgéniques actuellement menées au Brésil.

2. Sao Paulo (28 et 29 septembre 2016)

Mme Eliane Kay, Directrice de l'association des entreprises de biotechnologies en agriculture et en agro-industrie (Agrobio).

Mme Eliane Kay, directrice de l'association des entreprises de biotechnologies en agriculture et en agro-industrie (Agrobio). Agrobio est une association qui représente des entreprises de biotechnologies dans l'agriculture et l'agro-industrie. Nous avons autorisé 93 évènements en lien avec les OGM entre 1998 et 2016. Durant l'année 2015, 101 essais en plein champ ont été autorisés et 19 autorisations commerciales ont été données. Notre position est la suivante, nous pensons que la majorité des techniques NBTs ne devraient pas relever de la loi de 2005 sur la biosécurité. En effet, ce sont des techniques d'amélioration génétiques et non des OGM. Pour nous, la loi de 2005 sur la biosécurité est dépassée.

L'entreprise Bioceres a été créée pour répondre à la forte demande de produits agricoles et pour développer des solutions permettant de préserver la santé humaine et l'environnement en s'intéressant à deux principaux domaines, la technologie « *on-farm* » permettant de développer l'agriculture et de créer de la valeur pour les agriculteurs et « *off-farm* » qui permet d'effectuer des recherches en laboratoires et proposer des solutions de meilleures qualités aux agro-industriels. Ils travaillent avec de multiples approches technologiques dans le but de les intégrer au processus de l'agriculture technologique. L'entreprise bénéficie

de partenaires mondiaux permettant d'être à la pointe de la recherche. Les principaux axes commerciaux sont la recherche via les biotechnologies sur les graines, l'agro-industriel, et la recherche et développement ; basé sur trois modèles, la multiplicité des technologies utilisées, la multiplicité des partenaires et des marchés possibles.

Les capacités de la R&D chez Bioceres s'organisent en sept pôles : génomatique et bio-informatique, biologie moléculaire, technologie des protéines, transformation de plante et culture de tissus, ingénierie industrielle, élevage et test.

En 2001, Bioceres travaillait avec 23 agriculteurs argentins, en 2004 ils ont instauré un partenariat avec le CONICET, puis n'a cessé de se développer. Les produits qu'ils proposent sont issus de la R&D, puis sont développés pour les biotechnologies agro-industrielles, en produisant des produits de hautes valeurs composées avec un ratio entre les revenus et l'investissement élevé. La culture moléculaire a pour concept d'utiliser des plantes et produire des enzymes et autre protéine à grande échelle, cette méthode est efficace, sûre, et durable. Ils produisent différents aliments, des enzymes pour le gaz, et pour la nourriture des animaux.

La fermentation bactériologique se pratique avec la modification d'organisme génétiquement pour la production de haute valeur de combinaison pour obtenir des stocks suffisants avec les impacts minimaux sur l'environnement, pour l'alimentation industrielle, l'agriculture. La biotechnologie en lien avec les graines permet de développer des produits qui intègrent des composants dont les traits, le germoplasme et le traitement des graines pour faire un produit de qualité supérieur. Puis ils travaillent sur les nouvelles générations de produits résistants à la sécheresse.

*

M. Emmanuel Aubry, coordinateur de la recherche internationale sur le maïs tropical Limagrain

M. Emmanuel Aubry, coordinateur de la recherche internationale sur le maïs tropical, Limagrain. Limagrain est le premier semencier français et le quatrième mondial avec un chiffre d'affaires de 2,5 milliards d'euros (dont plus de 70 % à l'international) et 2 000 salariés dans la recherche.

Limagrain s'est implanté sur le marché semence maïs en Amérique du Nord dans les années 1980. Le maïs était la principale espèce commercialisée par Limagrain et le marché mondial passait nécessairement par l'Amérique du Nord. Ce choix stratégique était renforcé par le fait que le matériel génétique d'Amérique du Nord est bien adapté à l'Europe. Vers la fin des années 2000,

Limagrain bien implanté en Amérique du Nord a décidé d'investir sur un autre marché à fort potentiel de croissance : l'Amérique du Sud. Il y emploie aujourd'hui plus de 200 personnes sur quatre pays, dont une centaine pour la recherche.

Limagrain investit beaucoup en R&D. Pour les grandes cultures, l'amélioration végétale se fait sur les zones des cultures concernées. Les équipes de Clermont-Ferrand assurent un soutien centralisé : laboratoire d'analyses moléculaires, bio-statistiques, développement et maintenance de logiciels et de nouveaux outils de recherches... Concernant la recherche impliquant des plantes génétiquement modifiées, des essais en laboratoire et sous serre s'effectuent en Europe ou aux États-Unis : développement de nouveaux produits, test de validation... Les essais aux champs avec des OGM sont par contre exposés à des risques de destructions en France. Ce que Limagrain ne peut faire en France, il le fait sur le continent américain, et le choix des produits génétiquement modifiés qui seront développés commercialement s'effectue aux États-Unis, pour sécuriser la conduite des essais, mais aussi parce que le marché pour ces produits se situe sur le continent américain. Le coût de la régulation globale des OGM est très important (entre 120 et 140 millions de dollars). Ces coûts élevés ne sont amortissables que sur de très grands marchés, ce qui explique que l'offre de produits transgéniques existe principalement sur des espèces majeures et pour des caractéristiques (traits) agronomiques répondant à des problématiques largement répandues. L'autorisation de mise en culture aux États-Unis des nouveaux produits maïs génétiquement modifiés (appelés aussi événements de transformations) est généralement suivie avec un délai de quelques mois ou de quelques années dans les autres pays du continent américain où se cultivent des maïs GM : Canada, Brésil, Argentine... L'utilisation de produits génétiquement modifiés sur le marché maïs des États-Unis, Canada, Argentine ou Brésil est incontournable du fait des solutions qu'elles apportent aux agriculteurs. Pour être présent sur le marché, Limagrain doit négocier des licences et payer des royalties auprès de grands groupes semenciers (Monsanto/Bayer, Dow/DuPont/Pioneer, Syngenta/ChemChina...) pour avoir accès aux événements de transformation disponibles à ce jour. D'un autre côté, il investit aussi lui-même lourdement dans la recherche de produits génétiquement modifiés, cet investissement devant contribuer dans le long terme à la compétitivité du groupe et à son indépendance vis-à-vis des sociétés qui maîtriseraient ces techniques, et bien sûr à contribuer à sa pérennité économique.

De nouvelles techniques prometteuses apparaissent dans le domaine du végétal, comme CRISPR-Cas9. Elles sont souvent développées par des jeunes pousses (*start-ups*) ou des laboratoires de la recherche publique, on assiste à des prises de licences par les grands acteurs internationaux. Leur degré d'utilisation dans le monde de la sélection dépendra de la réglementation qui les régira.

Limagrain a des programmes de sélections au Brésil pour développer des maïs adaptés au marché local. Ces programmes travaillent notamment à l'amélioration des rendements et des performances agronomiques sous climat

tropical. Limagrain utilise aussi les ressources génétiquement modifiées disponibles, sous licence des fournisseurs de traits OGM, pour ajouter à ses variétés issues de sa propre génétique des résistances aux herbicides (glyphosate) et surtout des résistances aux insectes (chenilles). Les premiers maïs génétiquement modifiés mis au point en Amérique du Nord combattaient la pyrale du maïs. Mais, au Brésil, la principale cible est le *spodoptera frugiperda*, qui attaque le feuillage des plantes avant la floraison, alors que la pyrale (*ostrinia nubilalis*) crée des dommages principalement au niveau des tiges après la floraison. Le *spodoptera* est l'ennemi n° 1 au Brésil, mais son combat est plus compliqué que celui de la pyrale, les premiers produits Bt efficaces sur la pyrale le sont moins sur le *spodoptera*, qui a rapidement développé des résistances. Depuis le lancement des maïs génétiquement modifiés au Brésil en 2008-2009, quatre générations de produits (transférées des États-Unis) ont été lancées sur le marché : Cry1Ab, Cry1F, Cry1.105/Cry2Ab et VIP3Aa. La dernière génération assure aujourd'hui la meilleure protection contre le *spodoptera*, alors que les deux premières générations ont perdu leur efficacité. La problématique de la lutte contre les insectes en milieu tropical est très complexe et le contrôle des insectes doit passer par une combinaison de plusieurs éléments de lutte (lutte intégrée) : maïs résistant OGM avec plusieurs modes d'actions, traitements chimiques d'appoint, rotation de cultures, suivi de la dynamique des populations d'insectes... Pour le contrôle des pestes (insectes et maladies), il y a depuis toujours (bien avant l'apparition des OGM) une compétition entre l'adaptation des plantes à ces pestes (adaptation utilisée par les sélectionneurs) et l'évolution des maladies. Les stratégies de sélections (avec ou sans OGM, et dans le futur avec ou sans les nouvelles techniques d'amélioration des plantes) s'inscrivent toujours dans ce contexte.

*

Université de Sao Paulo (USP) : Pr Dr Luis Carlos e Souza Ferreira, docteur en sciences biologiques, département de microbiologie, Institut des sciences biomédicales (ICB) ; Dr Márcio de Castro Silva Filho, docteur en biologie moléculaire des plantes, professeur à l'école supérieure d'agriculture Luiz de Queiroz (ESALQ), Piracicaba ; Dr Carlos Frederico Martins Menck, ICB ; Dr Oswaldo Keith Okamoto, professeur de neurologie expérimentale, Institut des biosciences ; Dr Mayana Zatz, docteure en génétique, Institut des biosciences ; Dr Wilson Silva Junior, faculté de médecine, Ribeirão Preto ; Dr Jose Eduardo Krieger, pro-recteur pour la recherche, faculté de médecine ; Gabriel Padilla, chef du département de microbiologie.

M. Mayana Zatz, docteure en génétique, Institut des biosciences. Nous sommes opposés au clonage thérapeutique. Nous nous questionnons sur la possibilité d'utiliser CRISPR-Cas9 pour traiter les maladies mitochondriales. En effet, il serait possible de corriger les anomalies génétiques, par exemple sur les maladies neuromusculaires, et les mutations sur l'embryon. Donc il me semble évident d'autoriser la recherche, sinon comment savoir.

M. Mârcio Castro da Silva Filho, docteur en biologie moléculaire des plantes, professeur à l'école supérieure d'agriculture Luiz de Queiroz (ESALQ). Si nous ne pouvons pas faire ces recherches au Brésil, nous irons ailleurs. Je reçois tous les jours des e-mails de malades m'interrogeant sur la nouvelle technologie CRISPR-Cas9. Et concernant la question des effets hors cible, nous serons aptes à vérifier cela d'ici un an. Pour l'agriculture, il faut trouver une solution législative. Nous devons expliquer que les biotechnologies et les processus naturels ne peuvent être différenciés. Par exemple, en Suède, on va pouvoir traiter dans les champs naturels les procédés envisagés dans les laboratoires. Et cela pose la question de ce qui est naturel.

M. Oswaldo Keith Okamoto, professeur de neurologie expérimentale, Institut des biosciences. Je ne suis pas un spécialiste, mais, concernant les matières scientifiques, il faut nuancer la loi sur les OGM. En effet, les modifications animales, comme pour les cochons par exemple, pourraient provoquer un impact important sur l'économie. Si nous prenons l'exemple aux États-Unis de la résistance infectieuse virale entraînant une insuffisance respiratoire, la perte se chiffre à 600 millions de dollars par an. De plus, l'importance de la publication des chercheurs américains démontre l'intérêt croissant pour cette technologie CRISPR-Cas9. En changeant le gène d'un porc sauvage, ce dernier a pu devenir domestique et est devenu résistant à une infection d'un virus. Cela aurait pu se produire naturellement. Pas contre les transferts de gènes entre espèces différentes sont plus rares dans la nature. Donc cela démontre bien que ces questions doivent être évaluées et prises en compte dans les lois.

M. Carlos Frederico Martins Menck, professeur de biochimie, ICB. Les idées sont anciennes, cela fait depuis 1968 que nous travaillons sur l'AND et les cellules humaines et que nous cherchons sur les plantes, les animaux, l'être humain, les bactéries. Nous étions limités par les techniques, mais désormais, avec ces nouvelles technologies, des possibilités s'offrent à nous et pourraient répondre aux questions posées. Cependant, nous devons dans un premier temps régler le problème des effets hors cibles. Une fois réglé, nous irons très vite. Nous pourrions être tentés de la faire sans autorisation, mais cela serait illégal et nous aurions des sanctions. Les personnes disposant de pouvoir d'achat iront se faire soigner à l'étranger.

M. Mayana Zatz. Le comité d'éthique nous surveille, nous ne publierons rien dans y être autoriser. Ce sont des fonds publics contrôlés. Il n'en est pas de même des entreprises de bioéthique.

M. Oswaldo Keith Okamoto. L'application que nous souhaiterions pour ces techniques serait pour les modifications génétiques, et travailler potentiellement sur les embryons humains pour des thérapies génétiques. Ces techniques ont été testées pendant des décennies. Auparavant, les techniques provoquaient des effets hors cible et parfois la mort du patient dans le cas de maladies immunodéficiences, comme la leucémie. Ces avancées techniques permettent une modification plus précise, comme ce fut le cas pour les TALEN,

CRISPR ou les doigts de zinc. Nous pouvons penser que cela ne va que s'améliorer, deux publications récentes de *Nature* et *Science* montrent que l'évolution de CRISPR-Cas9 va vers encore plus de précision des modifications.

Des recherches sont menées avec CRISPR-Cas9 aux États-Unis, en Chine, sur le VIH, les maladies de l'œil, le cancer. On ne commence pas par les maladies rares, c'est une surprise.

M. Mayana Zatz, La loi brésilienne de 2005 permet la recherche sur les cellules souches embryonnaires.

M. Mârcio Castro da Silva Filho, Concernant l'application pour l'agriculture et l'accessibilité de cette technologie aux « petits paysans », les petits propriétaires cultivent généralement des haricots ou autres cultures potagères, les grandes propriétés ont des grandes cultures (céréales...). Le soja est cultivé par des producteurs qui peuvent garder les semences et les garder d'une année à l'autre. Pour le coton, le maïs, cela n'est pas possible. Mais les cultures de pollinisation croisée sont faites. Ce n'est pas voulu par l'homme, c'est une question d'ordre génétique. Les semences OGM « terminator », qui empêchent de replanter, sont restées dans les laboratoires. Les plantes comme le maïs perdent de leur productivité si on les replante, il vaut mieux racheter des nouvelles semences. Des organisations publiques produisent des semences replantables, mais elles sont moins rentables.

Il faut savoir que le prix des semences a beaucoup augmenté ces dernières années. Et les petits producteurs dépendent des biotechnologies mais n'ont pas accès aux semences. Quelque 90 % du soja brésilien est OGM.

*

M. Hugh Lacey, philosophie des sciences, université de Sao Paulo (USP) ; Mme Solange Teles, professeur de droit en environnement et militante anti-OGM ; et Mme Marijane Lisboa, IDEC.

Mme Solange Teles, professeur de droit en environnement et militante anti-OGM. J'ai travaillé pendant six ans à la CTNBio pour défendre les consommateurs. Désormais je travaille avec l'ONG brésilienne dénommée Institut du droit pour une planète verte, nous avons participé à une discussion à Hawaii la semaine dernière, en septembre 2016, pour un moratoire pour l'utilisation du guidage génétique (*gene drive*) sur une espèce dans les îles. En 1947 fut créé l'Union internationale pour la conservation de la nature (UICN), qui a réalisé une typologie des aires protégées. Un moratoire concernant les recherches sur le guidage génétique (*gene drive*) a été demandé par 71 pays et 335 ONG. Ce fut la position majoritaire des pays.

Mme Marijane Viera Lisboa, professeure, sociologue des sciences, IDEC. La première loi brésilienne sur la biosécurité date de 1995, elle fut adoptée en réaction aux OGM provenant des États-Unis. Une nouvelle loi a été adoptée en 2005 et a enlevé à la société civile le pouvoir d'interagir. Les ministères de l'environnement et de la santé ont obtenu plus de pouvoir. Le groupe de scientifiques a été choisi par le ministre, la majorité absolue votant en faveur des OGM. Le transfert de pouvoir de décision s'est fait vers un groupe de scientifiques travaillant en général avec les biotechnologies et sont généralement favorables aux OGM.

Mme Solange Teles. La loi de 1995 imposait une étude d'impact environnemental, ce n'est plus actuellement nécessaire.

Mme Marijane Viera Lisboa. Monsanto a vendu le soja modifié et les herbicides à des prix très faibles, le but étant de créer un espace où on ne pouvait pas résister. Les scientifiques ont des liens avec les entreprises de biotechnologies et sympathisent avec elles. Les consommateurs n'ont pas besoin de plantes transgéniques, ils ne font pas confiance aux essais. Pour les agriculteurs bio, les petits agriculteurs, les indigènes, les plantes transgéniques sont préoccupantes en termes de biodiversité du maïs et de risque de pollinisation croisée. Le gouvernement Lula avait promis d'interdire l'introduction des plantes transgéniques, mais il a changé d'avis. Il a pourtant mis en place le programme « faim zéro ». Je ne crois pas à l'indépendance de la recherche. Le guidage génétique (*gene drive*) n'est pas le thème le plus important, on traite le problème final et non les causes : esclavage en Afrique, déboisement des territoires indiens au Brésil, changement climatique... Les services médicaux contribuent à la diffusion de la malaria. Le guidage génétique (*gene drive*) et le transgénique découlent de la même idée, changer un gène d'un être vivant dans un écosystème qu'on ne connaît pas, et par conséquent changer son évolution de manière définitive. Les colonisateurs ont ainsi introduit les rats et les lapins, avec des conséquences écologiques et sociales importantes. Notre système de santé est en faillite, nous n'avons pas d'hôpitaux ni de médecins, il est vain de rechercher des recettes miracles.

M. Hugh Lacey, philosophe des sciences, USP. Je suis d'accord avec Mme Marijane Lisboa, il faut considérer les questions éthiques sur le transgénique. C'est une question centrale, notamment en écologie ou agroécologie, qui utilise notamment la méthode de la biologie moléculaire pour des aspects environnementaux et sociétaux. Ainsi il est important de réfléchir à l'introduction de CRISPR-Cas9 et du guidage génétique (*gene drive*), j'ai par ailleurs lu le rapport du groupe mené par M. David Baltimore à la suite au sommet de Washington de décembre 2015. Il mettait en évidence trois recommandations : continuer la recherche sur CRISPR ; examiner les questions éthiques sur les cellules somatiques ; et la lignée germinale. Poursuivre la recherche est pour l'instant ce qui semble évident. Il faut discuter des valeurs de la justice sociale, de la protection de l'environnement et de la participation démocratique en lien avec ce sujet. La recherche sur CRISPR doit prendre en

considération tous ces aspects et les approches et questionnements que cela pose, en s'interrogeant sur les implications que cela engendreraient.

Mme Solange Teles. Les études publiées ne sont pas indépendantes. On dépense plus pour les entreprises qui disposent de brevets que pour les peuples qui se sont consacrés aux plantes traditionnelles. La technologie est utile aux intérêts privés qui monopolisent les ressources disponibles. Aujourd'hui nous avons des suspicions sur les effets des OGM sur les cancers, les maladies auto-immunes, comme le démontre l'étude de M. Seralini en France. Il n'a pas publié ses données, mais Monsanto ne l'a pas fait non plus. À qui sert la recherche, aux citoyens, à l'agrobusiness, aux militaires ? Nous risquons au-delà des frontières une érosion de la biodiversité. Nous devons regarder la complexité des modifications que nous introduisons.

M. Hugh Lacey. En soi le transgénique n'est pas dangereux, mais son utilisation dans les champs peut le devenir, au niveau social et environnemental.

E. ARGENTINE (30 SEPTEMBRE AU 3 OCTOBRE 2016)

Société civile : Dr. Daniel Sallaberry, avocat, spécialisé en droit environnemental ; Lic. Viviana Cousté, biologiste, consultante en biotechnologie.

M. Daniel Sallaberry, avocat spécialisé en droit environnemental. Nous avons fait une action en justice, en Argentine, contre le système de production agricole basé sur les OGM et sur les produits chimiques que cela implique. Aucune loi brésilienne n'est spécifique aux biotechnologies. En 1994, la réforme de la constitution a introduit l'article 41 relatif au droit à un environnement sain. Ce droit est opérationnel même si aucune procédure n'a été définie. Le code civil – copie du code civil français – a été modifié en 2015. Cette modification dans l'article 1757 du code crée un système de responsabilité objective et non pour faute. Il ne suffit plus aux entreprises d'alléguer qu'elles ont agi de bonne foi ou qu'elles ont mené à bien les études nécessaires pour s'exonérer de leur responsabilité.

Désormais ces enjeux deviennent des questions de politique publique. Les recherches scientifiques sur les biotechnologies considèrent que les questions éthiques sont imprécises qui n'ont rien à voir avec la connaissance scientifique, présumée inoffensive, alors que nous n'en sommes pas sûrs.

Nous avons mené une action de groupe lors du processus collectif mis en place en 2012, et notre travail fut basé sur la jurisprudence nord-américaine. En 2015, le juge fédéral argentin a accepté notre action de groupe visant à imposer un étiquetage OGM et à suspendre provisoirement la culture des OGM. Le procès dénommé « Jiménez Alicia Fanny » a opposé l'État national et douze entreprises semencières (Monsanto, Bayer, Syngenta, DuPont, Dow...) à l'ensemble de la population argentine (40 millions de personnes). Nous demandons dans cette

action de groupe la prévention, la recomposition et le dédommagement collectif contre les entreprises productrices d'OGM et de produits chimiques, puis la mise en place d'une loi de biosécurité, qui n'existe pas en Argentine. C'est un paradoxe, car nous sommes passés en dix ans de 300 000 hectares en 1993 à 20 millions d'hectares d'espace agricole cultivé en OGM en 2003. Le largage de produits chimiques est estimé à 300 millions de litres par campagne. Les cas de malformation augmentent, l'occupation des salles de l'hôpital national a triplé. Cette agriculture n'est pas durable : désertification, monoculture, maladies...

Nous demandons l'instauration d'un fonds de compensation pour l'environnement (reforestation) et pour recomposer l'ensemble du système ferroviaire (qui bénéficierait à la population rurale).

Mme Viviana Cousté, biologiste, conseillère biotechnologies du cabinet juridique. Le ministre argentin des sciences et technologie, M. Lino Baraño, pourra vous parler plus amplement de ce sujet. Les certificats d'obtention végétale (COV), donnée aux créateurs de semences de nouvelles variétés, ne sont pas des brevets, car la loi argentine protège la vie. Nous appelons cela le droit d'obtention végétale ou la loi des semences. Les entreprises de biotechnologies demandent une modification de la loi des semences et la loi des brevets. Le cours de M. Lino Baraño est une hypocrisie. Or les OGM provoquent des dommages écologiques à grande échelle. Quand nous demandons aux biologistes les effets sur l'environnement, ils nous répondent qu'ils ne les connaissent pas. Les nouvelles biotechnologies sont plus précises mais posent d'autres questions, celle de l'épigénétique, celle du paquet biotechnologique, car ces techniques vont être introduites dans les semences, et nous n'en connaissons pas tous les effets.

M. Daniel Sallaberry. Nous ne confondons pas les OGM et les pesticides, mais l'un a de besoin de l'autre. En Argentine nous avons un paquet technologique. Nous devons avoir le droit à l'information, et savoir quels produits nous consommons. Nous avons de plus observé que plus de vingt mauvaises herbes sont résistantes au glyphosate. Il a donc fallu augmenter les doses d'épandage. L'Argentine est le plus gros acheteur de produits agrottoxiques au monde. Il n'a pas été démontré que les OGM sont plus productives, elles n'apportent pas de bénéfice supérieur aux semences conventionnelles. La pollinisation est également une pollution des OGM.

*

Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria (CONABIA, ministère de l'agro-industrie); Lic. Martin Lema, directeur de biotechnologie ; Ing. Agr. Néstor Roulet, secrétaire à la valeur ajoutée ; et Dr Omar Odarda, directeur national des relations agroalimentaires internationales.

M. Néstor Roulet, secrétaire à la valeur ajoutée, ministère de l'agro-industrie. La biodiversité climatique de notre pays permet d'avoir une diversité de la biomasse. Nous produisons pour 40 millions d'habitants et 600 millions de personnes à l'exportation, en nous appuyons sur l'innovation et la technologie. Notre système de production de haute technologie permet un ensemencement direct sans labour, avec un seul passage de machine agricole. Nous sommes ainsi le pays qui dépense le moins de carburant par graine produite (20 litres par tonne en Argentine, contre 70 litres en moyenne mondiale). Notre système n'encourage pas la minéralisation, le sol a une grande capacité de captation de chaleur, avec carbone incorporé. La Commission nationale de biotechnologie agropastorale (CONABIA,) centre de contrôle des biotechnologies en Argentine, approuve les événements biotechnologiques, pour déterminer la sûreté d'un point de vue biologique, environnemental et alimentaire, et ainsi permettre la mise sur le marché. Quand elle approuve, la commission certifie les aspects biologiques, environnementaux et alimentaires. Avec l'Institut national de technologie agropastorale (INTA), nous avons un système d'intégration des technologies qui permet de voir les avantages fertilisants des agrosystèmes de l'Argentine. Nous avons organisé conjointement un symposium sur l'agriculture de précision. Nous aurons des cartes de production, issues de données satellitaires, renforceront l'agrosystème tout en préservant l'environnement et déterminant le rendement des sols. L'Argentine est considérée comme un centre de référence à l'échelle mondiale par la FAO. Nous avons montré vingt années de développement des biotechnologies, dans un système fiable assurant la biosécurité.

M. Martin Lema, directeur de biotechnologie du ministère de l'agro-industrie. Le ministère des sciences n'a pas un budget spécifique sur les nouvelles biotechnologies. La CONABIA est un centre de référence pour la FAO sur la recherche OGM, alors que l'Union européenne continue les débats au plus haut niveau. Les nouvelles techniques d'amélioration des plantes présentent un éventail large de possibilité. La CONABIA analyse au cas par cas les produits présentés. Bien que nous n'ayons pas signé le protocole de Carthagène, nous appliquons la définition des OGM de ce protocole.

M. Néstor Roulet. La surface agricole cultivée est passée de 20 millions d'hectares en 2001 à 35 millions d'hectares en 2016. La politique des gouvernements précédents était d'encourager la culture du soja. Cette augmentation s'est effectuée en grande partie par déplacement de l'élevage. Mais elle pose la question de la rotation des cultures, avec la lutte contre les fléaux et les mauvaises herbes. L'absence de rotation fait qu'avec un seul herbicide, des résistances apparaissent. Ainsi le système agricole argentin rendait ces pratiques non durables.

Le nouveau gouvernement a réduit la pression fiscale des trois principales grandes cultures, de façon différenciée pour le maïs et le blé, avec un moindre avantage pour le soja. Désormais nous avons une rotation adéquate, avec trois principales cultures réparties ainsi ; 20 millions de soja et 10 millions de maïs et blé, dont le nombre d'hectare a augmenté d'un million pour ces deux dernières

cultures. Les herbicides seront moins agressifs qu'avant, car la monoculture n'existera plus, avec l'aide des biotechnologies. Avant nous nous servions d'un mélange d'herbicide très toxiques, puis nous avons normalisé les rouges, très toxiques, les jaunes, puis les verts beaucoup moins toxiques. Actuellement nous nous servons beaucoup du glyphosate, qui devient inactif au contact du sol, mais un usage non approprié fut remis en cause, surtout à proximité des centres urbains. Cela nous incite à travailler sur une loi les bonnes pratiques agricoles, avec un protocole d'utilisation des herbicides au niveau national, même si les régions argentines peuvent choisir individuellement leurs pratiques. Nous pensons que pour inciter les agriculteurs à semer, il faut une certaine rentabilité avec une fiscalité incitative.

M. Martin Lema. À une question sur la dépendance par rapport aux firmes agrochimiques, je réponds que l'Argentine a toujours été pionnière concernant le germoplasme, constitué des ressources génétiques nationales. Les outils biotechnologiques, eux, ont été importés. Nous pensons faire une loi sur le germoplasme, certaines entreprises développent déjà les ressources génétiques. La question des nouvelles technologies est très importante concernant la concentration des entreprises sur ces biotechnologies. Les cultures génétiquement modifiées ont été inventées en Europe, où les travaux initiaux ont été faits à l'université de Gand, en Belgique, et cette recherche s'est arrêtée sans être transmise aux semenciers. Puis l'université Hevelina aux Pays-Bas a réintroduit ces recherches sur la cisgénèse, une alternative à la transgénèse pour le marché européen.

*

Congrès national : M. Marcelo Monfort, député, président du groupe d'amitié France-Argentine ; M. José Luis Patiño, député.

M. José Luis Patiño, député. La commission des sciences, des technologies et de l'innovation productive s'intéresse aux biotechnologies. Nous pensons la science comme un transfert vers la production et non spécifiquement pour la recherche. Concernant le soja et le maïs, nous sommes allés dans la province de Tucumàn, dans le nord du pays, pour voir les nouvelles espèces de canne à sucre. Ainsi nous avons constaté la présence de chercheurs « de garage » et nous tentons de les faire rentrer dans le système.

Mais un travail est à faire concernant les brevets, ainsi qu'avec les normes, qui sont considérées comme des obstacles à l'innovation, ainsi notre souhait est d'accélérer la coopération. Nous observons aussi la production de biomédicaments, ce qui demande beaucoup de travail pour mettre en place des normes. Le ministère des sciences offre des bourses pour inciter les chercheurs à s'investir dans le secteur de la biomédecine ou la biopharmacologie. Une politique d'État fut de mettre en place des satellites ARSAT, orientés, qui furent au départ des satellites pour les télécommunications et la météorologie, qui aujourd'hui s'orienteraient vers la production. La science est au service de tous les autres

secteurs du gouvernement : le logement, le développement social et la sécurité nationale. Nous avons une organisation qui s'occupe de la recherche, l'Institut national de technologie agropastorale (INTA), puis des associations de producteurs avec des départements de R&D, proposant un système direct d'ensemencement, sans passer par la recherche dans les laboratoires. Des recherches sont faites pour extraire de l'écorce de riz du lithium. Ce sont pour nous de grands défis, nous travaillons sur les normes et les conséquences de ces développements. Par conséquent, en septembre 2016, une loi pour réglementer la destination des résidus phytosanitaires a été présentée. Notre commission a un lien avec les autres pays. Les sciences et la technologie sont gérées par le pouvoir exécutif.

M. Marcelo Montfort, député, président du groupe d'amitié France-Argentine, La commission des affaires municipales s'intéresse à l'économie régionale et des points de croissance. Par exemple, les productions de riz, de miel et d'agrumes, sont très répandues dans ma province. Notre population est d'environ 40 millions d'habitants mais nous pouvons produire des aliments pour 400 millions habitants, c'est pour cela que nous avons besoin d'un développement technologique pour améliorer les conditions de la production. En effet, près de 32 % des argentins vivent sous le seuil de pauvreté.

*

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) : Mg Cynthia Jeppesen, directrice d'évaluation et planification ; Dr Manuel Muñoz, enseignant-chercheur, Institut de physiologie, biologie moléculaire et neurosciences (IFIBYNE-UBA-CONICET) ; Dr Patricio Yankilevich, chef du groupe de bioinformatique (IBioBA) ; Dra Carolina Bluguermann, post-doctorante au laboratoire de recherches biotechnologiques (IIB-INTECH, UNSAM-CONICET), spécialiste de biotechnologie appliquée à la reproduction et amélioration génétique animale ; Dr Alberto Kornblihtt, directeur de l'Institut de physiologie, biologie moléculaire et neurosciences, spécialiste de biologie moléculaire et génétique.

Mme Cynthia Jeppesen, directrice d'évaluation et planification. Le CONICET est un organisme qui encourage la recherche sur le développement des sciences et de la technologie. Nous pouvons être éventuellement mis sur les marchés suite à nos découvertes. Nous travaillons sur les normes et sur les bonnes pratiques du laboratoire, puis nous nous intéressons à l'aspect éthique. Nous nous interrogeons sur les questions soulevées par la société, comme l'impact sur l'environnement, la santé, puis les produits technologiques comme les semences modifiées ou produits associées, généralement liés au soja, que nous appelons le « paquet biotechnologique ». Nous nous occupons principalement des bonnes pratiques de recherche, avec des produits brevetés, nous observons de mauvaises utilisations dans le domaine agricole. Les chercheurs travaillent dans un contexte d'inquiétude.

Concernant la recherche clinique, nous faisons des recherches pour comprendre les mécanismes et la découverte de nouvelles possibilités pour les produits, en s'appuyant sur toutes les normes mise en place. Notre institution compte 10 000 chercheurs dans tout le pays, nous avons des unités propres et unités mixtes, 90 % des unités sont liées à des universités, et près de 80 % de nos chercheurs sont aussi enseignants. Nous avons des projets de recherche en recherche fondamentale et appliquée. Ce sont des projets stratégiques en lien avec des thèmes impulsés par le ministère des sciences et technologie : domaine de la connaissance et participant à la promotion de la science et la technologie, donc l'environnement, la biotechnologie dans le sens transversal, l'industrie pharmaceutique et alimentaire. Nos chercheurs collaborent de manière très active à l'international. Notre but est d'établir les besoins des entreprises, car nous avons besoin d'intégrer les technologies de pointe, mais cela est paradoxal compte tenu du fait que l'Argentine a un problème avec sa structure industrielle. Nous avons de nouvelles semences résistantes à la sécheresse, mais aucune entreprise n'est capable de les faire. Notre système d'évaluation est assez semblable à celui du CNRS, en plus d'une évaluation externe institutionnelle faite par le gouvernement.

M. Manuel Muñoz, enseignant-chercheur, Institut de physiologie, biologie moléculaire et neurosciences. Nous faisons de la recherche de base, sur la modification ciblée du génome (*genome editing*) avec CRISPR, et cela ne pose pas de problème éthique car ce sont des cellules de cultures. Ces outils ouvrent des perspectives pour la médecine, l'agriculture, les entreprises. Nous n'avons mis que trois mois pour maîtriser CRISPR-Cas9. La lecture d'articles publiés suffit pour apprendre cette technique, notamment si vous avez des bases en biologie moléculaire, elle est très facile à utiliser. L'information n'est pas centralisée, je ne peux pas vous dire quel groupe travaille avec CRISPR-Cas9. Les doigts de zinc étaient trop compliqués à utiliser. Nous ne connaissons pas les effets hors cibles et analysons au cas par cas. En 2015 le nombre d'effets hors cible était quasiment nul. Les effets hors cible ne sont pas le danger principal de CRISPR, mais les cibles, pour des raisons éthiques. Je me suis servi de CRISPR pour modifier un organisme lors de mes travaux sur la manière dont la lumière du soleil modifie les gènes à la surface de la peau et cela pourrait servir aux « enfants de la lune », qui ne supportent pas la lumière.

Mme Carolina Bluguermann, post-doctorante au laboratoire de recherches biotechnologiques (IIB-INTECH, UNSAM-CONICET), spécialiste de biotechnologie appliquée à la reproduction et amélioration génétique animale. Nous travaillons sur la biotechnologie de la reproduction. CRISPR-Cas9 est beaucoup plus facile, et nous permet de réaliser plusieurs projets. Le premier sur une vache avec un gène de la bêta-globuline, présent dans le lait, avec des embryons vitrifiés, et quatre gestations avancées, nous attendons que les animaux naissent pour voir les résultats. Le lait aura deux modifications principales, le fait qu'il soit hypoallergénique, car 5 % de la population mondiale est allergique au lait, et bénéficiera de trois protéines avec des valeurs nutritionnelles intéressantes. Ces protéines n'existent pas dans le lait, la lactoferrine est spécifique, nous voulons mettre de la lactoferrine humaine dans le lait de vache et CONABIA a

autorisé ces manipulations. La naissance est prévue dans sept mois, et pour réaliser ces recherches les veaux doivent être vivants. Le laboratoire a créé le premier animal transgénique, la vache ISA, qui produit du lait humanisé en proposant un complément alimentaire. Cette vache est née en 2011 à l'INTA avec une autre technologie plus ancienne, et nous n'avons pas eu une expression suffisante des protéines du lait, CRISPR-Cas9 est véritablement plus facile à utiliser. Quatre veaux sont en gestation.

Nous avons deux autres projets, et nous utiliserons CRISPR-Cas9 comme méthode de reprogrammations cellulaires, pour les utiliser à des fins thérapeutiques. Je travaille sur les chevaux, où l'information est beaucoup plus réduite que chez les vaches. Nous voulons partir de la reprogrammation en utilisant CRISPR-Cas9 pour réparer les cartilages ou articulations chez les chevaux de courses par exemple. Nous travaillons avec des institutions américaines, comme l'université de Californie à Davis pour faire des études sur des porcs avec CRISPR-Cas9. Puis nous travaillons avec l'institut moléculaire de Milan, avec Cambridge. Le dernier projet sur lequel nous travaillons est celui de l'augmentation de l'efficacité du clonage d'embryon bovins et de chevaux, mais nous rencontrons un problème de méthylation pour les clones.

M. Patricio Yankilevich, chef du groupe de bioinformatique (IBioBA). J'analyse l'information du génome humain dans le domaine de la médecine personnalisée, mais ne peux pas vérifier la modification ciblée du génome. M. Lucas Pontel a gagné un concours en 2015 et travaille avec CRISPR-Cas9 à l'université de Cambridge. Il travaillera avec nous pour appliquer la technique dans le but de s'intéresser aux lignées cellulaires humaines, pour insérer des modifications, des *knock out* (inactivation d'un gène), puis mettre des *tags* (marqueurs), pour marquer les gènes. Ainsi nous pourrions faire des recherches sur le métabolisme des cancers, *l'anémie de Fanconi*, puis nous ferions des recherches sur les interactions géniques, en créant des marqueurs et des *knock out*. Nous achetons les plasmides chez Addgene. Est-ce dangereux ? Le feu est aussi dangereux...

Mme Carolina Blugermann. Entre le cadre légal et les biotechnologies, le temps s'écoule différemment, les biotechnologies peuvent progresser fortement, et nous nous retrouvons sans normes. Donc il faut permettre d'un point de vue légal par rapport à l'utilisation de ces techniques.

M. Patricio Yankilevich. Les avancées technologies sont incontournables, donc nous devons les assimiler, et devons déterminer le cadre légal de manière rapide, car nous savons que des médecins font déjà des interventions illégales. L'opinion publique n'est pas au courant, c'est un travail à faire, celui de vulgarisation. L'Argentine n'a pas de loi sur la bioéthique. L'opinion publique n'est pas concernée, c'est un travail qui reste à faire.

Mme Cynthia Jeppesen. Nous connaissons des groupes d'intérêts qui participent à ces questions, certains s'intéressent à la manipulation d'embryons,

mais la loi n'a pas été établie à cause de réticence de certaines institutions notamment par l'église catholique. Nous devons faire une distinction entre ce qui est valable d'un point de vue éthique et ce qui relève de législation.

M. Patricio Yankilevich. Beaucoup de chercheurs travaillent sur les cellules germinales, mais aucun cadre juridique existe en Argentine, donc je ne sais pas quel devrait être le cadre légal.

Mme Cynthia Jeppesen. Nous n'avons pas de loi bioéthique, mais nous avons mis en place un comité de bioéthique.

Mme Carolina Bluguermann. Pour les cellules embryonnaires, nous achetons des lignes aux États-Unis, en Argentine nous n'avons pas le droit détruire les embryons. Dans un cas éventuel, ils peuvent être donnés à un autre couple. Toutes ces problématiques sont traitées au cas par cas. Les cellules sont importées puis doivent être déclarées, et sont désignées comme des lignées cellulaires.

M. Patricio Yankilevich. La société argentine est très différente de la société française, nous avons des problèmes plus immédiats, et elle ne se préoccupe de ce type de thème. Ce qui inquiète la population, ce sont les glyphosates, les excipients, et non les plantes transgéniques.

Mme Cynthia Jeppesen. L'essentiel du développement de la recherche se fait pour l'agroalimentaire. Ce qui pose problème est le mouvement de concentration lié au « paquet biotechnologique » depuis la fin des années 1980, qui est aussi visible au Brésil.

*

M. Gérard Lespourci, directeur général de Limagrain Argentine SA.

M. Gérard Lespourci, directeur général de Limagrain Argentina SA. L'expérience de Limagrain en Argentine a commencé en 2010 pour des grandes cultures. Les activités potagères sont présentes depuis plus longtemps, ainsi qu'au Brésil, avec les marques Harris Moran, Clause et Vilmorin. Pour les grandes cultures, nous avons commencé en Argentine par le rachat d'un programme maïs. Nous avons une station de sélection à Chacabucco, au nord-ouest de Buenos Aires. La croissance s'est faite surtout au Brésil en 2011, avec le rachat de plusieurs sociétés et de programmes de recherche en sélection de maïs tropicaux. En Argentine, nous n'avons pas racheté de société, mais des programmes de recherches, en commençant par le maïs. Puis nous avons développé un programme de sélection pour le blé (non génétiquement modifié) et le tournesol. Le blé génétiquement modifié existe mais n'est pas approuvé, de plus, il a le génome le plus compliqué.

En maïs c'est un matériel adapté à l'Uruguay, l'Argentine et le Chili, le climat y est tempéré, de type américain ou européen, alors qu'au Brésil, il faut du matériel tropical. Au début, nous faisons de la sélection conventionnelle, donc non OGM, qui puisse s'adapter au climat et aux sols. Avec la technique conventionnelle de sélection, nous devons compter entre sept et huit ans, avec la technique de dihaploidie (non OGM), nous pouvons commencer à faire des hybrides en deux ans. Comme les maïs sont 100 % OGM en Argentine, nous convertissons notre matériel en version OGM, nous avons accès à des plateformes de traits OGM, avec les technologies Monsanto ou Syngenta, que nous vendons ensuite sur nos marchés. Le soja et le maïs sont quasiment 100 % OGM en Argentine et Brésil. Les rendements sont meilleurs avec des semences OGM, notamment grâce au contrôle apporté sur les insectes et les mauvaises herbes. Si vous n'avez pas accès aux plateformes OGM dans ces pays vous n'avez pas accès au marché. La richesse de l'Argentine est l'agriculture, près de 60 % des exportations proviennent de l'agriculture, la moitié en soja.

Nous trouvons des résistances, mais par rapport aux gains que les OGM ont pu apporter (résistance aux herbicides et aux insectes), il n'est pas envisageable de revenir en arrière et faire à nouveau du soja ou du maïs non OGM. Le soja en Argentine est passé de 2 millions à 20 millions d'hectares depuis la fin des années 1990. Les techniques de semis direct, c'est-à-dire l'ensemencement des champs sans labour, ont simplifié la mise en culture. On passe une fois ou deux avec un désherbant total, ce qui consomme moins d'herbicide à l'hectare. Le temps d'intervention et les coûts sont réduits, ils permettent de cultiver plus de surface.

Les agriculteurs et de la société civile ne se sont pas questionnés sur ces pratiques qui simplifient le travail de l'agriculteur. En France, la perception des OGM est différente, car nous avons peur, contrairement à ce pays où les agriculteurs ont peur d'en manquer. Un véritable engouement pour la technique prime en Argentine, bien que quelques questionnements émergent de la société civile. Limagrain est à la base une société semencière, nous faisons des variétés de blé, de maïs et de tournesol ; nous devons avoir un accès à des plateformes de biotechnologies, nous l'avons fait avec Genective, qui est l'une de nos sociétés, nous permettant de faire de la recherche sur les OGM. Nous travaillons sur la tolérance à la sécheresse, la résistance au glyphosate et aux insectes, la diminution des intrants. Les homologations sont en cours,

L'apparition des résistances est contrôlable. La bonne pratique agricole permet une rotation agricole, ce qui pose problème en Argentine c'est la prédominance du soja. Les grandes cultures en Argentine représentent 20 millions d'hectares pour le soja sur 35 millions de surfaces cultivées, 10 millions pour le maïs et le blé, les chiffres pouvant varier selon les sources. Les taxes à l'exportation étaient avant de 25 % pour le blé et 35 % pour le soja, le nouveau gouvernement a enlevé les taxes à l'exportation sur l'ensemble des cultures (blé, maïs, viande...), mais l'a baissé de seulement 5 points sur le soja en passant à 30 %. Les autres cultures sont redevenues compétitives.

Les contrôles à l'exportation établis par le gouvernement précédent ont été supprimés. Nous dénombrons peu de petits agriculteurs, car 80 % des cultures sont faites par 20 % des agriculteurs. Les petits agriculteurs ont accès aux semences OGM,

Il faut distinguer les hybrides (maïs, tournesol) des plantes autogames (blé, soja). En hybride, pour conserver le potentiel de rendement, l'agriculteur rachète des semences tous les ans, c'est un raisonnement économique, s'il réutilisait sa récolte pour ensemer, il perdrait 30 % à 40 % de rendement dès la première année. À l'origine, lors de l'introduction des hybrides conventionnels de maïs en France dans les années 1950, il y a eu débat sur les risques de les utiliser. Avant les hybrides, les plus beaux épis étaient conservés pour ensuite être réutilisés, c'était déjà de la sélection, l'utilisation des hybrides et la sélection conventionnelle ont permis de multiplier le potentiel de rendement par dix. Limagrain s'est développé grâce aux hybrides de maïs, et est devenu un des acteurs mondiaux en semence.

Les plantes autogames, soja et blé, peuvent être ressemées d'une année sur l'autre par l'agriculteur, lui évitant de racheter des semences. Les semences achetées et la récolte sont quasiment identiques génétiquement. Donc comment protéger la propriété intellectuelle pour assurer un retour sur investissement ? En France, nous avons établi une « contribution volontaire obligatoire ». Cela a permis le développement d'une industrie semencière. Si nous n'avions pas eu les certificats d'obtention végétale (COV) de l'UPOV et la protection intellectuelle, nous n'aurions pas eu d'industrie semencière en France en autogame. En Argentine, la rémunération des semences des plantes autogames fait débat. Monsanto n'a pas protégé son soja résistant au Roundup. Cette technologie est devenue accessible aux agriculteurs argentins sans payer. La loi date des années 1970 en Argentine, qui, de plus, n'est pas signataire de la dernière convention de l'UPOV.

Monsanto a, en 2014, introduit un nouvel événement, celui de la protection « insecte et herbicide », avec un brevet déposé en Argentine ; pour avoir accès, l'agriculteur doit signer un contrat reconnaissant sa propriété et payer les royalties sur la récolte. Si les agriculteurs achètent 80 kilogrammes de semences pour un hectare, ils peuvent produire 3 tonnes de soja par hectare. Avec 1 hectare de récolte, on peut produire pour ensemer 40 hectares. Le taux de certification et de protection est relativement bas en Argentine. Ainsi, Monsanto, suivant une méthode américaine, a fait signer des contrats à la filière, pour s'assurer du paiement de royalties. Les agriculteurs argentins aiment la nouveauté et les technologies, mais ils se sont rendu compte du schéma dans lequel ils entraient, ce qui a entraîné une levée de bouclier contre Monsanto. Il faut trouver le juste milieu entre un système très contraignant (domination de Monsanto) et un système alliant producteurs, État et industrie semencière, qui contrôle la propriété intellectuelle. Ainsi, on parle en Argentine d'une nouvelle loi semence, faite pour ne pas fâcher les agriculteurs, mais aussi pour montrer le retour de l'Argentine dans le concert international. En effet, le gouvernement ne peut pas se mettre à dos

les agriculteurs, car ils ont une part importante, voire indispensable, dans l'économie du pays.

Limagrain a créé des hybrides qui conviennent au marché argentin, ensuite elle utilise les plateformes des fournisseurs de biotechnologies en incorporant des évènements adaptés grâce la technologie génétiquement modifiée, et leur paie les royalties. Limagrain ne dispose pas encore de technologie génétiquement modifiée opérationnelle. L'agriculteur achète une résistance au glyphosate et aux insectes. Il choisit les hybrides de Limagrain pour les autres caractéristiques, agronomiques et adaptations climatiques. Nous amenons un produit adapté à l'agriculteur, pour le rendement, la résistance au stress, un certain standard pour les industries agroalimentaires (céréales), mais aussi la protection OGM pour arriver à exprimer le rendement.

L'Argentine est le plus gros producteur de blé en Amérique du Sud (4,7 millions d'hectares), donc soit nous faisons de la recherche pour nous adapter à ce marché, sachant que le spectre climatique est vaste, à condition d'obtenir en contrepartie une juste rémunération de la propriété intellectuelle, soit nous ne faisons pas d'effort et nous focalisons sur les variétés que nous avons déjà mises en place en Europe et qui sont adaptables dans certaines régions.

Nous sommes 32 personnes, et 20 personnes en recherche appliquée. Ce sont des stations de sélection, des champs qui sont semés avec nos parcelles d'expérimentation. Chacabucco est la station maïs, Miramar celle de tournesol et blé.

En plus du coût de notre budget de recherche, nous payons des royalties aux fournisseurs de biotechnologies. Nous ne travaillons pas avec CRISPR-Cas9, qui deviendra une technique intéressante pour nous. Ces nouvelles biotechnologies sont une rupture majeure, présentant des coûts d'accès plus bas que pour les précédents OGM. La question autour de la qualification juridique CRISPR-Cas9, OGM ou non, est primordiale. La dérégulation globale d'un évènement OGM se chiffre entre 100 et 150 millions de dollars, c'est-à-dire l'autorisation de culture et l'autorisation de mise sur le marché (consommation et importation) ; en Europe, le coût est de 50 millions de dollars.

D'un point de vue économique, nous avons une industrie semencière très forte en France, et si nous passons à côté de ces technologies, cela veut dire que nous continuerons à payer aux fournisseurs de biotechnologies. Regardez, les Chinois rachètent Syngenta, ils ont un intérêt stratégique à l'accès aux semences (population à nourrir) et s'intéressent aux biotechnologies. Limagrain est un des grands acteurs mondiaux et la tentation de délocaliser, en réalité nous y sommes déjà pour la recherche sur les OGM, le Brésil et l'Argentine c'est plus de 23 millions d'hectares de maïs quasiment à 100 % OGM, pour continuer à nous développer, nous nous devons d'être dans ces pays avec les OGM. Notre chiffre d'affaire semences est de deux milliard d'euros, nous situant à la quatrième place mondial ; Monsanto réalise deux milliards de dollars de résultat...

*

Visite des champs expérimentaux de blé de l'entreprise Florimond Desprez Argentina : Ing. Francisco Ayala, ingénieur agronome, développeur blé OGM.

M. Francisco Ayala, ingénieur, Florimond-Deprez, développeur en blé OGM. L'entreprise Florimond Desprez est comme l'indique son site internet, « *une entreprise indépendante et familiale qui exerce les métiers d'obteneur de variétés et de producteur de semences répondant aux attentes du secteur des grandes cultures* ». Elle fait partie des principaux acteurs mondiaux de semences de betterave. Son chiffre d'affaire est de 230 millions d'euros, l'entreprise emploie 938 salariés répartis dans 10 filiales mondiales. Florimond travaille sur 10 espèces et 15 % de son chiffre d'affaires est consacré à la recherche. L'entreprise permet de proposer des ressources génétiques pour créer de nouvelles variétés performantes, et fonde « *ses objectifs de sélection sur des critères agronomiques, technologiques et environnementaux* ». Ils produisent également des semences permettant de diffuser des innovations. Ils sont présents dans 65 pays, et réalisent 61 % de leur chiffre d'affaire hors de France. « *Déjà implantée dans le bassin méditerranéen (Espagne, Italie, Maroc), l'entreprise poursuit son développement en Amérique du sud (Argentine), dans les pays d'Europe Centrale et en Russie* ».

Dans le champ expérimental situé près de la ville de Pergamino, Florimond-Deprez réalise des essais sur des blés conventionnels et OGM (résistant à son herbicide spécifique, résistant à la sécheresse, meilleur rendement). Les essais sont effectués sur 10-15 hectares. CONABIA est chargée des règles et de l'évaluation relative au risque environnemental, aux zones refuge imposées, aux insectes présents et aux quantités d'herbicide résiduelles. L'INS (*Inspeccion national de semillas*) contrôle sur le terrain les règles établies par CONABIA

Les tests sont répliqués en trois localités différentes, pour prendre en compte la grande diversité des facteurs : conditions météo, milieu environnemental, doses, période, résistance aux maladies, résistance aux insectes, adaptation à l'environnement, qualité, homogénéité, aspect, stabilité...

À l'issue des tests, des recommandations sont émises sur les doses et les dates d'épandage d'herbicide.

*

Institut d'agrobiotechnologie de Rosario (INDEAR) : Dr. Ezequiel Marchionni, directeur opérationnel ; Ing. Gerónimo Watson, directeur de technologie Bioceres ; et Lic. Clara Bisio.

Dr. Ezequiel Marchionni, directeur opérationnel. L'entreprise Bioceres a été créée il y a 15 ans pour répondre à la forte demande de produits agricoles et pour développer des solutions permettant de préserver la santé humaine et l'environnement en s'intéressant à deux principaux domaines, la technologie « *on-*

farm », permettant de développer l'agriculture et de créer de la valeur (rendement) pour les agriculteurs, et « *off-farm* », qui permet d'effectuer des recherches en laboratoires et proposer des solutions de meilleure qualité (procédés) aux agro-industriels. Ils travaillent avec de multiples approches technologiques dans le but de les intégrer au processus de l'agriculture technologique. L'entreprise bénéficie de partenaires mondiaux permettant d'être à la pointe de la recherche. Les principaux axes commerciaux sont la recherche via les biotechnologies sur les graines, l'agro-industrie et la R&D. Ils sont basés sur trois modèles : la multiplicité des technologies utilisées, la multiplicité des partenaires et la multiplicité des marchés possibles.

Les capacités de la R&D chez Bioceres s'organisent en sept pôles : génomatique et bio-informatique, biologie moléculaire, technologie des protéines, transformation de plantes et culture de tissus, ingénierie industrielle, élevage et test.

En 2001, Bioceres travaillait avec 23 agriculteurs argentins, en 2004 elle a instauré un partenariat avec le CONICET, puis n'a cessé de se développer. Ensemble, Bioceres et le CONICET ont créé INDEAR, l'Institut d'agrobiotechnologie de Rosario. Les produits qu'elle propose sont issus de la R&D, puis sont développés pour les biotechnologies agro-industrielles, en produisant des produits de haute valeur composés avec un ratio entre les revenus et l'investissement élevé. La culture moléculaire a pour concept d'utiliser des plantes et produire des enzymes et autre protéine à grande échelle, cette méthode est efficace, sûre et durable. Bioceres produit différents aliments et des enzymes pour le gaz et pour la nourriture des animaux.

La fermentation bactériologique se pratique avec la modification d'organisme génétiquement pour la production de haute valeur de combinaison pour obtenir des stocks suffisants avec les impacts minimaux sur l'environnement, pour l'alimentation industrielle, l'agriculture. La biotechnologie en lien avec les graines permet de développer des produits qui intègrent des composants dont les traits, le germoplasme et le traitement des graines, pour faire un produit de qualité supérieur. Nous travaillons aussi sur les nouvelles générations de produits résistants à la sécheresse.

INDEAR, l'Institut d'agrobiotechnologie de Rosario, est l'institut de recherche de Bioceres, une jonction entre cette entreprise et CONICET. Il bénéficie de la plateforme de recherche la plus avancée en Amérique latine, celle du séquençage ADN disponible en Argentine. Ses équipes de recherches sont hautement qualifiées dans le domaine de la génomique, la bio-informatique, les biologies moléculaires, les biologies de synthèse et la recherche sur les protéines. La R&D est portée par les transformations des plantes et la culture des tissus à l'aide d'équipe transdisciplinaire. Les recherches sur les technologies augmentent et prennent en considération la tolérance à la sécheresse et à la salinité, la résistance des herbicides et des pesticides, l'utilisation massive de nutriment et l'agriculture biologique.

*

Institut national de technologie agricole (INTA) : Dr. Amadeo Nicora, président ; M. Sergio Feingold, coordinateur du programme national de biotechnologie, responsable du laboratoire d'agrobiotechnologie de Balcarce ; Mme Ruth Heinz, directrice de l'institut de biotechnologie de Castelar ; Mme Elisa C. Carrillo, directrice du centre de recherche en sciences agricoles et vétérinaires de Castelar ; Mme Dalia Marcela Lewi, responsable du groupe transformation génétique végétale de l'Institut de génétique Ewald A. Favret ; M. Oscar Taboga, coordinateur de biologie moléculaire, Institut de biotechnologie de Castelar.

M. Amadeo Nicora, président. Nous avons un programme national de biotechnologie en Argentine et vous exposerons le positionnement de l'INTA par rapport aux biotechnologies.

M. Sergio Feingold, coordinateur du programme national de biotechnologie, responsable du laboratoire d'agrobiotechnologie de Balcarce. Le rôle de l'INTA est de travailler sur les OGM, et ce depuis vingt ans. Nous avons accompagné des entreprises, permettant d'améliorer le bénéfice économique du pays, bien que nous constatons un impact sur les mauvaises herbes résistantes. La monoculture du soja nous a fait prendre conscience que l'utilisation des pesticides pouvait devenir contraignante. Avec les biotechnologies, notre position est différente. En effet, une coexistence est possible entre l'agroécologie et les biotechnologies, les deux peuvent coexister. L'INTA et CONABIA encouragent la modification génétique, qui n'est pas remise en cause par l'opinion publique. Il est possible de s'appuyer sur les régulations faites aux États-Unis et au Canada, et de ne pas règlementer les dérivés des OGM.

L'INTA réfléchit à deux questions : quel est le gène que nous souhaitons modifier et dans quel sens souhaitons-nous le modifier ? Dans un premier temps, nous accompagnons le *knock out*, pour éteindre et annuler l'expression d'un gène, cela nous permet d'avoir une connaissance approfondie de ce-dernier.

Ainsi nous avons éteint le gène responsable de la protéine allergique du lait, la bêta-lactoglobuline, ouvrant la possibilité de rajouter deux éléments qui n'existent que dans le lait humain. Je mentionne un second cas, celui des cultures clonées, comme la pomme de terre, la vigne ou les cultures forestières, différentes des cultures d'autofécondation. Les caractéristiques génomiques de l'individu sont différentes. Les pommes de terre tétraploïdes permettent quatre copies de gènes, alors que l'être humain est diploïde. L'amélioration permet d'accroître la quantité et les caractérisations du génotype par un effet de croisement et recroisement. Le traitement et le stockage de la pomme de terre à une température faible produit une couleur sombre, donc est indésirable. Ainsi nous cherchons à étendre les gènes responsables. La régulation du gène de résistance à la sécheresse permettrait d'avoir une meilleure connaissance du génome, mais expose à des questions plus complexes. Le fait de réguler par petits morceaux d'ADN alerte sur les

conséquences environnementales. La plante fait une utilisation plus efficace de la ressource en eau. La pomme de terre est sous irrigation, qui implique une déclaration préalable, en raison de la dégradation cosécutive de l'environnement et de la salinisation des sols. L'autorisation d'irrigation n'est possible qu'une fois tous les quatre ans, ne permettant la production de la pomme de terre que tous les quatre ans, pour avoir une bonne rotation des cultures et éviter une salinité des sols. Ainsi les nouvelles technologies pourraient faire disparaître la perception négative qu'elles pourraient avoir.

Le séminaire de la FAO sur les biotechnologies de février 2016 a montré l'intérêt, pour les pays européens, de ne pas renoncer à ces technologies. L'Europe ne peut être exclue de l'utilisation de ces nouvelles biotechnologies.

Mme Elisa C. Carrillo, directrice du centre de recherche en sciences agricoles et vétérinaires de Castelar. Nous avons développé des instituts en lien avec les biotechnologies, l'informatique et la métabolomique en s'intéressant à la santé des animaux, via l'ARN interférant, la modification des gènes et les techniques traditionnelles d'amélioration. Nous menons actuellement plusieurs essais de terrain, avec des recherches sur des végétaux et des animaux.

Mme Ruth Heinz, directrice de l'institut de biotechnologie de Castelar. Nous faisons des essais sur le terrain avec des pommes de terre résistantes à des maladies virales. En ce qui concerne les vaccins, nous avons avancés sur deux développements, un vaccin sur la tuberculose bovine et un vaccin recombinant pour traiter les maladies respiratoires infectieuses des volailles, en partenariat avec un institut privé.

Nous nous intéressons à la modification ciblée du génome, dont la première étape fut de s'intéresser aux maladies des animaux avec micro-ARN et séquençage. Les premiers essais ont porté sur les bovins avec la maladie de la « vache folle ». Notre travail vient d'être publié. Puis nous avons mené un projet sur la tomate, pour nous intéresser au génome du fruit et la vitamine E. Nous envisageons d'utiliser CRISPR-Cas9 pour le *knock out* et constater l'expression des gènes, cela nous permettrait d'optimiser les stratégies. Le guidage de l'ARN nous permet d'avancer dans nos recherches et utiliser la plateforme génomique, financé en partie par le ministère de la science et la technologie. Nos lignes d'études sont de s'intéresser aux impacts des OGM sur les espèces cibles (sorgho, résistance aux mauvaises herbes, insectes...).

M. Amadeo Nicora. Une étude a été réalisée par M. Lino Barañao, actuel ministre de la science, de la technologie et de l'innovation productive, où il fait une analyse économique des bénéfices du soja modifié, en lien avec l'ensemencement direct, la baisse de consommation de carburant et la baisse des intrants insecticides. Sur la période 1996-2016, les bénéfices représentent 75 milliards de dollars pour toutes les cultures, dont 65 milliards pour le soja,

grâce à la baisse de l'utilisation des intrants. La consommation de carburant fossile a baissé de 50 à 70 %. La question de la résistance aux mauvaises herbes a été soulevée depuis cinq ans. Cela pose des questions concernant l'utilisation des différents paquets d'herbicides. Nous avons besoin de la rotation des cultures en Argentine, la monoculture du soja s'est malheureusement trop répandue, en raison de sa rentabilité. Une restructuration des schémas de production est nécessaire.

M. Sergio Feingold. En ce qui concerne les mauvaises herbes, l'ensemble des agriculteurs expliquent qu'ils avaient appris à cohabiter avec. L'agriculteur calcule le taux minimum de préjudice économique et décide si les produits chimiques sont nécessaires (coût). Avec l'apparition du soja « RR » (*Roundup Ready*), les producteurs n'ont plus voulu voir de mauvaises herbes. L'apparition des premières résistances a entraîné une augmentation de l'épandage d'herbicides, ce qui a accru la pression de sélection. Sur 18 principes actifs d'herbicides connus, les mauvaises herbes peuvent résister à 15. Nous souhaitons développer la coexistence des cultures avec les mauvaises herbes, permettant une capacité d'absorption du phosphore, et pensons ce système comme un système complexe, donnant la possibilité à la culture d'avoir des impacts adaptatifs (et non aux mauvaises herbes). Nous désirons faire baisser l'utilisation des herbicides, et il s'agit avant tout d'une décision politique.

Nous travaillons à l'INTA sur la notion de seuil de préjudice (dommage, dégradation). Il y a trente ou quarante ans, nous avons commencé à avoir des fléaux sur le soja avec les insectes, donc nous avons toujours été très attentifs. Nous souhaitons travailler sur des seuils de dégradation minimale. Il faut apprendre à cohabiter avec les mauvaises herbes.

Mme Ruth Heinz. Une autre stratégie de l'institut de génétique est la mutagenèse dirigée, pour les cultures où on ne peut travailler sur la transgénèse. Nous travaillons aussi sur des mutants naturels du tournesol ou du riz.

M. Sergio Feingold. L'INTA a été le premier à produire OGM en Argentine. Il faut prendre en considération les coûts et la complexité des régulations, qui sont un frein au développement des organismes publics comme l'INTA. Nous pensons aux nouvelles biotechnologies non basées sur la transgénèse dans le sens de la durabilité du système, avec des bonnes pratiques agricoles, notamment la rotation. Cette rupture technologique qui s'annonce est une occasion historique à saisir.

Nous pouvons faire de la rotation des cultures même avec 20 millions d'hectares de soja : maïs, doubles cultures, cultures de couverture... Tout dépendra des rapports de prix, donc des taxes.

M. Amadeo Nicora. Le rôle de la biotechnologie est quelque chose d'essentiel. Cependant, les objectifs des multinationales sont différents et nous avons emprunté d'autres voies. La résistance aux herbicides répond à une vision clairement économique.

*

Dr Lino Baraño, ministre de science, de la technologie et de l'innovation productive, docteur en chimie, chercheur.

M. Lino Baraño, ministre de science, de la technologie et de l'innovation productive, docteur en chimie, chercheur. Nous soutenons la science et favorisons le progrès des connaissances pour qu'elles puissent être appliquées. Cela ne doit pas s'appliquer qu'à la médecine ou au traitement de maladie, la science participe à la création de travail pour l'avenir. La bioéconomie est une science qui a des rapports conviviaux avec l'environnement sur l'être humain. Notre projet « pampa azul » a pour but d'utiliser de manière durable la région de l'Atlantique Sud et mettre en avant une exploitation durable des ressources de la mer, par aquaculture, avec préservation de biodiversité et adaptation au changement climatique. Ce projet n'est pas encore mis en œuvre. Nous souhaitons pouvoir utiliser les ressources maritimes de manière durable.

Je suis professeur de bioéthique, donc nous devons avoir conscience de la potentialité des biotechnologies qui deviennent de plus en plus puissantes et qui avancent plus vite que notre capacité à évaluer. En Argentine, la situation est particulière car nous utilisons les OGM principalement sur le soja. L'utilisation massive de cette technologie avec le soja résistant aux herbicides a rendu la production plus performante. Le semi direct a permis une meilleure conservation des sols et des écosystèmes. Par conséquent, ce succès a permis de déplacer ces technologies vers d'autres cultures, mais aussi a permis de dépasser la frontière agricole qui désormais est possible dans des zones auparavant non agricoles. Nous n'avons pour l'instant pas constaté d'effets négatifs sur la biodiversité, mais il est possible que des pratiques non appropriées existent. Tout composé chimique a des conséquences négatives potentielles. Il est important de l'utiliser à bon escient, ainsi nous surveillons les produits chimiques dans les ressources en eau, sur l'environnement et dans le sang. Pour nous, une utilisation appropriée des biotechnologies serait la seule solution pour la sécurité alimentaire pour l'ensemble de la population mondiale, qui devrait croître de 30 %, sinon nous devrions accroître la surface cultivée de plus de 70 %. Donc les nouvelles technologies permettent de produire plus sur moins de surface et de manière durable. Le rapport de la Royal Society fait part d'une intensification durable de l'agriculture mondiale, dans l'intérêt des agriculteurs et des consommateurs.

Avec différents pays, comme l'Italie ou le Royaume-Uni, nous nous intéressons à la bioéconomie, pour travailler de manière coordonnée et améliorer l'information de l'opinion publique européenne sur les nouvelles générations d'OGM, qui ne sont pas transgéniques. Il s'agit d'une modification très précise du génome et il est important d'expliquer cela pour prendre des décisions sur la base de connaissances appropriées. À partir de la production d'aliments, nous devons créer de nouveaux emplois et présenter les produits différenciés pour séduire une classe moyenne, avec certaines caractéristiques sociales.

Deux marchés existent, un marché industriel, avec des coûts moins élevés et de bonne qualité et le marché supérieur, avec une composante sociale et une qualité historique supérieure. Donc la technologie sur les aliments est fondamentale en organisant des ateliers pour voir l'expérience de l'Argentine et analyser les scénarii possibles et réalistes, car l'agriculture biologique et conventionnelle ne peut pas nourrir près de deux milliards de personnes. L'utilisation de la science est une des solutions pour répondre à ce défi de manière durable, si nous voulons éviter les conflits.

Le CONICET et l'INTA réalisent des études sur les effets des biotechnologies. Généralement, elles constatent que, si ces technologies sont correctement appliquées (dose de produits chimiques appropriées), elles ne posent pas de problème sur l'interrelation entre la faune et l'espace, mais aussi que les espaces non OGM sont conservés. Le problème se pose quand l'usage du produit chimique est inapproprié, qui s'explique par le manque de contrôle du pouvoir des polices dans certaines régions. Les choses évoluent car des résistances aux glyphosate et aux antibiotiques apparaissent, incitant à mettre en place de nouvelles générations de produits chimiques, plus efficaces et moins nocifs.

En 2012 le plan « Argentine innovante 2010 » fut créé, mettant en avant les technologies importantes à appliquer pour différentes industries, comme celle du bois, l'industrie forestière des Andes, l'industrie minière ou encore pharmaceutique à Buenos Aires. Nous avons trente-deux agences qui sont des centres de recherches. Des appels à projet ont été lancés, puis des priorités de recherche et en 2016 nous avons lancé douze projets stratégiques, dont l'aquaculture, l'industrie des satellites, la médecine de précision, l'amélioration de l'éducation, le logement. Un financement supplémentaire de la banque intérimaire de développement, qui a un processus d'intervention direct, est proposé, car le système traditionnel de financement ne suffit pas. Le plan est établi au préalable par le ministère. Le but est d'augmenter la connaissance et, par conséquent, la richesse. Les chercheurs travaillent sur des thèmes à la mode et peuvent ainsi publier dans des revues. Ces derniers travaillant dans les pays en développement doivent avoir deux casquettes, celle de regarder vers l'extérieur et celle de s'occuper de leur pays. En effet, un tiers de la population argentine est pauvre, les chercheurs argentins sont majoritairement issus de l'université publique, donc ils ont une dette éthique et doivent faire avancer ces deux mondes. L'Argentine se veut le centre de jonction de la science entre l'Europe et l'Argentine. Ainsi, divers partenariats se font, un avec l'institut Max Planck pour la biomédecine en Allemagne, l'institut de nano-biomédecine du centre ibérique Brag au Portugal, le CNRS en France et le Centre économique et de l'innovation au Brésil. Nous faisons venir des scientifiques de sept pays pour favoriser le développement des chercheurs. Nous contribuons au CERN à Genève, à l'institut de Trieste sur la biologie moléculaire en Italie. Le but est que nous soyons le pont entre l'Europe et l'Amérique latine, en aidant d'autres pays latino-américains à se développer, afin de permettre aux scientifiques argentins installés en Europe de bénéficier de ce réseau.

F. ROME FAO (28 OCTOBRE 2016)

Organisation des Nations unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO) : Mme Maria-Helena Semedo, directrice générale adjointe, coordinatrice des ressources naturelles.

Mme Maria-Helena Semedo, directrice générale adjointe de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), coordinatrice des ressources naturelles. La FAO n'est pas une organisation de recherche, nous utilisons la recherche faite par les centres spécialisés et faisons le lien entre les utilisateurs de la recherche et les pays. Nous travaillons dans différents systèmes de production, comme l'agroécologie par exemple, qui est déjà testée. Nous avons estimé que la biotechnologie devait être étudiée. Nous nous considérons comme un forum permettant de créer une plateforme de discussion où l'ensemble des acteurs se retrouvent, où on présente les résultats de ceux qui ont testé et on peut entendre la voix de ceux qui sont contre. Le symposium de février 2016 sur les biotechnologies a été mis en place dans ce cadre. La biotechnologie va au-delà des organismes génétiquement modifiés, il s'agit d'examiner dans quelle mesure elle peut être utilisée sans effets négatif sur l'environnement ou l'organisme. La technologie CRISPR devait être discutée. Ainsi nous avons donné la parole aux petits agriculteurs qui voulaient utiliser ces technologies, mais qui doivent supporter le coût des brevets. Le symposium de février 2016 devrait être suivi de de séminaires régionaux, pour favoriser les échanges. Pour le symposium sur l'agroécologie de 2014, nous avons décliné cinq séminaires, et devons regarder des exemples régionaux d'agroécologie. Pour le symposium sur les biotechnologies, la France nous a expliqué qu'il n'était pas envisageable de faire comme pour l'agroécologie des séminaires régionaux, dans une approche verticale (*top down*), donc nous réfléchissons à des séminaires thématiques.

Le système de gouvernance de la FAO est compliqué, dès que nous allons vers des décisions politiques, des normes, nous devons passer par cette gouvernance (conférence, conseil...), car le secrétariat n'a pas de pouvoir décisif. Ainsi nous avons mis en place un symposium pour traiter de ces questions. Avec les séminaires régionaux, nous pouvons aller à la conférence pour faire part des résultats et les proposer des recommandations aux pays.

Nous avons rencontré le ministre burkinabais qui avait un problème avec le coton génétiquement modifié. Mais nous, à la FAO, nous ne pouvons pas agir, donc je lui ai dit de voir directement avec Monsanto. Les pays demandent conseils à la FAO, mais nous ne pouvons pas intervenir, car il s'agit d'un accord entre le gouvernement burkinabais et Monsanto. Ce dernier explique que ce sont les paysans qui utilisent mal les semences. Mais ils auraient dû commencer par un projet pilote, car désormais ils ont des pertes massives sur les marchés.

Pour le moment, nous n'avons pas de position concernant CRISPR. En revanche nous devons avoir un débat qui pourra nous conduire à des recommandations. Les États ont un rôle prédominant à jouer pour discuter de ces

sujets-là. Le débat sur les OGM est dépassé car nous avons les nouvelles technologies, désormais il faut penser au débat sur l'impact sur la santé, mais rien n'est fait. Nous ne faisons que suivre, il faut avoir l'autorisation de nos pays membres. La position de l'Union européenne et de la France sur les biotechnologies a été la plus radicale, le ministre hongrois était contre au nom de l'Union européenne. La discussion ne dépasse pas un certain niveau, pourtant certaines positions peuvent être claires. Sur la nature OGM ou pas des plantes modifiées avec CRISPR, la majorité des pays n'avaient d'avis, aucune réponse n'a été apportée. Ils expliquent qu'ils ont besoin de plus d'éléments d'information et de preuves.

La FAO éclairera le débat public en essayant de donner de la connaissance. Nous allons faire un résumé de ces débats, mais nous ne pouvons pas décider. Pour que nous puissions travailler, il faut que les pays membres valident nos actes. Ce sont nos membres qui décident du programme de travail. Avoir les deux thèmes de l'agroécologie et des biotechnologies en discussion est déjà une grande réussite. Le but est d'éradiquer la faim dans le monde, si je cite notre directeur général. Toutes les technologies doivent être utilisées à cette fin. D'ici un ou deux ans, nous pourrons avoir une position claire.

*

Organisation des Nations unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO) : M. Ren Wang, sous-directeur général, département de l'agriculture et de la protection des consommateurs (AG) ; Mme Renata Clarke, directrice, bureau de la sûreté des aliments (AGF) ; M. Samy Gaiji, directeur, équipe recherche et vulgarisation (AGDR) ; M. Hans Dreyer, directeur, division production et protection des plantes (AGP) ; et M. John Ruane, consultant, équipe recherche et vulgarisation (AGDR).

M. Ren Wang, sous-directeur général, département agriculture et protection des consommateurs. Je vais vous parler de l'approche de la FAO concernant les enjeux des biotechnologies, ainsi que son rôle. Notre vision des biotechnologies, si je reprends les mots de directeur général, M. José Graziano da Silva, fut développée lors de notre symposium de février 2016, en indiquant qu'il s'agit d'un enjeu considérable avec des défis sans précédents. Les objectifs de développement durable (agenda 2030 de l'ONU) et l'accord de Paris (COP21) doivent être atteints, donc nous devons envisager toutes les approches possibles. Les changements climatiques représentent de grands défis, dans l'agriculture et les systèmes alimentaires, surtout pour les petits agriculteurs qui sont généralement les plus pauvres. Les problèmes de sécheresse et de salinité ne permettent pas aux plantes de résister, donc une approche exhaustive doit être envisagée, comme les biotechnologies qui permettraient de rendre résistantes certaines plantes. Nous

considérons qu'elles offrent un potentiel pour faire face à ces défis et qu'elles ne doivent pas être considérées comme des OGM. Les modifications génétiques ne représentent qu'un élément d'un éventail très large de nouvelles biotechnologies. Nous considérons que les biotechnologies incluent la recherche à haut niveau avec la modification de gènes, mais aussi d'autres techniques, comme les marqueurs moléculaires. Il s'agit d'améliorer la qualité des denrées alimentaires.

M. John Ruane, consultant de l'équipe de recherche et vulgarisation (AGDR). La définition des biotechnologies est protéiforme. La FAO utilise une définition globale qui inclut autant les approches de basse technologies, comme l'insémination artificielle, la fermentation microbienne, ou encore les biofertilisateurs, que les haute technologies, comme les méthodes de séquençage ADN ou des organismes génétiquement modifiés (transgénèse).

M. Ren Wang. La FAO a organisé deux symposiums, l'un en 2014 sur l'agroécologie, l'autre en 2016 sur les biotechnologies. Les biotechnologies ne sont pas en contradiction avec les principes de l'agroécologie, bien que de nombreuses personnes pensent que cette pratique n'utilise que certains outils. Mais en réalité, elle peut inclure ce mode de production, comme la réduction d'intrant chimique dans la production, les savoirs traditionnels ou autochtones, qui connaissent une difficulté d'accès au marché. Les biotechnologies s'inscrivent dans ce cadre de l'écosystème de l'agroécologie. Cette perspective a été discutée dans un symposium en septembre 2016 en Chine, où 400 personnes ont pu argumenter autour de l'agroécologie, en évoquant la conservation des forêts, le refus des cultures sur brulis ou la maîtrise des ressources. Des chercheurs ont évoqué dix ans de travail aboutissant à une nouvelle variété de riz pouvant être cultivée pendant cinq ans, et non plus annuellement, évitant la fatigue et l'érosion des sols. Pour nous, les biotechnologies, avec les marqueurs moléculaires, sont utiles dans ce cas-là. Un autre exemple est constitué par la promotion de l'agroforesterie, alliant arbres, plantes cultivées et élevage. Pratiqué par exemple en Amérique latine, il peut inclure des éléments de biotechnologies. L'amélioration de la qualité des denrées alimentaires est un autre aspect des biotechnologies.

M. Hans Dreyer, directeur, division production et protection des plantes (AGP). Je m'intéresse aux régulations et à la différence existante entre les États-Unis et l'Union européenne, notamment sur la question de la définition des OGM.

Mme Renata Clarke, directrice, bureau sûreté alimentaire (AGF). Pour ce qui est des OGM, nous étudions la sécurité sanitaire et intervenons dans deux domaines. Nous assurons le secrétariat des avis scientifiques de la FAO sur les OGM. Le groupe d'experts a été démantelé car le Codex Alimentarius (de la FAO et de l'OMS) n'a pas posé d'autres questions. Nous nous intéressons également au développement des capacités (*capacity building*) des pays, pour qu'ils puissent être en mesure de déterminer eux-mêmes les risques, sur la base d'éléments factuels et d'une plus grande pluralité d'opinions. Les discussions

internationales ne font qu'enrichir ce débat et permettra d'avoir moins de polarisation et d'aboutir à des décisions plus éclairées.

L'autre rôle que nous jouons est celui de plateforme, où nous discutons de sujets complexes. Ainsi, nous avons organisé une réunion sur la présence à faible niveau d'OGM. Nous ne devons pas donner des solutions, mais informer les pays des causes pour comprendre l'ampleur du problème. Après cette réunion, une certaine confusion est apparue nécessitant une mise en place d'une autre procédure de renforcement des capacités, en proposant une nouvelle plateforme sur les OGM qui inciterait les pays à donner des informations sur la sécurité et à d'autres de demander des informations.

M. Samy Gaiji, directeur, équipe recherche et vulgarisation (AGDR). Le symposium de février 2016 a permis à la FAO de faire l'état des lieux concernant les biotechnologies à l'échelle régionale. Nous avons par ailleurs dissocié les OGM et les biotechnologies. De plus, quatre réunions régionales sont prévues, deux en 2017 en Afrique et Asie Pacifique, puis deux en 2018 au Maghreb et en Amérique latine, qui auront pour but de débattre ouvertement sur l'application des biotechnologies et de la biosécurité, en présentant les législations nationales, pour que les pays partagent leurs expériences, et ainsi proposer une feuille de route régionale. Les pays d'Amérique latine sont partis les premiers et pourront présenter leurs succès et leurs échecs.

M. John Ruane. J'ai travaillé sur le symposium de février 2016 et je veux rappeler que la FAO est une organisation neutre. Nous réunissons différents avis dans un espace neutre, car l'ensemble des propositions doivent être envisagées. Nous souhaitons poursuivre ce dialogue dans les deux prochaines années, en 2017 et 2018. Le rôle des biotechnologies, OGM ou pas, pour les petits exploitants est important, en 2013 nous avons publié un livre qui s'intéresse à ces questions d'utilisation des technologies par les petits agriculteurs en présentant certains exemples.

M. Samy Gaiji. N'oublions pas que la FAO représente l'ensemble des pays. Par exemple l'Argentine promeut le soja OGM, ou encore le Burkina Faso cultive, malgré l'échec économique et écologique, un coton OGM, mais nous devons avoir une position neutre, en observant des cas, sans prendre position.

M. Hans Dreyer. La position de la FAO est très claire, nous n'excluons aucune technologies et utilisons d'autres technologies.

M. Samy Gaiji. L'éventail des biotechnologies disponibles est varié, du plus simple au plus complexe, notre intérêt est de réussir à lutter contre la faim dans le monde.

M. Hans Dreyer. Ici le dernier mot revient toujours aux pays, la FAO, qui souhaite des solutions durables, n'est qu'un miroir des avis des pays.

Mme Renata Clarke. Pour préciser la discussion, je pense que nous avons tous le même discours, les pays doivent connaître toutes les possibilités avant de prendre des décisions. La FAO ne soutient pas une technique ou une autre, nous mettons en place des forums pour fournir des analyses et discuter sur certains sujets, qui permettent par la suite une prise de décision éclairée. Il en est ainsi de la présence à faible niveau des substances génétiquement modifiées. Personnellement, je souhaite que des analyses sur l'action du commerce soit faite, devons-nous une tolérance zéro ou une libre commercialisation des OGM évalués par certains pays ? Si nous démontrons que des perturbations concernant le commerce existent, avec des perdants et des gagnants, nous devons aider les pays à trouver une solution. Mais aucun pays ne nous apporte les ressources nécessaires pour que nous puissions faire des analyses.

Nous avons réuni une équipe spéciale (*task force*) sur les OGM mise en place par la FAO et l'OMS à la demande du Codex Alimentarius pour examiner les directives concernant l'évaluation avant mise sur le marché. Suite à ses conclusions, nous nous estimions satisfaits des processus d'évaluation de la sûreté des OGM. L'équipe spéciale a estimé qu'elle avait réalisé la tâche pour laquelle elle avait été constituée et a alors suspendu ses travaux, car aucune autre demande ne lui fut adressée. Évidemment, tout n'est pas résolu. Les membres du Codex doivent trouver un accord sur d'éventuelles nouvelles activités dans ce domaine, mais pour l'instant ce n'est pas le moment. Les décisions de la FAO sont en lien avec le renforcement des capacités pour relever le niveau de débat.

M. Samy Gaiji. Nous avons des actions sur le terrain qui permettent de donner des conseils aux pays, près de la moitié des effectifs de la FAO s'y trouvent, sachant que les programmes sont financés par les États. Le rôle de la FAO est de donner conseils et avis, mais aussi proposer des programmes d'appui. Ainsi, un programme européen permet d'aider huit pays sur la recherche et l'innovation. Donc nous avons besoin des deux, d'un débat mais aussi de commencer des programmes.

M. Hans Dreyer. Les pays viennent nous voir pour développer des projets, par exemple pour établir un secteur semences, pour déterminer leur qualité. Dans le domaine de la production des végétaux, une intensification durable de la production des végétaux est souhaitable avec la biotechnologie et l'agroécologie. Avec ces questions il est important d'avoir un leader. De plus, nous devons avoir une approche intégrale durable, avec moins d'intrant, sachant que les biotechnologies sont parties intégrantes de l'agroécologie. Il en est de même pour la biodiversité, reste à déterminer l'échelle.

L'exemple du coton OGM est intéressant, la consommation d'intrants a baissé, mais nous devons prendre en considération les effets collatéraux, semences OGM ou non, les effets ravageurs restant les mêmes. Les ravageurs vont vers les champs non OGM, où l'on doit traiter davantage... Aux États-Unis, le prix de marché du blé issu de semences OGM serait plus bas que le blé traditionnel, et les producteurs ont moins de revenu. Donc la situation est complexe au sein de la

FAO, mais aussi avec les acteurs en question. Une harmonisation des législations sur les OGM permettrait de créer de l'innovation, mais cela reste un vœu pieu...

M. Samy Gaiji. Avant le symposium, les positions étaient très polarisées, pendant les débats et surtout après, nous avons ensuite réussi à élever le débat. La FAO peut paraître trop diplomatique dans ses actions, mais nous sommes la seule organisation où l'ensemble des acteurs peuvent échanger. Cependant, des situations sont à éviter, comme ce fut le cas avec un pays d'Afrique de l'Est avec une législation très restrictive ; le débat fut alors porté au niveau régional. Nous voyons chaque pays comme un cas à part.

M. Hans Dreyer. La définition de ce qui est OGM ou pas ne relève pas de la discussion scientifique, c'est une discussion de politique commerciale. La convention internationale de protection des végétaux (CIPV) est appliquée par certains pays (Japon...) de façon très restrictive, ce qui n'est pas toujours justifié. Il faut harmoniser les règles, pour savoir ce que l'on qualifie d'OGM.

M. Samy Gaiji. Le débat ne doit pas être politique et économique, mais basé sur des faits scientifiques et fait par des scientifiques.

Mme Renata Clarke. Quand une chose nouvelle apparaît, les scientifiques disent souvent une chose et son contraire, mais nous ne devons pas rester dans l'ambivalence. Les éléments factuels ne sont pas toujours scientifiques. C'est une question basée sur les tendances de la production, donc nous nous intéressons aux flux de production, puis aux impacts sur le marché, les pays participants, et les différences sur le marché de l'alimentaire et le commerce en général. Quelles sont les conséquences sur le commerce international des différences de règles ? Nous déterminons les problèmes qui pourraient se concrétiser. Depuis 2015, j'ai travaillé sur l'étude de l'impact, mais les deux aspects de la question sont très liés, et les protagonistes restent vagues et flous, personne n'a voulu appuyer cette étude. Il s'agit d'une responsabilité commune pour trouver une solution.

M. Hans Dreyer. Tant qu'il existe des différences fondamentales sur les législations, il est délicat pour la FAO d'agir.

M. Samy Gaiji. Nous avons plusieurs traités, comme le Codex, le traité sur les ressources phytosanitaire, les résidus de pesticides, ou encore le Comité mondial de sécurité alimentaire, qui établit des recommandations, les États membres négocient et chaque État par la suite se les approprie et les applique. Nous devons nous assurer que des changements vont être faits. Donc la dialectique politique et scientifique peut laisser apparaître des incohérences. Ce fut notamment le cas lors de la COP sur le climat au Danemark, où le premier ministre demandait si le changement climatique était vérifié scientifiquement, les scientifiques ont alors répondu que non, mais qu'à 75 % cela allait arriver.

L'Argentine est considérée par la FAO comme un centre de référence sur les biotechnologies, ce pays aide la FAO et apporte ses capacités techniques. En

Argentine, la CONABIA (commission nationale de biotechnologie agropastorale) est ainsi centre de référence, qui a mis en place un mémorandum d'accord sur la biosécurité.

M. John Ruane. Le manuel de la FAO sur la biosécurité demande un renforcement des capacités des pays.

M. Hans Dreyer. Nous pouvons juger de la complémentarité de l'agroécologie et des biotechnologies par exemple sur l'impact sur les semences. C'est ce que montre une étude en cours sur quatre ou cinq ans de l'Union pour la protection des obtentions végétales (UPOV), cherchant à déterminer l'impact de l'utilisation des variétés améliorées et les effets de la protection.

*

Organisation des Nations unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO) : M. Berhe Tekola, directeur de la division production et santé animale (AG) ; M. Paul Boettcher, officier, production animale, division production et santé animale (AG) ; M. Ahmed El Idrissi ; M. Henning Steinfeld, chef, information élevage, section politique et analyse sectorielle, division production et santé animale (AG) ; et M. Juan Lubroth, chef, équipe santé animale, division production et santé animale (AG).

M. Berhe Tekola, directeur de la division production et santé animale (AG). Je vous ferais part de la perspective de la FAO et mes collègues évoqueront les aspects plus techniques. La FAO encourage les nouvelles technologies, et nous souhaitons voir les perspectives possibles pour utiliser au mieux ces nouveaux outils. Des risques pluridimensionnels existent, par conséquent nous voulons agir en mettant en place une plateforme pluripartenaires permettant de mettre en commun des réflexions. Dans ma division, il existe un partenariat pluripartite pour le développement de l'élevage durable. Nous sollicitons plusieurs acteurs, les instituts de recherches, les instituts publics, les chercheurs, donateurs, mais aussi des organisations internationales comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ces nouvelles technologies permettent d'atteindre des objectifs ultimes et de potentiellement résoudre les problèmes de sécurité alimentaire, de réduction de la pauvreté et de malnutrition, des problématiques au cœur des actions de la FAO. Nous nous intéressons particulièrement aux petits agriculteurs. Cependant, ce sont les pays qui prennent les décisions et nous n'organisons pas directement les actions car nous sommes neutres. Concernant par exemple la résistance aux antimicrobiens, la FAO, en tant que membre d'une initiative tripartite, voulait apporter une solution en collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), désormais nous sommes aptes à travailler avec les pays. Nous devons acquérir des connaissances pour développer par la suite des capacités et travailler sur des plans d'actions nationaux. La FAO est en faveur de l'utilisation des nouvelles technologies disponibles au bénéfice des communautés les plus pauvres.

M. Paul Boettcher, officier, production animale, division production et santé animale (AG). Notre rôle est de donner des avis de façon neutre aux pays en nous fondant sur la science disponible, ensuite ce sont les pays qui adoptent les positions. La FAO a permis de mener tout type de recherche pour l'ensemble des pays. Nous devons prendre en compte l'impact de ces nouvelles technologies. La modification ciblée du génome est quelque chose de très important dans les recherches et nous avons une commission pour les ressources génétiques pour l'alimentation et l'agriculture où les États membres peuvent discuter des impacts de ces technologies. Cette commission se réunit tous les deux ans. La modification ciblée du génome (*gene editing*) a été identifiée comme une technologie parmi d'autres nécessitant d'un examen plus approfondi de ses impacts. En janvier 2017, aura lieu la prochaine réunion, et cette question fera l'objet de réflexion. Des études approfondies seront demandées aux unités techniques de la FAO. Personnellement, je pense que nous avons une technologie révolutionnaire. Pour les animaux, elle ne pourra être utilisée que dans des situations particulières, ainsi la présence de cornes pour les vaches. La plupart des caractères (lait, viande...) des animaux sont affectés par des milliers de gènes, nécessitant l'utilisation d'autres technologies. Nous allons continuer à suivre la recherche de près pour donner les avis le plus justes aux différents pays. Personnellement, je dissuaderai les pays d'arrêter tout type de recherche sur tel ou tel outil au motif que ce serait inquiétant pour les populations, car d'autres pays le feront à leur place, biaisant les résultats.

M. Ahmed El Idrissi. Je m'intéresse à la santé animale, à un des domaines les plus importants pour les biotechnologies, la biorésistance. Mais je parlerai d'un autre domaine, le développement des vaccins, dans lequel la FAO contribue dans un réseau mondial de centres de recherche. Nous devons faire la prévention de certaines maladies infectieuses en développant des vaccins. Le séquençage ADN permet de sélectionner les candidats vaccins les plus efficaces possibles et de produire des vaccins résistants à la chaleur. Donc les bénéfices que peuvent apporter les nouvelles technologies sont à transmettre à notre réseau international, qui rassemble une expertise internationale, par exemple sur la grippe aviaire. Ce réseau permet d'établir une base de données pour le séquençage de l'ADN. Le secteur de la santé animale s'intéresse aux questions liées aux vaccins. Deux facteurs sont prendre en compte : le bénéfice pour les communautés les plus pauvres et l'absence d'impact sur l'environnement.

M. Berhe Tekola. La FAO travaille dans tous les secteurs : agriculture, environnement, forêt... L'OMS et l'OIE travaillent sur des secteurs particuliers, mais nous avons des partenariats pluripartites : forêt, pêche, élevage, plantes... Dans chacun de ces secteurs on travaille sur des dizaines d'espèces.

Nous mettons l'accent sur les plus pauvres, donc 60 % de nos actions sont axées sur les populations les plus pauvres et 40 % pour les autres. Il s'agit de trouver une solution gagnant-gagnant en utilisant les ressources des pays développés pour investir dans les autres pays. La France est un des plus gros donateurs. La FAO est une passerelle entre les pays développés et en

développement. Nous devons trouver des bénéfices pour les pays développés. Par exemple, nous cherchons à protéger les pays développés pour qu'ils ne soient pas touchés par les maladies infectieuses. Nous avons mis en ligne un rapport datant de 2010 sur les biotechnologies pour le développement agricole ⁽¹⁾.

M. Paul Boettcher. Généralement, les activités dont nous parlons sont dans le secteur privé et dans ce cas ce sont les règles du pays qui s'appliquent. Nous n'avons pas d'apport contraignant de la FAO. Si des éléments scientifiques montraient qu'aucun effet négatif n'existe sur l'être humain et l'environnement, alors nous pourrions avoir un avis, mais pour l'instant ce n'est pas le cas. Le niveau de certitude est variable et dépend des chercheurs et scientifiques.

M. Berhe Tekola. Notre intérêt est de voir le pour et le contre, car nous ne dictons pas notre vision. Nous ne mettons pas en place des disciplines contraignantes, comme le montre le Codex alimentarius mis en place par la FAO et l'OMS.

M. Paul Boettcher. Le programme européen Horizon 2020 porte sur les ressources génétiques, notre rôle est de diffuser les résultats de la recherche en Europe. Il est plus simple de faire des expérimentations sur les plantes que sur les animaux. La souffrance animale existe, alors que la souffrance végétale non. Nous devons prendre en considération les coûts, un cochon coûte plus cher qu'une plante.

G. GENÈVE (30 NOVEMBRE ET 1^{ER} DÉCEMBRE 2016)

Organisation mondiale de la santé (OMS) : Dr Ed Kelley, directeur du département prestation de services et sécurité (SDS) ; Dr Marie-Charlotte Bouësseau, conseillère au département SDS, chargée de l'initiative sur la génomique et la santé mondiale ; Mme Marie-Paule Kieny, sous-directrice générale systèmes de santé et innovation ; et M. Michael Stouffs, consultant OMS, docteur en biologie.

Mme Marie-Charlotte Bouësseau, conseillère au département SDS, chargée de l'initiative sur la génomique et la santé mondiale. Actuellement à l'OMS, nous devons reconstituer un programme sur la « génomique humaine et la santé mondiale » ⁽²⁾, permettant de faire un état des lieux. C'est un travail qui a quel peu été abandonné ces dernières années. Nous avons des partenariats avec le Conseil de l'Europe et l'UNESCO, puis nous avons des centres collaborateurs dans six pays. Sur les questions de recherche que vous soulevez, nous souhaitons vous présenter le travail de l'OMS à la lumière de celui des autres organisations mondiales. En effet, ces organismes présentent des positions générales qui peuvent recommander ou non un moratoire. L'OMS travaille différemment, car nous nous intéressons au cas par cas. Par exemple, notre comité d'éthique travaille sur le

(1) <http://www.fao.org/docrep/014/i2300e/i2300e.pdf>.

(2) <http://www.who.int/genomics/en/>.

paludisme actuellement. Pour le cas d'Ébola, nous avons organisé des réunions ayant pour objectifs de recherche de poser des questions éthiques sur la recherche. Dans un premier temps, nous devons faire une distinction entre ce qui peut être fait sur des cellules germinales et des cellules somatiques. Si nous prenons le cas des recherches présentées dans la presse, avec la possibilité des enfants à trois géniteurs, nous devons prendre en considération ces aspects-là pour les individus et les parlementaires. Car ces questions-là ont des liens avec l'aspect juridique, cependant l'OMS n'a pas la force de frappe escomptée. Nous avons des demandes importantes pour certaines maladies comme la drépanocytose ou la bêta-thalassémie dans les pays émergents où la santé publique devient préoccupante. Pour notre département, nous devons prioriser la recherche sur les questions qui impacteront la santé publique et mondiale. Notre critère premier est celui de l'accès aux nouvelles connaissances scientifiques, en nous interrogeant sur les destinataires : cet accès sera-t-il pour des pays privilégiés ou pour un plus grand nombre de personnes et notamment les populations défavorisées ? La collecte d'information permettrait d'avoir une meilleure idée de l'importance de ces maladies congénitales. Nous devons pouvoir justifier l'apport des recherches en termes de santé publique.

M. Ed Kelley, directeur du département prestation de services et sécurité, (SDS). L'OMS n'a pas de position sur les potentialités et les risques des nouvelles biotechnologies dans le domaine de la santé humaine, elle fonctionne via les études des États membres. De plus, les acteurs de l'organisation sont tous un peu âgés. Cette technologie évolue très vite, ces questions n'ont pas été actualisées à l'OMS. Cependant, nous sommes dans la phase de relance de ce programme, sans être encore mandatés par les États membres. En effet, nous avons des partenaires comme le *Wellcome Trust* ou le NIH. Notre programme est « dormant », mais nous le réexaminons pour revoir le terrain, le but étant de faire l'état des lieux pour établir les engagements à prendre. Contrairement à votre démarche, nous auditionnons en réalisons un tour du monde virtuel de nos différents réseaux. Ainsi, nous ré-envisageons notre rôle d'assurer d'accès à l'information pour les réglementations sur la recherche.

Mme Marie-Charlotte Bouësseau. À la question de savoir si l'OMS travaille sur les réglementations et des normes, à la fois au niveau de la recherche et de la mise en œuvre, je réponds que nous évaluons au cas par cas plutôt qu'avec des documents généraux de principes, tels que ceux émis par l'UNESCO. Les mandats sur lesquels nous nous appuyons sont ceux des États membres, car la dernière résolution sur le sujet de la génomique humaine date d'il y a une dizaine d'années. Notre rôle est de répondre aux États membres et non d'être proactif.

Mme Marie-Paule Kieny. Nous pourrions être saisis des traitements futurs de la drépanocytose si un de nos États le demandais. Nous devons être saisis par les États membres pour discuter d'un certain thème et que le secrétariat puisse être sollicité. Par la suite, nous présentons un document introductif indiquant les enjeux de ce sujet. Par exemple, pour le mycétome, maladie tropicale présente au Sénégal, nous fûmes saisis. L'origine des demandeurs ne joue pas sur la mise en

place de l'étude de l'OMS. Nos interlocuteurs sont des pays riches, qui peuvent souhaiter avoir des compléments sur la résistance aux antibiotiques. En revanche, nous ne devons pas nous centrer sur une maladie. Cette implication doit se faire avec l'UNESCO, qui a un mandat pour le système de la recherche. Par ailleurs, nos États membres sont très attentifs de la position de l'UNESCO.

Mme Marie-Charlotte Bouësseau. L'UNESCO a par ailleurs déjà pris une position sur les aspects éthiques de la modification ciblée du génome. Cette opportunité permet de montrer la complémentarité des différentes organisations. Par ailleurs, l'initiative sur la génomique est dans notre département car nous avons consciences que ces recherches ont à voir avec les systèmes d'innovation et de santé des pays, mêmes les plus pauvres. Ainsi, nous devons parler à des pays qui peuvent être bénéficiaires de ces technologies.

M. Jérôme Pousin, attaché de coopération universitaire, scientifique et technologique, ambassade de France en Suisse. Les nouvelles technologies permettraient un contrôle beaucoup plus efficace pour les épidémiologies, sujets prédestinés de l'OMS plutôt que la recherche fondamentale.

M. Ed Kelley. Dans ce domaine, le rôle de l'OMS est de suivre la science et de proposer des recommandations qui peuvent être utiles pour nos États membres. Le domaine évolue rapidement avec beaucoup de différences entre les pays. Par conséquent, nous devons être le connecteur ou un *hub* de connexion pour les pays, avec un paquet formation.

Mme Marie-Paule Kieny. Pour les ministères de la santé, ces technologies ne cessent d'augmenter et par conséquent le traitement doit être facilité. Les pays présentent aussi des maladies rares, donc l'accès à ce type de traitement aura une grande importance. Ainsi, les discussions avec les pays à bas revenu est nécessaire. Par exemple, la guérison du cancer, notamment celui des enfants, nous a permis de constater l'avancée dans les pays pauvres. Nous sommes plus ou moins impliqués dans des domaines de recherche, ceux sur les vaccins ou le développement sont des sujets importants pour l'OMS. Nous pouvons avoir un rôle d'expertise des besoins en annonçant les profils des médicaments qui sont recherchés. Puis notre activité plus en retrait est celle du suivi des médicaments par des experts qui peuvent faire des recommandations.

M. Ed Kelley. Nous avons des centres de collaboration qui sont très impliqués dans l'évaluation des techniques et des domaines d'application, comme ce fut le cas au Brésil lors de l'épidémie de Zika. Nous avons eu dix-neuf centres de collaborateurs, mais puisque ce sont des activités dormantes, désormais nous en avons plus que cinq.

Mme Marie-Charlotte Bouësseau. Si la France pense qu'il faut faire un travail sur ces sujets, il faut qu'elle suscite un mandat des États membres de l'OMS. Nous sommes actuellement dans une phase de mise en œuvre et avons des groupes de travail en commun avec le Conseil de l'Europe et l'UNESCO.

Mme Marie-Paule Kieny. Nous avons une grande consultation pour un certains nombres de principes et nous allons voir les États membres avec un document préparatoire. Sur les produits médicaux d'origine humaine nous avons un assez bon consensus parmi les États membres. Par ailleurs, il faut débattre sur le sujet des OGM.

M. Ed Kelley. Nous avons la possibilité de refaire un état des lieux pour le lancement de ce programme sur la génomique humaine. Pour l'instant nous sommes au point mort, sans financement et sans niveau de priorité. Nous collaborons avec le *Wellcome Trust*, et d'autres réseaux sont intéressés d'avoir une personne ressource avec l'OMS.

*

Organisation mondiale de la santé (OMS) : Dr. Dirk Engels, directeur du département des maladies tropicales négligées.

M. Dirk Engels, directeur du département des maladies tropicales négligées. L'épidémie de Zika a enflammé la presse, notamment avec des arguments qui ne tiennent pas debout. Nous avons organisé une réunion spéciale avec le groupe qui nous conseille sur les biotechnologies en lien avec les maladies vectorielles, le *Vector Control Advisory Group* (VCAG), créé il y a trois ans. Un essai à grande échelle fut envisagé ; dès que cela s'est su, des manifestations virulentes à l'égard de ces essais se sont manifestées. Bien évidemment, la prudence est de mise, mais il ne faut pas arrêter tout pour un risque hypothétique.

Je suis indépendant et fais partie d'un groupe organique à part de l'OMS qui regroupe plusieurs départements, celui du VIH, de la tuberculose, du paludisme et des maladies négligées. Nous sommes sous l'autorité d'un directeur général adjoint. Je travaille majoritairement avec le département du paludisme, nous avons un département commun consultatif pour la lutte contre les vecteurs. Notre but est d'examiner les risques pour la santé publique en lien avec les technologies améliorées permettant de lutter contre les vecteurs. Les biotechnologies ou les bactéries sont des méthodes que nous examinons, nous évaluons les valeurs pour la santé publique, puis nous analysons les différences observées sur le terrain. Les méthodes classiques fonctionnent (par exemple les moustiquaires imprégnées), mais sont coûteuses à mettre en œuvre, nous voulons mettre en place de nouvelles idées qui peuvent avoir un impact sur les moustiques et sur les maladies. Nous avons eu des propositions : actuellement une dizaine, spontanées et non rémunérées, venant des universités et des entreprises, sont en cours de développement et proposant de nouveaux outils.

Il existe plusieurs moustiques et sous-espèces de moustiques. *Aedes* étend désormais son territoire aux zones urbaines. Les moustiques *aedes* et *anopheles* ont des habitats sensiblement différents et *culex* rejoint les deux. Ce sont les trois moustiques les plus courants. Les *aedes* ne volent pas très loin, 80 mètres, les *anopheles* volent un peu plus loin, mais avec le temps une recolonisation se fait.

Les manipulations génétiques ne constituent pas une solution miracle, elles marchent le mieux quand les populations de moustiques sont limitées. Les méthodes traditionnelles plus douces, le *knock down effect*, peuvent venir en complément d'autres techniques.

Nous sommes en cours d'évaluation de trois cas :

1. L'entreprise Oxitec produit les moustiques au Brésil, développés par l'université de Cambridge au Royaume-Uni. En termes de manipulation génétique, dans le sens strict et large, nous avons d'abord examiné les moustiques génétiquement modifiés d'Oxitec, stériles, et relâchés de manière régulière. On commence par un lâché en grande quantité, puis des lâchés moins importants ont été faits, par stratégie de maintenance (une ou deux fois par an). L'avantage de la méthodologie d'Oxitec est la réversibilité, les males d'autres régions recolonisent la zone. Personne ne cherche l'extinction de ces espèces, mais une diminution sensible. En effet, le but est de contrôler. Par conséquent, nous testons la capacité à couvrir les zones urbaines à plus ou moins grandes échelles.

2. Puis nous testons *wolbachia*, bactérie qui colonise les vecteurs, ayant deux effets, celui de rendre stérile en diminuant les populations et celui de bloquer la transmission de virus dans les vecteurs.

3. L'utilisation de CRISPR présente le même résultat, avec deux types d'action, soit de réduire voire éteindre la population de vecteur, soit d'insérer des gènes qui bloqueraient la transmission du virus. Une partie de la technique permettrait aux gènes de s'exprimer en tuant d'abord les moustiques modifiés avec les méthodes traditionnelles et ensuite d'en insérer de nouveaux. Mais cela pose un problème de réversibilité. En soit l'absence de réversibilité n'est pas un problème si on est sûr que cela fonctionne de façon satisfaisante. À titre personnel, je trouve que cela serait une bonne idée d'inclure une clause normative de réversibilité dans les modifications de moustiques.

L'OMS donne des conseils, explique comment concevoir les études, puis nous suivons ces études étapes par étapes. Le groupe VCAG fonctionne avec des experts invités par l'OMS, une dizaine de permanents de toutes les zones du monde. Ponctuellement, nous invitons des experts spécifiques sur les techniques spécifiques que nous traitons. Nous avons commencé de travailler avec l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) basée à Vienne. Elle nous offre des compétences notamment en agriculture avec les drosophiles (*screwworm*), qui pondent leurs œufs dans les moutons, notamment en Californie et Amérique latine, donc la technique de stérilisation a permis d'éradiquer cette larve. Cette technique est semblable à celle mise en place par Oxitec. De manière plus fiable, les mâles sont irradiés avec des rayons gamma les rendant stériles. Puis ils sont relâchés, d'abord massivement, puis de façon régulière pour le maintien. Nous faisons cela prudemment, étape par étape, en évaluant la sûreté et le risque, mais aussi la capacité à mettre en œuvre ce procédé. Nous évaluons les effets sur les moustiques et sur la maladie, ce qui est plus compliqué.

Les mêmes problèmes d'évaluation se posent pour les moustiquaires, en effet une moustiquaire imprégnée à deux types de protections qui ne peuvent mesurer l'impact sur la maladie.

Actuellement au Brésil, des camionnettes lâchent des boîtes de moustiques et nous réfléchissons au lâchage par des drones, mais cela risquerait de stresser les moustiques, donc nous nous questionnons sur l'aspect opérationnel.

CRISPR peut changer les stratégies de lutttes, mais la question des risques, notamment la réversibilité pose question. C'est une lourde responsabilité pour l'OMS. Oxitec a une méthodologie avec un antibiotique, la tétracycline, qui permet d'éviter l'expression du gène en cas de défaillance, cela serait une solution, mais je ne pense pas que dans ces nouvelles techniques ce soit la question. Il y a une différence d'échelle, dans la santé nous parlons d'individu, ici nous parlons à une échelle de population de moustiques, donc la problématique n'est pas la même, avec cette dimension écologique.

Nous allons faire dialoguer pays du nord et du sud. Puis nous aurons une réunion sur les enjeux éthiques qui aura lieu en juillet 2017 à Genève, probablement, avec des experts spécialisés sur les questions éthiques, qui sont complexes. Je pense que l'approche est plus collaborative qu'oppositionnelle entre les pays du nord et du sud.

Nous avons commencé ce programme en 2013, et les techniques qui ont le potentiel de changer cela sont encore trop récentes, donc il est compliqué d'avoir des conclusions. Nous n'avons pas évalué la Floride, car le test a été controversé. Nos retours d'expérience proviendront du Brésil. Puis nous aurons un rapport issu de la prochaine réunion du groupe VCAG, qui aura lieu en avril 2017. Ainsi, nous donnerons un accord pour une étape suivante à échelle plus large. L'évaluation de la mise en œuvre prend en compte le coût de ces essais. *Wolbachia* est testé au Vietnam, Australie et Brésil. Oxitec opère seulement au Brésil, en Floride des controverses ont émergées. Les équipes leaders, pour *wolbachia*, résident en Australie, Oxitec vient du Royaume-Uni, puis s'est installé au Brésil et a récemment été rachetée par une entreprise américaine. En somme, le partage se fait entre les États-Unis, l'Australie et le Royaume-Uni. En France, les centres de Strasbourg, de Montpellier et de Paris (Institut Pasteur) sont performants.

Les insecticides ont été dépassés, y compris le piréthroïde, présenté un temps comme miraculeux, maintenant nous faisons un plaidoyer pour les nouveaux insecticides, quand nous parlons de la résistance c'est un autre débat, donc que faire ? Retourner aux anciens insecticides plus nocifs pour l'homme ? Le nouveau programme de développement insiste sur l'urbanisation, l'habitat pour lutter contre les moustiques. Nous faisons des recommandations, mais sont-elles suivies ? Je pense que les responsables locaux ont une grande responsabilité.

Concernant l'évaluation des effets environnementaux, nous sommes en collaboration avec la FAO, nous accordons une attention particulière à l'invitation

d'experts, quand nous faisons des réunions sur un sujet, pour prendre l'ensemble des enjeux en compte. Pour les organisations environnementales, nous avons de tout, certaines sont raisonnables et d'autres « voient rouges ». Mais nous ressentons beaucoup de prudence, voire de réticence. Procéder par étapes constitue un garde-fou.

*

Dîner-débat : Pr Samia Hurst-Majno, directrice de l'Institut éthique histoire humanités de l'université de Genève (UNIGE), membre de la commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine ; Dr Sylvain Aubry, collaborateur scientifique, secteur ressources génétiques et technologies, Office fédéral de l'agriculture (OFAG) ; et Pr Nicolas Mermod, directeur de l'Institut de biotechnologies de l'université de Lausanne (UNIL).

M. Nicolas Mermod, directeur de l'Institut de biotechnologies de l'université de Lausanne (UNIL). Travailler avec CRISPR en recherche fondamentale permet de comprendre ce qui s'est passé avec la thérapie génique. Les cellules CHO sont des cellules utilisées pour produire la plupart des médicaments. Elles fabriquent des protéines semblables aux protéines humaines. Dans mon laboratoire comme dans d'autres, la modification ciblée du génome de ces cellules est utilisée pour améliorer la glycosylation. La recherche fondamentale permet de comprendre les éléments génétiques, tandis que la recherche appliquée, en collaboration avec une entreprise suisse, permet d'améliorer les cellules. Notre but est de retirer le génome viral de ces cellules. Le génome est mobile et plastique, permettant une recombinaison, il reste dans la cellule. Désormais, nous tentons de faire des médicaments soit plus sûrs, soit plus efficaces, avec la technique de modification ciblée du génome. Ainsi, nous collaborons avec une entreprise suisse Selexis, dont je suis un des co-fondateurs. Nos partenaires sont des universités, nous permettant d'exploiter certains brevets. CRISPR-Cas9 est une pratique plus facile, plus rapide et surtout moins cher, ce n'est qu'une évolution des techniques précédentes comme les doigts de zinc ou les TALEN. Nous pouvons fabriquer nous-mêmes les outils, et par conséquent n'avons plus besoin de demander à des entreprises leur autorisation. Par ailleurs, les scientifiques sont très optimistes compte tenu des perspectives importantes. Car toutes les maladies ne sont pas « redressables », donc un tri doit être fait par vous, les parlementaires. Je travaille sur les maladies musculaires, en particulier la maladie de Duchesne, qui est très grave et touche des enfants. Nous pouvons corriger le gène et diviser les cellules pour les réintroduire, mais nous sommes actuellement limités par la sénescence.

Mme Samia Hurst-Majno, directrice de l'Institut éthique histoire humanités de l'université de Genève (UNIGE), membre de la commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine. Concernant les risques, la seule question qui doit être posée est celle du degré de précision exigible. Certains disent qu'il sera intrinsèquement impossible de répondre à cette

question, mais il faudra y répondre. D'autres effets secondaires sont envisageables, mais nous devons avoir des précisions, et définir un seuil.

M. Nicolas Mermod. La problématique des biotechnologies n'est pas différente de celle de la recherche pharmacologique, nous savons que les patients peuvent mourir par les effets secondaires, il en est ainsi des anticancéreux, mais le ratio se situe entre 10 et 100 000 et est à prendre en considération.

Mme Samia Hurst-Majno. On accepte des effets secondaires pour des traitements de chimiothérapie qui condamne les patients en quinze ou vingt ans. La connaissance permet d'accepter.

M. Sylvain Aubry, collaborateur scientifique secteur ressources génétiques et technologies de l'Office fédéral de l'agriculture (OFAG). Les standards éthiques ne sont pas les mêmes pour les biotechnologies vertes ou rouges.

Mme Samia Hurst-Majno. En effet, trois catégories de biotechnologies existent, et ce sont les biotechnologies dites rouges qui ont faites échouer le référendum à cause des conclusions.

M. Nicolas Mermod. CRISPR-Cas9 est un outil, comme l'est un marteau. Ce marteau n'est ni bon ni mauvais, tout dépend de son utilisation.

Mme Samia Hurst-Majno. CRISPR-Cas9 est un outil qui permet de créer des outils. Certains outils sont neutres en laboratoire, mais peuvent être mal utilisés, par exemple en agriculture.

M. Nicolas Mermod. Nous pouvons le voir comme un outil indirect, mais doit-on interdire de vendre des marteaux ? Je ne pense pas. Mais faut-il le contrôler ? Oui. Pour moi, CRISPR-Cas9 est un outil final. La réglementation et contrôle doivent-ils se faire au niveau de l'intention ou du produit final ? Le plus grand expérimentateur est la nature. Faut-il interdire les OGM ou les animaux génétiquement modifiés ? Il faut savoir que toutes les mutations existent dans la nature et sont très difficilement repérables. Ainsi, je prônerais la réglementation du produit final, incluant la motivation et la réalisation, et non l'outil en tant que tel.

Mme Samia Hurst-Majno. Il me semble difficile de définir l'intention, je pense que le produit serait plus intéressant à régler.

M. Nicolas Mermod. Nous trouvons aussi des produits imprévus. Donc si, comme en Suisse, nous devons demander l'autorisation avant de faire le produit, il faut autoriser l'intention, comme l'intention de cloner.

Mme Samia Hurst-Majno. Il faut réfléchir à la réglementation à plusieurs niveaux, car la réglementation de la recherche n'est pas la même que celle de l'industrie.

M. Sylvain Aubry. En matière agricole, notre réglementation est basée sur le processus, bien que nous regardions le produit final. Un mixte des deux est en réalité fait. Si nous cachons la manière dont les produits ont été faits, ils seront moins bien acceptés. La mutagenèse chimique ou par radiation utilisée depuis les années 1970 a conduit à l'inscription au catalogue de la FAO de plus de 3 000 variétés végétales. Nous ne pourrions plus savoir comment la mutation a eu lieu, naturellement ou non. Il en sera de même avec CRISPR-Cas9.

Mme Samia Hurst-Majno. En Suisse, nous avons des personnes qui expriment leurs préoccupations sous trois angles : le risque, les enjeux de pouvoir face aux grandes industries qui présentent un véritable enjeu, puis le sentiment religieux qui veut laisser la nature dans son état. L'évaluation du risque doit se faire de manière collégiale, et nous connaissons trop de situations où le rapport scientifique concluait à l'absence de risques, puis la décision a été contraire.

M. Nicolas Mermoud. Nous ne pouvons pas taper sur les doigts des scientifiques. Désormais, nous découvrons de plus en plus de plagiat. CRISPR n'est pas exactement dans la nature, car il s'agit d'une mutation délétère, et celle-ci a moins de chance de se reproduire. Les semenciers peuvent créer des plantes transgéniques, le problème n'est pas la transgénèse mais la perte de diversité génétique. Ainsi, nous aurions une monoculture présentant des avantages et des inconvénients. Une plante qui ne peut survivre dans la nature pourrait survivre en laboratoire, comme le blé ou la banane.

M. Sylvain Aubry. L'argument sanitaire arrive au bout, et l'agroécologie prend de plus en plus d'importance. En Suisse, nous n'avons pas d'importation pour l'alimentation humaine, mais pour les animaux. Nous avons quatre espèces autorisées pour leur alimentation. Par ailleurs, le seuil des contaminations fortuites est fixé à 0,5 %. Nous sommes très sollicités par les parlementaires suisses pour donner notre avis. Les verts sont libéraux et non conservateurs. Ils sont contre les OGM.

Mme Samia Hurst-Majno. Nous avons trois commissions nationales d'éthiques. La commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine (CNE), qui est extra parlementaire, et qui vient de rendre un avis sur CRISPR. La commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain (CENH), qui donne son avis sur la « dignité des plantes », qui est un principe constitutionnel, une forme de droit à mener la vie naturelle mais fortement limitée. Les règlements suisses défendent les paysans et pas de consommateurs. Puis enfin la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique (CFSB), compétente pour les manipulations génétiques dans l'agriculture et les thérapies géniques.

M. Sylvain Aubry. L'article 120 de la constitution a permis de mettre en place un moratoire sur les cultures OGM de quatre ans en Suisse, qui se termine fin 2017, et le conseil fédéral pourrait voter pour sa prolongation en le présentant comme moratoire illimité (interdiction).

Mme Samia Hurst-Majno. De plus, nous avons des différences entre les différentes régions suisses, notamment entre la Suisse romande et la Suisse germanique. En novembre, un référendum fut fait sur la sortie anticipée du nucléaire, les romands ont dit non à 54 % et les germaniques ont eu la réponse inverse. En ce qui concerne les biotechnologies il en est de même.

*

Débat : Pr Patrick Francioli, vice-président de *Swissethics*, professeur, président de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud ; Dr Fabien Palazzoli, expert de la problématique des brevets couvrant la technologie CRISPR/CAS9, société *IPStudies* ; Dr Bernard Baertschi, maître d'enseignement et de recherche, Institut éthique histoire humanités de l'université de Genève (UNIGE) ; et Pr Nicole Déglon, professeur associée à la faculté de biologie et médecine de l'université de Lausanne, directrice du laboratoire de neurothérapies cellulaires et moléculaires du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV).

M. Patrick Francioli, vice-président de *Swissethics*, président de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud. Je suis clinicien et infectiologue, j'ai fait des recherches cliniques sur les infections vectorielles et ai travaillé avec la commission d'éthique. Nous n'avons pas encore en projet de s'intéresser à ces sujets-là. Pour un travail fait sur l'être humain, nous serons aptes à l'évaluer, cependant la composition du comité ne permet pas d'évaluer de manière scientifiquement fondée et valable avec les sujets de recherches. Ainsi nous pourrions faire appel à des experts externes. Nous serions très dépourvus pour évaluer le sujet si celui-ci se présentait.

Mme Nicole Déglon, professeur associée à la faculté de biologie et médecine de l'université de Lausanne, directrice du laboratoire de neurothérapies cellulaires et moléculaires du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV). Il faut replacer le débat dans le contexte, celui de populariser une technique auparavant inclus dans un cercle très fermé, le domaine scientifique. Une des premières applications dans les laboratoires est les outils mis à leur disposition. L'exemple des souris transgénique est un bon exemple, avant les techniques étaient laborieuses et longues (deux ans), tout comme les technologies, aujourd'hui nous changeons de paradigmes avec des techniques plus rapides (trois mois). Cela a permis d'accélérer des technologies qui existaient déjà. On peut acheter facilement des kits. D'autres problématiques peuvent être formulées par CRISPR, mais 95 % des questions étaient déjà posées auparavant, avec les méthodes précédentes de modification ciblée du génome (*genome editing*).

M. Bernard Baertschi, maître d'enseignement et de recherche, Institut éthique histoire humanités de l'université de Genève (UNIGE). Trois problématiques différentes se présentent à nous, la recherche sur l'être humain, la recherche sur les animaux et l'environnement. Pour l'être humain, c'est très réglementé, en Suisse la recherche sur l'embryon est interdite. La commission

fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain a publié en mars 2016 un communiqué intitulé « Nouvelles techniques de sélection végétale : réflexions éthiques », demandant s'il s'agit du génie génétique ⁽¹⁾. En Suisse, notre constitution, l'article 120, mentionne qu'il faut respecter l'« intégrité des organismes vivants ». La version allemande de la constitution évoque la « dignité de la créature » (*der Würde der Kreatur*). Cela met en avant la question du risque, notamment d'eugénisme. Pour l'être humain, les questions se posent depuis 1996, lorsqu'une personne avait dit : « Je ne veux pas de gènes dans mon assiette ! »... Le parlement a adopté la loi du 21 mars 2013 sur le génie génétique, dite « Gen-Lex ». La grande crainte est de reproduire le débat sur les OGM, avec le risque qu'il se termine de la même manière.

Mme Nicole Déglon. Les questions ne se posent pas de la même manière pour les cellules germinales et les cellules somatiques. En Suisse la recherche sur les cellules germinales est interdite. La question se pose pour les maladies mitochondriales.

M. Bernard Baertschi. Les interventions sur les mitochondries ne touchent pas à l'ADN du noyau. Avec CRISPR, si les risques diminuent, cela pourrait être intéressant et efficace. La maladie de Huntington est un candidat pour une intervention au niveau germinale. Le pape Jean-Paul II avait dit que le traitement germinale était envisageable si cela permettait d'éviter de détruire un embryon. Dans l'état actuel de nos connaissances, il est plus facile de faire le tri des embryons plutôt que de les soigner. Ce sont des sujets dans lesquels des crispations persistent. Les questions sont difficiles. Mais en soi, je n'ai pas de problème avec la thérapie génique germinale à condition que la question des risques soit traitée. En l'état, ce n'est pas le cas et ça le restera longtemps. En Suisse, nous n'avons pas la possibilité de faire des recherches sur l'embryon. À l'Inserm nous avons un petit groupe sur la recherche de l'embryon.

Mme Nicole Déglon. Je suis d'accord avec ces définitions, nous avons un grand souci de risque concernant CRISPR, qui n'existe que depuis 2012, donc nous n'avons pas encore le recul nécessaire. Cependant, je fais de la thérapie génique depuis 20 ans, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a enfin autorisé les deux premiers produits de thérapie génique. Je pense que nous sommes encore très loin pour avoir le recul nécessaire pour mettre en place la recherche germinale sur CRISPR. La recherche sur les cellules IPS évite de faire de la recherche sur les embryons. Sur le génome, le profil est identique, sur ce qui est ADN nous avons des approximations.

M. Bernard Baertschi. Concernant les ovules imprégnés, dans le droit suisse, il était interdit de créer des embryons, obligeant à recommencer les manipulations. Le stade clinique oblige de passer par la recherche sur l'embryon, indiquant qu'il ne s'agit pas d'embryon. La question qui se posait était : faut-il se

⁽¹⁾ <http://www.ekah.admin.ch/fr/la-commission/actualites/news-details/nouvelles-techniques-de-selection-vegetale-reflexions-ethiques/>.

focaliser sur le risque ou mettre en perspectives les risques et les bénéfices, évaluant ainsi le « risque acceptable », qui dépend en réalité des bénéfices ? En Suisse, l'approche par le risque est dominante, il faut éviter de prendre des risques trop importants, en ne prenant pas en compte les bénéfices.

M. Patrick Francioli. Ce sont des risques individuels ou collectifs ?

M. Bernard Baertschi. Généralement ce sont des risques pour l'environnement, notamment la dissémination en plein champ avec la peur des OGM. Ce qui est différent dans le domaine médical.

Mme Nicole Déglon. En effet, le risque majeur en ce qui concerne CRISPR, est de savoir combien d'autres gènes pourraient être altérés par cette technique, on parle d'effets hors cible (*off target*). Pratiquement tout le monde dit maintenant qu'il y a moins d'effets hors cible que le taux de mutations naturelles. Les premières publications ont utilisé 1 000 fois la dose, propageant des effets secondaires, désormais nous en utilisons 1 000 fois moins, ce qui a diminué les effets secondaires. Les 10 000 coupures par jour par cellule sont effectuées, ont lieu là où des promoteurs et des gènes sont présents, cette machinerie est connue pour des raisons précises. Le deuxième problème est que nous cherchons une aiguille dans une botte de foin, aujourd'hui nous savons retrouver un édifice de 20 étages dans la ville, mais retrouver une pièce de 2 m², c'est encore difficile. Les outils de séquençage, la méthodologie, ne sont pas suffisamment précis. Est-on capable de trouver ce que nous cherchons ? Puis où mettons-nous la limite de l'acceptable ? Une simple exposition au soleil entraîne une modification du patrimoine génétique... C'est pour cela que les chercheurs doivent continuer de travailler, il manque des bases scientifiques, démontrant un problème d'outil. Cependant, les essais cliniques sont déjà en route, certains dès 2017. Nous ne sommes pas encore sur des pathologies trop présentes, ce sont les cancers en phase terminale, la leucémie. La technique TALEN s'intéresse au VIH ou l'hémophilie, mais la maladie de Huntington c'est autre chose... Les cibles thérapeutiques ont besoin d'évaluations de risques très différentes.

M. Fabien Palazzoli, expert de la problématique des brevets couvrant la technologie CRISPR-Cas9, société IPStudies. J'ai l'impression que certaines personnes qui utilisent CRISPR sont en train de revenir au TALEN, car ce fut un buzz, mais j'ai l'impression que les chercheurs reviennent aux anciennes méthodes et aux outils qu'ils maîtrisent davantage.

Mme Nicole Déglon. M. Luigi Naldini, le grand spécialiste de la thérapie génique, spécialiste historique des doigts de zinc, a fait pour son application un comparatif, et après dix ans d'amélioration des doigts de zinc, il a pu constater que CRISPR n'était pas si extraordinaire, ce sont juste les délais qui changent.

M. Fabien Palazzoli. Les TALEN sont arrivés et ont supplanté les méganucléases. La société Collectis a pris une partie des brevets et une autre entreprise américaine a pris l'autre partie. M. Daniel Voytas a été débauché pour

travailler dans la filiale plantes de Collectis. Cependant, Collectis n'a pas vu arriver CRISPR, véritable buzz. En effet, la course pour la publication est extraordinaire, de même pour le dépôt des brevets, pour les essais cliniques, pour les financements, pour l'entrée en bourses, pour le prix Nobel ; c'est un esprit de compétition. Concernant les brevets, le nombre de brevet est phénoménal. Cependant, un flou persiste, les grands chercheurs notamment américain, vont dire qu'ils sont libres, mais qu'est-ce que cela veut dire ? Le lire ou l'exploiter ? La notion de liberté est floue, l'organisation à but non lucratif Addgene dit que c'est libre et que vous pouvez utiliser les plasmides.

Mme Nicole Déglon. La notion de liberté est relativement claire, cela veut dire que nous sommes libres de publier. Les éditeurs nous obligent à rendre en libre accès le matériel généré pour ces publications. Addgene ne fait pas de profit et est limité à la recherche, c'est un service rendu à nous. C'est très différent de la commercialisation.

M. Fabien Palazzoli. Les chercheurs se plaignaient que les méganucléases étaient soumises à des brevets de Sangamo. D'un point de vue du brevet, CRISPR est libre, mais c'est plus complexe.

Mme Nicole Déglon. Avec ce qui est présent sur internet, et la capacité de synthétiser ce qu'on veut plutôt que d'aller le chercher à l'autre bout de la planète, il faut accepter que *de facto* se soit libre.

M. Fabien Palazzoli. Je sais que des chercheurs en France avaient vu que c'était libre, donc ils ont mis en place une plateforme pour vendre des animaux transgéniques.

Mme Nicole Déglon. Dans les universités qui utilisent les plateformes pour la recherche, c'est un modèle de fonctionnement très simple, elles ne sont pas commerciales, ne font pas de profit, sinon elles tomberaient sous le coup du brevet.

M. Fabien Palazzoli. On vous a parlé des brevets américains concernant l'interférence entre Mme Doudna, Mme Charpentier et le *Broad Institute*. Ce fut au moment du changement de la loi américaine sur la propriété intellectuelle. Pour Emmanuelle Charpentier, les droits lui appartiennent en propre, alors que pour Jennifer Doudna les droits ne lui appartiennent pas, ils appartiennent à l'université de Berkeley, ce sont les mêmes brevets. Les droits sont arrivés en premier au *Broad Institute*, et ensuite à l'université de Berkeley. Mme Charpentier a créé ERS Genomics, basé en Irlande, puis a créé CRISPR Therapeutics, après qu'elle eut claqué la porte d'Editas, avec M. Feng Zhang. Beaucoup de problèmes se posent avec CRISPR. Les brevets sont déposés plus rapidement par le *Broad Institute*, avec une stratégie très claire, très réfléchie et plus efficace. C'est une machine de guerre avec des financements colossaux.

Pour les brevets végétaux, plusieurs acteurs existent comme Sangamo, Sigma ou encore Dow AgroSciences. Les brevets chinois sont en pleine explosion,

ils déposent en générale en Chine. Plus d'un tiers des brevets sont chinois, ils sont ensuite traduits en anglais de façon automatique. Les Chinois ont une approche moins globale que les Américains ou les Européens. Ils détaillent leur brevet. Alors que les Américains et les Européens balayent plus large. CRISPR comprend deux éléments, la protéine Cas9 et le guide ARN. Donc, pour le dépôt, sont évoqués soit Cas9, mutée ou non, soit le guide ARN, soit des applications thérapeutiques spécifiques (Editas, CRISPR Therapeutics), soit l'ensemble du système, soit enfin l'utilisation pour des applications transgéniques végétales ou animales. Ainsi, quoiqu'il advienne, vous devez faire une demande à Editas. Le fait de savoir si vous êtes couverts par des brevets ou non est relativement compliqué. Les grands acteurs comme Sangamo ou Dow AgroSciences ont des approches plus globales pour faire des plantes transgéniques (CRISPR, TALEN, doigts de zinc) ; d'autres acteurs plus petits vont se focaliser sur CRISPR. Tout se fait au États-Unis, car CRISPR est avant tout un business, ils plus de moyens, plus de personnels, puis ils s'étendent en Europe. Cellectis s'est implantée aux États-Unis.

Quand vous déposez un brevet, vous le faites de manière générale, pour protéger le monde entier. Les examinateurs pointent souvent le fait que trop de choses sont demandées, or le brevet final se trouve être plus restreint. Il faut avoir une invention qui couvre ce qui est découvert et un petit plus. Un gros tiers des brevets sont déposés sur les cellules humaines, un autre tiers sur les cellules de plantes. Beaucoup de brevets sont déposés pour les cellules des mammifères. Par exemple, nous avons les cellules T modifiées par CRISPR ou autre technique, Editas s'y intéresse vivement pour des thérapies. Les cellules CHO expriment un anticorps thérapeutique, permettant une production de biomédicaments. Dans une stratégie pour rédiger un brevet, il faut être suffisamment flou et large, puis gêner les concurrents qui auraient besoin des licences. En Europe, un certain retard persiste, tout comme au Japon.

Mme Nicole Déglon. Puis je pense qu'une véritable différence culturelle persiste. En Europe, nous sommes orientés vers la recherche académique, alors que les États-Unis sont plus axés sur le business. Le schéma américain ou chinois serait brevet-business-publication, alors qu'en Europe, ce serait publications-brevet, mais il est souvent trop tard. Il faut d'abord déposer le brevet, puis publier.

M. Patrick Francioli. C'est une question de mentalité. L'école polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL) a pris une orientation plus axée sur les jeunes pousses (*start-up*), c'est quelque chose de critiqué, même par des parlementaires.

M. Fabien Palazzoli. L'EPFL a réussi à créer un logo, qui est une image de marque sur certains de ses projets.

Mme Nicole Déglon. C'est compliqué de faire l'interface entre les mondes académique et industriel, la question est savoir comment la faire, car des conflits d'intérêts peuvent être soulevés. Un chercheur ne peut diriger une

entreprise, il doit se limiter au conseil scientifique. Il faut que cela soit clair, la question de fond est de s'interroger sur la manière de le faire. Des règles éthiques et déontologiques doivent être mises au clair. Avec la maladie d'Huntington, je suis en phase de préclinique terminale, et j'attends qu'on me mette cinq millions de francs suisse sur la table, donc nous avons besoin de financements, si les institutions publiques ne s'en chargent pas, alors il faut le faire avec des structures privées. Nous ne bénéficions pas de l'Agence nationale de recherche (ANR), donc nous devons réfléchir à ce transfert entre l'académique et l'industriel. La clinique et le thérapeutique sont liés, donc nous devons mettre en place des moyens qui permettent de réaliser les projets, et, en Europe, en plus d'un manque de reconnaissance, nous ne sommes pas très en avance, alors qu'aux États-Unis, c'est plus simple.

M. Bernard Baertschi. Au niveau du public, les laboratoires pharmaceutiques et les entreprises de biotechnologies ont mauvaise presse. La politique de Monsanto au niveau des biotechnologies est discutable. La polémique autour des suicides des agriculteurs indiens a dû être démentie par l'OMS, les opposants ont une rhétorique qui laisse à désirer. Le problème des industries pharmaceutiques est lié au prix des médicaments actuels, ce sont des entreprises de pur profit, au détriment des êtres humains.

Mme Nicole Déglon. Ces entreprises pharmaceutiques ont accès à ces recherches académiques, donc sont indirectement financées par les impôts, qui abondent leurs bénéfices.

M. Bernard Baertschi. Lors de la votation en Suisse, nous sommes rendus compte que le génie médical ne posait pas de problème, mais que les OGM végétales oui. Nous avons donc coupé en deux, entraînant par la suite une votation sur les OGM.

Mme Nicole Déglon. Quand il s'agit de donner une conférence sur la thérapie géniques, les OGM ne posent pas de problème, notamment lorsque je rappelle que la personne traitée était un OGM humain. En revanche, quand nous parlons de tomate ou de soja, ce n'est pas envisageable. Donc nous avons un réel décalage entre l'application sur l'être humain et sur l'agriculture.

M. Bernard Baertschi. Cependant, le soja est transgénique, donc nous avons renoncé, mais nous constatons une « acceptation » pour le médical. La classification des variétés végétales est difficile à faire, cela dépend du procédé et du produit. C'est avant tout un combat idéologique. Désormais, nous pouvons éliminer les transgènes à la fin de la manipulation.

M. Fabien Palazzoli. J'ai classé les brevets par types d'application, et je me demande si CRISPR ne fait que de la modification ciblée du génome, ou s'il peut faire d'autres choses. Actuellement tout le monde est focalisé sur sa capacité à couper, de manière précise à un endroit, mais nous avons des applications où nous agissons seulement sur l'ADN.

Mme Nicole Déglon. En effet, la stratégie pour la firme Sangamo, dans le cas de la maladie d'Huntington, n'est pas couper l'ADN, mais d'utiliser les doigts de zinc pour cibler la région du promoteur de l'Huntington, en mettant un élément qui bloque l'expression.

M. Fabien Palazzoli. CRISPR permet de couper et de cibler. Après, il suffit d'ajouter un domaine fonctionnel qui puisse agir. Chaque société a une multitude de systèmes pour modifier les plantes, ces sociétés essayent tout pour trouver la plus précise et la moins chère.

Mme Nicole Déglon. Il en est de même pour augmenter l'activation d'une protéine. Avec la technique CRISPR de demain, nous pourrions réparer précisément. La thérapie génique est de pouvoir réparer le génome. Nous avons mis vingt ans pour arriver à réparer ce génome. Désormais, les recherches sont des autoroutes, tout va s'accélérer, nous sommes passés de vingt ans à cinq puis deux ans, avec ces nouvelles techniques nous irons encore plus vite. Nous aurons des résultats avant cinq ans, j'en suis sûre. Nous avons beaucoup appris des expériences passées. Avec la maladie de Huntington, il s'agit de thérapie somatique et non germinale.

M. Bernard Baertschi. Concernant le guidage génétique (*gene drive*), nous parlons du moustique et de la malaria. Deux techniques sont possibles, soit l'éradication du moustique, soit le rendre résistant. L'éradication d'une espèce, nous ne savons ce que cela pourrait produire sur l'environnement, nous craignons de nous engager vers quelque chose d'irréversible. De plus, la question du risque sur la santé de l'être humain est complexe. La prise en compte du risque est très importante, bien que ce dernier ne doive pas être plus important que le bénéfice. Cette technique est intéressante notamment pour la maladie de Lyme qui augmente en Europe.

M. Fabien Palazzoli. Oxitec est pourtant une entreprise européenne.

Mme Nicole Déglon. Le buzz autour de CRISPR démontre bien que nous n'avons pas besoin d'avoir un « bac + 10 » pour l'utiliser, la créativité des chercheurs suffit, alors que les TALEN ou les doigts de zinc ne se manipulent que dans un milieu fermé.

M. Bernard Baertschi. L'insecticide DDT a été arrêté, certains disent qu'il fut arrêté un peu trop tôt. Le point le plus important est de faire de la recherche, je ne pense pas qu'il faille décréter un moratoire sur la recherche, qui serait d'ailleurs inapplicable. Les enjeux de santé publique sont gigantesques. Concernant les maladies humaines, un blocage persiste sur les embryons humains, notamment le travail sur les cellules souches. Pourquoi sacrifier des êtres humains pour travailler sur le développement humain ? Aristote disait qu'un avortement pouvait être envisageable lorsque l'embryon n'était pas vivant, le considérant comme vivant à partir de 30 jours pour un garçon et 60 jours pour les filles. Les Grecs de l'Antiquité pratiquaient l'infanticide. Ce sont les Anglais qui indiquent

qu'un travail de recherche sur des embryons peut être fait jusqu'au 14^e jour, suivi par les Allemands. En Suisse ce sont seulement les embryons surnuméraires.

M. Patrick Francioli. Paradoxalement sur le plan éthique, les plantes et l'agriculture sont plus importantes que les recherches sur l'être humain. La manipulation des insectes, du vivant, est beaucoup plus compliqué, contrairement à l'être humain, où nous pouvons contrôler.

M. Bernard Baertschi. Le dépistage de la trisomie 21 permet de faire naître moins d'enfant avec ces maladies. Mais les associations de handicapés se sont plaintes de la baisse des aides publiques. Les parents qui refusent l'avortement des enfants handicapés ont été stigmatisés.

M. Patrick Francioli. La manipulation des cellules somatiques ou germinales pose question. Une maladie pourrait apparaître 20 ou 30 ans plus tard... Il faut différencier les pratiques et surtout prendre en compte une pratique individualisé des maladies. Je suis moins craintif pour les applications en médecine humaine que pour l'application dans le domaine végétal. La médecine humaine devrait avoir une étude au cas par cas. Il est donc impossible d'élaborer des règles standardisées, car elles varient en fonction des individus et de l'évolution des techniques.

M. Fabien Palazzoli. Pour conclure sur les brevets, nous sommes dans un vrai flou, nous ne savons pas vers qui nous tourner, mais cela ne doit pas freiner la recherche. Puis, nous commençons à voir des personnes qui cherchent à acquérir des licences à toutes les personnes qui ont des brevets de CRISPR, en regroupant dans un « *patent pool* » les brevets les plus pertinents.

Un des plus grands défis de CRISPR sera de connaître comment cette technique sera véhiculée, dans le sang, dans le corps : pipette, aiguille, gélule...

Mme Nicole Déglon. Nous avons deux catégories : d'une part les applications *ex vivo*, comme les enfants bulle, les hémophiles, avec une administration de la protéine ayant une durée limitée, et ne laissant plus de trace ; d'autre part pour la maladie de Parkinson, l'ADN est fait pour être dans le noyau, on n'y rentre pas naturellement. Le meilleur véhicule est un virus. Le matériel génétique du VIH est vidé et remplacé par le gène médicament, comme dans un taxi. Il rentre dans la cellule et disparaît, il ne peut se reproduire. CRISPR est un saut technologique majeur et accélère de manière drastique la modification ciblée du génome. Cela n'arrive pas à un moment au hasard, mais bien au moment où de nombreux outils sont là, comme le séquençage du génome. Nous sommes à un point critique, les politiques et les commissions doivent débattre maintenant, notamment sur les cellules somatiques et germinales. Tout va arriver très vite.

M. Bernard Baertschi. En effet, les législateurs doivent réfléchir, car s'ils verrouillent trop les lois, on risque de ne pas pouvoir prendre en compte les avancées de la science. Pour les OGM, nous avons des définitions qui existent depuis quinze et qui ne s'appliquent plus maintenant.

Mme Nicole Déglon. Comment communiquer avec le grand public, avec la communauté scientifique ? Nous allons vers un mur de rejet, les personnes ne connaissent pas et auront un peur de cette inconnue. En France, à travers le Téléthon et le Généthon, la compréhension du public par le prisme de ces institutions est bien meilleure, nous devrions nous en inspirer pour évoquer ce sujet.

M. Bernard Baertschi. C'est peut être un outil utilisable pour discuter avec le public. Je pense aussi aux espaces éthiques qui sont mis en place en région, dans les hôpitaux.

*

Mme Patricia Ahl Goy, responsable de la gestion des connaissances, équipe de règlementation des semences, Syngenta.

Mme Patricia Ahl Goy, responsable de la gestion des connaissances, équipe de réglementation des semences, Syngenta. Les nouvelles techniques de sélection (NBT – *new breeding techniques*) se situent entre la sélection traditionnelle et les OGM transgéniques. Cela fait vingt ans que les OGM ne sont plus permises en Europe, alors qu'ailleurs elles se développent. Nous avons un laboratoire en Caroline du Nord. Les OGM présentent une voie intéressante mais demandent de longues procédures règlementaires. Au niveau de la recherche, nos investissements dans ces nouvelles technologies dépendent du degré d'acceptation de ces produits par le public et de la situation réelle concernant les conflits des brevets. En tant que responsable pour l'Europe et membre des commissions suisses, je m'intéresse particulièrement à ces enjeux. En Suisse, nous avons deux commissions : la commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique (CFSB) et la commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain (CENH). Leurs positions sont rarement alignées.

Au début, le marché était majoritairement en Europe du nord, mais désormais la demande vient aussi des pays du sud, comme l'Argentine, le Brésil, le Vietnam, très en faveur de la technologie. Par ailleurs, nous avons ouvert un centre de recherche en Chine, près de Pékin. Les nouvelles biotechnologies, telle que la mutagénèse ciblée (*genome editing*), sont les premières et n'arriveront pas sur le marché avant 2020. Le développement rapide d'un nouveau produit, ainsi que la possibilité de l'appliquer sur un grand nombre de plantes, demeurent l'un de leurs avantages. Nous avons été échaudés par l'histoire des OGM en Europe. Nous nous situons maintenant en retrait en préparant et attendant un cadre règlementaire favorable. Si le marché l'autorise à nouveau et permet aux agriculteurs d'acheter, il est envisageable que les produits du marché nord-américains soient présents en Europe. Les nouvelles technologies peuvent être une opportunité pour le marché européen. Nous estimons à 130 millions d'euros le

coût de la recherche et du cadre réglementaire sur dix ans pour une variété végétale, sachant que le quart va au cadre réglementaire.

L'Europe est-elle plus chère ? Pour les grandes cultures, nous ne pouvons pas faire de distinction, car nous devons faire face à des autorisations nationales, expliquant le prix élevé. Si le cadre réglementaire permettait d'aller plus vite et à moindre coût, nous pourrions aller vers des petites cultures (légumes par exemple). Par rapport au développement actuel, nous avons un surcoût, notamment dû aux études requises et réalisées, mais ce n'est rien par rapport à un dossier réglementaire qui est vingt voire trente fois supérieur à la recherche.

Les NBT nécessitent-elles les mêmes études que les OGM ? Toutes les NBT sont différentes, nous ne pouvons pas donner une réponse générale, cela dépend de la culture et du type de gène. Certaines NBT sont l'objet de l'introduction d'un nouveau gène, une évaluation de type OGM s'avère alors nécessaire, mais moins coûteuse. Certaines NBT font l'objet d'un échange de nucléotides, que l'on aurait pu obtenir dans la nature. Quelles études seraient alors nécessaires ? Les études doivent-elles être faites en interne, jusqu'à quel point devons-nous constituer un dossier d'homologation ? Cela dépend de la culture, du type de gène, des allergènes, mais ce n'est pas différent pour les produits issus de la sélection naturelle. Historiquement, le marché des nouvelles variétés végétales, obtenues par sélection traditionnelle, ne nécessitait pas d'étude systématique, il s'est régulé de lui-même. Ce mécanisme a bien fonctionné et les problèmes ont été rarissimes. Donc ce mécanisme devrait être applicable aux NBT, car nous modifions de façon ciblée en sachant ce que nous faisons. Les méthodes de métagenèse chimique consistaient en une sélection de mutations effectuées au hasard, elles ne furent pas réglementées. Les NTB permettent des modifications beaucoup plus ciblées. Il ne faudrait pas arriver à une situation où on serait plus réglementé quand on sait ce qu'on fait que quand on ne sait pas.

L'entreprise Ciba avait un centre de recherche en Suisse, puis il a été recentralisé aux États-Unis. Le centre de recherche de Ciba était à Bâle, celui de Novartis était à Toulouse, il existe toujours, mais travaille sur la sélection naturelle ; un groupe réglementaire évalue les OGM. Aujourd'hui, le centre de recherche de Ciba en Suisse travaille sur les pesticides, avec établissement à Stein (canton d'Argovie) et un pôle au Royaume-Uni, près de Londres. Certaines de ces technologies présentent des litiges non résolus entre les inventeurs, donc nous devons éclaircir ce point pour accéder à ces technologies et connaître le coût de la licence. En général ce sont les petites sociétés qui en pâtissent car elles n'ont pas les possibilités de régler les litiges. L'idée européenne de la création d'une plateforme pour aider les petites entreprises, en proposant des cautions juridiques, permettrait-elle de résoudre le problème du litige ? Je ne sais pas. Est-ce que cette plateforme gèrerait aussi les litiges ? Je pense que les grandes sociétés préféreront continuer à utiliser leurs avocats pour régler les litiges.

Le rejet des OGM en Europe est probablement lié au fait que nous avons sous-estimé l'impact du mot « technologie ». La communication sur l'agriculture

conventionnelle est restée limitée aux professionnels, sans toucher le grand public, sans rejet, alors que, pour les OGM, la communication a été axée sur le progrès, donc les individus ont perçu cela comme un saut qualitatif important en rupture avec le naturel. Pour eux, ces produits donnaient avant tout des bénéfices à l'agriculteur. Si nous prenons le cas du riz doré, bénéfique aux utilisateurs, il a été critiqué par la presse, il a servi de bouc-émissaire. Personnellement, je pense qu'on pourra toujours trouver un argument contre les OGM, car ils ont fait l'objet d'une grande opposition. Par ailleurs, des gènes de résistances aux antibiotiques ont été placés dans les premiers OGM, et cela a été très mal perçu par la population. Encore une fois, la communication fut très mauvaise, car la résistance aux antibiotiques était seulement placée comme marqueur. Nous savons désormais que les personnes sont sensibles, ils veulent savoir d'où viennent les aliments. Pour cela, la communication devrait être axée sur le produit final, car nous ne mangeons pas la technologie mais le produit fini.

Dès qu'on parle de techniques, les personnes l'associent à l'artificiel, alors qu'elles veulent se nourrir de manière naturelle. Nous attendons de voir comment fonctionnent les gènes. Dès que cela arrive dans le domaine de la recherche appliquée, les gens ont tendance à attendre. Un groupe d'expert européen a commencé à travailler en 2007 et a rendu son rapport en 2012. Il a examiné les travaux réalisés sur les nouvelles technologies et a rendu des conclusions, qui furent bloquées alors qu'elles auraient dû être transformées en recommandations. Pendant que l'Europe discute, des pays prennent des positions claires, comme l'Argentine, la Canada et les États-Unis, qui ont mis en place des mécanismes pour savoir si leurs produits seraient réglementés ou pas. Si l'Europe veut avoir une place à jouer sur ce domaine, elle doit rattraper son retard. L'évaluation en Europe du risque doit se faire sur le produit et non sur la technologie. Il faut que cette évaluation soit proportionnelle au risque potentiel. Les nouvelles technologies permettent d'obtenir des produits qui pourraient être obtenus par une autre méthode.

Nous finançons des projets de recherches fondamentales et sommes en collaborations avec des universités. Nous travaillons sur le stress hydrique, avec des approches OGM et non OGM, ce sont des caractéristiques qui ont de l'avenir. Le chiffre d'affaires de Syngenta est d'environ 13 milliards d'euros. Les trois quarts sont liés aux pesticides, les semences représentent un quart. Je peux vous parler des questions éthiques sur les êtres humains, mais sur les plantes, je trouve cela plus compliqué. S'intéresser à l'impact sur l'environnement et la biodiversité est pertinent. Par ailleurs, l'OCDE a organisé à Ottawa une discussion sur l'application de la modification ciblée du génome. Pour les nouvelles technologies, il est intéressant de voir comment les pays réagissent. Les pays de l'ouest ont pris des positions claires : États-Unis, Argentine... En Europe, en Suisse, le sujet est en discussion. À l'est, les discussions ne font que commencer. L'Australie est en phase de discussion, avec une approche assez scientifique. Le Royaume-Uni a une approche semblable à celle des États-Unis.

Quand je regarde les crises que nous avons eues dans les médias, ce fut avec des arguments relatifs successivement à la santé humaine, puis à l'aspect environnemental. La communication sur les OGM ne fut pas assez axée sur les bénéfiques, la raison en est que les dossiers règlementaires furent axés seulement sur les risques. Le débat est arrivé rapidement dans la sphère politique, nous n'avons pas eu le temps de préparer une communication. Mais le problème fut le message trop axé sur « nous allons nourrir le monde », or ce n'est pas vrai. Nous n'avons pas fait d'approche euristique. La communication sur les bénéfiques pour l'agriculture et l'environnement aurait dû être continuée sur les bénéfiques pour les consommateurs. Les grands messages peuvent permettre de changer l'évaluation sur les risques et les bénéfiques. En Suisse, une évaluation bénéfiques-risques sur la pomme a montré comment lutter contre la tavelure par différentes méthodes : produits chimiques, produits biologiques, sélection traditionnelle, cisgénèse, petits insectes. Une variété de pomme résiste naturellement au feu bactérien.

La question de l'acceptation par l'agriculture bio des NBT est posée, en effet, certaines personnes de l'agriculture bio montrent leur intérêt certain pour le développement des nouvelles méthodes, comme M. Urs Niggli, président de l'Institut de recherche sur l'agriculture biologique (FiBL) en Suisse. Il est ouvert à ces nouvelles technologies, car la culture biologique va au-devant de ces problèmes et nous devons développer de nouveaux produits.

La législation européenne a été rédigée avec des définitions sur la base des technologies de l'époque. Désormais, nous sommes en train de communiquer, voire trop communiquer. La connaissance des gens sur la sélection des plantes est très faible, donc la communication est très compliquée.

*

Débat : Pr Yvan Arsenijevic, professeur associé, chef de l'unité de thérapie génique et de biologie des cellules souches au service ophtalmologique universitaire de Lausanne ; Pr Patrick Linder, professeur, président de la plate-forme Biologie de l'Académie suisse des sciences naturelles (SCNAT) ; et Dr Franziska Oeschger, collaboratrice scientifique du forum Recherche génétique de l'Académie suisse des sciences naturelles (SCNAT).

M. Yvan Arsenijevic, professeur associé, chef de l'unité de thérapie génique et de biologie des cellules souches au service ophtalmologie de l'université de Lausanne. Actuellement, nous sommes en train de créer un site internet sur la biologie synthétique, qui intégrera la modification ciblée du génome (*genome editing*).

Mme Franziska Oeschger, collaboratrice scientifique du forum Recherche génétique de l'Académie suisse des sciences naturelles (SCNAT). Le forum « recherche génétique » de l'académie suisse des sciences naturelles (SCNAT) s'intéresse à tous les sujets sur la recherche génétique, et en particulier

le génie génétique des plantes. Nous y lions les sciences, les politiques, les medias et le public. Y seront abordée les thèmes des nouvelles techniques de sélection (NTB) et la biologie de synthèse. Plus récemment nous nous sommes intéressés au guidage de gènes (*gene drive*), sur lequel nous organiserons une séance de réflexion.

M. Patrick Linder, président de la plateforme Biologie de l'Académie suisse des sciences naturelles (SCNAT). La plateforme « biologie » de l'académie suisse des sciences naturelles (SCNAT) ne discute pas directement du génie génétique. Nous avons constitué deux forums, un sur le génie génétique et l'autre sur la biodiversité. À l'académie, le génie génétique demeure un sujet difficile parmi les grands scientifiques présents.

M. Yvan Arsenijevic. Ces forums démontrent les attitudes figées dans certains domaines. Nous savons que les pommiers peuvent porter des gènes de résistance naturelle aux parasites. La modification ciblée du génome (*genome editing*) permettrait de les transmettre plus rapidement que les croisements naturels, dont on ne pourra le différencier. Ainsi, deux questions se posent, l'instrumentalisation de la nature et l'absence de traçabilité, qui pourraient perturber les consommateurs.

M. Patrick Linder. Au-delà du génie génétique et d'OGM, la croyance est au centre de ces questionnements, témoignant d'un problème de société. Ce n'est pas d'ordre scientifique.

Mme Franziska Oeschger. Nous ne parlons pas des mêmes choses, par conséquent nous avons réalisé une étude intitulée « Nouvelles techniques de sélection végétale pour l'agriculture suisse – gros potentiel, avenir ouvert »⁽¹⁾. Le forum s'est concentré sur les risques des sciences moléculaires. Si nous voulons augmenter les rendements dans l'agriculture, une évolution est nécessaire. Un point de désaccord persiste sur le principe d'augmentation des rendements.

M. Patrick Linder. Le débat sociétal est important, lorsque j'ai participé la semaine dernière à Bruxelles à la réunion de l'EASAC (*European Academies' Science Advisory Council*), une discussion sur le changement climatique a eu lieu, évoquant le rendement de l'agriculture, en prenant l'exemple du gaspillage alimentaire. La consommation de viande utilise huit fois l'énergie en graine. C'est tout un discours qui se répercute sur la recherche et la science.

Mme Franziska Oeschger. Le forum « recherche génétique » regroupe 20 membres et nous nous rencontrons 4 fois par an, plus des réunions en petit comité.

⁽¹⁾ Académies suisses des sciences (2016) *Nouvelles techniques de sélection végétale pour l'agriculture suisse – gros potentiel, avenir ouvert*. Swiss Academies factsheets 11 (4).
<http://www.swiss-academies.ch/fr/index/Publikationen/Swiss-Academies-Factsheets.html>

M. Patrick Linder. Il en est de même pour la plateforme « biologie », elle regroupe des chercheurs de 21 sociétés suisses et tient 4 réunions par an. Nous organisons des événements pour les étudiants, tenons un symposium par an et produisons des rapports.

M. Yvan Arsenijevic. Concernant CRISPR, cela va très vite, nous essayons de faire des modèles à partir de cellules souche pluripotentes, et faisons des lignées cellulaires nous pouvons tracer avec des éléments fluorescents. Plusieurs groupes essaient de l'utiliser, les outils eux-mêmes évoluent, car plusieurs approches qui fonctionnent très bien sont possibles. Beaucoup de brevets existent, donc ce n'est pas simple, pour ce domaine en ébullition. CRISPR fait partie de la biologie synthétique. Avec le guidage génétique (*gene drive*), le fait d'agir sur une espèce ou une population et de pouvoir l'éteindre, si celle-ci devient nuisible, pose des questions éthiques. Nous sommes en discussion sur ce sujet.

Mme Franziska Oeschger. Nous ne prévoyons pas de faire une étude comme vous le faites. En Suisse, le centre évaluation des choix scientifique (TA-Swiss) prépare une étude sur ce sujet. L'EASAC prépare également un rapport pour 2017.

M. Patrick Linder. Le contrôle numérique plutôt que l'extinction est envisagé, mais avec le guidage génétique (*gene drive*) le sujet est compliqué. Le problème est sociétal. Lutter contre une espèce particulière de moustiques, en la diminuant ou l'éradiquant à certains endroits, ne nous permet pas de connaître toutes les conséquences que cela implique écologiquement. Cependant, cette méthode semble meilleure que l'utilisation d'insecticides, qui ciblent plus largement.

M. Yvan Arsenijevic. L'inconnue concernant la connaissance scientifique sur l'impact environnemental d'une éradication de moustiques nous oblige à avancer le plus sûrement possible en couvrant tous les domaines scientifiques. Quels seront les oiseaux, les lézards impactés, quelles seraient leur évolution ? La microbiologie était en baisse, mais avec le sida, elle a repris de l'ampleur. Même si nous avons des biologistes peu enclins à la communication, l'impact sera toujours présent.

M. Patrick Linder. La question sur ce que peuvent faire les scientifiques face à l'extinction d'une espèce nécessite une approche englobant différents horizons et une recherche rendue attractive. En effet, quel organisme subventionnera la recherche quand l'anophèle sera éliminé ? Personnellement, je ne peux pas vous donner la réponse. Dans les années 1990, l'initiative populaire (votation) pour la protection génétique a été rejetée en Suisse, le forum a été créé à ce moment-là.

Mme Franziska Oeschger. La recherche est encore permise, et nous avons un site protégé où nous pouvons faire des essais en plein champs, près de Zurich. Pour l'instant, des essais sont faits sur une pomme de terre résistance au

mildiou avec la cisgénèse. Cette pomme de terre est développée aux Pays-Bas, mais la chance de l'introduire en Suisse est faible, car la cisgénèse est considéré comme OGM.

M. Patrick Linder. La discussion entre les deux forums nous a permis d'évoquer le riz doré, riche en vitamine A. Certaines personnes furent contre ce riz, au motif qu'il provoquerait un appauvrissement de la biodiversité. En effet, des milliers de sortes de riz existent et seulement une centaine pourraient disposer de cette propriété en vitamine A.

M. Yvan Arsenijevic. La confusion entre la technologie et application politique et économique persiste, elle pose problème.

M. Patrick Linder. Avec les maïs OGM, il est possible d'augmenter la biodiversité. Combien de bifteck peuvent-ils être mangés en restant neutre en CO₂, sachant qu'ils sont produits grâce à du maïs arrosé en France et en Suisse ? Ce n'est pas une question de technique, voire même de méthodologie mais c'est beaucoup plus large.

M. Yvan Arsenijevic. Concernant les maladies, les thérapies géniques sont bien acceptées, les personnes sont très ouvertes. Nous ne voyons pas d'opposants, ils font la distinction entre leur santé et leur alimentation, tant que cela reste somatique. Les individus sont considérés comme soignés et non comme génétiquement modifiés. Après, au niveau germinal et des gamètes, le tabou est présent, bien que des personnes commencent à en parler, il faudra un jour se poser la question. Finalement, nous sommes tous des bombes à retardement. Nous devrions arriver à modifier tout ce que nous souhaitons. En effet, une personne sur six à une maladie génétique oculaire portant un gène pouvant être récessif. En réalité, tout le monde pourrait être traité. Certaines mutations amènent à des maladies, car nous sommes tous porteurs, mais ne sommes pas prêts d'accepter de changer au niveau germinal. Quand nous pensons à la population africaine plus résistante au trypanosome, j'estime que nous devrions avoir une discussion de société pour une région bien précise. Pour éradiquer la maladie Huntington, il faudrait sélectionner et faire un diagnostic préimplantatoire (DPI), ou sinon faire une modification au niveau germinal. Les enjeux éthiques sont en balance avec l'efficacité.

M. Patrick Linder. Si nous interdisons cela chez nous, un tourisme médical se mettra en place. Bien que cela ne résolve pas le problème : deux personnes porteuses d'un gène sont-elles obligées d'avoir un enfant ? Les questions sont tellement vastes. Une discussion sur l'interdiction de la recherche sur les virus, notamment celui de la grippe de 1918, capable de sauter la barrière de l'espèce, amena à penser le droit d'effectuer la recherche. Avons-nous le droit de le publier ? Beaucoup de questions se posent. Ainsi la réponse de ce forum était que nous ne pouvons pas interdire cette recherche, même si nous n'avons pas assez de contrôle. Il faut la faire, plutôt qu'elle soit faite ailleurs avec encore moins de contrôle.

Mme Franziska Oescheger. La commission nationale d'éthique dans le domaine de la santé humaine de la Suisse s'est prononcée sur « *Gene editing* sur les embryons humain : état des lieux »⁽¹⁾. Les avis étaient divisés, certains voulaient un moratoire, d'autre souhaitaient accorder la possibilité de faire des essais sur des cellules souches.

M. Yvan Arsenijevic. Actuellement nous travaillons sur des cellules souches IPS. Je peux travailler sur des cellules souches embryonnaires, dans le but d'une recherche. Cette autorisation est donnée par la commission d'éthique, puis demander à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) pour l'utilisation de certaines souches.

Mme Franziska Oescheger. Travailler sur des embryons n'est pas interdit, en revanche la modification de notre patrimoine génétique l'est. Ce qui se fait au Royaume-Uni ne serait pas possible ici en Suisse.

M. Yvan Arsenijevic. Nous devons faire participer le plus d'acteurs possibles pour ces discussions et prendre en compte les préoccupations des opposants. Nous devons dire que ce sont avant tout des outils qui sont à notre disposition.

M. Patrick Linder. Deux positions extrêmes se présentent à nous, « croyants » ou « non-croyants », la plupart de la population restant indécise. L'argument massif est celui de l'économie, mais par la suite le choix sera politique. Cette consultation large permet de voir les différentes parties. Le troisième mot qui vient à l'esprit quand nous parlons OGM est « Monsanto », souvent vue comme la bête noire.

M. Yvan Arsenijevic. La perception changera peut-être en partie avec les nouvelles biotechnologies appliquées à la médecine, mais Monsanto a tout de même le monopole des semences. Et les grands groupes pharmaceutiques contrôlent les médicaments génériques.

M. Patrick Linder. Je dirais que la société est prête à accepter si nous leur expliquons que nous pouvons guérir les personnes. Le médicament de l'hépatite C restera cher. L'industrie pharmaceutique ne veut pas investir dans les antibiotiques, car c'est trop risqué et trop cher.

Mme Franziska Oescheger. Nous avons des applications utiles pour le génie génétique classique mais la perception n'a pas changé pour l'application sur les plantes. En revanche, si nous avons un produit intéressant, cela pourra changer pour la population.

M. Yvan Arsenijevic. En réalité, la dénomination doit être modifiée, nous sommes très mauvais en communication. Pour que cela soit accepté, il faudrait un

(¹) <http://www.nek-cne.ch/fr/thematiques-en-cours-delaboration/edition-genomique/>

terme porteur. Les OGM coûtent moins cher à la production, car ils ne dépendent plus des insecticides et seront meilleurs pour la biodiversité.

M. Patrick Linder. Nous n'arrivons pas à communiquer, ni à mesurer, nous devons attendre cinq à dix ans pour voir les effets. Les gens vont dire que les OGM sont dangereux même s'ils sont bio.

Mme Franziska Oescheger. L'agriculture « sans OGM » est gage de qualité, mais aussi une mesure de marketing. Les personnes ne savent pas qu'en réalité, 23 pesticides sont présents dans les produits conventionnels (non OGM).

M. Yvan Arsenijevic. Les OGM sont associés à un pesticide spécifique, donc il faudrait se différencier des OGM traditionnels.

M. Patrick Linder. Il faudrait aussi regarder l'effet du cuivre sur l'environnement. Le cuivre est généralement accepté, nous l'utilisons parce qu'il est toxique, et qu'il permet de retirer toutes les maladies des cultures.

M. Yvan Arsenijevic. Les équipes de recherches en Suisse participent aux projets européens, cependant nous avons perdu l'esprit de réseau pour faire des recherches de bases et des demandes au Centre commun de recherche (JCR), nous avons très peu d'appels d'offre (*call*) pour travailler au niveau européen.

H. BRUXELLES (6 DÉCEMBRE 2016)

Commission européenne, direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire (DG Santé) : M. Robert Vanhoorde, chef de l'unité Médicaments ; Mme Rocio Salvador Roldan, responsable des politiques pharmaceutiques, unité Médicaments ; Mme Sirkku Heinimaa, chef d'unité adjointe Biotechnologies ; M. Laurent Vernier, chargé des affaires juridiques, unité Biotechnologies et M. Jérôme Boehm, Agence européenne du médicament (EMA).

M. Robert Vanhoorde, chef de l'unité des Médicaments. Le secteur alimentaire et l'innovation sont opposés. Les gens ont une aversion pour le risque en matière alimentaire (biotechnologies vertes), qui se transforme en goût pour le risque en cas de maladie (biotechnologies blanches). Cela fait du secteur alimentaire un secteur très traditionnel. Quand il s'agit d'innover en alimentation, le consommateur ne voit d'avantages que pour les producteurs ou les grandes multinationales.

La DG Santé a pris en charge ce sujet à la suite de la crise de la vache folle. Il a été décidé que sur le modèle de l'ex-DG XXIV, notre DG serait responsable des biotechnologies au même titre qu'elle était déjà responsable des OGM et des pesticides. Notre DG a la tutelle de cinq agences : l'Agence européenne des médicaments (EMA), actuellement basée à Londres, l'Agence européenne de sécurité alimentaire (EFSA) à Parme, l'Agence européenne des

produits chimiques (ECHA), sur laquelle nous exerçons une tutelle en commun avec la direction générale du marché intérieur, de l'industrie, de l'entrepreneuriat et des PME (DG Growth), le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) à Stockholm et l'Office communautaire des variétés végétales (CPVO). Ces agences rendent des avis scientifiques indépendants de la Commission, mais nous sommes représentés dans leurs conseils d'administration. Vous avez certainement suivi les discussions au début de la Commission Juncker. Nous avons proposé que l'Agence européenne des médicaments soit sous la tutelle de la DG Growth.

Sur une question visant à comprendre si les OGM sont sous la tutelle de la DG Santé car ils sont considérés comme dangereux sur le plan sanitaire : la DG Santé s'occupe des sujets alimentaires « de la ferme à l'assiette ». Nous nous occupons aussi des additifs alimentaires et de la nutrition animale, par exemple. Nous ne partons pas du principe que les organismes génétiquement modifiés (OGM) sont dangereux.

Nous constatons que, quand une entreprise demande à l'EFSA une autorisation de mise sur le marché, si des recherches supplémentaires lui sont demandées et si elle pense que l'EFSA conclura négativement, elle aura tendance à retirer sa demande. Cela aboutit à une critique répandue dans la presse selon laquelle l'EFSA ne rendrait pas d'avis négatif. En fait, l'EFSA publie de plus en plus d'avis non conclusifs, qui ne sont donc pas négatifs, mais qui jugent que le dossier n'apporte pas assez d'éléments. Malgré cette augmentation, cette réponse reste peu fréquente (trois fois en 2016).

Mme Rocio Salvador Roldan, responsable des politiques pharmaceutiques, unité des médicaments. La technique CRISPR-Cas9 a été reçue dans la communauté scientifique comme un grand changement, mais cette technique n'est pas encore sans risque. Les cellules humaines modifiées sont considérées comme des médicaments de technologie avancée et doivent être examinées par les autorités compétentes. Le processus passe donc par des essais sur des animaux avant les essais cliniques, qui relèvent de compétences nationales. L'autorisation de mise sur le marché relève de la compétence européenne. CRISPR n'est pas la seule technologie de modification ciblée du génome (*genome editing*) (doigts de zinc ou TALEN, qui coûte 500 000 euros), mais elle est beaucoup moins chère (200 euros). CRISPR présente les mêmes problèmes que les autres technologies, en particulier les effets hors cible, ainsi que dans la toxicité du vecteur, comme nous l'a rapporté une étude présentée par le président de l'association européenne de modification ciblée du génome.

Sur une question rappelant que la majorité des publications scientifiques récentes montraient que les effets hors cibles étaient à présent plus faibles que ceux qui s'observaient dans la nature, que des essais cliniques ont été entamés dans de nombreux pays, et interrogeant la position européenne à cet égard : il s'agit d'une compétence nationale. La compétence européenne dans la santé est une compétence d'autorisation de mise sur le marché. Nous sommes prêts à ce que des

produits issus de cette technologie nous soient présentés, nous avons établi une *taskforce*.

M. Robert Vanhoorde. Dans certains cas, comme pour le clonage, ou pour CRISPR, pour s'opposer, on se réfère à des questions éthiques. Ces questions s'appuient sur la peur qu'il y ait des dérives de ces usages sur les humains : clonage humain, « biologie de garage »... Sait-on ce qui se passe dans les hôpitaux, notamment avec les exemptions hospitalières ? Il faut donc établir rapidement un cadre de règles pour empêcher de telles dérives.

Mme Rocio Salvador Roldan. À une question sur les règles applicables pour les nouvelles technologies : ces règles existent déjà pour la partie médicament, certains utilisant des cellules humaines modifiées ont été mis sur le marché. Quatre médicaments de thérapie génique sont déjà autorisés en Europe : deux de ces produits sont basés sur les vecteurs (*viral vectors*), Glybera et Imlygic ; les deux autres sont des cellules humaines génétiquement modifiées, Strimvelis et Zalmoxis. Ce secteur des médicaments est celui qui se développe le plus rapidement actuellement, nous voyons déjà des résultats très prometteurs pour le cancer. Nous considérons que notre cadre d'évaluation aujourd'hui est suffisamment strict pour garantir la sécurité des consommateurs et suffisamment souple pour permettre l'innovation. C'est d'ailleurs l'Union européenne qui a autorisé le plus de médicaments de thérapie génique, ce qui est d'ailleurs rare. Ce résultat a été obtenu grâce à un comité spécifique, composé de spécialistes, qui définit les lignes rouges. Notre seul point d'interrogation est le respect effectif des règles établies, notamment la « biologie de garage » et les exemptions hospitalières, qui sont pour nous une boîte noire. Nous sommes très vigilants vis-à-vis de ces produits issus de ces nouvelles technologies, car si un problème survient, tout le secteur en pâtira.

M. Robert Vanhoorde. Le cadre juridique est donc très important, mais nous sommes aussi préoccupés par le prix de ces médicaments, qui doivent rester accessibles. Les remboursements sont une compétence qui relève des États membres.

Mme Rocio Salvador Roldan. Nous constatons déjà une baisse importante du prix de nombreux médicaments. Le Strimvelis coûte aujourd'hui un demi-million d'euros à produire, mais son prix sera certainement divisé par dix dans quelques années.

M. Robert Vanhoorde. Il faut que les patients et leur famille interpellent les gouvernements et la Commission pour que soient exercés des pressions sur les producteurs de ces médicaments. Sur les médicaments vétérinaires, nous pouvons imaginer un vaccin génétiquement modifié qui serait administré à un animal. Cependant, il faut changer la perception selon laquelle un animal ayant reçu un vaccin génétiquement modifié ou mangé des aliments génétiquement modifiés devient lui-même génétiquement modifié.

M. Laurent Vernier, chargé des affaires juridiques, unité des biotechnologies. Le guidage de gènes constitue un sujet émergent. Ce n'est pas une technologie de modification de gènes, c'est une façon d'utiliser des organismes qui ont déjà été modifiés. Le *Scientific Advice Mechanism* (SAM) est un groupe d'experts, des scientifiques de haut niveau placé auprès du président de la Commission européenne, dont le secrétariat est à la DG recherche et innovation. Il a remplacé l'ancien conseiller scientifique en chef, il donne une expertise qui s'appuie sur le réseau d'expertise des États membres. Ce groupe a été saisi du sujet des nouvelles techniques et devrait rendre un avis courant 2017.

Mme Rocio Salvador Roldan. La DG Santé a demandé au SAM, dans une première phase, une note explicative sur les nouvelles technologies, y compris le guidage de gènes et la biologie de synthèse. On a souhaité savoir où en sont ces technologies qui se développent très vite, et nous avons souhaité une comparaison avec les techniques plus traditionnelles d'OGM. Nous attendons l'avis du SAM avant d'élaborer notre position sur les *new breeding techniques* (NBT), à la suite du rapport de 2011 du groupe de travail sur le même sujet.

M. Laurent Vernier. Notre position sur les NTB ne sera que l'interprétation par la Commission européenne des textes juridiques existants, elle sera sans valeur juridique obligatoire, ce sera tout juste une communication. Sur une saisine du Conseil d'État français, la Cour de justice de l'Union européenne rendra dans un an une décision sur le statut des *NBT* en s'appuyant sur le droit actuel. Dès lors, une communication de notre part publiée avant présenterait un intérêt beaucoup plus limité.

M. Robert Vanhoorde. Le problème réside dans la complexité du sujet. Les experts du sujet n'ont jamais un unique avis, ce qui rend difficile la prise de décision. On trouvera toujours un scientifique qui aura un doute et qui demandera l'application du principe de précaution.

M. Laurent Vernier. L'utilisation de l'expression « OGM caché » est symptomatique de ce que je viens de dire. Ça signifie que quelqu'un cache quelque chose. Cela interpelle, alors qu'il s'agit de nouvelles technologies. Nous avons initié un débat sur la question, mais ce n'est pas le premier. L'intention du commissaire européen à la santé est d'organiser une grande conférence, largement ouverte, pour recueillir de nombreux avis contradictoires, elle se tiendra le 28 septembre 2017. Elle portera sur les biotechnologies, en particulier les nouvelles biotechnologies.

Mme Rocio Salvador Roldan. Ce débat ne sera pas uniquement axé sur la santé.

M. Laurent Vernier. Le groupe de travail de la Commission européenne sur les nouvelles techniques a rendu un rapport en 2011, sur lequel nous n'avons pas communiqué proactivement, car ce rapport ne représente pas la position de la Commission, c'est seulement l'avis d'un groupe d'expert. La Commission n'a

cependant pas encore pris de décision, car le sujet est compliqué, y compris sur le plan juridique. La Commission n'a jamais annoncé rien d'autre qu'une interprétation de la directive n° 2001/18. La Commission n'envisage pas non plus de refonte de cette directive.

M. Robert Vanhooorde. Il faut noter que tout ce que la Commission a essayé dans le domaine des OGM n'a jamais été accepté par les États membres. C'est un abus politique de la comitologie.

*

Commission européenne, direction générale de la recherche et de l'innovation (DG RTD), Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (GEE) : Dr Jim Dratwa, chef du secrétariat ; Mme Joanna Parkin, chargée de mission ; et Dr Sigfid Weiland, chargée de mission.

M. Jim Dratwa, chef de secrétariat. Le groupe européen d'éthique (GEE) avait été mis en place par Jacques Delors, il y a 26 ans, il analyse l'ensemble des questions sociétales, éthiques, scientifiques et technologiques. Au départ, il s'intéressait aux sujets bioéthiques et biomédicaux, reflétant les enjeux traités par les pays pionniers sur ces questions, et peu à peu, un élargissement du champ de compétences et d'investigations s'est effectué, comme la sécurité de la surveillance, notamment après les révélations d'Edward Snowden, puis des questions en lien avec les enjeux énergétiques. Aujourd'hui le groupe compte quinze membres. Actuellement, le groupe européen d'éthique (GEE) est en période de transition, son mandat d'une durée de cinq ans se termine, et les nouveaux membres vont être nommés prochainement par le président Juncker.

Ces technologies sont assez récentes. Lorsque nous nous adressons à des parties prenantes, les questions sont abordées sous forme de distinction, comme les cellules germinales et non germinales, à visée thérapeutique ou « améliorative ». Ainsi, nous nous rendons compte que ces distinctions sont problématiques. En effet, les cas les plus intéressants se situent dans les zones grises, donc il faut être attentif à la manière d'observer les choses. Le travail que vous faites pour votre rapport et dans le débat public est tout aussi important de ce que nous faisons. Le commissaire chargé de la santé va par ailleurs organiser une conférence sur les biotechnologies le 28 septembre 2017. Le groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (GEE) a publié trois documents sur les biotechnologies :

- déclaration (2016) sur la modification ciblée des gènes (*gene editing*) en 2016 ;
- avis (2015) sur l'éthique des nouvelles technologies de la santé et la participation des citoyens ;
- avis (2009) sur l'éthique de la biologie de synthèse.

La déclaration sur la modification ciblée des gènes s'intéresse à la bioéthique. La question des coûts et de l'égalité d'accès est très importante et se cristallise autour de la médecine personnalisée, stratifiée ou de précision. Nul ne peut dire à ce stade quel sera les coûts des médicaments génétiques en développement. Ainsi nous devons maintenir cette situation à une certaine vigilance pour éviter une médecine à deux vitesses.

Nous sommes face à des problématiques anciennes, notamment en lien avec la bioéthique des années 1980, mais également à des problématiques plus actuelles, en lien avec l'humain, la justice, l'égalité ou la solidarité. Par conséquent, il faut se demander dans quel monde nous voulons vivre. Elles ne se posent pas uniquement pour les cellules germinales. Mais la réalité n'est pas noir et blanc, ainsi il faut éviter les réponses dogmatique, tout comme les réactions simplistes. Nous avons été surpris par la demande de moratoire relativement simpliste dans les faits, rappelant la conférence d'Asilomar en 1974, avec le coup de communication de la conférence de Washington en 2015, où le débat fut capturé par un petit nombre de disciplines et de pays, tels que les États-Unis, le Royaume-Uni et la Chine. La déclaration de Washington demanderait un véritable débat public. En revanche, ce débat public s'est retrouvé enfermé dans un double discours, et surtout dans un débat clos. Par conséquent, ces trois pays ont abaissé très rapidement les barrières qu'ils avaient érigées, ce qui nous incite à réfléchir sur la notion de temporalité, en lien avec des dynamiques de ralentissement et accélération mises en œuvre. Dans notre activité législative, nous sommes toujours dans une forme de réponse qui arrive toujours trop tard. Il faudrait prendre le problème dans un autre sens, en nous interrogeant sur la société que nous voulons, et ensuite penser à la technologique qui permettrait d'y arriver. C'est aussi le sens de l'évaluation des technologies, qui est une démarche prospective permettant d'établir les règles du jeu, ou du moins déterminer le jeu auquel nous voulons jouer. Le groupe européen d'éthique (GEE) a été invité à Washington, mais nous n'y avons pas pris part. Le retour d'expérience était mitigé.

La question du guidage de gènes (*gene drive*) est très grave, car elle comprend deux dimensions ; l'éradication d'une espèce et l'imprévisibilité avec la possibilité de conséquences inattendues. Quelles sont les mesures possibles et que mettre en place pour réagir ? Certaines choses peuvent être admises, mais l'inquiétude est présente au sein de la communauté scientifique, notamment ceux qui travaillent sur les écosystèmes, les biologistes. Des travaux seront menés sur ces questions par l'ensemble de la communauté scientifique. En effet, la dimension se doit être globale et transnationale.

L'OMS a beaucoup évolué durant ces dix dernières années. Pour des raisons de financement, l'organisme travaille sur demande, avec des financements spécifiques. Comment être proactif dans ces conditions ? Cela pose un problème de gouvernance. Pourtant l'OMS serait la seule organisation à pouvoir jouer le rôle d'un « GIEC » sur ce sujet, avec le comité international de bioéthique de l'UNESCO et le comité de bioéthique (DH-Bio) du Conseil de l'Europe, qui pourraient aussi être saisis. En revanche, elle n'aurait pas l'envergure pour mener

un conseil international, bien qu'une organisation plus large serait intéressante. L'ampleur des impacts de ces nouvelles technologies mériterait une mobilisation plus importante, je pense que les pays européens ont un rôle à jouer pour se placer aux avant-postes de ce débat public, qui, à la mesure de l'émotion qu'il suscite, doit avoir un rôle important. Il en est de même des parlements.

Par ailleurs, la réflexion éthique ne doit pas parler d'une seule technologie, car celle-ci deviendrait obsolète trop rapidement. Pour éviter de développer une position dogmatique, nous devons simplifier, en indiquant que, par exemple les cellules germinales ne doivent pas être manipulées. C'est pour cela que la convention d'Oviedo reste un document d'une grande actualité. La réflexion se doit être fine, sage, intelligente, et s'attacher à la réalité, avec une plus grande acuité. Il faut amener cette réflexion éthique, mais aussi sociétale et politique, car nous n'avons à faire qu'à des cas particuliers. Nous devons affiner au mieux, sans perdre de vue les principes de justice, de solidarité, de dignité humaine et d'autonomie. C'est toujours très délicat, car la convention d'Oviedo est intéressante, c'est l'instrument le plus utile, qui nous permet d'avoir une réflexion fine sur des cas particuliers.

Mme Joana Parkin, chargée de mission. Ces questions sont délicates et demandent un examen particulier, d'où l'appel à la commission, par une demande officielle, en proposant un rapport plus large sur ces sujets, et ce sont les enjeux du prochain groupe européen d'éthique (GEE).

M. Jim Dratwa. Une vraie réponse serait un débat public sur ces questions. Nous sommes en charge du groupe éthique en lien avec le président de la commission, mais nous ne sommes pas le groupe d'évaluation éthique des projets de recherche. Dans le cadre du septième programme cadre, les provisions ont pu être reconduites pour l'horizon 2020, qui en appelle à une forme de subsidiarité. La partie du budget de ce projet doit déterminer si les recherches peuvent être financées. Les États membres peuvent vivre selon leurs normes et les valeurs de conditions. Ce débat doit être maintenu, d'où la conférence du 28 septembre 2017.

*

Commission européenne, centre commun de recherche (CCR) :
M. Vladimir Šucha, directeur général ; M. Guy van den Eede, chef de l'unité
Connaissance au service de la santé et de la sécurité des consommateurs ; et
M. Jean-Pierre Gammel, assistant du directeur général.

M. Vladimir Šucha, directeur général. Au centre commun de recherche (CCR), la législation joue un double rôle, celui de vérification sur les industries et celui de production de matériel certifié pour des analyses. Le niveau des publications scientifiques en Europe se situe entre la Chine et les États-Unis. Ce sont des technologies émergentes, avec beaucoup d'opportunités et aussi d'enjeux. Le CCR ne définit pas les politiques, il essaie de proposer des éléments de preuve

(*evidences*) sur les conséquences des différentes décisions prises. Les OGM sont à mon avis des technologies du passé, notre travail est d'en comprendre les conséquences sur la sûreté alimentaire, en développant la connaissance sur la modification ciblée du génome (*genome editing*).

M. Guy Van den Eede, chef de l'unité Connaissance au service de la santé et de la sécurité des consommateurs. Au début des années 1990, la direction générale Environnement et Santé fut mise en place, puis le laboratoire de référence sur les OGM a été constitué en 2005 et 2006, pour traiter des questions de traçabilité. Nous travaillons sur la définition des OGM, ce qui est délicat et complexe, nous proposons des éléments de preuve (*evidences*) pour mieux comprendre les différences entre ce qui peut se développer dans la nature et ce qui se fait dans le laboratoire, notamment par la modification ciblée du génome (*genome editing*). Nous savons que nous pouvons modifier 2 ou 3 paires de bases, mais aussi changer 300 paires de bases. Les questions techniques et technologiques sont liées, là est le rôle du CCR, avec l'évaluation de la partie socio-économique, la question des brevets et la pénétration industrielle.

M. Vladimir Šucha. Nos laboratoires sont en Belgique, à 80 kilomètres de Bruxelles, et en Italie, à Ispra. Certaines de nos études sur les aspects socio-économiques sont réalisées à Séville, en Espagne.

M. Guy Van den Eede. Nous regardons les effets économiques de l'utilisation des OGM en Europe, puis nous regardons la question de la coexistence entre les cultures traditionnelles et les OGM, au niveau des champs, des fermes et de toute la filière agroalimentaire. Nous avons donné des critères pour nous assurer qu'à chaque niveau, la coexistence est possible. Les conclusions scientifiques n'existent pas, mais ce sont des lignes directrices pour les pays membres et les entreprises. Les pays qui cultivent des OGM sont l'Espagne, le Portugal, la Roumanie, la Tchéquie et la Slovaquie, avec le maïs MON 810.

M. Vladimir Šucha. Nous sommes 3 000 en tout, et 800 personnes travaillent à Ispra, près de Milan, nous avons toujours une activité dans le nucléaire à hauteur de 25 %. Le JRC a été créé par le traité Euratom. Les directions générales nous demandent des évaluations, par exemple pour les innovations de la PAC. Nous sommes actifs dans l'énergie car nous avons une connaissance économique, une de nos grandes directions s'occupe de la sécurité informatique et transport. Nous développons un soutien dans le secteur automobile avec les émissions et la durabilité, en lien avec les enjeux actuels du climat. Des technologies ont été développées pour des tests existants en Europe, qui sont en train d'être modifiés. Le même procédé se met en place pour l'électromobilité, en posant les problèmes futurs. Nous travaillons sur la stabilité financière après 2008. Notre service dépend du commissaire responsable pour l'éducation et la culture, c'est un service scientifique pour toutes les politiques, nous ne travaillons pas seulement pour la recherche.

M. Guy Van den Eede. La perception concernant l'agriculture est l'enjeu principal de certaines entreprises, maintenant, avec les nouvelles technologies, tout est remis en cause.

M. Vladimír Šucha. Se focaliser sur la technologie est très difficile, il faut se focaliser sur le produit.

M. Guy Van den Eede. Nous pouvons irradier des semences avec des rayons gamma, mais nous ne connaissons pas et ne comprenons pas ce que nous faisons, sans que cela soit couvert par la loi. Le cadre législatif est vieillissant et ne prend pas en considération l'évolution, ainsi la différence entre la sélection naturelle et l'intervention au laboratoire est difficile à faire, et c'est à ce niveau que nous nous trouvons aujourd'hui.

M. Vladimír Šucha. Nous étions en février 2016 au *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), on nous a dit que nous entrions dans une aire de révolution biologique moléculaire aussi forte que la révolution numérique. En effet, un kit pour les personnes travaillant dans les laboratoires se vend désormais environ 40 dollars. Nous sommes dans une époque où des éléments de preuves sont produits par tout le monde.

M. Guy Van den Eede. Les OGM actuels sont difficiles à détecter, donc avec les nouvelles technologies, il sera encore plus difficile. Le nombre d'application est très important, le champ d'application est immense, donc essayer de suivre cela par la traçabilité serait important. Les conséquences sanitaires des OGM seront traitées au cas par cas pour connaître les effets, bien que les produits présents sur le marché n'aient jamais posé de problème. Nous ne changeons pas les directives européennes, l'évaluation du risque doit comprendre celle des produits, car la mutagenèse est exclue, mais nous devons mettre en œuvre le cadre législatif d'une autre manière. Il s'agit de savoir comment interpréter les directives et jusqu'à quel point il est possible d'utiliser les définitions de la directive.

*

Commission européenne, direction générale de la recherche et de l'innovation (DG RTD) : M. David Gancberg, responsable de projets scientifiques et techniques, unité Outils, technologies et concepts innovants pour la recherche en santé.

M. David Gancberg, responsable de projets scientifiques et techniques, unité Outils, technologies et concepts innovants. La direction générale Recherche et Innovation (DG RTD) de la Commission européenne lance des appels à propositions pour des projets de recherche, dans le cadre du 7^e programme-cadre de recherche et développement (PCRD), dénommé « Horizon 2020 ». Nous gérons des projets dans le domaine médical pour les thérapies avancées, les maladies infectieuses, les cancers et maladies chroniques ou la médecine personnalisée (dénommée médecine de précision aux États-Unis).

Dans le programme de travail 2016-2017 d'Horizon 2020, le chapitre 8 (Santé, changement démographique et bien-être)⁽¹⁾ contient deux projets de recherche concernant la modification ciblée de gènes (*gene editing*). Ce sont des techniques qui évoluent très vite. Sont présentes les technologies doigts de zinc et TALEN, mais pas encore CRISPR-Cas9. On peut espérer des traitements contre le cancer : pour les leucémies avec tumeur solide, les interactions sont faciles, mais il reste à trouver un moyen d'atteindre le centre. On peut penser également aux maladies rares, qui modifient les cellules hématopoïétiques du patient, aux immunodéficiences primaires, aux maladies non chroniques, aux techniques régénératives (peau, os, cartilage, cœur...), qui ont déjà été expérimentées sont les animaux et qui se rapprochent de la clinique.

La Société européenne de thérapie génique et cellulaire (ESGCT) a débattu, lors de sa réunion annuelle, de la modification ciblée des gènes (*gene editing*). Un consensus règne dans les pays occidentaux pour dire que la technologie CRISPR-Cas9 n'est pas encore au point.

Le programme Horizon 2020 applique les mêmes conditions d'éthique que les programmes précédents. Le règlement n° 1291/2013 établissant Horizon 2020 dispose que :

« Article 19 – Principes éthiques

1. Toutes les activités de recherche et d'innovation menées au titre d'Horizon 2020 respectent les principes éthiques et les législations nationales, européennes et internationales pertinentes, y compris la charte des droits fondamentaux de l'Union européenne, ainsi que la convention européenne des droits de l'homme et ses protocoles additionnels.

Le principe de proportionnalité, le droit à la vie privée, le droit à la protection des données à caractère personnel, le droit à l'intégrité physique et mentale, le droit à la non-discrimination et la nécessité de garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine font l'objet d'une attention particulière.

2. Les activités de recherche et d'innovation menées au titre d'Horizon 2020 se concentrent exclusivement sur les applications civiles.

3. Sont exclus de tout financement les domaines de recherche suivants :

a) les activités de recherche en vue du clonage humain à des fins de reproduction ;

b) les activités de recherche visant à modifier le patrimoine génétique d'êtres humains, qui pourraient rendre cette altération héréditaire⁽²⁾ ;

(1) Décision de la Commission européenne C(2016)4614 du 25 juillet 2016.

(2) Les recherches relatives au traitement du cancer des gonades peuvent être financées.

c) les activités de recherche visant à créer des embryons humains uniquement à des fins de recherche ou pour l'approvisionnement en cellules souches, notamment par transfert nucléaire de cellules somatiques.

4. Les activités de recherche sur les cellules souches humaines, adultes et embryonnaires, peuvent être financées en fonction à la fois du contenu de la proposition scientifique et du cadre juridique des États membres intéressés. Aucun financement n'est accordé aux activités de recherche interdites dans l'ensemble des États membres. Aucune activité n'est financée dans un État membre où ce type d'activités est interdit.

5. Les domaines de recherche énoncés au paragraphe 3 du présent article peuvent être réexaminés dans le contexte de l'évaluation intermédiaire prévue à l'article 32, paragraphe 3, à la lumière des avancées scientifiques. »

La France est un pays laïc, mais dans des pays comme l'Italie ou l'Espagne, la religion catholique est plus importante, ces pays ont une attitude plus rigoriste. Certaines associations souhaitent qu'on laisse vivre les enfants même s'ils sont atteints de trisomie 21. Se pose la question de la distinction entre correction de maladies et amélioration de l'Homme.

Personnellement, je suis contre un moratoire sur la recherche. Si la recherche ne se fait pas en Europe, elle se fera ailleurs. Les Chinois n'ont pas les mêmes contraintes éthiques que nous. Nous ne savons pas précisément ce qui est accompli dans ce pays. Le tourisme médical est inévitable. En Europe, il faut se fixer des règles et avancer.

Il n'est pas facile de dire si l'Europe est à la traîne. Les États-Unis ont des lois plus simples, les essais en phase 1 y sont plus faciles qu'en Europe. L'entreprise française Cellectis est allée s'implanter aux États-Unis. Les essais cliniques réalisés aux États-Unis pour les leucémies à lymphocyte B, sur des patients résistants aux traitements conventionnels, sont très encourageants. On réinjecte aux patients leurs propres lymphocytes avec des cellules CAR-T. Les succès sont spectaculaires, avec un taux de rémission de 90 %, mais il reste un effet secondaire pouvant provoquer un œdème cérébral. Nous espérons bientôt les premières demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA). L'enfant Layla soignée en 2016 au Royaume-Uni, à titre compassionnel, a reçu le même type de traitement, mais avec des cellules allogènes, qui ont fait l'objet d'une modification ciblée du génome (*gene editing*), pour éviter le rejet.

*

European Food Safety Authority (EFSA) : M. Christophe Wolff, chargé des relations interinstitutionnelles du département communication et relations extérieures de l'EFSA ; Mme Sylvie Mestdagh, cadre, unité « organismes génétiquement modifiés », Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) [vidéoconférence du 19 janvier 2017].

Mme Sylvie Mestdagh, cadre, unité « organismes génétiquement modifiés », Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). L'unité scientifique de l'EFSA examine uniquement les demandes relatives aux OGM, nous respectons la définition des textes réglementaires européens, la directive n° 2001/18 et le règlement n° 1829/2003. L'EFSA évalue les risques causés par les OGM au sens de ces textes. Aujourd'hui, nous n'avons pas reçu de dossier pour une culture cisgénique ou issue des nouvelles biotechnologies. La Commission européenne ne s'est pas prononcée sur le point de savoir si ces produits sont considérés comme des OGM.

L'EFSA n'a pas été consultée pour évaluer ces produits, mais pour examiner si les lignes directrices applicables aux OGM peuvent être appliquées à ces nouveaux produits. Nous avons publié deux opinions scientifiques sur notre site internet concernant les lignes directrices pour trois nouvelles techniques : la cisgénèse et l'intragénèse (première opinion scientifique) et les doigts de zinc (deuxième opinion scientifique). L'EFSA serait prête à évaluer deux de ces trois techniques, car les lignes directrices peuvent être applicables.

Les sociétés Cibus et Collectis/Calyxt sont inconnus de nous, nous n'avons pas reçu de demandes de leur part, ni de ces sociétés, ni d'ailleurs d'aucune autre concernant des végétaux issus des nouvelles biotechnologies.

L'EFSA attend la décision de la Commission européenne, qui elle-même attend la décision de la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE). Une modification réglementaire pourrait en résulter.

L'EFSA et son panel scientifique évaluent les risques des OGM sur la santé avant la mise sur le marché, nos évaluations sont basées sur les données fournies par les entreprises.

Je ne connais pas la méta-analyse effectuée par l'Académie des sciences américaine en 2016 dans son rapport «*Genetically Engineered Crops*». Nous assurons une veille permanente des publications sur les OGM. La moindre étude qui révélerait un problème sanitaire et environnemental est portée à notre attention et évaluée. Plusieurs points sont à prendre en considération, ainsi : est-ce sur un OGM spécifique ou sur un problème plus global ? Par ailleurs, des experts externes assistent le groupe de travail qui évalue ces publications.

Dans ce cadre, la Commission européenne nous a donné mandat d'évaluer les deux articles parus dans le journal *Le Monde* du 19 décembre 2016 : « La recherche sur les OGM est minée par les conflits d'intérêt » et « L'évaluation de la toxicité des OGM remise en cause ». Je ne peux rien vous en dire aujourd'hui car l'évaluation est en cours dans le groupe de travail OGM.

L'EFSA s'organise en trois groupes de travail du panel OGM : un sur les caractéristiques moléculaires ; un autre sur la sécurité alimentaire sur l'Homme et les animaux ; puis un groupe de travail sur l'environnement. Chaque dossier déposé à l'EFSA est examiné par ces trois groupes de travail.

Toute publication relative aux OGM est évaluée soit par notre équipe, soit par le groupe de travail, soit par le panel. Nous agissons sous mandat de la Commission européenne.

L'EFSA ne s'est pas encore prononcée sur la contestation par l'article du journal *Le Monde* du principe de l'équivalence substantielle. Mais ma réponse plus personnelle est que je sais qu'une variété A est différente d'une variété B, et par conséquent l'insertion d'un gène dans les différentes variétés aura des impacts différents selon les variétés. Cet article n'apporte aucun élément nouveau.

M. Christophe Wolff, chargé des relations interinstitutionnelles du département communication et relations extérieures de l'EFSA. La commission des affaires européennes de l'Assemblée nationale nous a demandé une note sur notre système d'indépendance et de déclaration d'intérêts, nous vous la ferons suivre. Je remarque qu'il faut préalablement définir ce qu'est un « intérêt », et qu'il peut y avoir intérêt sans qu'il y ait conflit. Le système est très complexe.

Mme Sylvie Mestdagh. Les deux publications du professeur Gilles-Éric Séralini en 2012 ont eu des suites importantes. Ces publications nous ont été transmises et la Commission européenne nous a donné mandat de les évaluer. Les deux papiers ont provoqué de nombreuses discussions entre les États membres et avec la Commission. Le règlement n° 1829/2003 dresse la liste des données que les entreprises doivent fournir. À la suite des articles de M. Séralini, cette liste a été jugée par la Commission trop sommaire, elle a été complétée par le règlement d'exécution de la Commission n° 503/2013. Dans ce règlement renforçant l'évaluation sanitaire et environnementale des OGM, de nouvelles données sont demandées aux entreprises pétitionnaires, notamment l'obligation de mener une étude de 90 jours. En application de ce règlement, la Commission examine, à intervalle régulier, les demandes de nouvelles données en fonction des résultats publiés. Par ailleurs, deux projets européens ont été lancés sur deux types d'études sur les rats, une sur 90 jours et une autre sur 2 ans. Les comités organisateurs de ces deux études comportent des représentants des États membres et de la Commission européenne, ainsi que des experts.

La falsification éventuelle des publications de M. Séralini n'est pas du ressort de l'EFSA. Dans mon souvenir, c'est la conception de l'étude qui posait davantage problème. L'EFSA a publié sur son site internet une déclaration d'opinion (*opinion statement*) à ce sujet. La révision des textes réglementaires est de la compétence de la Commission européenne.

Toutes les demandes relatives aux OGM sont évaluées de la même façon, indépendante et légale, et nous évaluons au cas par cas les OGM, du début à la fin. Une publication, bonne ou mauvaise, peut avoir un impact important sur notre processus d'évaluation, ce qui veut dire plus de données à traiter et une évaluation

plus longue. Notre évaluation est définie par des lignes directrices qui découlent directement du cadre réglementaire. Notre marge de manœuvre est nulle.

M. Christophe Wolff. Nous avons élaboré toute une série de calculs sur le coût des ressources mobilisés et les experts de l'EFSA, mais nous ne calculons pas le coût par dossier. Quelque 35 dossiers d'évaluation d'OGM sont en cours. Le budget annuel de l'EFSA est d'environ 80 millions d'euros.

I. VISITE DU GÉNOPOLE D'EVRY

Présentation du Génopole et discussion : M. Pierre Tambourin, directeur général de Génopole ; M. Emmanuel Dequier, directeur de Génopole Recherche et Plates-Formes [décembre 2016].

M. Pierre Tambourin, directeur général de Genopole (Evry). Genopole est un « *biocluster* », c'est-à-dire qu'ici différents acteurs (recherche, enseignement supérieur, services, industries, hôpital) sont concentrés pour un rapprochement mutuel, dans le but de conférer un avantage compétitif à chaque acteur. Cette émulation contribue à renforcer l'économie locale, et cela a des bénéfices sociétaux. La colonne vertébrale de Genopole, c'est l'ADN, les biotechnologies moléculaire et cellulaire. Quand on parle de biotechnologie, il s'agit d'un secteur très diversifié dont les applications se retrouvent dans de nombreux domaines comme la chimie verte, la biologie de synthèse, la médecine, l'agroalimentaire, l'environnement, les matériaux, l'informatique, l'énergie...

L'idée de Genopole est venue de l'Association française contre les myopathies (AFM). Elle a pu se concrétiser par la mission interministérielle de 1998. Le but était de positionner la France dans la génomique mondiale, de participer au séquençage du génome de l'homme, tout en créant des entreprises innovantes en biotechnologie. Ce projet a réussi à attirer les industries biotechnologiques et à construire un biotechoparc. Nous avons créé *ex-nihilo* un campus universitaire et de recherche en génomique et sciences connexes, car l'université Paris-Saclay n'en faisait pas encore. Nous sommes passés de 300 emplois qui existaient à l'époque à l'AFM à aujourd'hui 2 400 emplois, auxquels s'ajoutent ceux que génère le développement du site. Nous avons à présent 19 laboratoires de recherche, 82 entreprises, et 503 millions d'euros de fonds levés avec 6 introductions en bourses. Le Genopole coordonne plusieurs projets européens : BioLink a été financé par le 5^e programme cadre (FP5), puis Natibs et CEBR avec le FP6, Bio-CT avec le FP7. Il s'inscrit dans un réseau international dense de collaboration avec d'autres bioparcs en Europe et dans le monde, comme à Boston, Cambridge, Barcelone, Pretoria et Wuhan.

Nous envisageons de grands projets à l'horizon 2025. La médecine génomique ou personnalisée se développera pour étudier comment nos gènes influencent nos réactions à certains médicaments ou maladies. Des chantiers sont

également ouverts dans les domaines de la thérapie génique, dans la biologie de synthèse et ses applications industrielles, ainsi que du côté des biotechnologies « arc-en-ciel » (rouge, médecine ; vert, agro-alimentaire ; blanc, environnement ; bleu, la mer, les océans et les cours d'eau). Ces recherches pourraient nous permettre, par exemple, de mettre au point des céréales qui ont la propriété des légumineuses, d'utiliser l'azote de l'air pour se développer et ne nécessiteraient donc pas d'engrais. Nous pourrions aussi trouver le moyen de créer des bactéries « mangeuses de marée noire », avec un gène suicide qui les éliminerait, pour ne pas les garder dans l'environnement une fois qu'elles ont fait leur office. Ces bactéries existent à l'état naturel, mais nous ne savons pas encore les industrialiser. En biologie de synthèse, avec Sanofi-Aventis, a pu être mis au point l'artémisinine, qui est une substance active médicamenteuse contre le paludisme. Une nouvelle méthode de production le rend bon marché.

Genopole a désormais plusieurs objectifs. Nous souhaitons transformer le centre hospitalier sud-francilien (CHSF) en centre universitaire hospitalier (CHU) et continuer le projet YposKesi, dont l'AFM vous parlera. Nous voulons développer un pôle de vie autour des infrastructures et resserrer les liens avec l'université Paris-Saclay. Enfin, nous continuerons d'accroître le fond d'investissement « amorçage et expansion » de Genopole. À ce propos, je tiens à alerter les pouvoirs publics : il faut agir pour que la France et l'Europe ne soient pas l'incubateur des États-Unis. Nous avons beaucoup de jeunes sociétés dynamiques, qui, à un certain stade, partent aux États-Unis pour croître. En effet, nous avons identifié une sorte de nouvelle « vallée de la mort » autour de 10 millions à 50 millions d'euros nécessaires en levée de fonds, qui représentent une étape décisive dans le développement d'une entreprise. Si chaque année on pouvait prélever 3 milliards d'euros dans l'épargne des Français, pour tous les secteurs de l'innovation confondus en France, nous interviendrions à une étape qui ne comporte que peu de risque pour une entreprise et garderions ces entreprises sur notre sol. Cela fait partie des objectifs de notre fond d'investissement, mais ce n'est pas suffisant.

*

AFM-Téléthon / Généthon : Christian Cottet, directeur général de l'AFM-Téléthon ; M. Frédéric Revah, directeur général du Généthon, M. Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM-Téléthon ; Mme Isabelle Richard, responsable de l'équipe de recherche du Généthon sur les dystrophies musculaires.

M. Christian Cottet, directeur général de l'Association française contre les myopathies (AFM-Téléthon). L'AFM existe depuis 1958 et a pris son essor depuis le Téléthon en 1987, alors que les maladies rares ne représentaient pas encore une priorité dans les politiques de santé publique. C'est devenu un véritable mouvement populaire avec 5 millions de participants, 1 millions de donateurs, et 121,5 milliards d'euros récoltés en 2015. La particularité de l'AFM est qu'elle est un véritable acteur de la recherche.

Nous sommes tous porteurs de 10 à 100 mutations qui peuvent donner une pathologie en touchant n'importe quelle fonction biologique. Une maladie rare touche moins de 8 000 personnes, mais dans l'ensemble, elles représentent 4 % des naissances. Plus d'individus sont concernés par une maladie rare que par la maladie d'Alzheimer. L'intérêt de la recherche sur les maladies rares est renforcé par les avancées qu'elle a permises sur des maladies plus fréquentes.

Notre stratégie s'attache à d'abord comprendre les maladies, grâce au séquençage du génome, en rassemblant les patients et leur ADN dans une banque, qui est sollicitée par des chercheurs internationaux. Ensuite, nous identifions les stratégies thérapeutiques, et enfin nous développons des essais précliniques ou cliniques. Pour cela nous collaborons avec les établissements publics scientifiques et technologiques (EPST) français, nous travaillons avec les meilleures équipes de recherches grâce à nos appels d'offre internationaux.

L'AFM-Téléthon, c'est le Généthon qui séquence le génome et assure la bioproduction pour les besoins des essais thérapeutiques avec Généthon Bioprod. C'est aussi l'Institut de myologie qui est centré sur le muscle et regroupe des équipes du CNRS et de l'INSERM sur de la recherche fondamentale, thérapeutique, et qui fait aussi de la prise en charge et du soin. L'Institut des biothérapies, l'I-stem sur les cellules souches, et *Atlantic Gene Therapies* à Nantes sont aussi des laboratoires de l'AFM-Téléthon. Nous avons développé un fond d'amorçage avec BpiFrance pour encourager les jeunes pousses (start-up) de nos scientifiques. Depuis 2016, nous avons lancé YposKesi, qui est une plateforme industrielle de développement et de production de médicament de thérapie génique et cellulaire. Ce projet permet la mise à disposition des traitements pour des malades au-delà de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Nous mettons au point des médicaments pour des maladies du sang comme la drépanocytose, pour des maladies musculaire comme la myopathie de Duchêne, nous pouvons espérer une AMM d'ici 2020. Nous avons six projets qui pourraient passer en phase clinique dans les six prochains mois. L'idée est de mettre au point des médicaments pour un prix juste et maîtrisé, compatible avec le système de santé. Il faut noter que certaines maladies qui ne concernent parfois que trois ou quatre personnes, ne sont pas compatibles avec le système de l'AMM, car le médicament serait directement testé sur elles pendant les essais cliniques.

M. Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM-Téléthon. Il y a trois types d'approche thérapeutique pour les maladies rares : la thérapie génique, la thérapie cellulaire et la pharmacologie. La moitié des moyens de recherche de l'AFM-Téléthon se concentre sur la thérapie génique, l'autre moitié se répartie entre la recherche fondamentale, la thérapie cellulaire et la pharmacologie classique.

Nous nous concentrons donc sur ce qui concerne l'ADN et les thérapies géniques, administrées par des vecteurs viraux. Les premières avancées ont été sur

les « bébés-bulles ». Un programme collaboratif entre le Téléthon italien et nos équipes a permis d'élaborer le Strimvelis de la société GSK. La petite Laya a été guérie au Royaume-Uni grâce à cela.

Ces preuves de concept ont ouvert la voie à de nouvelles thérapies pour des maladies immunitaires, sanguines, osseuses, ou même cérébrales (adrénoleucodystrophie). De cette manière, nous avons pu trouver une thérapie génique pour l'amyotrophie spinale infantile de type 1, pour laquelle nous avons déposé un brevet. Aux États-Unis, nous avons administré la plus grande quantité de virus jamais administrée à l'être humain, à des bébés, avec des résultats spectaculaires. Ils auraient dû déjà être morts et peuvent aujourd'hui marcher et respirer sans aide. Nous l'avons fait aux États-Unis pour des raisons techniques, mais aussi car il s'agissait d'un grand risque que les autorités françaises de régulation de santé n'auraient probablement pas voulu prendre. Le docteur Thierry Mandel, qui a eu une longue et très belle carrière, a pu convaincre la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine. Ce ne sont pas des essais classiques, il n'y a pas de groupe témoin, tous les bébés suivis sont traités. Les technologies de production de ces médicaments sont académiques et non industrielles. L'obstacle majeur est donc de réussir à produire le médicament à des normes pharmaceutiques. Cette difficulté pose la question de continuer les essais cliniques.

Les premiers essais utilisant les techniques de chirurgie du génome l'ont été avec les doigts de zinc. Cette technique a récemment utilisée dans la lutte contre le sida. On induit une mutation dans les cellules de la moelle osseuse et on empêche le virus de pénétrer dans les cellules du patient. Il y a eu ensuite les méganucléases, développés par la société française Collectis, qui a suivi avec les TALEN. Trois programmes se poursuivent aujourd'hui et découlent de notre collaboration avec Collectis. L'un concerne la myopathie de Duchêne, un autre concerne une maladie de la peau, et un dernier une maladie musculaire. Cependant, l'efficacité de cette méthode est trop faible, il faut encore beaucoup de travail avant d'avoir des résultats intéressants. Dans 20 ans, nous pouvons espérer mettre au point des remèdes efficaces.

Mme Isabelle Richard, responsable de l'équipe de recherche du Généthon sur les dystrophies musculaires. De la même manière que la réaction en chaîne polymérisée (PCR) a révolutionné nos recherches dans les années 1990, la modification ciblée du génome nous ouvrent des perspectives nouvelles sur les maladies du système sanguin, les maladies métaboliques et les maladies neuromusculaires. CRISPR-Cas9 permet de réécrire la séquence du génome, de la cribler ou encore de réguler l'expression d'un gène. Il permet aussi de reproduire des modèles d'une pathologie génétique, de générer un modèle animal pour réduire les coûts et le temps d'élaboration. Ces technologies permettent de disséquer au plan génétique, des phénomènes biologiques complexes. Nous utilisons la technologie CRISPR-Cas9 pour identifier les facteurs impliqués dans la qualité de la production des protéines.

Dans le laboratoire, on cherche des modifications pour deux maladies qui touchent le sang, la drépanocytose et l'hémophilie. Quand on saura traiter ces maladies, plus il faut intervenir tôt, plus il sera intéressant de diagnostiquer tôt, en néonatal, mais ce n'est pas encore le cas. Pour certaines maladies rares, comme la myopathie de Duchêne, une personne sur cinquante porte une mutation pathologique, sans en avoir les symptômes. Ce gène porte en grand nombre de telles mutations car c'est le plus long du génome.

Ce qu'il faut retenir, c'est que CRISPR-Cas9 est un outil souple qui améliore la recherche et dont les applications ne seront pas immédiates. Le potentiel est énorme, mais les précautions normales sont à appliquer. CRISPR-Cas9 a néanmoins l'avantage d'arriver après la thérapie génique qui a déjà « débroussaillé » le domaine. Enfin, étant donné le caractère prometteur de ces recherches, il ne faut surtout pas mettre en place un moratoire.

Déjeuner-débat : Mme Cécile Martinat, directrice du laboratoire I-Stem, M. Marc Peschanski, directeur scientifique du laboratoire I-Stem ; M. Emmanuel Dequier, directeur de Génopole Recherche et Plates-Formes.

M. Marc Pechanski, directeur scientifique du laboratoire I-Stem. À la création du laboratoire, le moratoire en France sur la recherche sur les cellules souches venait tout juste d'être abrogé. Les jeunes chercheurs français étaient tous partis à l'étranger pour un post-doctorat et y avaient acquis un savoir-faire dans le domaine. On leur a offert une promotion en tant que chef d'équipe pour qu'ils reviennent. L'objectif de ce laboratoire est thérapeutique et nous avons deux axes de recherche : la thérapie cellulaire et l'exploration de maladies monogéniques. Les deux grandes sources de financements proviennent du Téléthon et de Génopole. En termes d'équipements dans l'I-Stem sur 12 ans, Le Génopole a investi un peu plus de 3 millions d'euros, ce qui est assez rare en France, l'investissement du Téléthon c'est plus de 4 millions par an, depuis sa création en 2005.

*

Visite de l'Institut de biologie systémique et synthétique (ISSB) : M. François Kepes, directeur ; M. Joan Herisson.

M. François Kepes, directeur de l'Institut des systèmes et de la biologie de synthèse (iSSB). L'iSSB a été créé en 2008 et est un laboratoire de recherche français uniquement dédié à la biologie de synthèse qui est financé publiquement par des montants très compétitifs. C'est un laboratoire qui publie très régulièrement et dans les meilleures revues scientifiques (*Nature, Sciences, Genesis...*). Ainsi, en 2015, l'iSSB était 3^e, en termes de publications en biologie de synthèse, en Europe, et 9^e neuvième mondial. C'est le seul laboratoire français parmi les 25 laboratoires qui publie le plus dans ce domaine dans le monde. 34 chercheurs et 9 ingénieurs et techniciens sont employés. L'iSSB gère aussi le premier diplôme de master en biologie de synthèse en France. Les étudiants du

master poursuivent leur carrière en doctorat dans de grandes universités internationales comme Cambridge, créent leurs jeunes pousses (*start-up*) ou sont embauchés dans de grandes entreprises. Nous organisons de grandes conférences sur la biologie de synthèse en Europe. Nos activités de recherches se concrétisent en innovation dans les jeunes pousses que créent nos étudiants et nos chercheurs.

Visite de la société Abolis : M. Cyrille Pauthenier, président.

M. Cyrille Pauthenier, président d'Abolis. J'ai une formation scientifique en chimie à l'École normale supérieure (ENS), mais je me suis tourné vers les biotechnologies car j'ai compris que la chimie organique traditionnelle ne permettrait pas de trouver des solutions acceptables sur le plan de l'environnement. J'ai découvert la biologie de synthèse il y a plus de 7 ans et j'ai décidé de m'orienter vers ce domaine par une thèse. Depuis 2 ans maintenant, je dirige la société Abolis, dont les moteurs sont l'écologie et les solutions qu'elle nous impose de trouver pour la qualité de l'air et de l'eau, ainsi que les problématiques liées à la chimie. J'ai compris qu'il y avait un marché en voyant que les besoins des grands groupes étaient tels qu'ils allaient chasser les solutions dans les laboratoires académiques. Les fonds d'investissement capital-risque nous ont confirmé qu'une telle société devait voir le jour dès maintenant. À présent, nous sommes victime de notre succès : nous avons de nombreux clients et trop peu de temps. En chimie traditionnelle, les entreprises ont fait le tour des optimisations possibles. Le problème est que ce dont nous ne voulons pas chez nous se retrouve dans l'environnement des pays émergents. Il y a donc un besoin de chimie alternative, de trouver des molécules biodégradables, bien que nous ne soyons pas encore à ce stade. Il faut réinventer la filière amont et aval de traitement de ces molécules que nous ne savons pas encore recycler. Comme solution, nous pouvons aussi faire du *dropping*, c'est-à-dire, faire la même molécule mais avec des moyens propres. C'est très long, car cela veut dire changer toute la chaîne de production. Cela revient à substituer un siècle de chimie industrielle par des procédés plus écologiques. C'est pour cela que nous avons une si forte demande.

Notre société reprogramme génétiquement des micro-organismes pour leur faire fabriquer des produits chimiques d'intérêt. C'est la pointe de ce qui se fait en micro-organisme génétiquement modifié, à la différence des OGM classiques que les nôtres ne sortent pas de l'usine. Nous refaisons la même molécule, qui ne sera pas plus ou moins biodégradable, c'est le processus de fabrication que nous rendons plus propre, en remplaçant les solvants et autres produits chimiques par du sucre et de l'eau à 37°C que nous pourrions ainsi traiter plus facilement. Notre parti pris est de dire qu'on ne changera pas les industriels d'un coup. Nous les familiarisons déjà avec des nouvelles techniques. Ensuite, ils pourront choisir de les utiliser pour innover dans leurs produits. Nos clients souhaitent les mêmes

molécules, et penser en termes de propriété est beaucoup plus compliqué qu'en termes de molécule.

Chaque client vient nous voir avec un problème particulier qui représente à chaque fois un nouveau projet avec une phase de recherche, une phase de validation, et phase de test. Nous commençons par une pré-étude de faisabilité et une évaluation industrielle, puis nous recensons tous les risques possibles pour les tester en premier, afin de ne pas s'engager dans des développements longs et coûteux qui se solderaient par un échec. Nous n'avons qu'un seul concurrent qui est un consortium aux États-Unis composé notamment de Collectis. Nous avons aujourd'hui des solutions pour 30 % de la chimie qui se fait aujourd'hui. L'avenir de la chimie sera donc les molécules biodégradables et la substitution de procédés.

En termes de propriété intellectuelle, nous essayons de découper intelligemment la propriété intellectuelle pour en garder une partie, même si la molécule finale appartient au payeur. Nous n'utilisons pas CRISPR ou les TALEN, ces procédés sont intéressants pour domestiquer une souche sauvage. Nous travaillons sur des souches de laboratoires domestiquées. Nous travaillons avec un logiciel de biorétrosynthèse qui fragmente la molécule et permet de trouver la recette, et des outils génétiques plus anciens qui fonctionnent bien.

Légiférer dans ce domaine est compliqué, mais c'est nécessaire. Dans la communauté scientifique, l'idée qui monte est qu'il ne faut surtout pas légiférer, mais c'est un sujet trop important pour le laisser de côté. On peut comparer cela avec le nucléaire ou les OGM, on peut faire le pire comme le meilleur avec ces technologies, mais il faut éviter le pire pour ne pas décrédibiliser leur utilité. Il faut réfléchir à ces questions en prenant le problème dans le bon sens. Prenons par exemple les OGM résistants à l'herbicide Roundup, c'est une solution de court terme qui néglige les conséquences à long terme. Certains agriculteurs font déjà machine arrière, notamment dans le coton, mais pour des raisons de baisse de la qualité de la fibre, due à la nature de cet OGM. Le contrôle de la qualité pour les OGM est très faible. Il y a une dizaine de souches OGM sur le marché, et aucune ne passerait des tests stricts. Pour un médicament, avant de l'autoriser, il faut prouver qu'il apporte une amélioration par rapport à ce qui existe déjà. Personne n'a jamais eu cette idée pour les plantes.

En ce qui concerne les conséquences connues du travail d'Abolis, le premier facteur de réflexion est que nous nous trouvons dans un milieu fermé avec un bac de rétention, ce qui diminue beaucoup les risques. Nous devons utiliser des bactéries non antibiorésistantes, à moins de démontrer leur non-dangerosité, ce qui n'est pas possible. Nous devons aussi éviter que les gènes ne se transmettent entre espèce, par les éléments génétiques mobiles (aussi appelés « transposons »), qui voyagent par les virus. Il peut être intéressant de légiférer sur ce sujet. Nous, scientifiques, qui manipulons ces éléments, avons la responsabilité de faire en sorte qu'ils ne s'échappent pas du laboratoire. Mais si lors d'un accident tel est le cas, il faut que ces éléments ne transmettent pas leurs gènes tels qu'ils sont programmés à le faire. La nature élimine très bien les perdants. Nous exploitons

cette caractéristique pour empêcher de tels accidents de devenir problématiques. Nous ajoutons à une souche naturelle un fardeau, on l'utilise à faire des choses qui ne lui servent pas dans la compétition avec les autres espèces. Donc si cette souche se retrouve en compétition à son homologue naturelle, elle va perdre car elle sera handicapée. Dans les fermenteurs, on le voit, la souche ne veut pas produire ce qu'on lui demande, donc dès qu'elle en a l'occasion, elle perd le gène qu'on a inséré dans son génome. C'est un véritable problème dans notre travail, mais qui ne causera pas de catastrophe écologique ni sanitaire.

La biologie de synthèse n'est pas une révolution, c'est une évolution de la biologie moléculaire qui se formalise depuis les années 2000 et qui capitalise sur les savoirs du XX^e siècle. Ça ne sera pas autant une révolution que le numérique. L'avenir ne sera pas fait que d'une seule solution, la biologie de synthèse trouvera sa place dans le portefeuille des solutions de demain.

Dans notre *cluster*, nous avons de nombreuses jeunes pousses et entreprises qui proposent des solutions intelligentes aux problèmes actuels : Global bioénergie fait de l'isobutane biosourcé (pour le caoutchouc par exemple), Oenobrac Toulouse recapture du carbone, Glowee fait de l'éclairage public en utilisant des réactions chimiques présentes dans la nature (lucioles, bactéries dans certains poissons des profondeurs)...

Il y a de plus en plus d'exemples de solutions innovantes intelligentes à nos problèmes sanitaires et écologiques. Il faut légiférer mais intelligemment, sans se mettre les pouvoirs publics ou les citoyens à dos. Il faut se protéger parce que le jour où une erreur est faite, par négligence ou malveillance, c'est tout le domaine qui perdra sa crédibilité. On peut apporter quelque chose à cette planète, mais il ne faut pas qu'il y ait d'accident de parcours. La législation actuelle est déjà efficace, mais on peut encore l'améliorer.

ANNEXES

ANNEXE N° 1 : BIBLIOGRAPHIE PARLEMENTAIRE SUR LES BIOTECHNOLOGIES

1. Rapports du Parlement français

Rapports de l'OPECST sur les biotechnologies :

– Rapport ([n° 759](#)) sur « Quelles leçons tirer de l'étude sur le maïs transgénique NK 603 ? », compte rendu de l'audition publique du 19 novembre 2012, 27 février 2013 (MM. Bruno Sido, sénateur, et Jean-Yves Le Déaut, député)

– [Voir le dossier sur internet](#)

– Rapport ([n° 4354](#)) sur « Les enjeux de la biologie de synthèse », 15 février 2012 (Mme Geneviève Fioraso, députée) – [Voir le dossier sur internet](#)

– Rapport ([n° 2046](#)) sur « La place des biotechnologies en France et en Europe », 27 janvier 2005 (M. Jean-Yves Le Déaut) – [Voir le dossier sur internet](#)

– Rapport ([n° 1054](#)) sur « La connaissance des gènes à leur utilisation. Première partie : L'utilisation des organismes génétiquement modifiés dans l'agriculture et dans l'alimentation », 8 juillet 1998 (M. Jean-Yves Le Déaut) – [Voir le dossier sur internet](#)

– Rapport ([n° 1827](#)) sur « Les applications des biotechnologies à l'agriculture et à l'industrie agro-alimentaire », 12 décembre 1990 (M. Daniel Chevallier, député) – [Voir le dossier sur internet](#)

Cinq rapports récents de l'OPECST sur des sujets proches :

– Rapport (n° 4108) sur « Les enjeux et les perspectives de l'épigénétique dans le domaine de la santé », octobre 2016, MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, députés

– Rapport (n° 3552) sur « Les ressources génétiques végétales, de l'amélioration à la conservation des espèces : le modèle français », mars 2016, M. Jean-Yves Le Déaut, député, Mme Anne-Yvonne Le Dain, députée, et M. Bruno Sido, sénateur

– Rapport (n° 2967) sur « La filière semencière française : état des lieux et perspectives », juillet 2015, M. Jean-Yves Le Déaut, député, Mme Anne-Yvonne Le Dain, députée, et M. Bruno Sido, sénateur

– Rapport (n° 1724) sur « Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée », janvier 2014, MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, députés

– Rapport (n° 4214) sur « L'innovation à l'épreuve des peurs et des risques », janvier 2012, MM. Claude Birraux et Jean-Yves Le Déaut, députés

Assemblée nationale :

– Rapport ([n° 2254](#)) sur « Les enjeux des essais et de l'utilisation des organismes génétiquement modifiés (OGM) », M. Christian Ménard, député, publié en conclusion d'une mission d'information présidée par M. Jean-Yves Le Déaut, 13 avril 2005 – [Tome 1 : Rapport](#) - [Tome 2 : Auditions](#)

Sénat :

– Rapport (n° 301) sur « Les enjeux économiques et environnementaux des organismes génétiquement modifiés », 15 mai 2003, au nom de la commission des affaires économiques et du plan du Sénat (M. Jean-Marc Pastor, sénateur) – [Rapport](#)

– Rapport (n° 440) sur « Les organismes génétiquement modifiés – Transgéniques : pour des choix responsables », 20 mai 1998, au nom de la commission des affaires économiques et du plan du Sénat (M. Jean Bizet, sénateur) – [Rapport](#)

Rapport extraparlamentaire :

– « Rapport à la suite du débat sur les OGM et les essais au champ », dit « Rapport des quatre sages » (MM. Christian Babusiaux, Jean-Yves Le Déaut, Didier Sicart, Jacques Testart), ministère de l'agriculture et de la pêche, mars 2002 – [La Documentation française](#)

2. Travaux de parlements étrangers

Royaume-Uni :

– Rapport sur « Les insectes génétiquement modifiés », commission pour la science et la technologie, Chambre des Lords, décembre 2015 – [Rapport](#)

– Postnote n° 541 sur la « Modification ciblée du génome », novembre 2016, Office parlementaire pour la science et la technologie (POST), Chambre des communes et Chambre des lords – [Postnote](#)

Allemagne :

– Rapport de l'Office d'évaluation technologique du Bundestag (TAB) « La biotechnologie blanche : statut et perspectives de la biotechnologie industrielle pour les entreprises durables », Heike Aichinger, Bärbel Hüsing, Sven Wydra, novembre 2016 – [Rapport](#)

– Rapport de l’Office d’évaluation technologique du Bundestag (TAB)
« Biologie de synthèse – la phase suivante de la biologie et de l’ingénierie
génétique », Arnold Sauter, Steffen Albrecht, Davy van Doren, Harald König,
Thomas Reiß, Rüdiger Trojok, assistés de Sebastian Elsbach, novembre 2015 –
[Rapport](#)

ANNEXE N° 2 : SAISINE DE L'OPECST SUR LES VIGNES RÉSISTANTES



ASSEMBLÉE
NATIONALE

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
LIBERTÉ - ÉGALITÉ - FRATERNITÉ

André CHASSAIGNE
Député du Puy-de-Dôme
Président du groupe de la
Gauche Démocrate et Républicain
4, place Jean-Antoine Pourtier
63890 ST-AMANT-ROCHE-SAVINE

Le 14 mars 2016

Monsieur Claude BARTOLONE
Président de l'Assemblée nationale
126, rue de l'Université
75007 PARIS

Objet : saisine de l'OPECST
Nos références : AC/JB/CO/3395

Monsieur le Président,

La réduction de l'utilisation des produits phytosanitaires en agriculture est devenue un enjeu prioritaire pour assurer la transition de nos systèmes agricoles vers l'agroécologie. Initié en 2008 à la suite du Grenelle de l'Environnement, le plan Ecophyto I avait pour objectif de réduire de 50 % l'utilisation des produits phytosanitaires dans un délai de 10 ans, si possible. Il s'inscrit dans le cadre de la directive européenne 2009/128 d'utilisation des produits phytosanitaires compatible avec le développement durable, qui demande à ce que « *les États membres aient recours à des plans d'action nationaux visant à fixer des objectifs quantitatifs, des cibles, des mesures, des calendriers et des indicateurs en vue de réduire les risques et les effets de l'utilisation des pesticides sur la santé humaine et l'environnement et à encourager le développement et l'introduction de la lutte intégrée contre les ennemis des cultures et de méthodes ou de techniques de substitution en vue de réduire la dépendance à l'égard de l'utilisation des pesticides* ».

Le 30 janvier 2015, le Ministre de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt a présenté les grands axes de la nouvelle version du plan Ecophyto II, construite sur la base du rapport remis au Premier ministre le 23 décembre 2014 par le député Dominique Potier. Ce nouveau plan tient notamment compte des difficultés rencontrées en matière de réduction de l'usage des pesticides sur l'ensemble des filières agricoles, en particulier les plus dépendantes, tout en maintenant l'objectif de baisse « *de 50 % du recours aux produits phytopharmaceutiques en France à horizon de 10 ans* », avec « *une trajectoire en deux temps* ». « *D'abord, à l'horizon 2020, une réduction de 25 % est visée, par la généralisation et l'optimisation des techniques actuellement disponibles. Ensuite, une réduction de 50 % à l'horizon 2025, qui reposera sur des mutations profondes des systèmes de production et des filières soutenues par des déterminants politiques de moyen et long terme et par les avancées de la science et de la technique* ».

C'est sur la base de ces objectifs ambitieux que **l'action des pouvoirs publics doit faciliter l'adoption et la diffusion des avancées techniques et scientifiques les plus efficaces, notamment pour les filières les plus consommatrices.**

Ainsi, la **viticulture, qui ne représente qu'un peu moins de 3 % de la surface agricole utile**, avec près de 760 000 ha de vignes, **consomme en revanche près de 20 % des produits phytosanitaires utilisés pour l'agriculture**. Dans le même temps, ce secteur, qui représente 15 % de la valeur de la production agricole nationale, 85 000 exploitations et près de 250 000 emplois directs, constitue un véritable enjeu économique avec 7,2 milliards d'euros d'excédent de la balance commerciale en 2013, 2^{ème} poste derrière le secteur de l'aéronautique, et 17 % du marché mondial. L'exemplarité en matière de nouvelles pratiques pour parvenir à une « viticulture durable », plus respectueuse de l'environnement et de la santé des hommes, adaptée au changement climatique, constitue pour cette filière agricole d'excellence un enjeu d'avenir.

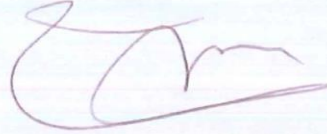
La recherche publique française est bien entendu mobilisée depuis de nombreuses années pour apporter des solutions techniques en matière d'amélioration des plants de vigne et cépages, particulièrement en matière de résistance aux principales maladies cryptogamiques (mildiou, oïdium). **L'INRA a notamment lancé plusieurs programmes de recherche** pour tester en conditions réelles de nouveaux cépages adaptés et résistants notamment à travers le projet « viticulture durable ». Cependant, alors que des avancées très importantes dans ce domaine ont été apportées par plusieurs travaux de recherche sur une période longue, **des blocages persistent quant à l'expérimentation à grande échelle et au transfert dans le vignoble français des résultats de ces recherches**. Parallèlement, d'autres pays comme l'Allemagne, la Suisse, la Hongrie et récemment l'Italie, inscrivent dans leurs catalogues nationaux, et commercialisent d'ores et déjà, des variétés issues de leurs propres travaux de recherche, notamment « tolérantes » au mildiou, dont les propriétés semblent pourtant bien moins intéressantes que les variétés développées par l'INRA de longue date.

En particulier, il serait d'ores et déjà possible de transférer des variétés « résistantes » au mildiou et à l'oïdium, avec de sérieux atouts en matière de qualité organoleptique et d'adaptation au changement climatique, découlant du programme de l'Inra Montpellier "Muscadinia rotundifolia rV Vitis vinifera" conduit entre les années 1970 et 2000 par un ancien Directeur de recherche de l'INRA de Montpellier, Alain Bouquet. Selon la bibliographie scientifique, ces variétés possèdent deux gènes de résistance majeurs, un au mildiou et un à l'oïdium, et sans doute, suite à de récents travaux américains (Feechan et al 2015, *Phytopathology*, Vol 105, N° 8, 1104-1113), d'autres gènes moins bien connus qui stabilisent l'effet des précédents. La durabilité des résistances en absence totale de traitement est avérée dans les parcelles expérimentales conduites depuis maintenant une dizaine d'années sur le site de l'INRA de Pech Rouge (Aude) à échelle jusqu'à 5 hectares aujourd'hui, alors que les travaux de création de ces variétés ont débuté il y a plus de 30 ans. **Le débat scientifique se cristallise manifestement sur la question du risque de « contournement » des résistances obtenues, sans que les expérimentations effectuées n'aient démontré un tel risque**, sur les références dites Bouquet et sur d'éventuels nouveaux résultats de recherche menés également par l'INRA à Colmar sur des plants dits « polyrésistants », rétrocroisés avec des hybrides mais dont les expérimentations devraient encore durer plusieurs années pour assurer un niveau de qualité de vin adapté au marché.

Or, à ce jour, l'INRA, créateur de ces variétés et porteur de la responsabilité juridique en cas de déploiement, refuse tout transfert de ces avancées scientifiques à plus grande échelle, s'appuyant sur une interprétation du principe de précaution, ou principe de responsabilité lié au risque à terme de « contournement » des résistances, manifestement sans fondement scientifique spécifique sur vigne, avec ces sources génétiques utilisées par l'INRA. **Ce blocage laisse aujourd'hui la voie libre à la commercialisation à très court terme des variétés tolérantes étrangères bien moins performantes et qui offrent encore moins de garanties de durabilité**. Pourtant, les acteurs de la viticulture, qui ont financé depuis 2015 une partie de ces recherches Inra, sont en attente et mobilisés pour avancer vers une viticulture durable, très économe en matière de recours aux produits phytosanitaires.

Au regard des enjeux économiques, environnementaux et de santé publique mentionnés, et des objectifs fixés par nos politiques publiques dans ce domaine, **je propose que l'OPECST mobilise ses moyens d'expertise scientifique pour dresser un bilan objectif de ces avancées et des blocages en matière de transfert de l'innovation**, afin d'éclairer le Parlement sur les moyens aujourd'hui disponibles pour satisfaire aux objectifs du plan Ecophyto II dans le secteur de la viticulture.

Certain de l'intérêt que le Bureau de l'Assemblée nationale pourra porter à cette saisine, je vous prie de croire, Monsieur le Président, en l'expression de mes sentiments les meilleurs *et les plus amicaux*.



André CHASSAIGNE

**ANNEXE N° 3 :
RÉPONSES DE L'IFREMER SUR LES HUITRES TRIPLOÏDES**

Questions relatives aux huîtres triploïdes (OPECST - février 2016)

Éléments de réponse de l'Ifremer - mai 2016

Q : *Le secteur ostréicole a pâti ces dernières années de surmortalités, dont beaucoup sont dues au climat. Cette crise menace la survie de nombreuses entreprises ostréicoles. Ces mortalités sont associées au virus de l'huître, appelé OsHV-1, qui n'a cessé de se développer et coïncide, selon certains scientifiques, avec l'introduction massive des triploïdes dans le milieu. Est-ce démontré ?*

R : En préambule, il est important de rappeler que l'histoire de l'ostréiculture française est émaillée de phases successives de développement et de ruptures des productions, associées pour certaines à des maladies infectieuses, qui ont modifié les pratiques des ostréiculteurs. En effet, le milieu aquatique est un excellent vecteur pour les agents infectieux et leur dissémination. De plus, l'absence de réelles barrières physiques sur l'estran (partie du littoral située entre les limites extrêmes des plus hautes et des plus basses marées) peut faciliter la dispersion et la propagation d'un agent pathogène.

Depuis 2008, la filière ostréicole française fait face à des mortalités très importantes de naissains d'huîtres creuses, *Crassostrea gigas*. Des mortalités massives d'huîtres adultes sont également constatées depuis 2012. Par ailleurs, depuis 2014, les mytiliculteurs sont à leur tour touchés par des mortalités massives de moules d'environ un an, notamment en Charente-Maritime et en Vendée. Enfin, ces dernières années, il est aussi à noter de fortes mortalités de différentes espèces de bivalves fouisseurs comme le fion tronqué ou la coque. L'observation de ces épisodes de fortes mortalités chez différentes espèces de coquillages soulève de nombreuses questions sur leurs causes et les possibles facteurs environnementaux impliqués dans ces phénomènes émergents (dégradations des milieux naturels, changement climatique, etc.). L'Ifremer, établissement de recherche, s'efforce de mieux comprendre les phénomènes en cause, à la fois en participant à l'élucidation des mécanismes fondamentaux et en apportant un appui à la puissance publique. Il est à noter que le contexte général n'accrédite pas l'idée d'une situation spécifique des huîtres qui seraient plus particulièrement victimes de mortalité.

Le virus OsHV-1 (ostreid herpesvirus type 1) infectant l'huître creuse, *Crassostrea gigas*, a été considéré par l'Ifremer dès le début des années 90 comme un véritable danger en matière de santé des coquillages, capable d'induire de fortes mortalités. L'Ifremer a ainsi rapidement informé les services de l'Etat et les professionnels de l'ostréiculture de la détection de cet agent infectieux au début des années 90 et entrepris un ensemble de travaux de recherche, en particulier pour la mise au point d'outils de diagnostic spécifiques. **Si le virus OsHV-1 est connu en France depuis les années 90, une forme virale a été nouvellement détectée en France à partir de 2008 (μ Var) ; il s'agit d'un variant génomique, au sein de la même espèce virale (OsHV-1).** Les analyses de séquences réalisées suggèrent que le variant μ Var ne dérive pas de la forme de référence décrite avant 2008 par mutations récentes. La question de savoir si cette forme a émergé en un lieu particulier et a été propagée à l'ensemble du territoire via des transferts d'animaux (ou des courants et d'autres facteurs) ou si le variant a pu se développer dans différents sites de manière concomitante sur la base de la sélection d'une forme pré-existante, mais jusque-là minoritaire, reste ouverte.

Les huîtres creuses triploïdes sont, quant à elles, présentes dans le milieu depuis les années 1990. Les huîtres creuses tétraploïdes fournies par l'Ifremer ont été produites selon la méthode décrite dans le brevet Tetraploïd Shellfish – dit aussi brevet « Rutgers » – jusqu'en 2007. En 2007, l'Ifremer a déposé un brevet concernant une nouvelle méthode d'obtention d'animaux tétraploïdes, s'affranchissant totalement du brevet Rutgers, en permettant en particulier de produire des animaux tétraploïdes directement à partir d'huîtres diploïdes. Il s'agit du brevet Ifremer N° FR0702123 « obtention de mollusques bivalves triploïdes à partir de géniteurs diploïdes »,

surnommée « méthode directe ». Cette méthode, dite "directe", permet d'éviter de passer par une étape nécessitant des femelles triploïdes produisant des ovocytes en quantité suffisante pour les utiliser, en conditions de laboratoire, pour une fécondation avec des spermatozoïdes issus d'individus diploïdes. Des expérimentations Ifremer réalisées « en aveugle » en 2009, avec l'aide des écloveurs, n'ont pas permis de montrer d'efficacité inférieure de la méthode directe vis-à-vis de la méthode américaine indirecte. Cette méthode directe a donc été utilisée chaque année, avec l'accord de l'Etat et du CNC, depuis 2010, pour la production des huîtres tétraploïdes. **L'introduction dans le milieu des huîtres triploïdes (début des années 1990) et le changement de méthode de production des huîtres triploïdes (2010) ne coïncident donc ni l'une ni l'autre avec l'émergence du variant μ Var (2008).**

Depuis 2008, des épisodes de mortalité massive sont observés chez le naissain d'huîtres creuses dans l'ensemble des bassins ostréicoles français. Ces épisodes de mortalité ont été rapportés dès 2008 touchant aussi bien des lots d'animaux diploïdes que des lots d'animaux triploïdes, sans observation de différences significatives entre ces deux types d'huîtres. L'ensemble des observations réalisées en particulier dans le cadre du Réseau Pathologie des Mollusques (Repamo) a également montré l'absence d'atteinte des animaux triploïdes avant le naissain diploïde. **Les résultats aujourd'hui disponibles ne permettent donc pas une démonstration d'une implication des animaux triploïdes dans l'apparition des épisodes de mortalité massive rapportés depuis 2008.**

Q : La mutation de la filière ostréicole, par l'arrivée de ces huîtres triploïdes, a permis une production plus intensive et commercialisée sans interruption.

Les ostréiculteurs se trouvent ainsi dans l'obligation de passer par des écloseries pour renouveler leurs parcs, avec la dépendance qui en découle. Comment mieux gérer cette forme de privatisation du vivant, avec ses enjeux économiques.

R : Cette question, liée à l'organisation du secteur économique et à son éventuelle régulation, apparaît du ressort du secteur professionnel ou de l'administration compétente, et non pas de celui de l'Ifremer. Pour ce qui concerne l'institut, il s'est toujours efforcé de mettre ses connaissances à disposition de tous.

Q : La technique des huîtres triploïdes suscite des interrogations, persistantes, en matière de traçabilité et d'information du consommateur. Que répondre aux attentes citoyennes en matière de traçabilité sur l'origine et le mode de production de ces huîtres, ainsi qu'aux demandes des consommateurs sur la provenance et la qualité des produits alimentaires qu'ils consomment ?

R : **La décision d'étiqueter les huîtres triploïdes relève de l'interprofession à l'échelle européenne.** Cette question a déjà été discutée par les professionnels dans les années 1990 et 2000. Plusieurs obstacles importants avaient, à l'époque, freiné la mise en place d'un étiquetage (surcoût financier, techniques de production inadaptées, difficulté pour définir les critères, etc.). Un nouveau débat a eu lieu au Sénat en juin 2015 et l'Ifremer a été auditionné dans ce cadre. L'institut n'a pas de position sur l'opportunité d'étiqueter.

Concernant la qualité des produits alimentaires, un avis de l'Afssa (Anses) a été émis en 2001 concernant la présentation d'éléments scientifiques d'appréciation de l'équivalence des huîtres *Crassostrea gigas* triploïdes, par rapport à des organismes

diploïdes ou dits « sauvages ». Pour les risques potentiels liés à ce nouveau produit, l'Afssa a conclu que « dans l'état actuel des données disponibles, [...] **le caractère polypléïde des huîtres ne paraît pas constituer en lui-même un facteur de risque sanitaire** au regard de l'existence de ce phénomène, à l'état naturel dans les règnes animal et végétal, et de son recul d'utilisation à des fins d'amélioration des espèces ; [...] les huîtres triploïdes sont consommées depuis de nombreuses années, sans que n'aient été rapportés d'incidents particuliers liés à leur consommation.».

Q : L'impact environnemental est également à prendre en compte. L'arrivée des huîtres triploïdes présente-t-elle un risque de déséquilibre pour les écosystèmes ? Cette innovation entraîne-t-elle un risque de stérilisation progressive du milieu ? Cela ne provoque-t-il pas un affaiblissement du patrimoine génétique des huîtres, et ainsi, de leur résistance aux bactéries et aux virus ?

Certains estiment que les risques de contamination du milieu, longtemps occultés, sont réels. Les huîtres triploïdes sont en théorie stériles. Mais en pratique, qu'en est-il ? L'huître triploïde présente-t-elle un risque d'invasion des bassins naisseurs et de contamination des stocks d'huîtres diploïdes autochtones. Comment s'assurer que la production d'huîtres triploïdes n'aboutisse pas à la disparition de l'huître naturelle ? Comment le faire sans porter atteinte à la liberté de chaque producteur ?

R : La production de triploïdes d'huître creuse pour la filière française pose des interrogations d'ordre scientifique, éthique et sociétal. Ifremer a souhaité disposer d'avis extérieurs et s'en est remis à diverses expertises, réalisées afin d'évaluer les risques éventuels encourus sur les plans génétiques et environnementaux.

La première expertise, relative au risque pour l'environnement lié à l'introduction d'huîtres creuses triploïdes dans le milieu naturel, a été conduite en 1998 par Bernard Chevassus-au-Louis (inspecteur général de l'agriculture), à la demande de la DPMA, et concernait « l'effet d'un flux éventuel de tétraploïdes dans les zones conchylicoles : évaluation de l'impact environnemental ».

En octobre 2004, à la demande de Ifremer, le Comité d'éthique et de précaution (COMEPRA) a émis un avis sur le thème « Ostréiculture et biotechnologies ».

Les conclusions de ces deux expertises ont été qu'il n'y avait pas de raisons avérées de ne pas proposer à la filière ostréicole ce type de produit, mais qu'il fallait rester vigilant, notamment au niveau du milieu, quant à l'apparition de formes polypléïdes dans le naissain de captage (collecté dans le milieu). Ainsi, en réponse aux préconisations de ces expertises, Ifremer a mis en place dès 2001 un réseau d'observation concernant « l'effet éventuel d'un flux de polypléïdes dans les zones conchylicoles », nommé réseau « Biovigilance ». Dans le contexte d'un développement de la filière d'huîtres creuses triploïdes, il permet un contrôle *a posteriori* de la reproduction d'huîtres tétraploïdes ou triploïdes dans le milieu, et donc de leur dissémination. Toujours opérationnel à ce jour, ce réseau prélève et analyse à une fréquence annuelle, des échantillons de naissain de captage dans les bassins français. Les analyses portent sur la mesure du taux de ploïdie du naissain par cytométrie en flux. L'objectif est de détecter un niveau de ploïdie qui pourrait résulter d'un croisement impliquant soit des parents tétraploïdes échappés accidentellement dans le milieu, soit des géniteurs triploïdes. Cette biovigilance part du principe qu'une détection précoce de cas positifs permettrait au régulateur de les stopper, compte tenue de l'importance de la biomasse de reproducteurs diploïdes dans l'environnement. A ce jour, aucun résultat d'analyse issu du réseau Biovigilance n'a permis la détection d'animaux polypléïdes ou issus spécifiquement de la reproduction des triploïdes au sein des naissains de captage.

Suite aux mortalités massives de juvéniles d'huître creuse observées depuis 2008 sur l'ensemble du territoire français, la question du rôle du naissain d'écloserie et notamment des triploïdes s'est posée. Une expertise a été réalisée et un rapport a été rendu en 2009 par Bernard Chevassus-au-Louis, Gilles Boeuf, François Bonhomme et Michel Mathieu, tous experts extérieurs à l'Ifremer, au directeur du Cabinet du Ministère de l'Agriculture et de la Pêche. Sur la base des informations disponibles, ce rapport conclut :

- que **l'hypothèse d'une prolifération spontanée d'huîtres triploïdes ou tétraploïdes dans les bassins conchylicoles ne peut pas être défendue,**
- que **l'apparition éventuelle dans le milieu naturel d'individus présentant des chromosomes surnuméraires resterait un phénomène négligeable et non susceptible de se développer,**
- que **l'émission spontanée de spermatozoïdes par les huîtres triploïdes est un phénomène à confirmer ou à infirmer, mais qui n'aurait en tout état de cause que des conséquences marginales sur la production naturelle du naissain.**

Éléments complémentaires

On précise ici les éléments récents acquis par rapport à la problématique de la reproduction éventuelle des huîtres creuses triploïdes.

On rappellera en liminaire deux définitions :

- fécondité : caractérise les huîtres qui sont à même de produire des gamètes,
- fertilité : caractérise les huîtres qui sont fécondes et qui peuvent « émettre » ces gamètes dans le milieu pour permettre leur interaction avec d'autres gamètes.

Dans le contexte du projet Caryocyto co-financé par le MEEM (DPMA), des résultats, en cours de publication, ont été acquis récemment par l'institut mettant en évidence, sur deux années d'expérimentation, que les huîtres creuses triploïdes ne présentent pas de signe de fertilité. Les essais d'induction de la ponte naturelle d'huîtres creuses triploïdes ont tous été des échecs, ceci alors que tous les animaux témoins diploïdes testés en parallèle arrivaient à réaliser des pontes naturelles (on exclut ainsi un éventuel effet du milieu).

Du coup, dans cette étude, comme dans toutes celles publiées à ce jour, les seules reproductions impliquant des géniteurs triploïdes ont été des fécondations artificielles c.-à-d. après récupération des gamètes, suite à la dilacération des gonades, un processus inexistant dans le milieu naturel.

Par ailleurs, les huîtres creuses triploïdes présentent une certaine fécondité (capacité à produire des gamètes). Les travaux, publiés dans la revue scientifique *Aquaculture*, (Suquet et al., 2016), montrent toutefois que les capacités reproductives d'huîtres triploïdes sont très limitées, puisque leur production de sperme et d'ovocytes s'élève à respectivement 1,5% et 0,5% de celle d'une huître diploïde. De plus, pour les animaux triploïdes, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles est de 40% de celle de l'huître diploïde. Une faible fécondité est donc observée.

Dans le cadre du projet Caryocyto co-financé par le MEEM (DPMA), l'institut a mené des expériences de croisement artificiel à partir de gamètes issus d'huîtres triploïdes obtenues après dilacération des gonades. Dans cette étude, des gamètes issus d'animaux triploïdes ont été croisés avec des gamètes issus d'animaux diploïdes. Le taux de reproduction a été évalué et comparé au taux observé pour des huîtres diploïdes. Les
mai 2016

huîtres triploïdes utilisées ont montré une capacité de reproduction faible, avec notamment des femelles triploïdes qui présentent en moyenne un taux de reproduction de 0.84% de celui des femelles diploïdes. De même, pour les mâles triploïdes, on se situe à en moyenne 0.58% du taux correspondant des mâles diploïdes. En outre, les analyses histologiques qualitatives ont montré que, comparativement aux huîtres diploïdes issues de géniteurs purement diploïdes, les huîtres issues de géniteurs triploïdes présentent en moyenne un investissement faible en gamétogenèse.

Ces éléments montrent que, dans le cas, non observé, où une émission de gamètes dans l'environnement aurait lieu de la part d'huîtres triploïdes, cela viendrait en compétition avec des huîtres diploïdes pour lesquelles le processus de reproduction est plus actif et efficace. On ne voit donc pas d'indice d'une possible colonisation du milieu naturel par les huîtres triploïdes.

Enfin, de manière plus globale, les travaux de Suquet *et al.* (*Aquaculture*, 2016), montrent qu'il est possible d'obtenir des animaux par des croisements utilisant des animaux triploïdes pour l'un ou les deux sexes. Mais, le taux de réussite observé lors de croisements dont les parents sont tous deux des animaux triploïdes est de 30% inférieur à celui relevé chez des animaux diploïdes. Plus globalement, le potentiel reproducteur des huîtres triploïdes peut être estimé à 0.06% de celui des animaux diploïdes (résultat des effets combinés de la faible gamétogenèse et de la faible capacité de reproduction).

En conclusion, les éléments à retenir sont les suivants :

- on n'a pas observé de fertilité des huîtres triploïdes (émission de gamètes dans l'environnement) ;
- les expériences de reproduction se fondent sur la récupération de gamètes après dilacération des gonades ;
- en outre, la gamétogenèse est faiblement développée chez les huîtres triploïdes (peu de gamètes, avec des capacités plus faibles que celles des diploïdes) ;
- les expériences de reproduction artificielle (*i.e.* non constatée dans le milieu naturel) avec des huîtres triploïdes montrent une faible efficacité.

Au final, en prenant en compte *i)* la stérilité des huîtres creuses triploïdes en lien avec l'absence constatée de ponte naturelle, *et ii)* l'investissement très réduit en gamétogenèse, **il peut être conclu à l'extrême improbabilité d'un scénario validant l'établissement naturel d'une descendance d'animaux triploïdes dans le milieu marin ouvert.**

Ces études récentes viennent donc confirmer les conclusions des expertises externes réalisées précédemment.

Par ailleurs, **les résultats scientifiques disponibles ne montrent pas que les huîtres creuses triploïdes soient plus fragiles que les huîtres diploïdes au stade naissain** : les travaux scientifiques comparatifs accumulés avant 2008 montrent plutôt le contraire. En effet, dépensant moins d'énergie pour leur reproduction, les huîtres triploïdes seraient globalement plus robustes, en particulier en période estivale. Cette différence n'est plus observée depuis 2008, les deux types d'animaux étant atteints de la même manière par les épisodes de mortalité massive au stade naissain. **Les taux de mortalité des huîtres triploïdes, rapportés au travers d'enquêtes épidémiologiques et des déclarations des ostréiculteurs auprès des instances gouvernementales depuis 2008 et également par le réseau RESCO pour ces deux dernières années, sont similaires à ceux des huîtres diploïdes.**

Par ailleurs, la question du rôle du naissain d'écloserie ainsi que celle de l'utilisation des huîtres triploïdes dans les mortalités observées au cours de l'été 2008 a été prise en compte officiellement par le Ministère de l'Agriculture qui a commandité une expertise sur ce sujet (*cf. supra*). **Le rapport Chevassus-au-Louis et al. (2009) ne fait état d'aucun élément scientifique permettant d'affirmer que le caractère triploïde d'une huître induirait de plus fortes mortalités et serait à l'origine du phénomène de mortalité massive du naissain d'huître creuse rapporté depuis 2008.**

Cependant, une partie de la profession indique que les huîtres triploïdes seraient plus fragiles et montreraient des mortalités causées par la bactérie *Vibrio aestuarianus* plus importantes au stade adulte. Des études préliminaires à partir de stocks d'huîtres diploïdes et triploïdes d'ostréiculteurs font état de résultats contrastés avec une mortalité plus importante des huîtres triploïdes dans le bassin d'Arcachon, des mortalités similaires entre animaux diploïdes et triploïdes dans le traict de Pen-Bé-Mesquer, et enfin des mortalités plus importantes des animaux diploïdes en Bemerie-en-Retz. Au vu de tous ces éléments, **il ne peut pas être conclu à une tendance d'une plus grande sensibilité d'un des niveaux de ploïdie à ce jour.** L'interprétation de ces résultats préliminaires est également rendu plus difficile par la comparaison entre animaux présentant des fonds génétiques variés, et des parcours zootechniques différents. Aussi, la comparaison de la sensibilité des huîtres diploïdes et triploïdes (de mêmes fonds génétiques) face à l'infection due à la bactérie *V. aestuarianus* a donc été initiée en 2015 (étude Aestu, soutenue par l'Ifremer et la DPMA) en utilisant trois groupes d'huîtres : (1) des huîtres sauvages, (2) des huîtres sélectionnées pour leur résistance à l'infection à OsHV-1 et (3) des huîtres sélectionnées pour leur moindre sensibilité à l'infection à *V. aestuarianus*. Le testage de ces lots (sous forme diploïdes et triploïdes) a été initié dans deux sites du bassin de Marennes-Oléron avec une exposition aux agents pathogènes naturellement présents dans l'environnement. En première année d'élevage, il n'a pas été observé de différence de mortalité entre les huîtres di- et triploïdes. Le testage de ces lots dans les deux sites d'élevage sera poursuivi en 2016. De même, une partie des lots sera exposée à *V. aestuarianus* en infection expérimentale pour vérifier l'hypothèse d'une différence de sensibilité selon le niveau de ploïdie.

**ANNEXE N° 4 :
RECENSEMENT DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES
FRANÇAISES SUR CRISPR-CAS9 (2011-2016)**

**ARTICLES SCIENTIFIQUES SUR CRISPR
PUBLIÉS PAR LES INSTITUTIONS FRANÇAISES**

– par institution –

(2011 – 2016)

	Nombre	Pourcentage
CNRS	147	55
INSERM	114	43
Institut Pasteur	54	20
ENS	23	9
INRA	22	8
Université d'Aix Marseille	19	6
Université de Strasbourg	16	6
Université Sorbonne Paris Cité	15	5
Université de Lyon	14	5
ANSES	11	4
APHP	10	4
Université de Montpellier	10	4
Université Sorbonne	8	3
Institut Curie	8	3
CEA	7	3
IRD	8	3
Hôpital Necker	9	3
Université Paris Diderot	9	3
Université Paris Saclay	8	3
INSA	4	2
DGA	6	2
Hôpital Necker Enfants malades	6	2
Genopole	5	2
Genethon	4	2
CHU Nantes	5	2
Université Pierre et Marie Curie	4	2
Université Paris Est	4	2
Université Tours	5	2

Université Toulouse	5	2
Université Bordeaux	4	2
Université Nantes	5	2
Université Paris Descartes	4	2
EPHE	2	1
Université Rouen	3	1
Hôpital de la Timone	2	1
Hôpital Arnaud de Villeneuve	2	1
Université de Poitiers	2	1
Hôpital de Purpan	2	1
Hôpital Saint-Louis	2	1
Hôpital Robert Debré	2	1
Hospices civils de Lyon	3	1
Université de Clermont-Ferrand	5	1
Université d’Auvergne	2	1
Institut clinique de la Souris	3	1
Institut Cochin	2	1
Hôpital Saint-Louis	3	1
Université de Normandie	2	1
ADES	3	1
ENSTA ParisTech	2	1
ENS Lyon	2	1
Collectis SA	3	1
CHU de Toulouse	2	1
CEFE	3	1
CIRI	2	1
Danisco	2	1
Hôpital Bichat Claude Bernard	2	1
Assistance publique hôpitaux de Marseille	3	1
DuPont	2	1
AgroParisTech	3	1
CHRU Tours	2	1
Université de Picardie Jules Verne	1	0
CHU Amiens	1	0
Université Paris Sud	1	0
UniverSud	1	0
Celphedia	1	0
Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines	1	0
Université de Bretagne occidentale	1	0
Université de Caen Basse Normandie	1	0

Université catholique de Lyon	1	0
Université d'Évry Val d'Essonne	1	0
AMAGEN	1	0
Université Grenoble Alpes	1	0
Université Lille Nord de France	1	0
Hôpital Ambroise Paré	1	0
CHRU Lille	1	0
Université Rennes 1	1	0
APHP	1	0
Université de Nice Sophia Antipolis	1	0
CHU Nîmes	1	0
Université Paris Diderot	1	0
Sanofi	1	0
Hôpital Jeanne de Flandre	1	0
AFSSA	1	0
Hôpital Bretonneau	1	0
Hôpital Bicêtre	1	0
École nationale vétérinaire d'Alfort	1	0
Hôpital Armand Trousseau	1	0
École polytechnique	1	0
Gustave Roussy	1	0
Groupe hospitalier Paris Centre (Cochin...)	1	0
Groupe hospitalier Est	1	0
Grenoble OUTSTN	1	0
Institut Pasteur	1	0
ESTBB Lyon	1	0
ESB Strasbourg	1	0
Hôpital Pitié Salpêtrière	1	0
Hôpital Louis Mourier	1	0
École des Mines paris	1	0
CHU Angers	1	0
CHU Dupuytren	1	0
CHU Hôtel-Dieu	1	0
CHU Poitiers	1	0
CHU Pontchaillou Rennes	1	0
CHU Rouen	1	0
Institut de cardiométabolisme et nutrition	1	0
Hôpital Pellegrin Bordeaux	1	0
CIDAM	1	0
CIRB	1	0

IFREMER	1	0
Hôpital Tenon	1	0
Hôpitaux Sud	1	0
Danone	1	0
Hôpital d'instruction des armées Percy	1	0

Source : OPECST, données issues du Web of Science extended.

**ARTICLES SCIENTIFIQUES SUR CRISPR
PUBLIÉS PAR LES INSTITUTIONS FRANÇAISES**

– par thématique –

(2011 – 2016)

	Nombre	Pourcentage
Microbiologie	66	25
Biochimie et biologie moléculaire	60	23
Biotechnologie et microbiologie appliquée	49	18
Génétique et hérédité	47	18
Sciences multidisciplinaires	41	15
Méthodes de recherche biochimiques	25	9
Médecine, recherche et expérimentation	22	8
Biologie cellulaire	16	6
Biologie évolutionnaire	9	3
Maladies infectieuses	7	3
Biologie mathématique et informatique	6	2
Biologie	6	2
Virologie	6	2
Ecologie	6	2
Sciences des plantes	5	2
Parasitologie	4	2
Hématologie	3	1
Biologie marine et aquatique	3	1
Biologie développementale	3	1
Science alimentaire et technologie	3	1
Immunologie	3	1
Biophysique	2	1
Médecine tropicale	2	1
Oncologie	2	1
Ingénierie des cellules et des tissus	1	0

Zoologie	1	0
Chirurgie	1	0
Science de l'information et Science bibliothécaire	1	0
Ingénierie biomédicale	1	0
Transplantation	1	0
Pharmacologie et pharmacie	1	0
Chimie médicale	1	0
Sciences environnementales	1	0
Technologie de laboratoire médical	1	0
Sciences vétérinaires	1	0
Science informatique, applications interdisciplinaires	1	0
Biologie reproductive	1	0
Statistiques et probabilité	1	0
Système respiratoire	1	0
Endocrinologie et métabolisme	1	0
Science des matériaux et biomatériaux	1	0
Chimie organique	1	0

Source : OPECST, données issues du Web of Science extended.

**ANNEXE N° 5 :
TRAVAUX EN COURS SUR DES ORGANISMES VIVANTS
GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS AVEC CRISPR-CAS9, AOÛT 2016
(SOURCE : MME JENNIFER DOUDNA)**

CRISPR Edited Organisms_to send








Image	Name of Organism	Reference
1 	Vertebrates Chicken (<i>Gallus gallus domesticus</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27099923
2		
3 	Chinese Hamster (<i>Cricetus griseus</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27159230
4 	Cynomolgus Monkey (<i>Macaca fascicularis</i>)	Niu et al. 2014
5 	Dog (<i>Canis lupus familiaris</i>)	http://jmc.oxfordjournals.org/content/7/6/580
6 	Ferret (<i>Mustela putorius furo</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=CRISPR+ferret




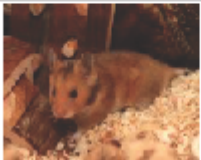


	Image	Name of Organism	Reference
7		Frog (<i>Xenopus laevis</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897376
8		Frog (<i>Xenopus tropicalis</i>)	Blitz et al. 2013
9		Goat (<i>Capra aegagrus cirus</i>)	http://www.nature.com/articles/srep13878
10		Golden Syrian hamster (<i>Mesocricetus auratus</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26299461
11		Guinea pig (<i>Cavia porcellus</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27226370
12		Japanese Rice Fish/Medaka (<i>Oryzias latipes</i>)	Ansai and Kinoshita 2014

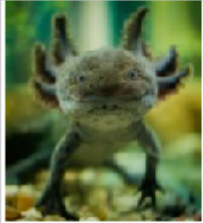




Image	Name of Organism	Reference
13 	Mexican Salamander/Axolotl (<i>Ambystoma mexicanum</i>)	Flowers et al. 2014
14 	Mouse (<i>Mus musculus</i>)	Wang et al. 2013
16 	Nile Tilapia (<i>Oreochromis niloticus</i>)	Li et al. 2014
16	Northeast Chinese lamprey (<i>Lethenteron mori</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006311
17 	Pig (<i>Sus scrofa</i>)	Hai et al 2014
18 	Rabbit (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Yang et al. 2014








Image	Name of Organism	Reference
19 	Rat (<i>Rattus Rattus</i>)	Li et al. 2013
20 	Rhesus Monkey (<i>Macaca mulatta</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26869012
21 	Rohu (carp) (<i>Labeo rohita</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079451
22 	Salmon (<i>Salmo salar</i>)	http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0108622
23 	Sheep (<i>Ovis aries</i>)	Wu, M. et al.
24	Southern catfish (<i>Ictalurus meridionalis</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26764212
26 	Three-Spines stickleback (<i>Gasterosteus aculeatus</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27214666
26 	Zebrafish (<i>Danio rerio</i>)	Hwang et al. 2013
27	<input type="checkbox"/> Invertebrates	
28	Beetle (<i>Tribolium castaneum</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160901







Image	Name of Organism	Reference
29 	Butterfly (<i>Papilio xuthus</i> , <i>Papilio machaon</i>)	Li et al. 2016
30 	Cluster Caterpillar (<i>Spodoptera litura</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27061764
31 	Diamond Back Moth (<i>Plutella xylostella</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27318262
32 	Freshwater flea (<i>Daphnia magna</i>)	Nakanishi et al. 2014
33 	Fruit fly (<i>Drosophila melanogaster</i>)	Bassett et al. 2013
34 	Mosquito (<i>Aedes aegypti</i>)	http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124716002624

Image	Name of Organism	Reference
36	Parityale hawaiiensis Roundworm (Caenorhabditis elegans (C. Elegans))	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26669666 Friedland et al. 2013
37	Roundworm (Pristionchus pacific us) Silkworm (Bombyx mori)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26648084 Wang et al. 2013
38		
39	Spotted wing Drosophila (Drosophila suzukii)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721433
40	Starlet Sea Anemone (Nematostella vectensis)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417647
41	<input type="checkbox"/> Plants	
42	Barley (Hordeum vulgar)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663726/
43	Barrelclover (Medicago truncatula)	Michno et al., 2016
44	Candida albicans	Vyas et al. 2016




Image	Name of Organism	Reference
46 	Chinese white poplar (<i>Populus tomentosa</i>)	Fan et al. 2016
46 	Corn (<i>Zea Mays</i>)	Liang et al. 2014
47 	Cucumber (<i>Cucumis sativus</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chandrasekaran+cucumber+2016







Image	Name of Organism	Reference
48 	Lettuce (<i>Lactuca sativa</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26479191
49 	Liverwort (<i>Marchantia polymorpha</i>)	Sugeno et al. 2014
60 	Moss (<i>Physcomitrella patens</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27368642
61 	Mushroom (<i>Agaricus bisporus</i>)	Findings in Nature- study by Yang
62 	<i>Nicotiana benthamiana</i>	Jiang et al., 2013
63 	Petunia (<i>Petunia hybrida</i>)	http://www.pubfacts.com/detail/26837606/Exploiting-the-CRISPR-Cas9-System-for-Targeted-Genome-Mutagenesis-in-Petunia





Image	Name of Organism	Reference
54 	Potato (<i>Solanum tuberosum</i>)	Butler et al., 2016
56 	Rice (<i>Oryza sativa</i>)	Belhaj et al. 2013
56 	Sorghum (<i>Sorghum bicolor</i>)	Jiang et al. 2013
57 	Soybean (<i>Glycine max</i>)	Cai et al., 2016






Image	Name of Organism	Reference
68 	Sweet Orange (<i>Citrus sinensis</i>)	Jia and Wang 2014
69 	Thale Cress (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	Feng et al., 2013
60 	Tobacco (<i>Nicotiana tabacum</i>)	Baltes et al., 2014

Image	Name of Organism	Reference
	Tomato (<i>Solanum lycopersicum</i>)	Brooks et al., 2014
	Wheat (<i>Triticum aestivum</i>)	Shan Q, et al. 2013
	Wild Cabbage (<i>Brassica oleracea</i>)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663726/
64	[-] Microorganisms (unfinished)	
66	Actinomycete Actinoplanes	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27262604
66	Aspergillus fumigatus	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26701308
67	Cryptosporidium parvum	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176919
68	Escherichia coli	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26636838
69	Mycobacterium smegmatis	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26498723
70	Mycobacterium tuberculosis	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27166629
71	Phaeodactylum tricomutum	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27108633
72	Phytophthora sojae	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26607366
73	Plasmodium falciparum	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27066899
74	Schizosaccharomyces pombe	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362017
76	Streptomyces	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26739462
76	Toxoplasma gondii	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971696
77	Trypanosoma cruzi	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26660322
78	Yarrowia lipolytica	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714206
79		

**ANNEXE N° 6 :
SOMMET INTERNATIONAL SUR
LA MODIFICATION CIBLÉE DU GÉNOME HUMAIN,
WASHINGTON, 1-3 DÉCEMBRE 2015**

(Traduction et résumé de la déclaration finale)

Le sommet international sur la modification du génome humain (*International Summit on Human Gene Editing*), organisé du 1^{er} au 3 décembre 2015 à Washington conjointement par l'Académie des sciences des États-Unis, la Royal Society de Londres et l'Académie des sciences chinoise, a réuni un large panel de participants de plus de vingt pays – des scientifiques, mais aussi des juristes, des spécialistes de l'éthique et des représentants des différents groupes concernés publics et privés – pour discuter des conséquences sur l'homme des développements biotechnologiques récents ⁽¹⁾.

Ce sommet souhaitait se situer dans le prolongement de la conférence d'Asilomar tenu en 1975 en Californie, qui avait abouti à un moratoire sur l'usage des techniques d'ADN recombinant. Alors qu'Asilomar concernait surtout l'échelle du laboratoire, la facilité d'usage des nouvelles techniques – et en particulier CRISPR Cas9 – pose des questions éthiques et médicales à l'échelle de la société. Par ailleurs, la conclusion du sommet de Washington est beaucoup moins affirmative que celle de 1975 : les recommandations vont dans le sens non d'arrêter la recherche impliquant la modification du génome sur l'homme, ni de son usage pour corriger les défauts des individus, mais de s'abstenir de l'utiliser dans les situations de reproduction humaine. Les trois jours de débats portaient à la fois sur les technologies, les recherches qui l'utilisent, les usages médicaux, les enjeux de gouvernance et la prospective des conséquences sociales, en donnant la parole à des experts comme à des représentants de la société civile.

La déclaration conclusive cosignée par les douze membres du comité d'organisation – biologistes, bioéthiciens et médecins – reprend les points débattus durant le sommet. Elle énonce d'une part l'apport médical des connaissances acquises sur le génome humain et ses manipulations tout en reconnaissant l'existence de question d'importance. Le développement des technologies à nucléase (*Site Directed Nuclease – SDN*) a étendu les capacités des chercheurs dans leurs recherches mais aussi dans les applications envisageables. La vitesse de leur diffusion dans des usages médicaux soulève d'importantes questions éthiques, scientifiques et sociétales.

(1) <http://www.nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/index.htm>.

Les organisateurs du sommet se prononcent sur trois grandes catégories d'applications. Les activités de recherche fondamentales et précliniques doivent être poursuivies qu'il s'agisse de l'amélioration des technologies que de leur utilisation pour la compréhension des mécanismes biologiques. Les usages cliniques pour des traitements somatiques sont prometteurs, même si certains risques secondaires doivent encore être explorés, et leur évaluation doit se faire à la lumière du calcul bénéfice-risque de protocole de tests adaptés. La modification d'embryons aurait par contre comme conséquence d'introduire dans le patrimoine génétique humain du contenu dont les conséquences sont pour le moins incertaines et potentiellement durable. Les risques et les problèmes éthiques de telles modifications rendent irresponsable un tel usage avant de pouvoir d'une part évaluer clairement la balance bénéfice-risque et d'autre part d'avoir un consensus social sur la pertinence et la légitimité de telles interventions. Aucun usage clinique proposé à l'heure actuel ne remplit ces conditions, ce qui pourrait éventuellement changer dans le futur.

La déclaration conclut sur la tension entre la nature de bien commun du patrimoine génétique humain et la diversité des réglementations nationales qui appelle à l'harmonisation des normes dans le cadre d'un forum international permanent et inclusif de la diversité des pays et représentants de la société civile.

Plus généralement, ce sommet a été l'occasion de discuter non seulement des impacts scientifiques des innovations mais aussi des conséquences sociales dans des contextes réglementaires très différenciés, par exemple l'existence de lois très contraignantes sur l'embryon aux États-Unis qui n'existent pas en Chine. Les impacts sociaux présentent des enjeux en termes de justice – avec les inégalités d'accès à des technologies d'amélioration des traits individuels – et de discrimination – l'accroissement de la stigmatisation sur certains handicaps. La diversité des débats et des intervenants témoigne du degré de déconfinement des questions traitées qui sortent largement des murs des laboratoires ou des hôpitaux pour concerner tous les acteurs nationaux et internationaux.

À l'issue de la conférence, un groupe de travail a été constitué qui comportait à son départ quatre sous-groupes, dont l'un sur le panorama international des régulations de la thérapie génétique, présidé par Mme Jennifer Merchant, professeur à l'université Paris 2 (Panthéon-Assas). Celle-ci a présenté lors du sommet international en décembre un exposé sur les interactions entre sciences et société ⁽¹⁾. Les quatre sous-groupes ont exposé leurs travaux en février et, depuis, d'autres thèmes ont été abordés, d'autres sous-groupes ont été constitués.

(1) <https://vimeo.com/album/3704161/video/149196336>.

**ANNEXE N° 7 :
LETTRE DE SOUTIEN DE 100 PRIX NOBEL
À L'AGRICULTURE DE PRÉCISION (OGM), JUIN 2016**

(Traduction)

À l'attention des dirigeants de Greenpeace, des Nations Unies et des Gouvernements à travers le monde :

L'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) a noté que la production mondiale de denrées alimentaires, d'aliments pour animaux et de fibres aura quasiment besoin de doubler d'ici 2050 pour répondre aux besoins d'une population mondiale croissante. Les organisations opposées à la sélection végétale moderne, avec Greenpeace à leur tête, ont constamment nié ces faits et se sont opposées aux innovations biotechnologiques dans l'agriculture. Elles ont déformé leurs risques, leurs avantages et impacts, et ont soutenu la destruction criminelle des essais sur le terrain approuvés et des projets de recherche.

Nous exhortons Greenpeace et ses partisans à réexaminer l'expérience acquise par les agriculteurs et les consommateurs du monde entier avec des cultures et des aliments améliorés grâce aux biotechnologies, à reconnaître les résultats des organismes scientifiques compétents et des agences en charge de la réglementation, et d'abandonner leur campagne contre les « OGM » en général et contre le riz doré en particulier.

Toutes les agences scientifiques et réglementaires à travers le monde ont établi de manière répétée et cohérente que les cultures et les aliments améliorés grâce aux biotechnologies sont aussi sûrs, sinon plus, que ceux provenant de toute autre méthode de production. 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. Il a été montré à plusieurs reprises que leurs impacts environnementaux sont moins dommageables pour l'environnement et qu'ils représentaient une opportunité pour la biodiversité dans le monde.

Greenpeace a été le fer de lance de l'opposition contre le riz doré, qui a le potentiel de réduire ou d'éliminer la plupart des décès et maladies causées par une carence en vitamine A (CVA), dont l'impact est le plus fort sur les populations les plus pauvres en Afrique et en Asie du Sud-Est.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 250 millions de personnes souffrent de cette carence en vitamine A, et 40 % des enfants de moins de cinq ans dans les pays en développement. Sur la base des statistiques de l'UNICEF, un total de un à deux millions de décès évitables surviennent ainsi chaque année parce que la carence en vitamine A compromet le système

immunitaire en mettant les bébés et les enfants en grand danger. La carence en vitamine A elle-même est la principale cause de cécité infantile affectant globalement 250 000 à 500 000 enfants chaque année. La moitié d'entre eux meurent dans les douze mois du fait de la perte de vision.

NOUS APPELONS GREENPEACE à cesser sa campagne contre le riz doré en particulier et contre les cultures et les aliments améliorés grâce aux biotechnologies en général.

NOUS APPELONS LES GOUVERNEMENTS DU MONDE ENTIER à rejeter la campagne de Greenpeace contre le riz doré en particulier et contre les cultures et les aliments améliorés grâce aux biotechnologies en général et de faire tout ce qui est en leur pouvoir pour s'opposer aux actions de Greenpeace et accélérer l'accès des agriculteurs à tous les outils de la biologie moderne, en particulier des semences améliorées par les biotechnologies. L'opposition basée sur l'émotion et le dogme, et contredite par les faits, doit être stoppée.

Combien de pauvres gens dans le monde doivent mourir avant que nous considérions cela comme un crime contre l'humanité ?

Cordialement

Liste des 107 prix Nobel signataires :

http://supportprecisionagriculture.org/nobel-laureate-gmo-letter_rjr.html

ANNEXE N° 8 : LA CONFÉRENCE D'ASILOMAR, 24-27 FÉVRIER 1975

« La rencontre qui s'est tenue du 24 au 27 février 1975 à Asilomar en Californie (Etats-Unis) ne fut pas une conférence scientifique ordinaire du fait de la présence d'une quinzaine de journalistes. Elle était organisée par un petit groupe de scientifiques mené par Paul Berg, biochimiste de l'université Stanford (Californie). Quelque 150 scientifiques étaient invités, dont un peu moins des deux tiers étaient américains et une cinquantaine originaires d'Europe et d'URSS. L'objectif de cette conférence n'était pas simplement d'exposer les avancées dans un domaine de recherche, le génie génétique, bien que cela occupât la partie la plus importante de ce congrès, mais aussi de débattre sur les risques et la sûreté des expériences de ce domaine naissant.

« Dès juin 1973, lors d'un colloque scientifique sur les acides nucléiques qui eut lieu sur la côte est des États-Unis, des inquiétudes s'étaient déjà exprimées et furent communiquées dans une lettre ouverte à l'Académie des sciences des États-Unis (*National Academy of Sciences* ou NAS). La revue américaine *Science* publia cette lettre qui mentionnait la possibilité de créer des virus nouveaux, hybrides, par combinaison d'ADN de différentes origines, virale comme bactérienne. En raison des conséquences possibles de ces molécules, aux propriétés imprévisibles, sur la santé des employés de laboratoire mais aussi du public, les signataires demandaient l'établissement d'une commission. La présidence en fut attribuée à Paul Berg au nom de la NAS.

« En juillet 1974, Paul Berg et le comité qu'il avait constitué demandèrent dans *Science* et dans les comptes rendus de la NAS (PNAS), d'une part, un moratoire sur certaines expériences de génie génétique, et, d'autre part, une réunion pour examiner les risques posés par l'ADN recombinant. Le moratoire, que les scientifiques étaient priés de suivre de leur propre initiative, visait les expériences permettant de transférer, à des souches bactériennes, de nouvelles résistances à des antibiotiques ou des gènes de toxines. Il visait également l'emploi d'ADN issu de virus oncogènes (c'est-à-dire, susceptible de causer des cancers) dans des ADN se répliquant (des virus par exemple), dans la crainte de créer une épidémie de cancer. Quant à la réunion demandée, ce fut la célèbre conférence d'Asilomar.

« La conférence d'Asilomar se conclut par l'adoption d'un texte publié en juin 1975 demandant un encadrement strict des expériences de génie génétique, ce qui sera réalisé aux États-Unis par les *National Institutes of Health*. En fonction de la dangerosité estimée de l'expérience envisagée, des mesures de confinement, que l'on jugerait aujourd'hui sévères, étaient proposées. Autrement dit, c'est la levée du moratoire. Enfin, le rapport recommandait le maintien du moratoire sur certaines expériences comme le clonage de gènes de toxines.

« Paul Berg, lauréat du prix Nobel de chimie en 1980, a considéré cette conférence comme un moment de conscience aiguë, de la part de la communauté scientifique, de ses responsabilités. Les techniques de l'ADN recombinant offraient de telles possibilités scientifiques et commerciales que les restrictions toutes morales du moratoire ne pouvaient que rapidement tomber. C'est ce qui s'est passé quelques mois plus tard avec une reprise générale de l'expérimentation, le plus souvent encadrée par le contrôle de comités locaux de génie génétique. »

Jérôme Pierrel, « Asilomar conférence d' (1975) », In Universalis éducation [en ligne]. *Encyclopædia Universalis*.

<http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/conference-d-asilomar/>

ANNEXE N° 9 :
DÉCLARATION SUR LES TECHNOLOGIES DE MODIFICATION
DU GÉNOME, COMITÉ DE BIOÉTHIQUE (DH-BIO),
CONSEIL DE L'EUROPE, 1-4 DÉCEMBRE 2015

Le Conseil de l'Europe soutient les nouvelles technologies de modification de génome, mais à l'intérieur de certaines limites.

Strasbourg 2/12/2015

Le DH-BIO a adopté une [Déclaration sur les technologies de modification du génome](#) lors de son 8e réunion à Strasbourg le 2 décembre à 2015.

Le débat fait rage, au sein de la communauté scientifique, autour des nouvelles technologies de modification du génome telles que [Crispr/Cas9](#).

Dans une déclaration publiée aujourd'hui, le Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe ([DH-BIO](#)) note que « les possibilités de mieux comprendre les causes de maladies et de mettre au point de futurs traitements grâce aux nouvelles technologies recueillent un fort soutien. Cependant, l'application de l'édition génomique aux gamètes ou aux embryons humains soulève une multitude de questions éthiques, sociales et de sécurité, s'agissant en particulier de modifications susceptibles d'être transmises aux générations futures ».

Le comité souligne que la [Convention d'Oviedo](#) est le seul traité international juridiquement contraignant traitant des droits de l'homme dans le domaine biomédical. Selon [l'article 13 de la Convention](#), une intervention sur le génome humain – y compris dans le domaine de la recherche – ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques. Cet article interdit en outre toute modification génique sur des embryons qui serait transmise aux générations futures.

Le Comité de bioéthique a décidé, dans le cadre de son mandat, d'examiner les enjeux éthiques et juridiques soulevés par les nouvelles technologies d'édition génomique.



Strasbourg, 2 décembre 2015

BIO/INF (2015) 13

DH-
FINAL

COMITÉ DE BIOÉTHIQUE (DH-BIO)

**8ème réunion
1-4 décembre 2015
Strasbourg**

Déclaration sur les technologies de modification du génome

Adoptée par le DH-BIO

Le développement de nouvelles technologies de modification du génome, telles que CrisprCas9, a suscité d'importantes réactions, en particulier au sein de la communauté scientifique. Les méthodes de modification génétique ne sont pas récentes : elles sont utilisées depuis plusieurs décennies et jouent un rôle essentiel dans la recherche biomédicale. Les nouvelles technologies de modification du génome ont rendu possibles des modifications simples et précises dans une grande variété d'espèces.

Un fort soutien est exprimé en faveur d'une amélioration des connaissances sur les causes de maladies, ainsi que le développement de nouveaux traitements, et ces technologies représentent un potentiel considérable pour la recherche dans ce domaine et pour l'amélioration de la santé humaine. Cependant, l'application de technologies de modification du génome aux gamètes ou aux embryons humains soulève de nombreuses questions éthiques, sociales et de sécurité, en particulier toute modification potentielle du génome humain susceptible d'être transmise aux générations futures.

Ces développements ont conduit d'éminents experts et institutions au sein et en dehors du domaine biomédical, dans le monde entier, à lancer un appel en faveur d'une analyse approfondie des risques potentiels liés aux technologies de modification du génome, ainsi que pour un débat international et régional sur leurs implications pour l'être humain.

Dans ce contexte, le Comité de bioéthique (DH-BIO), représentant 47 Etats européens, tient à rappeler les travaux réalisés au niveau du Conseil de l'Europe sur les développements dans le domaine biomédical et leurs conséquences pour l'être humain, et à souligner la pertinence du cadre établi par la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine – ci-après dénommée Convention d'Oviedo (STE n° 164, 1997) – seul instrument juridiquement contraignant au niveau international traitant des droits de l'homme dans le domaine biomédical.

La Convention est le résultat d'un débat approfondi au niveau européen sur les développements dans le domaine biomédical, en particulier celui de la génétique. Ce travail a été guidé par la reconnaissance des perspectives bénéfiques des modifications génétiques avec l'enrichissement des connaissances sur le génome humain ; mais également des possibilités accrues d'intervention et de contrôle des caractéristiques génétiques des êtres humains, qui soulèvent des inquiétudes quant à d'éventuelles pratiques abusives et de possibles usages impropres de ces technologies, notamment la modification intentionnelle du génome humain pour produire des individus ou des groupes entiers d'individus dotés de caractéristiques particulières et de qualités souhaitées.

L'article 13 de la Convention d'Oviedo ⁽¹⁾ répond aux préoccupations relatives à l'augmentation des capacités par la génétique ou la manipulation génétique des cellules germinales en limitant l'objet de toute intervention sur le génome humain – y compris dans le domaine de la recherche – à la prévention, au diagnostic et à la thérapie, et seulement si l'intervention n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.

Ces attentes et préoccupations conservent toute leur pertinence dans le contexte des nouvelles technologies de modification du génome.

Le Comité de Bioéthique (DH-BIO) :

Est convaincu que la Convention d'Oviedo énonce des principes qui peuvent être des références pour le débat sollicité au niveau international sur les questions fondamentales soulevées par ces récents développements technologiques ; et rappelle que la nécessité de tels débats est soulignée par la Convention dans son article 28 ⁽²⁾ ;

Convient, dans le cadre de son mandat, d'examiner les enjeux éthiques et juridiques soulevés par ces technologies émergentes de modification du génome, à la lumière des principes établis dans la Convention d'Oviedo.

(1) Article 13 – Interventions sur le génome humain – Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.

(2) Article 28 – Débat public – Les Parties à la présente Convention veillent à ce que les questions fondamentales posées par les développements de la biologie et de la médecine fassent l'objet d'un débat public approprié à la lumière, en particulier, des implications médicales, sociales, économiques, éthiques et juridiques pertinentes, et que leurs possibles applications fassent l'objet de consultations appropriées.

ANNEXE N° 10 :
PROPOSITION DE RECOMMANDATION
DE L'ASSEMBLÉE PARLEMENTAIRE DU CONSEIL DE L'EUROPE,
30 NOVEMBRE 2015

Proposition de recommandation | Doc. 13927 | 30 novembre 2015

Des êtres humains génétiquement modifiés

Commission des questions sociales, de la santé et du développement durable

La communauté scientifique a exprimé de graves préoccupations au sujet de l'utilisation potentielle de nouvelles techniques d'édition génique, plus accessibles, applicables aux gamètes et aux embryons. Avec ces techniques, il est plus facile d'insérer, de retirer et d'éditer des gènes, mais les conséquences pour les enfants qui naîtront, pour le génome humain et pour les générations futures ne sont pas encore connues.

Les nouvelles techniques peuvent permettre de guérir des maladies génétiquement transmissibles, mais risquent aussi d'ajouter des caractéristiques non voulues, ou d'être utilisées à mauvais escient pour modifier génétiquement des êtres humains. C'est pourquoi il est urgent d'étudier les implications de ces techniques du point de vue de l'éthique et de la sécurité. L'Assemblée parlementaire a déjà attiré l'attention sur cette question dans ses Recommandations 934 (1982) sur l'« Ingénierie génétique » et 1512 (2001) sur la « Protection du génome humain par le Conseil de l'Europe ». L'article 13, consacré aux « Interventions sur le génome humain », de la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine (STE n° 164), se lit ainsi: « Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance. » Toutefois, cette Convention n'a pas encore été ratifiée par tous les Etats membres du Conseil de l'Europe, et même ceux qui l'ont ratifiée n'interprètent peut-être pas les limites de cette disposition de la même manière.

La commission des questions sociales, de la santé et du développement durable a tenu une audition sur ce sujet au cours de la partie de session d'octobre 2015. L'Assemblée devrait étudier, du point de vue de la santé, de l'éthique et des droits humains, les risques et les défis liés à l'utilisation et à la réglementation de ces techniques en vue d'adresser des recommandations appropriées au Comité des Ministres sur les mesures qui pourraient être prises pour établir un cadre commun applicable à l'utilisation de ces technologies.

Le calendrier envisagé pour la finalisation de ce rapport est une présentation en assemblée plénière à la session de juin 2017. Le rapport et la proposition de recommandation doivent d'abord être adoptés au niveau de la commission des affaires sociales, de la santé et du développement durable, dont la rapporteure est Mme Petra de Sutter (Belgique).

ANNEXE N° 11 :
ÉTAT DES SIGNATURES ET RATIFICATIONS DE LA CONVENTION
D’OVIEDO CONCLUE DANS LE CADRE DU CONSEIL DE L’EUROPE

Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine (n° 164)

Situation au 7 février 2017

Titre Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine

Référence STCE n°164

Ouverture du traité Oviedo, 4 avril 1997 - Traité ouvert à la signature des États membres, des États non membres qui ont participé à son élaboration et de l'Union européenne, et à l'adhésion des autres États non membres

Entrée en vigueur 1^{er} décembre 1999 - 5 Ratifications comprenant 4 États membres.

Membres du Conseil de l'Europe

	Signature	Ratification	Entrée en vigueur	Notes	R.	D.	A.	T.	C.	O.
Albanie	30/03/2011	30/03/2011	01/07/2011							
Allemagne										
Andorre										
Arménie										
Autriche										
Azerbaïdjan										
Belgique										
Bosnie-Herzégovine	16/12/2005	11/05/2007	01/09/2007							
Bulgarie	31/05/2001	23/04/2003	01/08/2003							
Chypre	30/09/1998	20/03/2002	01/07/2002							
Croatie	07/05/1999	28/11/2003	01/03/2004		R.					
Danemark	04/04/1997	10/08/1999	01/12/1999		R.	D.		T.		
Espagne	04/04/1997	01/09/1999	01/01/2000							
Estonie	04/04/1997	08/02/2002	01/06/2002							
Finlande	04/04/1997	30/11/2009	01/03/2010							
France	04/04/1997	13/12/2011	01/04/2012		R.					

Mexique											
Saint-Siège											

Organisations internationales

	Signature	Ratification	Entrée en vigueur	Notes	R.	D.	A.	T.	C.	O.
Union européenne										

Nombre total de signatures non suivies de ratifications : 6

Nombre total de ratifications/adhésions : 29

Notes :

(55) Date de signature par l'union d'état de Serbie-Monténégro.

a: Adhésion s: Signature sans réserve de ratification su: Succession r: Signature *ad referendum*.

R.: Réserves D.: Déclarations A.: Autorités T.: Application territoriale C.: Communication O.: Objection.

Source : Bureau des Traités, Conseil de l'Europe.

<http://conventions.coe.int>.

<http://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>

ANNEXE N° 12 :
RAPPORT « MISE À JOUR DE SA RÉFLEXION SUR LE GÉNOME
HUMAIN ET LES DROITS DE L'HOMME »
DU COMITÉ INTERNATIONAL DE BIOÉTHIQUE (CIB) DE L'UNESCO,
OCTOBRE 2015

05.10.2015 - UNESCOPRESS

Un panel d'experts de l'UNESCO demande un moratoire sur « l'ingénierie » de l'ADN humain pour éviter des modifications des caractères héréditaires contraires à l'éthique ⁽¹⁾.

Un panel de l'UNESCO composé de scientifiques, de philosophes, de juristes et de ministres a appelé à une interdiction temporaire de « l'ingénierie » génétique de la lignée germinale humaine, appelant à un débat public plus large sur les modifications génétiques de l'ADN humain.

À l'issue d'une réunion qui s'est tenue à l'UNESCO à Paris, les experts indépendants du Comité international de bioéthique (CIB) ont publié un rapport intitulé « Mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme ». Dans ce rapport, les experts soulignent que « *la thérapie génique pourrait être un bond en avant dans l'histoire de la médecine et que l'ingénierie des génomes est sans doute l'une des entreprises les plus prometteuses de la science pour le bien de l'humanité toute entière* ».

Mais le rapport du CIB avertit que « *cette révolution semble nécessiter des précautions particulières et soulève de graves inquiétudes, en particulier si l'ingénierie du génome humain devrait être appliquée à la lignée germinale en introduisant des modifications héréditaires, qui seraient transmises aux générations futures* ».

Le CIB a donc appelé, lors de sa réunion, à un moratoire sur cette procédure spécifique sur le génome humain et les droits de l'homme.

Des progrès récents ont ouvert la porte aux dépistages génétiques et le dépistage des maladies héréditaires, la thérapie génique, l'utilisation de cellules souches embryonnaires dans la recherche médicale et la possibilité du clonage et de « l'ingénierie » génétique à des fins médicales et non-médicales.

« (...) *les interventions sur le génome humain ne sont admises que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et sans apporter de modifications chez les descendants,* » dit le CIB, faisant valoir que « *l'alternative*

(1) http://www.unesco.org/new/fr/media-services/single-view/news/unesco_panel_of_experts_calls_for_ban_on_editing_of_hu/

serait de mettre en péril la dignité inhérente et donc égale de tous les êtres humains et de faire renaître l'eugénisme ».

Le CIB souligne que les progrès rapides de la génétique ouvrent la voie à la création de « bébés sur mesure », suscitant des appels de la part de scientifiques et bioéthiciens en faveur d'un débat public plus large sur la capacité de la science à modifier génétiquement en laboratoire des embryons humains afin de pouvoir contrôler leurs caractères héréditaires tels que l'apparence ou l'intelligence.

Une nouvelle technique de « l'ingénierie » génétique, appelé CRISPR-cas9, permet aux scientifiques d'insérer, de retirer et de corriger l'ADN de manière simple et efficace. Il offre la perspective de traiter ou même de guérir certaines maladies, telles que la drépanocytose, la mucoviscidose et certains cancers. Mais l'ingénierie de la lignée germinale peut également apporter des modifications à l'ADN, telles que la détermination de la couleur des yeux d'un bébé, plus facile à modifier pour les scientifiques travaillant sur les embryons humains, des œufs et du sperme.

Une étude sur la législation et les pratiques concernant la modification génétique publiée par l'Université de Hokkaido au Japon en 2014 a montré sur 39 pays examinés, 29 avaient mis en place une interdiction sur les modifications de la lignée germinale humaine. Dans 25 pays, l'interdiction était juridiquement contraignante. Les quatre autres avaient mis en place des lignes directrices, tandis que les règles dans les dix pays restants ont été décrites comme ambiguës.

Le rapport met également en garde contre le danger caché des tests génétiques à pratiquer soi-même, en indiquant que les consommateurs, qui ont testé leur propre ADN en utilisant des kits dits directs aux consommateurs (DTC) achetés en ligne, ont besoin de conseils génétiques et médicaux professionnels afin de pouvoir comprendre les résultats. Ces kits permettent aux consommateurs d'effectuer des tests médicaux et non-médicaux, notamment pour déterminer leurs origines ethniques. Le Comité demande que l'on propose des règles et des informations claires aux consommateurs sur ces tests.

« (...) le rôle des pouvoirs publics est essentiel pour lancer des campagnes d'information des citoyens et les sensibiliser aux bases scientifiques réelles ou infondées des tests DTC », selon le CIB.

Les États membres de l'UNESCO ont adopté la [Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme en 2005](#) pour traiter des questions éthiques soulevées par les changements rapides de la médecine, des sciences de la vie et des technologies. La Déclaration indique que le génome humain fait partie du « patrimoine de l'humanité ». Elle énonce les règles qui doivent être observées pour respecter la dignité humaine, les droits de l'homme et les libertés fondamentales.

Au début de cette année, des chercheurs chinois ont été les premiers scientifiques dans le monde à annoncer qu'ils avaient modifié l'ADN d'embryons humains incapables de se développer, alors que des scientifiques britanniques ont demandé le droit de modifier génétiquement des embryons dans le cadre d'un projet de recherche plus large. Les scientifiques chinois ont modifié un gène aberrant qui provoque une maladie de sang potentiellement mortelle.

Le [CIB](#) a été mis en place en 1993 en réponse aux progrès rapides dans la compréhension scientifique du génome humain, les 3,6 milliards de lettres qui forment notre code génétique. Il est composé de 36 experts indépendants et suit les avancées dans les sciences de la vie et leurs applications afin de garantir qu'elles ne contreviennent pas au respect de la dignité et de la liberté humaines.

ANNEXE N° 13
DÉCLARATION DU CONSEIL CONSULTATIF DES ACADÉMIES
DES SCIENCES EUROPÉENNES SUR LES NOUVELLES
TECHNIQUES D'AMÉLIORATION, JUILLET 2015

(Traduction et résumé)

European Academies' Science Advisory Council (EASAC)

Déclaration de l'EASAC sur les nouvelles techniques d'amélioration
(« *new breeding techniques* ») ⁽¹⁾ (juillet 2015)

De nouvelles techniques d'amélioration émergent rapidement des progrès de la recherche en génomique, pour l'application dans l'amélioration des cultures. Elles permettent des changements précis, ciblés, fiables dans le génome (et, par conséquent, sont différentes des organismes génétiquement modifiés – OGM –, auparavant produits) et ont un potentiel significatif pour le l'intensification durable de l'agriculture et la sécurité alimentaire, lorsqu'elles sont utilisées comme un des éléments du déploiement de toutes les approches disponibles et en reposant sur les bonnes pratiques agronomiques existantes. Contrairement à la mutagenèse induite par produits chimiques ou rayonnement, souvent traditionnellement utilisée comme une base pour l'amélioration des cultures, les nouvelles techniques d'amélioration ne créent pas des mutations dans le génome multiples, inconnues ou imprévues.

Pour plusieurs de ces techniques, le produit de la plante résultante est exempt de gènes étrangers à l'espèce et ne serait pas distinguable du produit généré par techniques d'amélioration traditionnelles. Cela remet en question ce que l'on entend par modification génétique et soulève des questions pour la modernisation des cadres réglementaires.

L'EASAC recommande ce qui suit :

– la politique de l'UE de développement de l'innovation agricole devrait être transparente, proportionnée et pleinement informée de l'avancée des preuves scientifiques et de l'expérience dans le monde entier ;

– il est opportun de lever les incertitudes législatives actuelles. Nous demandons que les régulateurs de l'UE confirment que les produits de nouvelles techniques d'amélioration, quand ils ne contiennent pas d'ADN étranger, ne relèvent pas du champ d'application de la législation OGM ;

(1) http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Easac_14_NBT.pdf.

– l'objectif de l'UE devrait être de réglementer les caractères / produits agricoles spécifiques, et non la technologie ;

– la Commission européenne et les États membres doivent faire plus pour soutenir la recherche fondamentale dans les sciences végétales et de protéger les essais en plein champ de nouveaux variants de culture ;

– la modernisation des cadres réglementaires de l'UE aiderait à faire face aux conséquences de la déconnexion de la politique actuelle dans le soutien à la science et l'innovation aux niveaux régional et mondial. Dans le même temps, on a aussi un besoin constant d'un large engagement sur les questions essentielles, ce qui devrait inclure un réexamen de l'utilisation appropriée du principe de précaution.

**ANNEXE N° 14 :
DÉCLARATION D'EXPERTS EUROPÉENS ET FRANÇAIS DU COMITÉ
D'ÉTHIQUE DE L'INSERM : PROMOUVOIR LA RECHERCHE
RESPONSABLE AVEC LES TECHNOLOGIES DE MODIFICATION
CIBLÉE DU GÉNOME : UNE PERSPECTIVE EUROPÉENNE
(NOVEMBRE 2016)**

(Traduction et résumé)

Dans une nouvelle prise de position de novembre 2016 sur le développement de la technologie CRISPR-Cas9, cette fois-ci dans une perspective européenne, le comité d'éthique de l'INSERM, sous la signature entre autres de MM. Yves Lévy, François Hirsch et Hervé Chneiweiss, avec l'appui d'un certain nombre d'autres scientifiques européens, rappelle les problèmes éthiques et sociétaux relatifs à la recherche sur la modification ciblée du génome ⁽¹⁾. En effet, la rapide évolution de ces nouvelles technologies nécessite un débat autour des questions éthiques, mais aussi des enjeux financiers liés à ces technologies.

Sur les modifications de la lignée germinale humaine, l'INSERM va au-delà de sa position de février :

– adapter l'interdiction stipulée dans l'article 13 de la convention d'Oviedo de toute application clinique comportant des modifications génétiques sur la lignée germinale. Vingt ans après l'adoption de cette convention, une discussion ouverte est nécessaire, au cas par cas pour un nombre réduite de maladies génétiques, par exemple pour la maladie de Huntington ; pour l'heure, on doit rester opposé à toute demande de modification des règles jusqu'à ce que l'incertitude sur les préjudices potentiels ait été clairement évaluée, et jusqu'à ce qu'un consensus ait été atteint concernant cette possibilité, avec la participation de multiples partenaires dans la société civile. Il est important que la science obtienne la confiance de la société civile. Le rôle de la loi est d'une importance considérable dans cette discussion pour construire un consensus, compte tenu de l'incertitude scientifique, de mésusages et des risques potentiels de sécurité, des tensions éthiques, des intérêts contradictoires et des développements rapides dans ce domaine scientifique. Concrètement, il est proposé que les instituts européens de recherche établissent des lignes directrices et amorcent une discussion avec les autorités politiques pour savoir quelles recherches translationnelles seraient permises ;

(1) http://www.nature.com/nature/journal/v541/n7635/full/541030c.html?WT.ec_id=NATURE-20170105&spMailingID=53127731&spUserID=MjA1NzcwMjE4MOS2&spJobID=1080713024&spReportId=MTA4MDcxMzAyNAS2

L'INSERM précise et complète les recommandations émises en février, dans les termes suivants :

– il est proposé de mettre en place un comité de pilotage européen (*European Steering Committee – ESC*) d'experts de différentes disciplines, biologie moléculaire, écologie et diverses sciences sociales, pour déterminer les méthodes, normes et références permettant d'évaluer les niveaux acceptables d'effets hors cible, de mosaïcisme ⁽¹⁾ et les effets épigénétiques ;

– ce comité de pilotage européen (ESC) proposerait des méthodes d'évaluation des risques et des stratégies de réversibilité du guidage de gènes (*gene drive*) en cas d'effets adverses sur les êtres humains ou la biodiversité ;

– il est également proposé de créer un comité consultatif européen (*European advisory committee*) pour promouvoir un large débat entre les différentes parties prenantes concernées sur les aspects sociétaux ;

– être proactif pour empêcher que la technologie soit détournée par ceux qui auraient des vues extrêmes et qui sont déjà opérationnels dans certains pays européens, donc d'éviter d'abuser l'attente du public avec des promesses illusoires. Une claire distinction doit être faite entre recherche et applications cliniques. Cette contribution au débat international pourrait prendre la forme d'une conférence sur la modification ciblée du génome et la gestion des biorisques, en associant pays du nord et du sud ;

– il est important de sensibiliser les gens à la distinction entre les soins et le traitement des maladies humaines, d'une part, et l'amélioration humaine, d'autre part.

Pour conclure, l'INSERM entend promouvoir un débat ouvert sur les aspects sociétaux, avant une nécessaire déclinaison dans les législations nationales et internationale.

(1) Le mosaïcisme représente la présence dans un individu de cellules dérivées du même zygote, mais différant dans la constitution chromosomique.

ANNEXE N° 15 : PRINCIPES ÉTHIQUES DU PROGRAMME EUROPÉEN HORIZON 2020

Le programme européen Horizon 2020 (2014-2020) applique les mêmes conditions d'éthique que les précédents programmes-cadres de recherche et développement (PCRD).

En effet, le règlement n° 1291/2013 ⁽¹⁾ établissant Horizon 2020 dispose que :

« Article 19 – Principes éthiques

1. Toutes les activités de recherche et d'innovation menées au titre d'Horizon 2020 respectent les principes éthiques et les législations nationales, européennes et internationales pertinentes, y compris la charte des droits fondamentaux de l'Union européenne, ainsi que la convention européenne des droits de l'homme et ses protocoles additionnels.

[...]

3. Sont exclus de tout financement les domaines de recherche suivants :

a) les activités de recherche en vue du clonage humain à des fins de reproduction ;

b) les activités de recherche visant à modifier le patrimoine génétique d'êtres humains, qui pourraient rendre cette altération héréditaire ⁽²⁾ ;

c) les activités de recherche visant à créer des embryons humains uniquement à des fins de recherche ou pour l'approvisionnement en cellules souches, notamment par transfert nucléaire de cellules somatiques.

4. Les activités de recherche sur les cellules souches humaines, adultes et embryonnaires, peuvent être financées en fonction à la fois du contenu de la proposition scientifique et du cadre juridique des États membres intéressés. Aucun financement n'est accordé aux activités de recherche interdites dans l'ensemble des États membres. Aucune activité n'est financée dans un État membre où ce type d'activités est interdit.

5. Les domaines de recherche énoncés au paragraphe 3 du présent article peuvent être réexaminés dans le contexte de l'évaluation intermédiaire prévue à l'article 32, paragraphe 3, à la lumière des avancées scientifiques. »

(1) <http://www.horizon2020.gouv.fr/cid81965/les-documents-officiels-programme-horizon-2020.html>

(2) Les recherches relatives au traitement du cancer des gonades peuvent être financées.

ANNEXE N° 16 : DÉCLARATION DU GROUPE EUROPÉEN D'ÉTHIQUE (GEE) DE 2016 SUR LA MODIFICATION CIBLÉE DES GÈNES (*GENE EDITING*)

(Traduction et résumé)

La déclaration de 2016 du Groupe européen d'éthique (GEE) sur « La modification ciblée des gènes (*gene editing*) »⁽¹⁾ fait suite au vote au Royaume-Uni en février 2015 autorisant l'utilisation clinique du transfert mitochondrial. Le GEE explique l'importance de distinguer les interventions sur les cellules somatiques et germinales, qui sont héréditaires, Il GEE estime qu'il devrait y avoir un moratoire sur la recherche appliquée clinique sur la modification génétique ciblée (*gene editing*) d'embryons humains ou de gamètes.

La modification de la lignée germinale n'en est encore qu'à ses débuts et il y a de nombreux et importants obstacles techniques à surmonter avant que les applications cliniques deviennent une réalité viable. La question de savoir si – oui ou non – l'ingénierie de la lignée germinale d'embryons humains serait suffisamment précise pour garantir un résultat positif et serait acceptable pour le public est encore ouverte.

Le GEE rappelle qu'il a été proposé d'instaurer un moratoire sur la recherche appliquée clinique, par opposition à la recherche fondamentale, qui serait permise, mais il note que la distinction entre ces deux catégories devient chaque jour plus difficile à établir.

Il estime que la délibération sur l'acceptabilité et l'opportunité de la modification ciblée des gènes suppose un large débat qui s'étend à la société civile et où divers points de vue et ceux ayant des compétences et des valeurs différentes pourront se faire entendre.

Le GEE poursuit en indiquant que le débat ne doit pas se limiter aux problèmes de sécurité et aux potentiels risques pour la santé, ou encore les bénéfices que cela pourrait avoir, mais en prenant aussi en compte l'ensemble des considérations éthiques (la dignité humaine, la justice, l'équité, la proportionnalité, l'autonomie), pour alimenter la gouvernance internationale de la modification ciblée des gènes. De plus, les considérations éthiques doivent aussi concerner les applications non humaines, étant entendu qu'elles impacteront la sphère environnementale et la biosphère.

Pour certains membres du GEE, la modification génétique de la lignée germinale humaine à des fins de reproduction ne peut pas être éthiquement justifiée ; ils appellent donc à faire respecter l'interdiction que reflète, entre autres,

(1) https://ec.europa.eu/research/egp/pdf/gene_editing_ege_statement.pdf#view=fit&pagemode=none

l'article 3 de la charte européenne des droits fondamentaux ; en raison du flou de la distinction entre recherche de base et recherche appliquée, certains appellent à un moratoire sur toute recherche fondamentale impliquant la modification génétique de la lignée germinale humaine jusqu'à ce que le cadre réglementaire ait été adapté aux nouvelles possibilités. Pour les autres membres du GEE, il peut y avoir des arguments utiles qui justifieraient la poursuite des recherches. Comme cela est le cas dans la communauté scientifique dans son ensemble, divers points de vue sont représentés dans le groupe.

Compte tenu des considérations qui précèdent, le GEE demande instamment à la Commission européenne de demander au GEE suivant, après son renouvellement, d'examiner en priorité les questions éthiques, scientifiques et réglementaires indissociables se rapportant à la modification de la lignée germinale et des cellules somatiques.

ANNEXE N° 17
DÉCLARATION DU *HINXTON GROUP* SUR LES TECHNOLOGIES
DE MODIFICATION CIBLÉE DU GÉNOME ET LA MODIFICATION
GÉNÉTIQUE DE LA LIGNÉE GERMINALE HUMAINE
(SEPTEMBRE 2015)

(Traduction et résumé)

Au Royaume-Uni, le *Hinxton Group*, un réseau mondial de chercheur en cellules souche, de bioéthiciens et d'experts, a discuté en septembre 2015 de la question du *genome editing* ; il a publié, le 4 septembre 2015, une déclaration rassemblant l'avis de cliniciens et d'experts sociaux ⁽¹⁾.

Le préambule de la déclaration du *Hinxton Group* sur la technologie pour la modification ciblée du génome (*genome editing*) sur l'humain et la modification de la lignée germinale indique que la modification génétique est un procédé datant de plus de trente ans. Cette technique appliquée aux animaux et aux végétaux est un succès. En revanche, elle est inefficace sur l'être humain. Depuis, différentes méthodes ont émergé, doigts de zinc, TALEN ou encore CRISPR-Cas9, permettant ainsi de modifier ou supprimer l'ADN. Ces procédés sont réalisés de manière thérapeutique, pour l'instant, uniquement sur des cellules somatiques. La recherche fondamentale s'intéresse désormais aux cellules germinales. Le problème majeur dans cette recherche se porte sur la transmission aux générations futures. La recherche scientifique s'accélère, de nombreux débats sont réalisés.

Le *Hinxton Group* déclare : « Nous sommes tous d'accord pour dire que ces technologies ont une énorme valeur pour la recherche fondamentale et un énorme potentiel concernant leur utilisation sur des cellules somatiques, mais cela n'est pas suffisamment développé pour envisager des essais cliniques sur l'être humain concernant la reproduction assistée. »

Ainsi, cette déclaration permet de constater un intérêt certain à réaliser des discussions publiques portant sur la modification ciblée du génome. Elle rappelle l'importance de la recherche fondamentale, quatre catégories sont distinguées :

- la recherche permet de comprendre et d'améliorer la technique ;
- l'utilisation de la modification ciblée du génome comme outil de recherche fondamentale permet de répondre aux questions sur le fonctionnement de la biologie humaine et non animale ;
- la recherche permet de générer des données sur le développement de l'humain et de ses cellules somatiques ;

(1) [Consensus statement on genome editing technologies and human germline genetic modification](#)

– la recherche permet les applications quand elles peuvent être faites de manière sûre sur l'être humain.

Ces quatre points montrent l'intérêt d'effectuer des recherches fondamentales sur ce sujet avant quelque application de manière clinique. Pour cela, des recommandations devront être établies par des scientifiques, expliquant les effets hors cibles et demandant l'utilisation de modèles appropriés représentant les aspects singuliers de la biologie et de la génétique humaine.

L'utilisation d'embryons à des fins de recherche fondamentale peut être envisagée selon trois catégories : les embryons non viables issus de la fertilisation *in vitro* ; les embryons viables issus de la fertilisation *in vitro* ; les embryons créés spécialement pour la recherche.

En ce qui concerne la modification ciblée du génome humain dans le cadre thérapeutique d'une reproduction assistée, le *Hinxton Group* rappelle que la connaissance n'est pas suffisante pour permettre la mise en place d'essais cliniques pour la reproduction assistée. Cependant, il reconnaît que la sécurité et l'efficacité d'un tel traitement sont réunies. Pour que l'acceptation morale puisse être acceptée, d'autres débats et discussions sont néanmoins nécessaires pour poursuivre la réflexion et la détailler davantage. De plus, des autorisations juridiques sont nécessaires pour la manipulation de cellules par les technologies, le même processus que pour toute innovation en lien avec les interventions sur les cellules somatiques. Un débat régional et international doit être réalisé pour permettre de discuter des enjeux éthiques des différentes formes d'utilisation de la modification ciblée du génome humain. De plus, un document recensant les différentes demandes sera établi afin de connaître le contexte de la demande. Ainsi, cela implique un engagement global de l'ensemble de la société, autant les journaux scientifiques présentant l'avancée de la recherche par des scientifiques que les politiques qui favorisent ou restreignent l'exploration scientifique de la recherche sur la modification ciblée du génome. Le but est, pour le *Hinxton Group*, d'avoir un consensus sur ce sujet, ce qui, actuellement demeure compliqué, en l'absence de détails permettant de garantir l'utilisation de cette technologie de manière fiable.

ANNEXE N° 18 :
DÉCLARATION DU CONSEIL DE LA RECHERCHE
EN BIOTECHNOLOGIES ET SCIENCES BIOLOGIQUES (BBSRC)
BRITANIQUE SUR L'UTILISATION DE CRISPR-CAS9 ET AUTRES
TECHNIQUES DE MODIFICATION CIBLÉE DU GÉNOME
DANS LA RECHERCHE PRÉCLINIQUE (SEPTEMBRE 2014)

(Traduction et résumé)

Dans une déclaration de septembre 2014, le Conseil de la recherche en biotechnologies et sciences biologiques (*Biotechnology and Biological Sciences Research Council – BBSRC*), un groupe de conseil britannique sur les recherches scientifiques, présente la nouvelle technique génétique comme une avancée de la recherche permettant d'améliorer des performances scientifiques⁽¹⁾. Il souhaite apporter son soutien pour une utilisation de la méthode CRISPR-Cas9, notamment pour la recherche sur les cellules reproductives humaines ou la recherche sur des embryons humains, validée scientifiquement et éthiquement, sans modification de la loi de 2008.

Ces nouvelles technologies deviennent plus fiables et permettent de cibler et modifier des gènes spécifiques, ajoutant des effets bénéfiques et retirant les indésirables. Le groupe rappelle qu'il ne faut pas s'intéresser à la méthode mais aux faits (caractéristiques/traits), car en réalité il sera difficile de distinguer la méthode une fois le changement génétique effectué. Ainsi, la barrière déterminant si une modification génétique a été réalisée ou non demeurera encore plus floue. Le groupe souligne l'importance de poursuivre ces recherches et de les soutenir, mais aussi de les intégrer dans un débat de scientifiques et de juristes, et d'inclure le grand public dans ces réflexions.

Il précise que la méthode CRISPR-Cas9 n'est qu'au début de son utilisation clinique. Celle-ci se concentre par ailleurs sur la modification ciblée de gènes des cellules somatiques. L'utilisation sur des cellules souches se fait, pour l'instant, dans le cadre de recherches, comme celle du Dr Kathy Niakan, et pourra être utilisée dans le futur pour modifier de façon ciblée l'ADN des ovocytes et du sperme, ou des embryons humains. Cependant, ces changements engendreront une modification génétique transmise aux générations futures, ce qui n'est, pour l'instant, pas permis au Royaume-Uni. La déclaration incite à la poursuite de la recherche et demande des discussions sur la modification ciblée du génome et de son implication future. Comme toute technique nouvelle, la modification ciblée du génome présente certes un outil thérapeutique potentiel, mais doit être considéré de manière très prudente pour éviter les dérives. Le groupe note tout de même le contexte social, politique et économique, délicat, qui incite à choisir les priorités pour chacun des pays.

(1) <https://wellcome.ac.uk/press-release/human-genome-editing-research-should-proceed-say-leading-uk-science-bodies>

ANNEXE N° 19 : MODIFICATION DU GÉNOME HUMAIN : LA LÉGISLATION ALLEMANDE

(Traduction et résumé)

Présentation de M. Jochen Taupitz, professeur de droit, université de Heidelberg et Mannheim, le 22 juin 2016 à Berlin

La loi de protection de l'embryon (*EschG*) allemande date de 1990. Le paragraphe 5 concerne les modifications artificielles des cellules germinales humaines. Il énonce une interdiction formelle d'altération de l'information génétique de ces cellules germinales sous peine de sanction pénale pouvant aller jusqu'à cinq ans d'emprisonnement. La loi sur la protection de l'embryon étant une loi pénale, ce n'est pas l'esprit de la loi mais ses termes qui importent.

Les gamètes peuvent être utilisées pour des tests *in vitro* sur des cellules s'il n'y a pas création d'embryon ni implication d'être humain. Il s'agit de garantir la liberté de la recherche. Si l'information génétique des cellules germinales a été modifiée de façon non-intentionnelle, l'interdiction ne s'applique pas. De même, si la modification germinale est liée à un traitement médical, l'interdiction ne s'applique pas non plus, car la guérison de l'individu est prioritaire sur d'éventuels dommages involontaires sur les générations futures. Ceci est aussi valable pour la thérapie génique somatique.

La thérapie génique somatique sur les individus est soumise aux exigences générales des essais cliniques, en particulier l'information et le consentement du patient. La thérapie génique somatique sur les embryons n'est pas interdite par le paragraphe 2, alinéa 1 de l'*ESchG*, tant qu'elle sert à sa conservation. Cependant, à un stade très précoce de l'embryon, il n'est pas possible de différencier les cellules germinales et somatiques, et donc l'interdiction de modification des lignées germinales est toujours valable.

Le paragraphe 5 n'interdit pas la modification de lignées germinales par remplacement du noyau d'un ovule par celui d'un autre ovule (échange des mitochondries). En effet, l'ovule énucléé n'est plus considéré comme un gamète. Il s'agit d'un « échange » et non d'une « modification » de l'information génétique d'un gamète. Même s'il y a modification, il s'agit d'une modification d'un gamète se trouvant à l'extérieur du corps, qui n'est pas utilisé pour une fécondation et donc entre dans la dérogation présente au paragraphe 5, alinéa 4. Ceci est la méthode Dolly. L'application de l'interdiction du clonage énoncé au paragraphe 6 dans ce cas est très controversée.

Le remplacement d'un noyau d'ovule animal par un noyau humain n'est pas non plus interdit, et vice-versa, car le paragraphe 5 ne prend en compte que les gamètes et cellules germinales humains. L'interdiction de chimère ou d'hybride énoncée au paragraphe 7 n'entre pas en compte, car il n'y a pas fécondation ni

association d'embryons. L'interdiction du clonage du paragraphe 6 ne s'applique pas dans ce cas, car il ne concerne que la création d'êtres d'origine purement humaine.

La modification des lignées germinales n'est pas non plus interdite lorsque les gamètes sont créés artificiellement à partir de cellules souches pluripotentes induites (IPS) et utilisés pour la fécondation. En effet, si aucune cellule germinale ni gamète n'a été utilisé pour la production des cellules IPS, alors il n'y a pas modification artificielle de l'information génétique d'une cellule germinale humaine ou d'un gamète humain. Cela vaut aussi lorsque les cellules IPS sont modifiées génétiquement avant leur différenciation en gamète. Cela vaut encore pour l'utilisation de gamètes produits artificiellement à partir d'une personne unique.

Le paragraphe 5 de l'*ESchG* n'interdit les modifications des lignées germinales qu'en raison des risques pour les individus à naître après cette modification (délit de mise en danger concret ; expériences irresponsables sur l'homme impliquant des risques graves pour la santé). Cette justification n'aura plus lieu d'être si les modifications génétiques sur les lignées germinales deviennent suffisamment sûres dans le futur. Ce qui pose néanmoins la question des risques et dommages tardifs que nous pouvons accepter de faire peser sur les générations suivantes.

Les paragraphes 2 et 5 comportent certaines ambiguïtés. Ainsi, le paragraphe 5 ne dit pas s'il est permis de modifier des lignées germinales sur des embryons non viables (comme dans les essais chinois). En effet, il n'y a pas de graves risques pour les individus à naître.

Chez l'embryon à un stade précoce, les cellules germinales ne sont pas clairement définies. L'*ESchG* ne protège de manière générale que les embryons vivants. Ainsi, les embryons pour lesquels aucune division cellulaire n'a lieu ne sont pas protégés. La question de savoir dans quelle mesure l'*ESchG* protège les embryons qui ne peuvent pas donner lieu à une nidation, et donc une naissance, pour des raisons génétiques, est très controversée.

Se pose aussi la question du cadre constitutionnel relatif à la situation biomédicale actuelle. Le traitement génétique des cellules germinales sans risque grave pour la santé des individus futurs est impossible (actuellement). Donc, actuellement, le droit à la vie, le droit à l'intégrité physique (article 2 alinéa 2 de la loi fondamentale allemande) et éventuellement la dignité humaine (article 1 alinéa 1 de la loi fondamentale) de l'individu futur sont en accord avec l'interdiction de modifications des lignées germinales, dans la mesure où ces modifications peuvent avoir des conséquences sur l'individu. Dans ce contexte, les lacunes mises en évidence dans la loi de protection de l'embryon seraient comblées.

Vis-à-vis de l'article 2 alinéa 2 de la loi fondamentale, dans le cas où les risques entourant ces procédures seraient mieux maîtrisés et négligeables, le droit à la vie et à l'intégrité physique ne peut être opposé, pour le moins avec les raisons mentionnées précédemment, à l'autorisation d'une thérapie génique. Le « droit à la maladie » n'est pas non plus opposable car il suppose le consentement de la personne qui refuse le traitement. Il n'y a pas de « droit à la maladie congénitale ».

L'article 1 alinéa 1 de la loi fondamentale à propos de la dignité humaine va aussi dans le sens de l'autorisation. Les arguments pour l'interdiction concernent le risque d'eugénisme et la violation du droit à l'autodétermination d'un individu. Il faut donc limiter les interventions aux maladies monogéniques graves. La question de l'altération de l'essence et de l'image de l'humanité et de ses imperfections se pose. À cet argument, il est opposé que l'espèce humaine ne se résume pas à la somme de ses dispositions génétiques ; une intervention sur les maladies héréditaires ne l'altérerait pas. Une telle autorisation porte notamment le danger que l'« amélioration » de l'espèce humaine devienne la norme, avec les discriminations que cela pourrait provoquer.

Ce qu'il faut retenir est qu'actuellement, l'intervention sur les cellules germinales avec des conséquences sur les êtres humains nés, n'est pas responsable. À l'avenir, si les effets de ces interventions deviennent prévisibles de manière sûre et fiable, alors se posera la question de savoir à quel point ces interventions sont raisonnables. Dans un tel contexte, un débat sociétal doit être initié. Au regard des différences législatives évidente entre les nations, un moratoire légalement contraignant paraît moins applicable. Il faut plutôt en appeler à la responsabilité personnelle des scientifiques. La loi constitutionnelle allemande n'offre pas de solution claire, comme c'est souvent le cas en sciences de la vie ; elle ne fournit que des aspects qui doivent être considérés et comparés les uns aux autres. À terme, il faudra statuer, dans le cadre d'un processus législatif démocratique, sur l'utilisation et les limites des possibilités techniques ; mais leur autorisation aussi bien que leur limitation pourraient être irresponsables.

ANNEXE N° 20 :
GROUPE DE TRAVAIL INTERDISCIPLINAIRE
SUR LES TECHNOLOGIES GÉNÉTIQUES DE L'ACADÉMIE
DES SCIENCES DE BERLIN-BRANDEBOURG (BBAW)

L'Allemagne étant un pays fédéral, les länder de Berlin et Brandebourg ont leur propre académie des sciences (*Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften – BBAW*). Les questions concernant les applications possibles de l'ingénierie génétique permettant potentiellement d'accroître l'économie sont posées, tout comme les risques potentiels sur la santé, l'environnement et la cohésion sociale.

Ainsi, en 2005, l'Académie des sciences de Berlin-Brandebourg (BBAW) a créé un groupe de travail interdisciplinaire sur les technologies génétiques qui, régulièrement, propose des recommandations et présente ses résultats. En s'intéressant spécifiquement à chaque recherche, il décrit les champs d'applications envisageables pour la recherche fondamentale et appliquée et se concentre sur les enjeux éthiques et juridiques notamment en ce qui concerne la recherche impliquant les embryons humains. Pour le diagnostic moléculaire génétique, le groupe s'intéresse aux possibles applications en prenant en compte les aspects juridiques dans un contexte où le débat sur le diagnostic préimplantatoire préoccupait un grand nombre de personnes. La thérapie génique, quant à elle, est orientée pour la recherche, notamment celle pour la lutte contre le cancer, mais aussi des maladies cardiovasculaires, maladies infectieuses et maladies monogéniques. Ce principe permet de modifier les cellules somatiques et germinales. Par conséquent, en prenant en considération les enjeux judiciaires, éthiques, sociaux, et économiques, et aussi la perception et l'opinion du public en Allemagne. En mai 2010, la première cellule bactériologique de synthèse fut créée, leur permettant de réfléchir à ce procédé et aux différentes applications possibles. La perception des allemands sur ce sujet est toujours prise en compte. Par ailleurs, les aspects éthiques seront discutés pour analyser les impacts sur ce qui est considéré comme naturel et artificiel.

ANNEXE N° 21 : LES COMMISSIONS D'ÉTHIQUE EN SUISSE

Il existe en Suisse de nombreuses commissions d'éthique qui jouent un rôle de conseil auprès de la Confédération, des cantons et des autorités administratives.

Ces commissions extraparlimentaires remplissent essentiellement deux fonctions. Premièrement, à titre d'organes de milice⁽¹⁾, elles complètent l'administration fédérale dans certains domaines où cette dernière ne dispose pas des savoirs nécessaires. En outre, elles constituent un instrument efficace grâce auquel les organisations politiques, économiques ou sociales peuvent faire valoir leurs intérêts et exercer une influence plus ou moins directe sur les activités de l'administration. Elles permettent d'obtenir des compromis qui transcendent d'intérêts particuliers. Vues sous cet angle, les commissions peuvent être considérées comme un des instruments de la démocratie participative.

Pour les biotechnologies, on recense les commissions suivantes :

– la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine (CNE) : commission indépendante d'experts, elle est chargée de conseiller les autorités d'un point de vue éthique, sur toutes les questions relevant de la médecine humaine ;

– la Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain (CENH) : commission fédérale extraparlimentaire, elle est chargée de conseiller les autorités, d'un point de vue éthique, sur toutes les questions relevant de la biotechnologie et du génie génétique dans le domaine non humain ;

– la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique (CFSB) : elle est une commission administrative permanente de la Confédération helvétique qui conseille le conseil fédéral et les offices fédéraux dans l'élaboration de lois, d'ordonnances, de directives et de recommandations. Elle prend position sur les demandes d'autorisation et publie des recommandations concernant les mesures de sécurité relatives aux manipulations génétiques dans l'agriculture (OGM) et pour les thérapies géniques.

Par ailleurs, il existe des commissions cantonales d'éthique relative à la recherche sur l'être humain, qui sont des instances administratives cantonales instituées par la loi relative à la recherche sur l'être humain (LHR). Elles veillent à la protection des sujets de recherche et évaluent la conformité des projets de recherche sur l'être humain aux exigences éthiques, juridiques et scientifiques, ainsi qu'aux bonnes pratiques de la recherche. Elles se sont regroupées dans l'association faitière Swissethics. Ces commissions ont un rôle décisionnel pour l'autorisation des essais cliniques et des projets de recherche sur l'être humain.

(1) La milice est un système d'organisation couramment pratiqué dans la vie publique suisse, elle tient sa forme d'une idée républicaine selon laquelle un citoyen a les capacités d'assumer des charges et des tâches publiques à titre extraprofessionnel.