

JURY CITOYEN SUR L'INGENIERIE GENOMIQUE

COMPTE RENDU

ESPACE DE REFLEXION ETHIQUE DU GRAND EST

NOVEMBRE-DECEMBRE 2021

Ce rapport rend compte de la méthodologie et des moyens utilisés par l'Espace de Réflexion Ethique du Grand Est (EREGE) dans la mise en œuvre des jurys citoyens, organisés dans le cadre d'un partenariat entre la Conférence Nationale des Espaces de Réflexion Ethique Régionaux (CNERER) et l'INSERM, pour le déroulement du projet Global Citizens' Assembly on Genome Editing.

SOMMAIRE

Calendrier	2
Composition du jury	3
Méthodes	7
Questions – Réponses	7
Avis des citoyens	19
VEGETAUX	19
ANIMAUX	21
HUMAINS	24
Annexe 1 : Charte	29
Annexe 2 : Dossier documentaire	34
Annexe 3 : Présentation de Sylvain Cordelier	49
Annexe 4 : Présentation d'Éric Marois	57
Annexe 5 : Présentation de Patrick Gaudray	65
Annexe 6 : Restitution du site d'appui alsacien	77
Annexe 7 : Restitution du site d'appui champardennais	79
Annexe 8 : Restitution du site d'appui lorrain	85

CALENDRIER

Après la validation du projet par le Conseil d'Administration de la CNERER, 5 réunions de travail ont été organisées par celle-ci en présence des membres des ERER souhaitant participer au projet :

- Le 7 mai 2021
- Le 31 mai 2021
- Le 14 juin 2021
- Le 23 juin 2021
- Le 20 septembre 2021

Ces réunions, animées par Hélène Gebel, coordinatrice associée de la CNERER, en présence des deux responsables du projet en France, Hervé Chneweiss, président du Comité d'éthique de l'INSERM, et Jennifer Merchant, professeure de sciences politiques à l'Université de Paris II Panthéon-Assas, ont permis de poser un cadre commun pour les ERER qui se lançaient dans l'aventure.

Un recueil documentaire a été préparé par l'équipe de l'ERER Normandie, durant l'été 2021, sous la coordination du professeur Grégoire Moutel, par ailleurs coordinateur principal de la CNERER.

Dans le Grand Est, plusieurs réunions ont également été mises en place pour la préparation des jurys citoyens par l'EREGE et, notamment la présentation du projet aux 3 scientifiques qui ont accepté d'y contribuer :

- Sylvain Cordelier, maître de conférences à l'Université de Reims Champagne-Ardenne, UFR Sciences Exactes et Naturelles, Unité de Recherche Vignes et Vins de Champagne - EA 4707, Laboratoire de Stress Défenses et Reproduction des Plantes
- Patrick Gaudray, ancien directeur de recherche au CNRS et ancien membre du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé
- Eric Marois, chargé de recherche à l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire (IBMC) de l'Université de Strasbourg et du CNRS

Les jurys citoyens, à proprement parler, se sont déroulés :

- Le Mardi 16 novembre de 18h00 à 20h00 en visio
- Le Mardi 23 novembre de 18h00 à 20h00 en visio
- Le Samedi 27 novembre en présentiel de 14h à 18h à Strasbourg, de 10h à 17h et Reims, et de 10h à 15h à Nancy
- Le Mardi 7 décembre de 18h00 à 20h00 en visio

COMPOSITION DU JURY

Chacun des sites d'appui a constitué un sous-groupe afin que le jury citoyen du Grand Est comprenne *a minima* des personnes venant des trois régions historiques. Les appels à candidatures ont été diffusés sur le [site internet de l'EREGE](#) ainsi que par courriels aux listes de diffusion possédées par l'EREGE.

Ces messages ont également été relayés de façon informelle lors de différents échanges.

Si les moyens manquaient à l'EREGE pour constituer un échantillon représentatif de la population locale, la diversité des profils a été recherchée. Il faut toutefois noter qu'il fut difficile de trouver des citoyens éloignés du monde de la santé. D'autant qu'une grande disponibilité leur était demandée, ainsi qu'un investissement qui n'est pas anodin.

En dépit de ces difficultés, l'EREGE a pu mettre en place un jury citoyen composé de 32 personnes dont les caractéristiques socio-démographiques sont détaillées ci-dessous (Tableau 1)

Catégorie socioprofessionnelle	Profession	Age	Ville
Professions intermédiaires	Professeur de lycée professionnel	33	Reims
Professions intermédiaires	Infirmière	59	Charleville-Mézières
Retraités		73	Reims
Retraités	Médecin santé publique	73	Reims
Retraités	Dentiste	64	Reims
Cadres et professions intellectuelles supérieures	Directeur centre médico-social	55	Attigny
Cadres et professions intellectuelles supérieures	Maitre de Conférence-Praticien Hospitalier	53	Reims
Retraités	Professeur des Ecoles	61	Tinqueux
Agriculteurs exploitants	Viticulteur	30	Pierry
Professions intermédiaires	Kinésithérapeute	31	Reims
Professions intermédiaires	Professeur d'Université	44	Reims
Retraités	Professeur	73	Chaumont
Retraités	Commercial	69	Reims
Retraités	Représentant d'usagers	73	Nancy
Professions intermédiaires	Assistante médico-administrative	54	Nancy
Etudiants	Etudiant médecine 2 ^{ème} année	19	Nancy
Cadres et professions intellectuelles supérieures	Représentant association Amadys	36	Hagondange

Cadres et professions intellectuelles supérieures	Représentant association Téléthon	37	Nancy
Etudiants	Etudiante IFAS	23	Veyselise
Etudiants	Etudiant médecine 2 ^{ième} année	19	Nancy
Professions intermédiaires	Infirmière	27	Nancy
Retraités	Représentant d'usagers	72	Nancy
Lycéens	Classe de terminale	17	Nancy
Lycéens	Classe de Terminale	17	Nancy
Cadres et professions intellectuelles supérieures	Ostéopathe et Etudiante M2	34	Nancy
Cadres et professions intellectuelles supérieures	Directeur centre social	30 - 40 ans	Bischheim
Cadres et professions intellectuelles supérieures	Chargé de mission	> 60 ans	Lingolsheim
Cadres et professions intellectuelles supérieures	Médecin	40 - 50 ans	Lingolsheim
Cadres et professions intellectuelles supérieures	Juriste	50 - 60 ans	Strasbourg
Retraité	Matériel médical	> 60 ans	Schiltigheim
	Pasteur	> 60 ans	Mulhouse
Profession intermédiaires	Cadre de santé	40 - 50 ans	Mulhouse

Tableau 1 Composition du jury citoyen dans le Grand Est

Sa moyenne est d'environ 46 ans (Figure 1) avec une très légère majorité d'hommes (52,9% - Figure 2).

Composition du jury citoyen du Grand Est / CSP

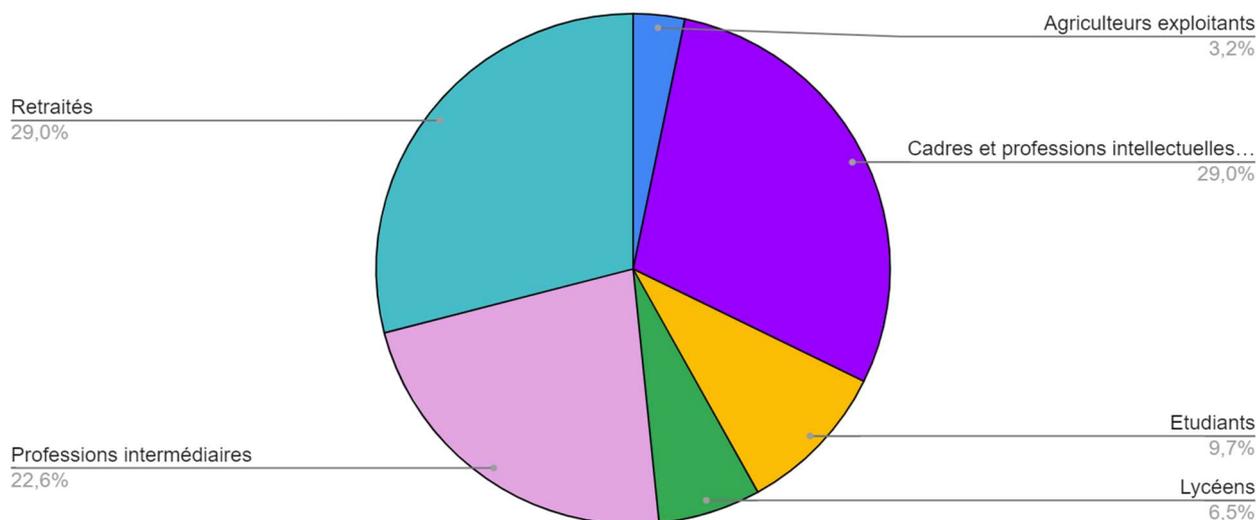


Figure 1 CSP des membres du jury citoyen du Grand Est

Composition du jury citoyen du Grand Est / Hommes-Femmes

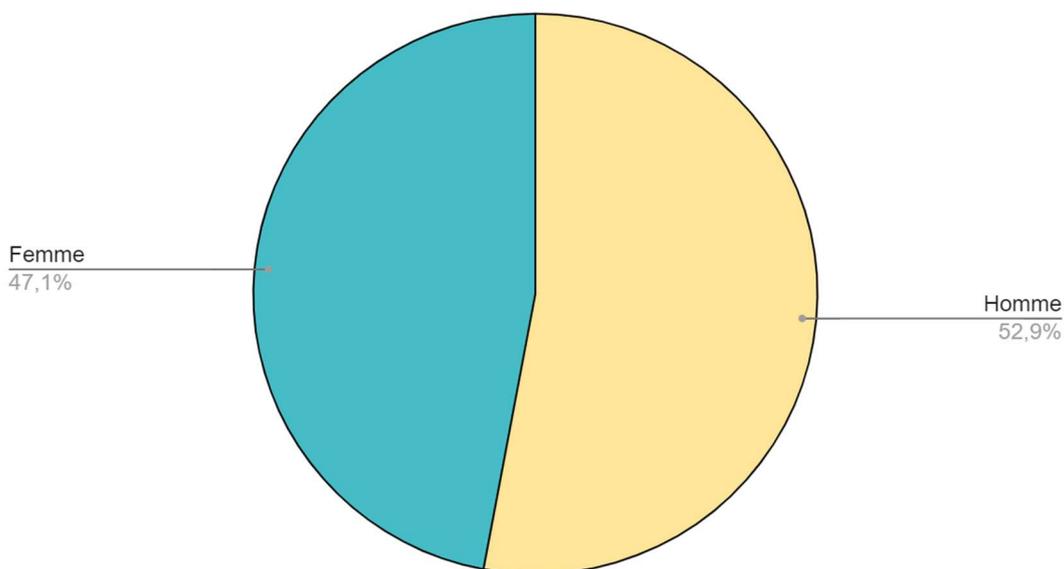


Figure 2 Répartition des hommes et des femmes dans le jury citoyen du Grand Est

17 personnes sur 32 (53,1%) viennent du monde de la santé, si l'on excepte les deux représentants des usagers, ce qui pourrait être discuté.

Une majorité des membres du jury habite dans les grandes villes que sont Nancy, Reims et Strasbourg (Figure 3) ; villes de localisation des sites d'appui de l'EREGE (Figure 4).

Composition du jury citoyen du Grand Est / Lieu d'habitation

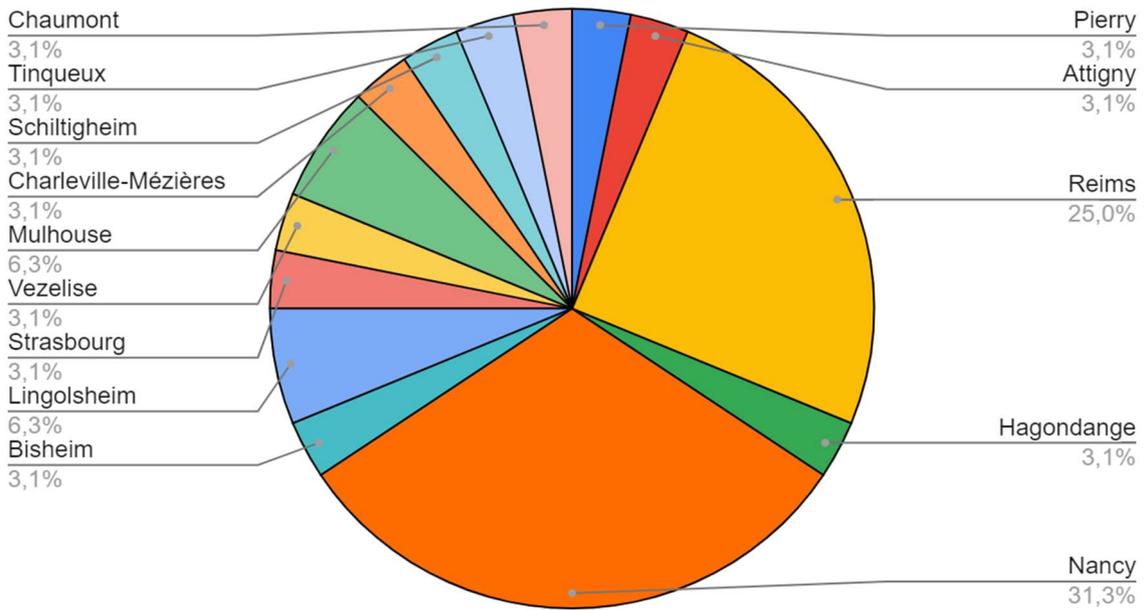


Figure 3 Lieux d'habitation des membres du jury citoyen du Grand Est

Composition du jury citoyen du Grand Est / Site d'appui

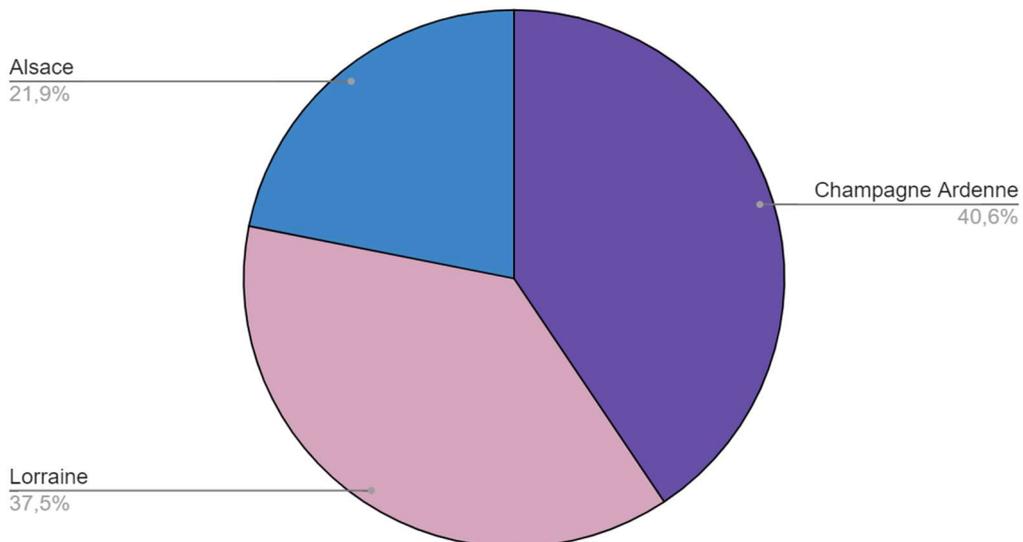


Figure 4 Répartition des membres du jury citoyen du Grand Est selon les sites d'appui de l'EREGE

Chacun de ces citoyens a signé une charte les engageant (Annexe 1). Ils ont ensuite reçu un dossier documentaire (Annexe 2), résultant des modifications apportées par Sylvain Cordelier, Patrick Gaudray et Eric Marois au recueil préparatoire de la CNERER.

METHODES

Toutes les séances, qu'elles se déroulent en visio-conférences ou en présentiel, ont été enregistrées avec l'accord de chacun des participants et des scientifiques ayant contribué au projet. Ceci pourra constituer un matériau de recherche intéressant pour la suite du projet ou toute autre étude en lien avec la démocratie sanitaire.

Lors de la deuxième séance, Sylvain Cordelier, Eric Marois et Patrick Gaudray ont à tour de rôle présenté les éléments qui leur semblaient essentiels dans leur domaine d'expertise (Annexes 3, 4 et 5), ce qui a généré un certain nombre de questions auxquels ils ont répondu.

QUESTIONS – REPONSES

David Gall : Quand vous évoquez un endroit bien précis - qui décide / choisit de cet endroit bien précis ? (Ndlr : à quel endroit d'ADN on intervient)

Eric Marois : En étudiant un gène donné, le chercheur voit quelles bases de l'ADN sont à modifier pour obtenir le changement souhaité (que ce soit l'extinction du gène, sa modification pour lui ajouter quelque chose, ou pour le corriger s'il porte une mutation indésirable...). C'est donc ce chercheur qui décide précisément des bases à cibler. Une petite contrainte dans le cas de CRISPR/Cas9 : il faut trouver dans l'ADN à proximité immédiate de l'endroit souhaité deux guanines (GG) pour que Cas9 puisse y être guidé.

Patrick Gaudray : Tout à fait d'accord avec Eric

Sylvain Cordelier : L'endroit bien précis correspond au gène qui est ciblé. Le choix de ce gène dépend bien sûr de l'ensemble des études qui ont été réalisées au préalable afin d'identifier le rôle de ce gène et de le relier au caractère que l'on souhaite modifier. Par exemple, si l'on souhaite rendre une plante plus tolérante à un stress hydrique (sécheresse), encore faut-il connaître quel gène est impliqué dans cette tolérance. Il faut de nombreuses études préalables pour identifier ce gène et savoir comment le modifier pour le rendre plus effectif. Ensuite il sera possible de le modifier génétiquement dans ce sens.

Nicole Girard : Je n'ai pas compris, dans les questions éthiques, la notion de transgression de la barrière entre espèces.

Eric Marois : Phénomène encore appelé « transfert horizontal de gènes », c'est le passage de matériel génétique d'une espèce à une autre alors que ces deux espèces ne sont pas capables de se reproduire entre elles. C'est un phénomène naturel, extrêmement rare (sauf chez les bactéries) mais important du point de vue de l'évolution : un vecteur qui peut être un virus ou une bactérie « vole » un fragment d'ADN à l'hôte qu'il infecte, puis infecte un nouvel hôte et lui transfère cet ADN. Dans la nouvelle espèce, l'ADN va pouvoir jouer de nouveaux rôles et former de nouveaux gènes qui vont participer à l'évolution de la nouvelle espèce (en commençant par son adaptation à son environnement). Lorsqu'on étudie le génome d'une plante ou d'un animal, on y trouve parfois des segments d'ADN qui ont été anciennement introduits par des vecteurs naturels à partir d'une autre espèce. C'est de la transgénèse naturelle...

Pour que ce soit héritable aux générations futures, il faut que la lignée germinale¹ ait été atteinte, ce qui est extrêmement improbable mais arrive de temps en temps sur une échelle de centaines de milliers d'années. On peut aussi parler de transfert horizontal lorsqu'il y a hybridation non stérile entre espèces distinctes. Ainsi des gènes de résistance aux herbicides peuvent passer du Colza à d'autres espèces de crucifères sauvages proches, ou des gènes de résistance aux insecticides peuvent passer entre espèces très voisines de moustiques (espèces non parfaitement séparées).

Patrick Gaudray : Tout à fait d'accord avec Eric pour l'aspect biologique des choses. Quand on parle de transgression de barrière d'espèces, on peut aussi vouloir évoquer les chimères (homme animal, par exemple), voire (ce qui a déjà commencé avec CrispR-Cas) fabriquer des animaux capables de porter des greffons humains, ou des animaux dont nous pourrions accepter des greffons sans trop de contraintes de rejet.

Rita Thirion : Si nous consommons ces végétaux modifiés génétiquement, peut-il y avoir des impacts sur notre santé ?

Eric Marois : L'ADN et les protéines d'origine transgénique sont de même nature que notre ADN et nos protéines, donc digérés de la même façon. Toute protéine, transgénique ou non, peut être allergène, parfois toxique, il faut donc poser la question de l'allergénicité et innocuité d'une nouvelle protéine qu'on veut apporter dans un aliment. Si le transgène vient d'un organisme lui-même comestible, ce risque est faible. Si on consomme une plante génétiquement modifiée pour résister aux herbicides, et que des herbicides ont été abondamment utilisés sur la culture pour tuer les mauvaises herbes, l'aliment peut être contaminé par l'herbicide avec un effet potentiellement néfaste sur la santé, ce qui est un impact indirect du transgène.

¹ Ndlr : La lignée germinale est l'ensemble des cellules allant des cellules souches aux gamètes. On parle également des cellules germinales qui, contrairement aux cellules somatiques, transmettent à leur descendance (au cours de la reproduction sexuée) les mutations génétiques qu'elles auraient subies.

Sylvain Cordelier : Cela fait maintenant plus de 20 ans que certaines plantes génétiquement modifiées sont cultivées et commercialisées et, pour certaines, consommées par l'homme. A ma connaissance, il n'y a, à l'heure actuelle, aucune étude scientifique fiable qui a montré un impact des plantes génétiquement modifiées sur la santé humaine. Mais cela ne veut pas pour autant dire qu'il n'y en a pas...

Patrick Gaudray : OK avec Eric. La question est qu'on n'attend évidemment pas d'effets majeurs surtout à court terme. Il reste que des événements extrêmement rares pourraient avoir des effets à long terme. Je pense qu'une des questions majeures à ce sujet est la façon dont ces objets biologiques nouveaux modifient un ensemble de paramètres économiques, sociologiques, voire anthropologiques.

Michèle Latu : En changeant une caractéristique d'un végétal, il peut donc y avoir une modification des interactions avec les animaux ou la flore en présence ? Les modifications peuvent-elles empêcher des abeilles de butiner, la croissance d'autres végétaux complémentaires ?

Eric Marois : Une modification des interactions avec l'écosystème peut en effet faire partie du but recherché : un maïs ou coton qui fait mourir la chenille des pyrales ou noctuelles contre lesquels on cherche à lutter.

Une plante résistante aux herbicides permet de traiter le champ et d'empêcher les autres plantes de pousser. En général il semble qu'une plante résistante aux insectes permette de moins traiter avec des insecticides, ce qui peut limiter l'impact de ce type d'agriculture industrielle sur l'environnement, en revanche une plante résistante aux herbicides peut encourager l'utilisation d'herbicides en excès avec pour seule possibilité de continuer à cultiver la même plante résistante sur ce sol (soja en Argentine/Brésil).

Jacqueline Zillig : Si on fabrique une plante modifiée, qui résiste à un insecte, on modifie la chaîne alimentaire, non ?

Eric Marois : ...De la même manière que les traitements insecticides. Sauf que le traitement insecticide va plus déborder à l'extérieur du champ, dans les rivières...

Sylvain Cordelier : La problématique se pose à chaque fois que l'on agit sur un écosystème. Tout comme un agriculteur conventionnel utilise un insecticide synthétique, un agriculteur en bio va utiliser un insecticide autorisé en bio pour tuer certains insectes. Il peut aussi utiliser des pièges collants pour fixer les insectes ou utiliser des phéromones pour désorienter les mâles et stopper la reproduction. A chaque fois, cela a un impact sur la chaîne alimentaire... Aucune de ces solutions n'est vraiment spécifique d'une espèce d'insecte. Il faut donc soit essayer de choisir la moins

mauvaise (et c'est là toute la difficulté, cela doit se faire au cas par cas), soit il ne faut rien faire du tout au risque de perdre la récolte.

Clément Borucki : Après son action, que devient CRISPR-Cas9 ?

Eric Marois : Protéine et ARN² seront dégradés par la machinerie cellulaire tout comme le reste des protéines et ARN endogènes à la cellule.

Nathalie Dannenberger : Je n'ai pas compris comment une seule cellule végétale modifiée peut transformer la plante, j'ai besoin de plus de détails (Ndlr : n'a pas compris le terme de totipotent)

Sylvain Cordelier : C'est ce que l'on appelle le principe de totipotence qui est la caractéristique spécifique et intrinsèque des cellules végétales. Seules les cellules végétales en sont capables. A partir d'une seule cellule, il est possible en condition in vitro de régénérer une plante entière. Donc les scientifiques vont isoler une cellule végétale et introduire la modification génétique souhaitée (par transgénèse ou par CRISPR-Cas, par exemple). Une fois la cellule modifiée génétiquement, en condition de culture in vitro, la cellule va se diviser et se multiplier pour former un petit amas de cellules.

Elles seront toutes génétiquement identiques puisqu'elles proviennent toutes de la cellule de départ qui a été génétiquement modifiée. A partir de cet amas de cellules, il sera alors possible d'initier la formation d'une tige et de feuilles puis de racines pour obtenir une plante complète dont toutes les cellules qui la composent sont issues de la première cellule génétiquement modifiée. Donc la plante sera entièrement génétiquement modifiée de la même façon. Les fleurs et donc les graines qui en découleront seront elles aussi génétiquement modifiées.

Patrick Gaudray : Les cellules souches qui permettent la régénération d'un tissu ou d'un organe ou la confection d'un individu entier sont de plusieurs types. Les cellules dites totipotentes sont capables de générer toutes les espèces cellulaires, et particulièrement les cellules de la lignée germinale qui assurent la reproduction sexuée. Il semble que les cellules végétales dont Sylvain nous a parlé sont de ce type. Il existe également des cellules dites pluripotentes qui pourront donner plusieurs espèces de cellules différenciées, mais pas, à elles seules, de reconstituer un organisme entier. Chez les mammifères, l'homme en particulier, seules les cellules de l'embryon

² Ndlr : L'acide ribonucléique ou ARN (en anglais, RNA, pour ribonucleic acid) est un acide nucléique présent chez pratiquement tous les êtres vivants, et aussi chez certains virus. L'ARN est très proche chimiquement de l'ADN et il est d'ailleurs en général synthétisé dans les cellules à partir d'ADN dont il est une copie. Les cellules utilisent en particulier l'ARN comme un support intermédiaire des gènes pour synthétiser les protéines dont elles ont besoin. L'ARN peut remplir de nombreuses autres fonctions et en particulier intervenir dans des réactions chimiques du métabolisme cellulaire.

https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_ribonucl%C3%A9ique (consulté le 27/11/2021)

très précoce sont totipotentes (ce qui peut expliquer l'existence de jumeaux univitellins (vrais jumeaux). Passé un certain stade de développement embryonnaire, on ne trouve plus que des cellules pluripotentes.

Jury Citoyen CA : Une fois qu'on a un certain nombre de plantes qui ont subi un grand nombre de modifications génétiques chacune, quelles garanties de traçabilité peut-on actuellement, et pourra-t-on à l'avenir, offrir au consommateur ?

Sylvain Cordelier : C'est toute la problématique de la traçabilité des produits quels qu'ils soient. Pour les plantes, chaque modification génétique apporte un caractère spécifique supplémentaire à la plante et qui donc lui apporte une valeur ajoutée (pour l'agriculteur, l'industriel ou le consommateur). L'entreprise qui vend cette semence doit déclarer cette nouvelle variété pour obtenir un certificat d'obtention végétale puis ensuite pour pouvoir obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) et ensuite la commercialiser. Elle doit donc indiquer en quoi elle est nouvelle. Si elle est génétiquement modifiée, pour obtenir son AMM, elle doit fournir un protocole qui permet de détecter la modification génétique. La traçabilité peut donc se faire sur n'importe quel échantillon de la plante, du moment qu'il contient de l'ADN. Cela n'est pas possible par exemple sur de l'huile.

L'Europe et plus particulièrement la France ont mis en place des protocoles de traçabilité des plantes génétiquement modifiées qui sont importées et qui certifient donc leur absence ou leur présence dans les aliments. Ces chaînes de traçabilité sont contrôlées en France par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).

Patrick Gaudray : Il existe différents types de traçabilité. Lorsqu'on ajoute un transgène, c'est assez facile d'en voir la trace dans les organismes génétiquement modifiés. Plus les interventions d'ingénierie sont sophistiquées, donc fines et semblables à ce qui peut se passer « naturellement », moins on dispose de stigmates détectables biologiquement. Il reste alors ce qu'on appelle la traçabilité documentaire.

Jury Citoyen CA : Qui, en dernier ressort, est celui qui décide quel gène on modifie, et de comment on le modifie ? Quelles sont ses motivations ?

Sylvain Cordelier : N'importe quel scientifique qui maîtrise la technique et qui dispose des moyens et des infrastructures nécessaires peut décider de le faire. Tous les pays développés possèdent ces infrastructures mais cela reste quand même en nombre limité. Pour les motivations, elles sont à mon avis, de deux ordres : soit scientifiques pour comprendre le fonctionnement des processus biologiques dans leur ensemble (donc à des fins de savoirs et de connaissances), soit financières lorsque ce sont des entreprises qui financent ces recherches.

Patrick Gaudray : On a vu avec He Jankui et les bébés OGM qu'il a fait naître, que la motivation d'un individu isolé, fût-il scientifiquement formé, peut-être du domaine du n'importe quoi, et certainement pas de celui de l'éthique. Normalement, tout cela doit se faire dans le débat scientifico-éthique, et les grandes lignes de ce qu'on peut faire doivent faire l'objet d'accords entre scientifiques (mais pas que...) et se soumettre à des instances de contrôle.

Jury Citoyen CA : Quels sont les organismes de contrôle ? Dans quelle mesure sont-ils différents d'un pays à l'autre ?

Eric Marois : Pour les moustiques OGM, a priori, les pays souverains peuvent décider de ce qui se fait sur leur sol. Les pays signataires du protocole de Cartagana et du protocole de Nagoya, qui visent à prévenir les risques biotechnologiques, sont tenus de les respecter. En France, le gouvernement peut s'appuyer sur les avis du Haut Conseil des Biotechnologies. Pour les moustiques à forçage génétique, des discussions sont en cours pour que les décisions soient prises au niveau international. Mais une réglementation internationale n'est pas encore en place.

Patrick Gaudray : OK avec Eric. Je ne parlerais pas d'« organismes » de contrôle, mais plutôt d'institutions. Il n'y a pas vraiment de gouvernance internationale (de quoi que ce soit, d'ailleurs !), ce qui pose problème car les frontières géopolitiques n'ont pas beaucoup de sens ou d'efficacité en biologie.

Sylvain Cordelier : Comme le dit Patrick, il n'y a pas d'organisme international qui régule tout ça. Au niveau de l'Europe, nous avons une institution qui délivre les autorisations de mise sur le marché pour les plantes génétiquement modifiées (comme pour les médicaments par exemple). Ensuite, c'est chaque pays de l'Union Européenne qui décide de l'autorisation de culture ou d'importation sur son territoire.

En France, il existe un moratoire sur les plantes génétiquement modifiées qui en interdit la culture depuis 2002. Leur importation est autorisée au cas par cas selon l'avis du Haut Conseil des Biotechnologies et sous condition qu'elles soient traçables. Comme dit plus haut, ces chaînes de traçabilité sont contrôlées en France par l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).

Jury Citoyen CA : Vous dites dans votre exposé qu'il faut bien se pencher sur le gain réel d'une plante modifiée par rapport aux risques encourus. Ces derniers sont-ils quantifiables au préalable ? Merci.

Patrick Gaudray : Il est toujours délicat d'évaluer des risques car cela demande 1°) d'être capable de reconnaître un danger et 2°) d'avoir les moyens de l'évaluer pour que, de danger, il devienne risque. Dans des systèmes complexes, il est rare qu'on puisse évaluer un risque *a priori*. Mais s'il y a

une alerte sur un danger potentiel, le soi-disant principe de précaution (qui est en fait la prise de décision publique en situation d'incertitude scientifique) doit imposer de l'étudier et le quantifier.

Il reste que, si l'on en croit Mark Twain, il existe trois sortes de mensonges : les petits mensonges, les sacrés mensonges et les statistiques !

Sylvain Cordelier : Evaluer le gain d'une plante génétiquement modifiée est relativement simple, il suffit bien souvent de la comparer à la plante de départ. Mais effectivement, comme l'indique Patrick, il est très difficile d'identifier, et encore plus de quantifier, les risques et les impacts que va avoir un nouvel organisme dans un écosystème. On ne peut que supposer et essayer d'anticiper les risques qui peuvent se poser ou apparaître et ensuite prendre la décision. Si le risque supposé est incertain ou trop élevé, c'est le principe de précaution qui s'applique.

Michèle Latu : Je suppose que ces modifications génétiques ont un coût important. Une entreprise privée ou pharmaceutique devient propriétaire de ce nouveau type de plant ou de ce nouvel animal. Devient-il le propriétaire exclusif ? N'y a-t-il donc pas un risque de ne plus avoir de diversité ?

Patrick Gaudray : En fait parmi les questions posées par CrispR-Cas9 et les systèmes dérivés, c'est qu'il s'agit d'outils relativement peu onéreux. Donc, réaliser la modification n'est pas cher. Par contre, toutes les études pour valider l'intérêt de la modification (les études cliniques chez l'homme et l'animal) sont, elles, très onéreuses.

Sylvain Cordelier : Comme le dit Patrick, la modification génétique en soit n'est pas très onéreuse. Ce sont les validations (et les évaluations demandées par les instances dans le cas des AMM) de ces modifications génétiques qui sont longues et chères. Si la modification génétique a été obtenue dans un laboratoire privé, alors oui celui-ci possède certains droits. Si c'est dans un établissement public alors, généralement, c'est libre d'accès.

En ce qui concerne la biodiversité, à chaque fois qu'on réalise une modification génétique, on crée une nouvelle variété. Donc en théorie, on augmente la biodiversité. C'est effectivement le cas pour la sélection variétale classique³. Par exemple, à l'origine, il existait quelques dizaines de variétés de pomme de terre. Grâce à la sélection variétale classique (sans donc parler de modification génétique), il en existe à l'heure actuelle plus de 3000. Par contre, le fait de pratiquer l'agriculture intensive sur de grandes surfaces a eu un impact sur la biodiversité et a probablement contribué à la disparition de certaines espèces. Ce n'est donc pas la création de nouvelles variétés végétales (génétiquement modifiées ou non) qui impacte la biodiversité mais les modes de culture et l'usage que l'on en fait.

³ Ndlr : c'est le fait de sélectionner les plantes selon certains critères (taille, couleur, senteur, etc.) puis de croiser les meilleures espèces entre elles.

Michèle Latu : Est-ce plus simple de réaliser ces travaux sur les moustiques ? Peut-on faire la même chose sur les tiques par exemple ?

Eric Marois : Différentes espèces (d'insectes notamment) sont plus ou moins faciles à modifier génétiquement, mais c'est parfois quasi impossible (ex : frelons). Certains moustiques s'y prêtent plutôt bien. Les tiques sont très difficiles voire impossibles à transformer génétiquement car leur temps de génération est de 6 mois – 1 an (très long) et les œufs sont fécondés et commencent à se développer dans le corps de la femelle (alors que l'œuf de moustique est fécondé au moment de la ponte).

Il faudrait avoir accès aux œufs pour les injecter, et les réimplanter dans une femelle tique... ceci n'est guère possible à l'heure actuelle.

Patrick Gaudray : Tout à fait d'accord avec Eric

Nathalie Dannenberger : Si nous ne sommes pas certains de l'utilisation des ciseaux. Pourquoi l'utiliser tout de même ? (Risque : couper au mauvais endroit)

Eric Marois : Nous en sommes encore au stade de regarder en laboratoire dans quelle mesure il y a des coupures hors-cible, quelles conséquences cela pourrait avoir, et comment améliorer le processus pour éliminer les coupures hors-cible. Pour une utilisation sur le terrain, il faudra avoir répondu à ces questions, quantifié le risque éventuel, pour le mettre en balance avec le bénéfice attendu.

Patrick Gaudray : Raison pour laquelle il est essentiel d'en étudier les aspects fondamentaux (et mieux vaut le faire avant de se lancer dans des applications). Je l'ai dit dans mon intervention, le premier intérêt de CrispR-Cas9 est, pour moi, qu'il s'agit d'un magnifique et performant outil de recherche avec lequel on pourra faire de réels progrès dans la connaissance fondamentale en biologie.

Sylvain Cordelier : Entièrement d'accord avec Eric et Patrick. Mais, malheureusement, certaines entreprises n'hésitent pas à utiliser cette technologie pour commercialiser de nouvelles variétés. Voir l'exemple de ma présentation avec la tomate enrichie en GABA déjà commercialisée au Japon. Pour ma part, je ne suis pas vraiment convaincu de l'intérêt de cette tomate pour le consommateur mais elle est néanmoins mise sur le marché et cultivée à l'extérieur dans des potagers japonais...

Nicole Girard : Quelles sont les garanties que des pays instables ou "agressifs" n'utilisent pas ces techniques pour rendre ces moustiques encore plus dangereux ?

Eric Marois : Il n'existe pas de telles garanties. D'où le classement « arme biologique » par la DARPA (département de la défense USA).

Patrick Gaudray : OK avec Eric.

David Gall : Est-ce qu'on explique l'apparition des maladies "dengue, palu etc." ? Ces virus auraient-ils une utilité ?

Eric Marois : (répondu à l'oral) Maladies de l'homme depuis des millions d'années, peuvent être vues comme une régulation naturelle de notre population).

Patrick Gaudray : On ne les explique pas, on les constate. On peut essayer de trouver des explications sur leur diffusion (mondialisation des échanges de denrées et des personnes), on peut, parfois, retracer leur histoire évolutive, plus rarement leur genèse.

Jury Citoyen CA : Puisque nous ne comprenons pas la signification exacte des triplets qu'on se congratule d'avoir "séquencés", est-il bien prudent de toucher à tout ?

Eric Marois : Nous comprenons tout de même une partie non négligeable de l'information génétique. Toucher à l'inconnu (expérimentalement, sur des systèmes-modèles) permet de progresser dans cette compréhension. Toucher à ce que nous avons déjà commencé à comprendre permet potentiellement de résoudre des problèmes (santé humaine, agriculture-sécurité alimentaire, santé publique). Si un problème est suffisamment grave, il peut sembler justifié qu'on commence à toucher à ce qu'on a compris de l'information génétique pour tenter de résoudre ce problème.

Patrick Gaudray : OK avec Eric. En fait on en sait beaucoup plus aujourd'hui qu'hier, infiniment plus maintenant que lorsque le programme génome humain (HUGO) a commencé. Ce que j'ai voulu faire comprendre, c'est que ce n'est pas parce que nous sommes capables de lire l'intégralité du message que nous en avons une parfaite compréhension. Le savoir scientifique se construit sans cesse. Louis de Broglie le formulait ainsi : *« Comme la méthode historique montre bien par quels chemins souvent tortueux l'esprit des hommes doit s'avancer pour parvenir à la vérité ! Comme, en ressuscitant des états de connaissances et des conceptions théoriques aujourd'hui dépassés elle nous fait sentir comment s'est formée notre science et sur quel substratum elle repose !... Comme tout individu, chaque science porte en elle les traces ineffaçables d'un long passé héréditaire. Et voilà une des raisons pour lesquelles l'histoire des sciences, en étudiant ces hérédités nous donne une meilleure compréhension de la valeur et des limites de notre savoir. L'histoire des sciences nous révèle aussi l'étroite solidarité qui lie les générations successives... Par la superposition et la convergence de leurs efforts, des générations de savants au prix d'erreurs, d'insuccès et de détours sans nombre sont parvenues à construire l'immense édifice de la science humaine. »*

Claire Lefèvre : Qui/quoi/quel organisme(s) régissent tous ces essais à l'heure actuelle ? Au niveau national ? International ?

Patrick Gaudray : Il a déjà été répondu à cette question

Claire Lefèvre : On comprend bien finalement qu'il y a énormément de possibilités de progrès futurs mais qui décide dans le monde scientifique et/ou politique ce que l'on s'autorise à faire et quelles sont les limites à ne pas franchir toujours dans cette idée de quels bénéfices pour quels risques en face ?

Patrick Gaudray : C'est justement parce qu'il n'y a pas de réponse pleinement satisfaisante à cette question qu'un questionnement et un débat éthiques sont absolument nécessaires. Et cela sans s'arrêter à la seule question de rapport bénéfice-risque.

Eric Marois : L'exemple du financement par Bill Gates de l'ONG "Target Malaria", active surtout au Burkina Faso visant à éliminer le moustique vecteur du paludisme, montre que c'est parfois un homme puissant qui arrive à faire valoir son analyse bénéfice / risques (en collaboration certes avec un grand nombre de scientifiques et hommes politiques) et à influencer ce qui va se faire et quelles limites vont être franchies... ce qui pose un vrai problème de démocratie.

Jury Citoyen CA : Le risque de recombinaison non souhaitée après une coupure dans le génome nous semble beaucoup plus interpellante si l'on parle d'une intervention sur l'homme. Qu'en pensez-vous ?

Patrick Gaudray : Oui et non. L'expérience de Lulu et Nana montre que les modifications hors cible et donc *a priori* non souhaitées créent une angoisse sur l'avenir. Mais il ne faut pas oublier que les autres organismes tant végétaux qu'animaux qu'on cherche à modifier, sont en interaction directe et étroite avec nous, les humains. Les erreurs faites au cours du bricolage auquel on les soumet peuvent avoir des répercussions sur nous, notre santé et notre bien-être.

Michèle Latu : la technique Crispr-cas 9 est-elle onéreuse ? Nécessiterait-elle pour l'être humain un contrôle médical et une hospitalisation longue ? Peut-on imaginer avec un coût élevé que certains pourraient accéder à cette nouvelle technologie et que d'autres continueraient à utiliser des méthodes traditionnelles, avec une perte de chance ?

Patrick Gaudray : Les applications, particulièrement médicales, de cette technique peuvent être très onéreuses (presque un million d'euros pour l'utilisation de CrispR-Cas9 dans le traitement de la cécité liée à l'amaurose de Leber). La question de la justice sociale, de l'équité dans l'accès aux soins performants est dès à présent ouverte (traitements anti-cancers, par exemple)

Nathalie Dannenberger : L'argent qui est mis pour ces nouvelles recherches empêche-il par exemple de mettre de l'argent public pour la santé dans d'autres choses (par exemple plus de personnels dans les EHPAD pour s'occuper de patients très âgés qui sont aussi encore en vie avec des maladies neurodégénératives parce que nous avons fait des progrès médicaux qui leur ont permis de vivre plus longtemps) ?

Patrick Gaudray : Les choix budgétaires et économiques sont des choix politiques. Ils sont pris en charge par les représentants que nous élisons et à qui nous donnons un mandat. Je ne pense pas qu'on puisse mettre sur le même pied d'égalité la gestion des institutions de santé et la recherche en biologie et en génétique.

Michèle Latu : Y a-t-il un moyen de créer par le biais de l'édition génétique, un homme augmenté, plus fort, plus rapide, plus musclé, plus beau, etc. ?

Eric Marois : Une mutation pour aller dans ce sens existe chez les bovins. Ce qui permet dans certains pays d'obtenir des animaux plus musclés pour la production de viande. Ce qui ne veut pas dire qu'il faut faire la même chose chez l'humain...

Patrick Gaudray : Oui, en théorie, c'est possible, ou plutôt, ce sera sans doute possible. Pour moi, la première question à se poser (sans même attendre qu'on puisse le faire) est celles des normes que l'on souhaite appliquer : quel est l'intérêt d'être plus fort, plus rapide ou plus musclé ? Quant à la beauté, y a-t-il critère plus subjectif ?

Yves Lepage : est-il possible que chacun des experts donne 2 exemples positifs et 2 exemples négatifs de ce qui pourrait arriver sur le moyen terme puis le long terme ?

Eric Marois :

En positif

1. Éradication du paludisme.
2. Affranchissement de l'usage des insecticides pour ne plus dégrader des écosystèmes.

En négatif

1. Une éradication de l'anophèle aujourd'hui entraîne l'éradication des hirondelles (dont les populations sont actuellement déjà en chute libre à cause des insecticides et agriculture industrielle).
2. Je crée un moustique censé être plus résistant au paludisme, et 20 ans plus tard il s'avère plus sensible.

(nos rêves et nos cauchemars du quotidien)

Patrick Gaudray :

En positif

1. Progrès des connaissances fondamentales en biologie (mieux comprendre la vie et le vivant).
2. Amélioration de la compréhension, et donc de la prise en charge de plus en plus de maladies.

En négatif

1. Déshumanisation de la médecine.
2. Asservissement du progrès humain à celui de la technique.

Sylvain Cordelier :

En positif :

1. Maïs/blé tolérant à la sécheresse = réduction de l'utilisation d'eau douce pour arroser les cultures surtout dans le cadre du réchauffement climatique.
2. Riz enrichi en β -carotène (riz doré : the Golden Rice Project) = le riz est la source alimentaire de base pour de nombreux pays souffrant de carence en vitamine C soit environ 250 millions de personnes chaque année (trouble de la vision, cécité, système immunitaire affaibli). Un riz enrichi en β -carotène permet de limiter ces carences (<https://www.goldenrice.org>).

En négatif :

1. Colza résistant à un herbicide en Europe : le colza produit naturellement un très grand nombre de graines et est capable de se croiser naturellement avec un très grand nombre d'espèces sauvages européennes (moutardes). A long terme cela peut conduire à la génération de très nombreuses plantes résistantes à cet herbicide qui pourraient envahir leur écosystème et prendre le dessus sur d'autres espèces végétales (qui pourraient ainsi disparaître).
2. Création de plantes résistantes à une maladie (à un champignon phytopathogène par exemple). L'évolution nous montre que les organismes s'adaptent à leur environnement, d'autant plus vite chez les microorganismes. On peut donc imaginer que ce champignon contourne cette résistance et devienne encore plus virulent et qu'à ce moment-là nous n'ayons plus aucun moyen de lutter contre ce nouvel organisme, ce qui pourrait devenir catastrophique pour la culture.

AVIS DES CITOYENS

Les trois groupes (alsaciens, champardennais et lorrains) ont rendu chacun trois rapports, sur l'ingénierie génomique concernant les végétaux d'abord, puis les animaux et enfin les humains (Annexes 7, 8 et 9).

Ce qui est présenté ci-dessous correspond à la synthèse de tous ces rapports.

VEGETAUX

Les échanges ont porté sur les points suivants :

- Le financement des recherches
- La propriété du résultat des modifications du génome d'une plante
- La régulation, la limitation des recherches sur le génome
- Les risques liés à la non-maîtrise de cette technique
- La finalité de la modification génomique entreprise
- La définition du progrès scientifique
- La capacité à prévoir les effets indésirables, la mesure des effets sur l'environnement, les autres plantes, les animaux et l'homme à long terme
- L'information du public, la transparence
- Le consentement de la population
- L'utilisation du résultat d'une recherche réalisée dans d'autres pays, lorsque l'on refuse de réaliser ces recherches (exemple OGM importés, avec finalement moins de contrôle)

Souhaits

- Une mise à disposition des résultats de ces recherches à tous les pays
- Que les recherches soient à la main de la puissance publique
- La finalité comme guide de la modification génomique :
 - o Manipulations génétiques pour réduire les pesticides
 - o Plantes moins consommatrices d'eau et permettre ainsi de nourrir les populations de ces pays, etc.
- Une définition, par la collectivité, des finalités acceptables.
- L'analyse des conséquences sur l'environnement et l'information sur les effets « connus » sur l'environnement d'une modification avant utilisation massive
- La mise à disposition du public d'une information transparente sur la méthode utilisée pour produire des végétaux consommables
- Une instance de régulation internationale « de sécurité »
- La conservation d'espèces de plantes « originales », voire le retour à des plantes originales
- La garantie d'une meilleure alimentation pour l'humanité

- Un plus grand respect de l'environnement par l'agriculture (en diminuant la consommation d'herbicide ou de pesticide par exemple)
- Que cette préservation de l'environnement ne se fasse pas au détriment des qualités organoleptiques des produits (ex. Voltice)
- « Laissons-nous le temps » de maîtriser et de contrôler cette technique avant de permettre la commercialisation et la consommation de produits issus de l'édition génétique
- Tous (et pas seulement les membres des comités d'éthique) doivent être informés sur ce qu'est l'édition génétique, son utilité, ses limites, ses défauts

Limites exprimées

- Les répercussions sur l'environnement, les espèces animales et l'homme à long terme
- Les brevets, la propriété réservée à un laboratoire, un pays
- Des coûts qui rendraient ces résultats inaccessibles aux pays pauvres
- Les dérives militaires
- Les effets à long terme n'étant pas tous mesurables, identifiables, il y a un pari sur l'avenir
- Le risque que la spéculation financière prime sur toute autre considération, notamment l'amélioration du bien-être des populations
- L'accentuation des fractures sociales et culturelles à l'échelle mondiale par la mise sur le marché de produits efficaces, mais inaccessibles à une partie des populations en raison de leur coût ou de désaccord culturel de certains peuples avec le principe même de la manipulation génomique
- Des espèces issues de l'édition génétique ne devraient pas prendre la place des espèces de flore locale. Par ailleurs, il devrait toujours être possible de reverser les effets de l'édition génétique
- Les scientifiques et les techniciens ne doivent pas décider sans les citoyens, car c'est bien l'immense majorité de citoyens non experts qui sera la première concernée par l'implantation dans l'environnement de produits issus d'édition du génome des plantes

Questionnements

- La modification génomique vise-t-elle à aller contre nature ou à accélérer les processus de changement ?
- Étant donné l'importance des cultures OGM déjà en circulation, n'est-il pas un peu tard/n'y a-t-il pas urgence à lancer la réflexion dans le grand public à leur sujet ?
- La recherche agronomique est-elle soumise aux mêmes règles que la recherche animale et humaine ? Existe-t-il des garde-fous ?
- Les experts scientifiques de l'édition génomique sont certes les mieux placés pour parler de l'intérêt, des limites et des dangers potentiels de leurs recherches ; mais sachant qu'ils gagnent leur vie avec ces mêmes recherches, jusqu'où peut aller leur objectivité et leur impartialité ?

- Quels moyens pour les citoyens de vérifier, de manière globale et objective, si les plantes génétiquement éditées ont/auront permis, oui ou non, de mieux nourrir la planète et de mieux préserver l'environnement ?

Propositions

- Que les scientifiques travaillent au développement d'un système permettant de « modifier » une espèce ayant subi une édition génétique dont on aurait « perdu le contrôle »
- Créer une « banque génétique » permettant de conserver le patrimoine génétique des espèces non modifiées
- Rendre obligatoire le séquençage complet du génome des espèces végétales ayant subi une édition génétique avant commercialisation des produits
- Créer une « autorisation de mise sur le marché », sur le modèle des médicaments, pour les produits issus de l'édition génomique
- Afficher clairement les produits issus de l'ingénierie génomique, alimentaire ou autre, afin que le consommateur soit pleinement informé et achète en toute connaissance
- Proposer un cadre juridique global (ONU) pouvant être adapté localement (pays) afin de répondre au mieux aux besoins spécifiques des différentes populations
- Créer des « zones protégées » où la culture des organismes ayant subi une édition génétique sera interdite
- Créer un comité scientifique international indépendant dont le but sera de donner son avis sur la pertinence des publications concernant l'édition génétique. Le but est de donner un cadre à la recherche sur l'édition génétique des végétaux

ANIMAUX

Objets des échanges

- Les finalités : elles doivent nécessairement être axées sur des objectifs à visée curative, telle l'éradication de certaines maladies (exemple des moustiques dans la lutte contre le paludisme)
- Les impacts et risques sur l'environnement : modification de la chaîne alimentaire ; risques de dérives d'utilisation à des fins détournées (espèces animales utilisées comme des armes de guerre)
- Le statut des animaux et la reconnaissance croissante de droits visant à lutter contre la maltraitance animale (Déclaration universelle des droits de l'animal)
- Les possibilités offertes par la modification du génome en matière animale : recherches afin de lutter contre certaines maladies ; préservation des espèces en voie d'extinction ; garantie d'une existence plus longue ; apports dans le domaine de la santé (transplantation d'organes de l'animal à l'homme...)

- Les risques de surexploitation de l'animal : animaux dont le volume musculaire est augmenté à des fins d'exploitation commerciale
- Les effets de la modification génomique à moyen et long terme sur les espèces animales (effets à long terme ; bénéfique/risque...)

Volontés

- Perspectives thérapeutiques offertes par l'édition du génome animal
- Une occasion d'accroître le bien-être des animaux exploités par l'homme
- Evaluer les impacts que pourrait avoir sur la biodiversité la modification génétique d'une espèce avant d'incorporer cette espèce dans un environnement
- Hiérarchiser les priorités en matière d'édition génomique sur les espèces animales. Prioriser la recherche sur les sujets qui bénéficieront au plus grand nombre sans prendre exclusivement les intérêts économiques en compte
- Informer les citoyens (et pas seulement les membres des comités d'éthique) sur ce qu'est l'édition génétique, son utilité, ses limites, ses défauts
- Certains citoyens, bien qu'il n'y ait pas consensus sur ce point, comptent sur l'édition du génome animal pour mieux nourrir l'humanité en fournissant davantage de protéines animales
- Une maîtrise des impacts sur l'environnement et la biodiversité
- Des modifications génomiques garanties par une obligation de transparence et d'information.
- Une régulation de l'importation des espèces animales génétiquement modifiées
- La fixation de limites à des finalités purement curatives

Questionnements

- Les enjeux éthiques de l'édition d'un génome animal sont-ils les mêmes à tous points de vue selon que l'on parle d'un ver de terre, d'un moustique, d'un cochon ou d'un chimpanzé ? Il est important de cibler les espèces qui pourront faire l'objet de modification génétique dans l'intérêt du bien commun. Mais qui doit décider de cette hiérarchisation ? Des experts ? Des chercheurs ? Des citoyens ?
- Un animal génétiquement édité pour fournir des xénogreffons à l'homme (reins porcins OGM) mérite-t-il d'autant plus de considération qu'il a été génétiquement rapproché de l'homme ? Concernant l'utilisation d'animaux à des fins médicales, qu'en est-il des risques de zoonose ?
- Comment pouvons-nous assurer de ne pas nous faire déborder par une espèce que nous aurons modifiée ? Quelle sont les garde-fous mis en place pour prévenir ou limiter de telles choses ?
- Ou doit-on mettre le curseur concernant les animaux modifiés à des fins de recherche, ces derniers étant vitaux dans nombre de secteurs de recherche ?
- Que penser des possibles détournements commerciaux de l'édition du génome vers des usages récréatifs ?

- Certains citoyens, bien qu'il n'y ait pas consensus sur ce point, se demandent plus globalement s'il est bien nécessaire de faire appel aux nouvelles techniques de l'édition génomique pour rendre l'animal encore plus productif et agréable à l'homme qu'il ne l'est déjà, compte tenu de l'exploitation déjà très intensive et des profondes modifications apportées aux organismes animaux par des siècles de techniques autres que l'édition du génome
- Existe-t-il une déclaration l'Helsinki relative à la recherche animale ?

Refus

- Les membres de la table ronde estiment que cette technologie ne doit pas être utilisée pour éradiquer des espèces jugées « nocives » (moustiques, criquet) mais plutôt chercher à « modifier » ces dernières pour leur permettre une bonne cohabitation avec l'espèce humaine
- Les citoyens rejettent comme vains et futiles les usages purement récréatifs de l'édition génomique tels que la commercialisation d'animaux rendus fluorescents (ex. Glofish)
- Cette technologie ne doit pas avoir de conséquences sur les niches écologiques
- Les citoyens mettent en garde contre les tentatives de désextinction d'espèces disparues par édition génomique : il ne s'agit pas de profiter d'innovations scientifiques pour défausser l'humanité de ses responsabilités à l'égard de la biodiversité !
- Certains citoyens considèrent aussi comme moins acceptable de modifier les comportements innés caractéristiques d'une espèce (aboiement du chien)
- Les scientifiques et les techniciens ne devraient pas décider sans les citoyens, même si ces derniers ne sont pas « experts » dans le domaine, car ce seront eux les premiers concernés
- La liberté laissée aux acteurs privés (laboratoires privés, sociétés industrielles et commerciales...) de décider de l'édition génomique sur les animaux
- Des modifications qui seraient contraires au bien-être de l'animal
- Des modifications du génome conduisant à une surexploitation des espèces animales modifiées
- Des modifications du génome pour d'autres finalités que curatives et non enfermées dans des limites strictes (exemple : modification du génome animal à des fins esthétiques)

Propositions

- Tirer les conséquences du nouveau statut d'être doué de sensibilité reconnu à l'animal depuis 2015 par le Code civil en faisant de l'amélioration du bien-être animal la première priorité des recherches sur l'édition de leur génome
- Réglementer au cas par cas, espèce par espèce, l'édition du génome, avec une attention toute particulière à celles dont les individus peuvent être considérés comme des personnes non-humaines par leur perception et leur cognition particulièrement développées (grands singes, chevaux, porcs)

- Ne pas négliger les solutions autres que l'édition génomique pour atteindre un même résultat. Pour nombre de situation, les problèmes peuvent aussi être réglés autrement que par l'édition génomique
- Développer le concept de « sauvegarde » génomique en conservant des échantillons des espèces non modifiées afin de se donner une possibilité de « revenir en arrière » si les choses ne tournent pas comme les chercheurs et techniciens l'espéraient
- Assurer une signalisation et une traçabilité parfaite des produits animaux OGM pour le consommateur
- Proposer un cadre juridique global (ONU) pouvant être adapté localement (pays) afin de répondre au mieux aux standards sociaux, religieux, philosophique, moraux et culturels des différentes populations. Les populations locales doivent pouvoir décider de ce qui est fait sur leur territoire
- Diffuser beaucoup plus largement auprès de tous les citoyens une information de qualité sur l'édition génétique et ses enjeux, en restant vigilant vis-à-vis des médias notamment
- L'idée d'un comité scientifique international indépendant pour donner un cadre impartial à la recherche sur l'édition génétique est également reprise de l'atelier précédent
- La nécessité d'une régulation des manipulations génétiques via une instance internationale créée ad hoc.
- Validation préalable de tous les projets relatifs à l'édition du génome par cette instance de régulation
- Contrôle préalable par une communauté composée de scientifiques indépendants dotée de moyens d'action

HUMAINS

Objets des échanges

- Finalités : L'édition génomique pourrait permettre de traiter des maladies génétiques et éviter la transmission héréditaire. L'édition génomique pourrait apparaître comme un correctif des anomalies génétiques
- Débat autour de la modification des gamètes : modifier la descendance

Souhaits

- Pourquoi pas si c'est une maladie grave que l'on peut éradiquer mais à condition de vraiment connaître tous les risques avant
- Laisser le libre arbitre à chacun mais poser un cadre français au moins, européen éventuellement, international si possible mais invraisemblable
- Que cela rentre dans la déclaration des droits de l'homme et créer l'équivalent d'une cour pénale internationale

- Toujours laisser le choix de faire naître/de ne pas faire naître. La modification génétique est un 3e choix
- Fournir une information exhaustive sur les thérapies génétiques
- Augmenter le bien-être aussi bien individuel que collectif des humains
- Perspectives thérapeutiques offertes par l'édition du génome humain
- Appliqué à l'humain sous réserve que la technique soit parfaitement contrôlée : « Il faut s'assurer que le recollage se fait bien »
- Démocratisation au plus grand nombre et pas juste pour une petite minorité d'individus.
- Elimination des maladies génétiques préventivement
- Certains sont favorables à la modification génétique pour corriger une anomalie génétique, y compris par la modification génétique de l'embryon si c'est pour un « mieux vivre ». A condition que la technique soit parfaitement maîtrisée et fiable. Se pose la question de savoir qui va définir et pour quelles maladies cette technique peut-elle être envisageable ?
- D'autres sont opposés à toute manipulation génétique, ce n'est pas à l'homme de décider des naissances avec ou sans pathologies, porte ouverte à l'eugénisme et au transhumanisme. Avec une question à la clef : les pouvoirs publics pourraient-ils obliger de modifier le génome pour éradiquer une maladie ?
- D'autres préfèrent que les modifications se limitent à des soins à but curatif plutôt que préventif (jugé trop intrusif)

Lignes rouges exprimées (ne faisant pas consensus)

- La thérapie génique ou l'édition génomique ne doivent pas tendre à « l'augmentation » de l'être humain mais bien à sa réparation. Mais permettre la résistance à une maladie n'est-ce pas déjà augmenter l'homme ?
- Opposés à des applications esthétiques (choix des caractéristiques de l'humain) ou militaires
- Réglementation des financements de la recherche dans le domaine de l'édition génomique humaine. Plus généralement un contrôle et des garde-fous par la puissance publique concernant la recherche privée
- Interrogation profonde sur les inégalités que cela provoque dans le monde (pays riches/pauvres)
- Emettre une interdiction absolue sur la modification génomique de l'homme : la médecine = soigner les vivants, risque de dérive, standardisation de l'humain. La balance bénéfice / risque est trop défavorable

Refus

- Risque d'arriver à des pratiques eugénistes si on utilise la technique crispr-cas9 pour des maladies ou handicap. D'autant que beaucoup de pathologies pourraient être évitées autrement (protection de l'environnement, meilleures conditions de vie)

- Mais le groupe est divisé pour les maladies non mortelles, comme par exemple la cécité, à l'inverse des maladies mortelles, comme la maladie de Charcot. Autre critère à prendre en compte : la douleur, dont douleur psychique (ex : schizophrénie... sauf qu'il y a d'autres facteurs et traitements possibles)
- Des décisions unilatérales et isolées
- La création d'une norme unique
- Les modifications génétiques ne doivent servir qu'à l'amélioration de la qualité de la vie, en se focalisant sur les maladies graves (pas sur les autres maladies)
- Les citoyens rejettent absolument le principe de l'eugénisme : les recherches sur l'édition du génome humain ne doivent en aucun cas être un plan délibéré d'amélioration de la société des hommes par l'élimination des individus considérés comme moins fonctionnels ou moins légitimes à exister
- Pas pour des fins de confort dont le but est autre que thérapeutique. Toute « augmentation » visant à modifier le corps dans un but autre que thérapeutique doit être proscrite.
- Interdiction des « enfants-médicaments » ayant subi une édition génétique afin de guérir un membre de leur famille. Les citoyens estiment que cela pourrait avoir un fort retentissement psychologique sur l'enfant
- Augmentation génétique pure et simple de l'homme, qui accroîtrait les aptitudes d'individus parfaitement sains et non prédisposés à une quelconque maladie génétique connue
- Les brevets concernant l'édition génétique sur l'espèce humaine doivent être le plus limités possible
- La démocratisation des techniques d'édition génomique sur l'espèce humaine ne doit pas se faire au détriment de la tolérance dans nos sociétés envers les personnes en situation de handicap

Questionnements

- En lien avec les bébés médicaments ?
- Est-ce que la modification du génome à l'état embryonnaire fait courir un risque aux générations futures ?
- Une modification génétique opérée sur l'homme est-elle éthique en soi ?
- Quelle est la limite ? Ok pour du curatif uniquement ou également du préventif ?
- Faut-il légiférer et poser une norme ? Est-ce que les situations individuelles peuvent être prises en compte dans le cadre légal ?
- Est-on sûr de la qualité de vie offerte à un embryon que l'on aurait modifié génétiquement ? N'est-ce pas possible que l'on crée un adulte plus faible ?
- Faut-il lever la propriété intellectuelle (par ex. les brevets) pour l'accès aux droits ?
- La définition de la Santé selon l'Organisation Mondiale de la Santé est : « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Cette définition peut poser un problème à l'heure de l'édition génétique. Elle comporte une dimension subjective qui pourrait permettre à certains individus

de demander – afin d’atteindre un « complet bien-être » - des modifications génétiques se rapprochant plus de la cosmétique que du thérapeutique

- Si l'on commercialise des augmentations génétiques pour être plus fort/plus conforme aux canons esthétiques/plus intelligent, qu'advient-il de ceux qui ne peuvent ou ne veulent pas s'en équiper ?
- Si l'on propose sur le marché l'élimination de telle ou telle déficience d'origine génétique, quelle place dans la société pour ceux qui ne pourront ou ne voudront pas se l'offrir ?
- Dans la mesure où le DPI est une pratique déjà légale, est-il bien nécessaire de modifier le génome humain pour éviter de donner naissance à des individus destinés ou prédisposés à telle ou telle maladie ?
- Si l'édition du génome a lieu au stade embryonnaire, quel consentement possible pour le futur individu qui sera né avec un génome déjà édité ?
- Peut-on admettre, comme certains penseurs nord-américains, que l'édition du génome puisse servir un jour de solution à des problèmes sociaux comme les discriminations basées sur la couleur de peau ?

Autres

- C'est difficile de savoir car on n'a aucun recul contrairement aux végétaux et animaux
- Crainte sur l'accès aux soins si c'est payant. Avec risque que les personnes protégées (via une modification génétique) refusent de cotiser à la sécu pour payer les maladies des autres
- Problème du consentement à l'état d'embryon pour de futurs adultes

Propositions

- Encadrement très fort et accessible pas seulement aux plus riches (aujourd'hui la santé c'est peut-être la seule chose qui nous ramène tous à un pied d'égalité)
- Applications de sanctions en cas de transgression du cadre légal
 - o Financières
 - o Contre les Etats
- En matière d'autorisations d'exercice
 - o Essayer sur des animaux les modifications génétiques pour éviter les pathologies infectieuses, puis les leur inoculer pour vérifier au moins que c'est bon avant d'arriver à l'expérimentation humaine
- Réglementer au cas par cas, opération par opération, l'édition du génome humain, tout particulièrement si elles portent sur les gonosomes et sont donc transmissibles à la descendance
- Lister et limiter les caractères sur lesquels on peut effectuer une modification génétique
- Hiérarchiser les priorités concernant les objectifs que doit atteindre l'édition génomique

- L'attention doit être portée prioritairement sur les maladies génétiques graves et les cancers. Les pathologies pouvant être soignées par la technique de l'édition génétique mais possédant déjà un traitement efficace ne sont pas prioritaires. Cet ordre de priorité devra être détaillé par une commission de médecins
- Attendre que les méthodes d'édition génomique, comme le ciseau génétique Crispr-Cas 9, soient absolument sûres avant d'autoriser quoi que ce soit sur l'être humain
- Un cadre juridique global doit être adopté pour éviter tout abus, qui doit aussi pouvoir s'adapter à l'avis démocratiquement exprimé des populations locales
- Comme pour le végétal et l'animal, diffuser beaucoup plus largement auprès de tous les citoyens une information de qualité sur l'édition génétique et ses enjeux



ANNEXE 1 : CHARTE

DE LA CONSULTATION CITOYENNE SUR L'ÉDITION DU GÉNOME DANS LE GRAND EST

Les techniques d'édition du génome qui permettent d'effectuer des modifications génétiques ciblées dans tout type de cellule, grâce à des ciseaux moléculaires spécifiques, posent des questions à la fois scientifiques, techniques, éthiques et sociétales.

Au plan mondial, l'importance d'associer les citoyens se traduit par la mise en œuvre du projet « Global Citizens' Assembly on Genome Editing ». Dans le cadre de la participation française au projet, l'Inserm a sollicité les ERER afin d'organiser des consultations citoyennes sur l'édition du génome, comme cela a été fait dans le cadre des États généraux de la bioéthique en 2018.

L'Espace de Réflexion Éthique Grand Est (EREGE) et d'autres Espace de réflexion éthique régionaux ont répondu favorablement à la sollicitation de l'Inserm.

Les Espaces de réflexion éthique régionaux ont fait le choix d'une méthode de débat public responsable, transparente et concertée, affirmée dans le cadre de cette Charte qui a vocation à être validée par les participants au débat.

CONTEXTE ET OBJECTIFS

1. La consultation citoyenne dans la région Grand Est est organisée dans le cadre de la participation française au projet de « Global Citizens' Assembly on Genome Editing », coordonné par l'Inserm avec la contribution des Espaces de réflexion éthique régionaux et de la CNERER (Conférence Nationale des Espaces de Réflexion Éthique Régionaux). Dans le Grand Est, la consultation citoyenne est conjointement organisée par les trois sites d'appui alsacien, champardennais et lorrain.

2. L'objectif de la consultation citoyenne est de formaliser les questions que se posent les citoyens sur les technologies d'édition du génome, après une sensibilisation à ce que recouvrent ces recherches, ces pratiques et les potentialités de leurs développements futurs. Plutôt que de produire des recommandations consensuelles ou un rapport en vue d'une production réglementaire ou législative, il s'agira de dresser une « cartographie des controverses » afin d'enrichir les débats citoyens ou les futures concertations citoyennes, et d'éclairer la recherche en éthique et les politiques publiques.



COMPOSITION DE LA CONSULTATION CITOYENNE

3. Le Jury citoyen de la région Grand Est est constitué de 24 personnes volontaires issues des 3 sites d'appui alsacien, champardennais et lorrain.
4. Les 24 participants à la consultation citoyenne dans le Grand Est n'ont pas vocation à être représentatifs de l'ensemble de la population française. Ils sont sélectionnés sur la base du volontariat et du consentement.
5. La consultation est organisée en 4 sessions qui dureront chacune entre 2 et 4 heures selon des modalités de participation différentes (en visio pour certaines et en présentiel pour d'autres).
 - 1^{ère} session : **Mardi 16 novembre de 18h00 à 20h00 en visio**
 - 2^{ème} session : **Mardi 23 novembre de 18h00 à 20h00 en visio**
 - 3^{ème} session : **Samedi 27 novembre en présentiel de 14h à 18h à Strasbourg et Reims, et de 10h à 15h à Nancy**
 - 4^{ème} session : **Mardi 7 décembre de 18h00 à 20h00 en visio**

UNE CO-CONSTRUCTION DE LA REFLEXION AVEC LES PARTICIPANTS ET UNE GOUVERNANCE TRANSPARENTE

6. Les participants à la consultation citoyenne prennent connaissance de la Charte et la valident.
7. Au cours des sessions de la consultation citoyenne, les questions des participants pourront être relayées auprès des experts pour compléments.
8. Un comité de suivi, constitué des trois directeurs des sites d'appui alsacien, champardennais et lorrain, de leurs coordinatrices et de la coordinatrice régionale, met en œuvre la démarche.
9. Des membres du comité de suivi animeront chaque réunion. Son rôle est de présenter la démarche, d'équilibrer les prises de parole entre les différents participants afin de garantir une égalité de parole et de faire respecter toutes les opinions.
10. Les experts sont sélectionnés par les membres du comité de suivi pour apporter aux participants les éclairages nécessaires à la bonne compréhension des enjeux scientifiques, juridiques, économiques, sociaux, éthiques ou encore historiques de l'édition du génome. Ils s'engagent à présenter aux citoyens l'état de l'art de la manière la plus objective possible, certifient ne pas avoir de conflits d'intérêts et fournissent aux participants au débat une information prenant en compte les conséquences possibles des techniques discutées et les incertitudes scientifiques.



ORGANISATION DU DEBAT PUBLIC EN QUATRE SESSIONS

11. Objectifs de la **première session** :

- Informer les citoyens sur le contexte de la consultation.
- Donner les informations scientifiques et techniques à propos de l'édition du génome afin d'harmoniser les connaissances et de partager une **culture commune du sujet**.
- Remettre un dossier documentaire qui sera lu par les participants pour la deuxième session.

12. Objectif de la **deuxième session** :

- Affiner et compléter les connaissances des citoyens par des questions-réponses avec la présence de plusieurs experts.

13. Objectifs de la **troisième session** qui se déroule en présentiel et simultanément dans chaque site d'appui :

- Permettre aux citoyens d'échanger sur les informations transmises par les experts, de poser des questions.
- Entamer un dialogue sur les finalités de l'édition du génome, sur les valeurs en jeu et sur les conséquences possibles de ces techniques.

Lors de cette session, les échanges sont organisés par petits groupes et donnent lieu, dans un second temps, à un moment de restitution devant l'ensemble des participants.

14. Objectif de la **quatrième session** :

- Organiser la restitution commune aux 3 sites d'appui de l'EREGE des travaux de réflexion et élaborer une cartographie des controverses.

15. Les échanges de toutes les sessions, avec l'accord des participants, seront enregistrés, aux fins d'analyse de contenu anonymisé.

UNE INFORMATION DES CITOYENS ET DU PUBLIC SUR LES ENJEUX DE L'ÉDITION DU GÉNOME

16. Un dossier documentaire sur l'édition du génome comprenant des informations scientifiques, juridiques et éthiques, ainsi qu'un glossaire, est transmis aux membres de la consultation citoyenne et rendu public sur le site internet de l'EREGE.

17. L'EREGE s'engage à publier les comptes rendus des réunions de la consultation citoyenne et le rapport final afin d'encourager les discussions dans la sphère publique et de faire circuler les informations. Pour favoriser la publicisation des conclusions de la consultation citoyenne, elles pourront être adressées aux médias.



18. Les citoyens pourront présenter leurs conclusions lors d'événements publics au courant du premier trimestre 2022, accessibles à tous. Les échanges qui auront lieu lors de ces événements feront l'objet d'un compte rendu et d'une captation vidéo qui seront mis en ligne sur le site des Espaces de réflexion éthique régionaux.

19. Des délégués de la consultation citoyenne de chaque pays participeront à une restitution internationale.

J'ai pris connaissance de la charte

Signature et date :

CONTACTS

POUR LE SITE D'APPUI ALSACIEN : 1 place de l'Hôpital - B.P. 426 - 67091 STRASBOURG Cedex

PR M. HASSELMANN

Directeur du site d'appui

03 68 85 39 57

L. PESCH

Coordinatrice du site d'appui

03 68 85 39 48

POUR LE SITE D'APPUI CHAMPARDENNAIS : Hôpital Maison Blanche, 45 rue Cognacq Jay, 51092 REIMS

PR A. LEON

Directeur du site d'appui

03 26 78 48 14

A. ANDRUCHIW

Coordinatrice du site d'appui

03 26 78 48 14

POUR LE SITE D'APPUI LORRAIN : CHRU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, ILCV Louis Mathieu, rue du Morvan, 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY

PR G. AUDIBERT

Directeur du site d'appui

03 83 15 43 03

F. HERMANN

Secrétaire du site d'appui

03 83 15 43 03

COORDINATION REGIONALE

H. GEBEL

Coordinatrice régionale de l'EREGE

06 75 65 89 34



ANNEXE 2 : DOSSIER DOCUMENTAIRE

L'INGENIERIE GENOMIQUE EN QUESTIONS

Conférence Nationale des Espaces de Réflexion Ethique Régionaux

En partenariat avec

Le Comité d'éthique de l'INSERM

&

ARRIGE Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing

Les techniques d'édition du génome qui permettent d'effectuer des modifications génétiques ciblées dans tout type de cellule, grâce à des ciseaux moléculaires spécifiques, posent des questions à la fois scientifiques, techniques, éthiques et sociétales. Au plan mondial, l'importance d'associer les citoyens se traduit par la mise en œuvre du projet « Global Citizens' Assembly on Genome Editing ». Dans le cadre de la participation française à cette dynamique, l'Inserm a sollicité les ERER (Espaces de Réflexion Ethique Régionaux) afin d'organiser des consultations citoyennes sur l'édition du génome, comme cela a été fait dans le cadre des États généraux de la bioéthique en 2018. Certains Espaces de réflexion éthique régionaux ont répondu favorablement à la sollicitation de l'Inserm.

Le présent document propose, ci-après, l'accès à un certain nombre de documents et vidéos pour prendre connaissance du sujet avant la première séance.



Sommaire du dossier documentaire

1	<i>L'ADN cible de la génomique</i>	36
1.1	Qu'est-ce qu'un chromosome ?	36
1.2	Qu'est-ce que l'ADN ? qu'est-ce qu'un gène et le génome ?	36
2	<i>« Edition génomique. Des ciseaux moléculaires pour modifier les génomes avec précision »</i>	37
2.1	Comprendre l'édition génomique	37
2.1.1	Modifier une séquence d'ADN de façon ciblée	37
2.1.2	L'édition de base : l'édition génomique sans coupure d'ADN	37
2.1.3	Plusieurs types de ciseaux moléculaires disponibles	38
2.2	Une utilisation dans tous les domaines du vivant et particulièrement en recherche biomédicale	38
2.2.1	Produire des modèles animaux	38
2.2.2	Produire des modèles cellulaires	39
2.2.3	Soigner par la thérapie génique	39
2.3	Les enjeux de la recherche	39
2.3.1	Les essais cliniques en cours sur certaines maladies	39
2.3.2	CRISPR-Cas9 chez l'embryon humain	40
2.3.3	Le risque de mutations hors cible et autres	41
2.3.4	L'édition épigénomique	41
2.3.5	Les préoccupations éthiques	41
3	<i>« CRISPR-Cas9 : comment modifier les génomes va changer la société », The Conversation, 9 avril 2021</i>	43
3.1	Qu'est-ce que CRISPR-Cas9 et comment cela fonctionne ?	43
3.2	Quelles sont les applications de CRISPR-Cas9 ?	44
3.3	Quels sont les enjeux techniques et éthiques de CRISPR-Cas9 ?	45
4	<i>Déclaration sur les technologies de modification du génome, Comité de bioéthique du conseil de l'Europe, 2 décembre 2015</i>	46
5	<i>Quelques vidéos clefs et pédagogiques sur l'ingénierie génomique</i>	47



L'ADN CIBLE DE LA GENOMIQUE

Comprendre la génomique c'est avant tout comprendre l'ADN sur lequel les nouvelles technologies interviennent

<https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-l-essentiel/les-notions-cles-de-la-genetique/article/les-notions-cles-de-la-genetique-medicale>

Le corps humain est constitué de milliards de "cellules" comportant chacune un noyau. Ce noyau renferme toute notre information génétique. Celle-ci est contenue dans nos chromosomes qui contiennent eux-mêmes notre ADN.

Qu'est-ce qu'un chromosome ?

Les chromosomes sont notamment constitués d'ADN qui porte les [gènes](#) (25 000 environ chez l'homme).

L'information génétique est répartie sur les 46 chromosomes (23 paires). Pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle. Ainsi, pour une même paire, les deux chromosomes ne seront pas identiques. Les 22 premières paires sont appelées « [autosomes](#) ». La 23^{ème} paire est celle qui détermine le sexe de la personne. Il s'agit des [chromosomes](#) X et Y. Les femmes possèdent deux chromosomes X, alors que les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y.

Qu'est-ce que l'ADN ? qu'est-ce qu'un gène et le génome ?

Les gènes sont eux aussi présents en 2 copies (maternelle/paternelle).

La molécule d'ADN, également connue sous le nom d'*acide désoxyribonucléique*, se trouve dans toutes nos cellules. Le code génétique lui est plutôt la correspondance entre triplets de bases (codons) et acide aminés des protéines codées : il contient toutes les informations nécessaires au développement et au fonctionnement du corps. L'ADN est constitué de quatre éléments, les nucléotides : l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine : A, T, G, C.

Le [gène](#), lui, est un morceau de cet ADN qui correspond à une information génétique particulière. C'est donc une très petite portion de chromosome.

Comme nous possédons chaque chromosome en double, chaque gène est également présent en double dans nos cellules. Ces deux copies d'un même gène, appelées « [allèles](#) », sont le plus souvent différentes : une d'origine paternelle et une d'origine maternelle



« EDITION GENOMIQUE. DES CISEAUX MOLECULAIRES POUR MODIFIER LES GENOMES AVEC PRECISION »

Cf. Dossier d'information Inserm :

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/edition-genomique>

L'édition génomique permet d'effectuer des modifications génétiques ciblées dans tout type de cellule, grâce à des ciseaux moléculaires spécifiques. Disponibles depuis les années 80, ces outils ont gagné en efficacité et en spécificité au cours du temps. En 2012, l'avènement du système CRISPR-Cas9, caractérisé par sa très grande simplicité et son coût modeste, a révolutionné cette approche : l'édition génomique a désormais gagné tous les domaines de la science et de la médecine.

Elle permet aux chercheurs d'effectuer les modifications génétiques de leur choix, afin de développer des modèles cellulaires et animaux sur mesure, pour progresser dans la connaissance du développement des organismes vivants, des maladies, ou encore pour tester des molécules thérapeutiques. Des premiers essais cliniques se fondant sur cette approche ont débuté, visant à traiter des maladies monogéniques, certains cancers ou encore des maladies infectieuses.

Comprendre l'édition génomique

1.1.1 Modifier une séquence d'ADN de façon ciblée

L'édition du génome (de l'anglais *genome editing*) consiste à modifier le génome d'une cellule avec une grande précision. Il est possible d'inactiver un gène, d'introduire une mutation ciblée, de corriger une mutation particulière ou d'insérer un nouveau gène. Cette technique de génie génétique fait appel à des nucléases (=Enzyme capable de couper des acides nucléiques au niveau des liaisons phosphodiesters.), appelées « **ciseaux moléculaires** ».

Ces nucléases coupent l'ADN à un endroit prédéfini du génome, dépendant de sa séquence. Un système de réparation naturel de l'ADN (NHEJ pour *Non-Homologous End-Joining*) se met alors en marche, pour « recoller » ensemble les deux extrémités libres générées par la coupure. Mais ce système de réparation introduit des erreurs, conduisant à la mutation du gène ciblé par la nucléase. Dans ce cas, la mutation introduite est donc aléatoire.

Il est également possible de modifier la séquence visée selon ses souhaits. Il faut alors fournir à la cellule, en plus des nucléases, un brin d'ADN présentant la séquence désirée, flanquée d'extrémités homologues à celles du site de coupure. Un autre système cellulaire de réparation va alors intervenir (la recombinaison homologue) et « incorporer » la séquence d'ADN fournie au moment de la réparation, conduisant à son insertion définitive dans le génome.

L'ensemble de ces techniques fonctionnent dans tous les types de cellules : humaines, animales, végétales, bactériennes, adultes ou embryonnaires.

1.1.2 L'édition de base : l'édition génomique sans coupure d'ADN

Récemment, des nucléases Cas ont été transformées pour qu'elles ne coupent plus le site du génome reconnu : la nucléase sert de point d'ancrage pour l'acheminement d'autres protéines capables de



transformer une base de

l'ADN en une autre, induisant ainsi une mutation ciblée sans coupure. Cette technique, l'*édition de base*, pourrait s'avérer particulièrement intéressante dans les cellules où les processus naturels de réparation des cassures de l'ADN sont peu performants, rendant l'édition génomique *classique* (avec coupure double brin) inefficace.

1.1.3 Plusieurs types de ciseaux moléculaires disponibles

Toutes les nucléases utilisées pour l'édition génomique sont dérivées de systèmes bactériens naturels. Ce sont des enzymes dites *de restriction*, capables de couper l'ADN double brin à des endroits spécifiques. Ces enzymes peuvent être modifiées en laboratoire pour reconnaître et couper les séquences souhaitées dans l'ADN.

On peut ainsi utiliser les méganucléases, les nucléases à doigts de zinc, les TALENs (pour *Transcription Activator Like-Effector Nucleases*) et surtout CRISPR-Cas.

CRISPR-Cas c'est un ARN (=Molécule issue de la transcription d'un gène) guide (CRISPR pour *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), et non une protéine, qui reconnaît la séquence cible à couper. Il est associé à une nucléase Cas, le plus souvent Cas9, qui coupe l'ADN à cet endroit précis.

Disponible depuis 2012, le système CRISPR-Cas9 a révolutionné l'édition génomique par sa simplicité. Les scientifiques l'utilisent désormais quotidiennement dans tous les domaines de recherche : médecine, agronomie, environnement, etc. Fabriquer des ARN guides est infiniment plus facile que fabriquer des protéines. C'est aussi beaucoup plus rapide (quelques jours, contre plusieurs semaines ou mois pour la fabrication de nucléases à doigt de zinc ou de TALENs) et beaucoup moins coûteux.

À peine trois mois après le développement de cet outil, plusieurs laboratoires publiaient déjà des résultats obtenus avec cette technique, confirmant son potentiel. Cinq ans après, plusieurs milliers d'articles de recherche - fondamentale ou appliquée, conduite chez d'innombrables espèces, visant toutes sortes d'applications - étaient publiés.

Une utilisation dans tous les domaines du vivant et particulièrement en recherche biomédicale

L'édition génomique est utilisée dans différents domaines : l'agroalimentaire pour produire des espèces améliorées (par exemple des moutons et des veaux avec une masse musculaire accrue en Amérique du sud), l'agronomie (par exemple avec la modification génétique d'espèces végétales envahissantes, pour limiter leur croissance) et bien sûr la santé. Et ce, à tous les niveaux de la recherche : fondamentale, appliquée et clinique. Toutefois, l'ensemble de ces travaux en est encore largement au stade expérimental.

1.1.4 Produire des modèles animaux

L'édition génomique permet de développer de nouveaux modèles animaux (moutons, vaches, furets, lapins, porcs, etc.), en modifiant le patrimoine génétique d'embryons grâce au système CRISPR-Cas9 avant de les transférer chez des femelles. Les chercheurs peuvent ainsi disposer à volonté de modèles animaux variés et adaptés à l'étude du développement, de pathologies ou pour des essais thérapeutiques.



Deux singes macaques génétiquement modifiés sont par exemple nés en 2014, suite à l'introduction de mutations dans deux gènes différents, l'un étant impliqué dans le métabolisme et l'autre dans l'immunité. Ces naissances ont prouvé que l'obtention de primates non humains génétiquement modifiés est possible pour étudier des maladies. Jusque-là, ce type de travaux n'étaient presque exclusivement possibles que sur des souris, des drosophiles et des poissons zèbres.

1.1.5 Produire des modèles cellulaires

Outre les modèles animaux, il est possible de produire des modèles de cellules en culture *sur mesure*. Jusque-là, l'étude de maladies rares était notamment limitée par la difficulté à disposer de cellules homozygotes pour une mutation récessive rare. Désormais, il est possible de créer ces mutations à partir de cellules saines ou d'inactiver l'un des allèles chez des individus hétérozygotes pour cette mutation rare.

1.1.6 Soigner par la thérapie génique

En permettant d'introduire un gène sain ou de corriger une mutation dans les cellules d'un patient, l'édition génomique ouvre la voie à de potentielles thérapies géniques. Mais elle se confronte aux mêmes difficultés que les autres techniques de thérapie génique, en particulier en ce qui concerne la vectorisation de l'ADN thérapeutique et les nucléases (l'étape qui consiste à faire entrer ce matériel dans les cellules à traiter).

Plusieurs possibilités s'offrent aux chercheurs pour une intervention *ex vivo* (les cellules à traiter sont prélevées chez les patients, modifiées au laboratoire, puis réadministrées au patient). La nucléase Cas peut être délivrée sous différentes formes (ADN, ARN ou protéine) avec l'ARN guide, et plusieurs méthodes de délivrance sont possibles, comme l'application d'un champ électrique (électroporation) ou l'utilisation de vecteurs chimiques qui augmentent la perméabilité des membranes cellulaires. Néanmoins les vecteurs viraux restent très performants, en particulier les lentivirus et les adénovirus pour des essais conduits *in vivo*.

Les enjeux de la recherche

L'immense majorité des travaux d'édition génomique concerne la recherche fondamentale ou pré-clinique, pour étudier les maladies, le développement normal ou pathologique et tester des molécules thérapeutiques. Néanmoins **quelques essais cliniques ont débuté chez l'humain** contre des maladies monogéniques, mais également en infectiologie ou encore cancérologie.

1.1.7 Les essais cliniques en cours sur certaines maladies

Un essai démarre chez des patients atteints d'[hémophilie B](#). Des nucléases à doigts de zinc seront adressées vers leurs cellules du foie grâce à un vecteur viral, virus modifié (AAV) qui sert à apporter un gène thérapeutique aux cellules. L'objectif est d'introduire une copie saine du gène codant pour le facteur IX de coagulation dans une région active du génome, permettant son expression en continu. Des essais de phase I débutent également pour le traitement de maladies lysosomales (=Elles sont causées par un défaut génétique affectant le lysosome, organe chargé d'éliminer les composants issus du métabolisme. Ceux-ci s'accumulent alors dans la cellule, ce qui finit par entraîner un dysfonctionnement des organes.) dues à un défaut de production de l'enzyme IDUA (alpha-L-iduronidase) : les **muco-polysaccharidoses**. Là encore, la stratégie testée consiste à utiliser



des nucléases à doigts de zinc, adressées vers les hépatocytes de patients, pour forcer l'expression de l'enzyme déficiente.

Un essai de phase II est en cours en infectiologie, contre le [VIH](#). Il repose sur l'utilisation de nucléases à doigts de zinc, *ex vivo* dans des cellules souches hématopoïétiques non infectés de patients. L'objectif est d'inactiver le gène CCR5. La mutation de ce gène étant connue pour protéger de l'infection par le VIH, les chercheurs espèrent rendre les cellules modifiées résistantes au virus et rétablir l'immunité des patients. Des essais sont par ailleurs en cours avec différentes sortes de nucléases dans le traitement de la dysplasie utérine. L'idée est d'éliminer le virus HPV 16 ou 18 dans les cellules précancéreuses : la persistance de cette infection contribue en effet à l'apparition de cancers et à leur mauvais pronostic. Le traitement testé consiste à inactiver des protéines virales (E6 et E7) associées à cette persistance.

Dans le domaine du cancer, l'édition génomique permet aussi d'armer les lymphocytes T de patients contre leur propre tumeur. La modification a lieu *ex vivo*, après prélèvement des cellules sanguines, et consiste à faire exprimer un récepteur synthétique (ou CAR pour Chimeric Antigen Receptor) qui reconnaît des antigènes (=Molécule capable de déclencher une réponse immunitaire.) tumoraux. Une autre approche consiste à éliminer un frein à l'activation des cellules immunitaire : elle a été utilisée dans le lymphome (=Cancer du système lymphatique qui se développe aux dépens de lymphocytes B.) avec des cellules T modifiées pour être capables de cibler l'antigène tumoral de surface CD19. Plusieurs essais cliniques démarrent également pour tester l'inactivation du gène PD-1 afin de stimuler le système immunitaire contre des stades avancés de cancers de l'œsophage, du poumon, des voies nasopharyngées ou encore de lymphomes. Des cellules sanguines seront prélevées chez les patients, modifiées génétiquement avec CRISPR-Cas9, multipliées puis réinjectées.

1.1.8 CRISPR-Cas9 chez l'embryon humain

Des équipes chinoises et américaines ont testé la technique CRISPR-Cas9 chez l'embryon humain pour corriger une mutation conférant la bêta-thalassémie ou une autre mutation associée à une pathologie cardiaque grave. Il s'agit de **recherche fondamentale destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité de CRISPR-Cas9 sur des embryons qui sont ensuite détruits**. Les effets jusqu'ici obtenus restent largement perfectibles : le pourcentage d'embryons modifiés est faible et le risque de mosaïcisme (c'est-à-dire le risque que les cellules d'un même embryon ne possèdent pas toutes le même patrimoine génétique) est élevé.

Concernant des modifications génétiques qui seraient transmissibles à la descendance, la France a ratifié la [convention d'Oviedo](#) qui interdit d'effectuer ce type de travaux. Pour de nombreux organismes scientifiques et comités éthiques, dont celui de l'Inserm, même si la convention d'Oviedo était modifiée, il semblerait à ce stade inenvisageable de recourir à une intervention chez un embryon qui serait destiné à faire naître un enfant, faute de garanties d'efficacité et de sécurité suffisantes...

Pourtant, en 2018, [He Jiankui](#), un chercheur chinois a annoncé avoir procédé à la modification localisée du génome des embryons à l'aide de l'outil CRISPR/Cas9.



1.1.9 Le risque de mutations hors cible et autres

Comme pour tous les médicaments, un risque majeur de l'édition génomique en thérapie est celui d'avoir des effets indésirables.

Dans le cas de l'édition génomique, il existe en particulier un risque de créer des **mutations hors cible**, en dehors de la zone initialement visée. Les nucléases ciblent en effet des séquences spécifiques d'une longueur de 15-20 bases, mais elles peuvent couper « par erreur » des séquences très proches qui ne se distinguent que par une seule base. Ces mutations non désirées peuvent modifier l'expression de gènes qui n'étaient pas ciblés, les inactiver, voire conduire à l'apparition de cancers. Actuellement, des approches de séquençage complet du génome des cellules génétiquement modifiées *ex vivo* permettent, en principe, de vérifier l'absence de mutations hors cibles. La bonne représentativité de ces contrôles reste à vérifier. Ce problème devra être réglé avant de mener des essais *in vivo*. Des outils bio-informatiques sont développés dans ce but, pour mieux prédire le risque de mutations hors cibles et garantir une meilleure spécificité des nucléases. En outre, la performance et la spécificité de ces dernières continuent d'être améliorées.

D'autres difficultés ont été identifiées telles que le **mosaïsme** : au cours d'une expérience, toutes les cellules faisant l'objet d'une tentative d'édition génomique ne sont pas génétiquement modifiées de façon strictement identiques à la fin de celle-ci. Cela s'explique par le fait que cette technique fait appel aux processus naturels de réparation de l'ADN et que ceux-ci peuvent inégalement intervenir d'une cellule à l'autre.

Enfin, l'absence de recul ne permet pas de statuer sur la **sécurité à long terme** d'une modification génétique provoquée dans une cellule. Les essais cliniques qui démarrent apporteront de précieuses informations sur la tolérance et la sécurité de cette approche. Ils permettront notamment de savoir, d'ici deux ou trois ans, si les effets hors cible sont maîtrisés.

1.1.10 L'édition épigénomique

Une nouvelle variante de l'édition génomique appelée *édition épigénomique* a été proposée. Elle utilise le système CRISPR-Cas, mais la nucléase Cas ne coupe pas l'ADN : elle permet d'importer des molécules régulatrices de la transcription pour bloquer ou au contraire stimuler l'expression d'un gène ciblé. La séquence du gène n'est donc pas modifiée.

La preuve de concept (=Démonstration de l'intérêt d'une invention ou d'une technologie.) a été apportée fin 2017 *in vivo* chez la souris, avec l'activation forcée de gènes impliqués dans le contrôle du diabète, de la dystrophie musculaire de Duchenne et d'une maladie rénale aigue.

Cette approche écarte le risque de mutation hors cible, même si des effets secondaires de fixation hors cible peuvent exister. De plus, elle évite la modification irréversible du patrimoine génétique d'une cellule.

1.1.11 Les préoccupations éthiques

L'utilisation sous tous azimuts de l'édition génomique soulève des questions éthiques, d'autant que les premières applications se dessinent alors que la technique n'est pas parfaitement maîtrisée.



C'est notamment le cas pour le **forçage génétique**. Cette stratégie permet de modifier génétiquement (par CRISPR-Cas9) une population d'animaux en forçant un gène modifié à se transmettre. Le but est de la rendre résistante à une maladie ou encore de la stériliser si l'espèce est considérée comme nocive. Le forçage génétique pourrait être utilisé pour contrôler des espèces végétales envahissantes ou pour éliminer la résistance aux herbicides ou pesticides. Il est également envisagé pour lutter contre des vecteurs de transmission de maladies, comme les moustiques impliqués dans la transmission du paludisme ou de la dengue.

Ces pratiques soulèvent beaucoup de questions, outre celles déjà discutées sur les effets hors cible : quel est le risque de contamination à des espèces autres que la population cible ? Quel est l'impact écologique et pour la biodiversité de l'éradication d'insectes pollinisateurs et nourriciers pour les larves de poissons et autres prédateurs ? Quels sont les risques à long terme pour l'espèce ? Comment arrêter efficacement la propagation du gène en cas de perte de contrôle de la technologie ? Des évaluations doivent être réalisées sur des périodes longues, avec l'élaboration de scénarios multiples par des équipes pluridisciplinaires combinant biologie moléculaire, écologie, sciences sociales, pour une évaluation prudente de la balance bénéfice/risque à long terme.

D'autres questions se posent avec la **modification génétique d'espèces à des fins commerciales**. Ainsi, en Argentine et en Uruguay, des fermes expérimentales modifient le génome de moutons et de veaux pour augmenter la taille de leurs muscles dans le but de produire deux fois plus de viande. Quelles sont les conséquences pour la qualité de vie animale et pour les consommateurs ?

Si la technique devient sûre et fiable, elle pourrait être utilisée dans des indications rares et très précises : par exemple pour éviter la transmission d'une maladie grave quand les deux parents en sont atteints et que le risque de donner naissance à un enfant malade est de 100%. Il s'agira alors de corriger la mutation chez l'embryon ou même en amont, au niveau des cellules germinales (à l'origine de la formation des gamètes, leurs gènes sont transmis à la descendance) avant la fécondation. L'académie de médecine s'est prononcée en faveur de cette possibilité si la technologie atteint l'efficacité et la sûreté nécessaires. Mais la plus grande vigilance devra s'imposer pour éviter toute dérive en faveur de modifications génétiques « de confort ».

Pour en savoir plus sur certains enjeux éthiques :

- Note du Comité d'éthique sur la saisine concernant les questions liées au développement de la technologie CRISPR-Cas9
- https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_Saisine_ComiteEthique_Crispr-Cas9_Fevrier2016.pdf
- Article du CNRS. Quelle éthique pour les ciseaux génétiques (2016) <https://lejournel.cnrs.fr/articles/quelle-ethique-pour-les-ciseaux-genetiques>



« CRISPR-Cas9 : COMMENT MODIFIER LES GENOMES VA CHANGER LA SOCIÉTÉ », THE CONVERSATION, 9 AVRIL 2021

Révolution en cours pour les biotechnologies : la technique d'édition des génomes CRISPR-Cas9, récompensée par le [prix Nobel de Chimie 2020](#), pourrait permettre de grandes avancées dans les domaines de la médecine, de l'agriculture, et, plus largement, impacter la société tout entière.

Qu'est-ce que CRISPR-Cas9 et comment cela fonctionne ?

Le ruban d'ADN de 3 milliards de lettres et 1 mètre de long qui porte le patrimoine génétique d'un être humain est une chose fragile, sans cesse rompu par les multiples stress que subit une cellule. Heureusement de puissants mécanismes de réparation veillent et œuvrent, parfois mis en défaut et c'est la maladie, cancers ou vieillissement accéléré. À partir de découvertes sur les mécanismes de réparation de l'ADN, les chercheurs ont tenté depuis longtemps de mimer cette fonction. Mais les techniques développées jusque-là étaient coûteuses, peu efficaces, peu précises et fastidieuses.

CRISPR-Cas9, ce sont deux éléments biologiques : CRISPR et Cas9. CRISPR – pour [Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats](#)- est un système naturel utilisé par les bactéries pour se protéger des infections virales. Quand une bactérie est attaquée par un virus, elle se protège en découpant son ADN et en garde la mémoire en conservant quelques fragments. CRISPR est une sorte de disque dur pour stocker ces fragments. Quand la bactérie est de nouveau attaquée par le même virus elle possède alors sa « fiche d'identité » stockée dans CRISPR. Les fragments « mémoire » vont agir comme un aimant en reconnaissant l'ADN du virus et permettre l'intervention d'un ciseau moléculaire, [Cas9](#). Cette enzyme découpe l'ADN du virus, ce qui revient à le détruire. La bactérie est ainsi protégée.

En 2012, plusieurs équipes ont adapté le principe aux cellules animales et développé des systèmes CRISPR-Cas9 pouvant être programmés pour cibler n'importe quel gène.

D'autres évolutions de cette technologie ont également vu le jour ultérieurement. En effet, l'un des problèmes est que le processus naturel de réparation de l'ADN mis en œuvre par la cellule après la coupure par Cas9 produit des erreurs : il y a insertion ou délétion d'une ou plusieurs bases de l'ADN au site de coupure, ce qui modifie le message génétique à cet endroit. Ce processus est aujourd'hui encore incontrôlé et incontrôlable, d'où de multiples évolutions pour éviter la cassure de l'ADN.

Parmi les variantes technologiques en question, citons celles reposant sur l'emploi de dCas9, une Cas9 inactive sur le plan enzymatique, mais qui conserve sa capacité à être guidée par l'ARN guide. L'enzyme dCas9 peut être liée à divers éléments pour influencer la transcription de l'ADN et donc l'expression du gène ciblé, qu'il devient possible d'activer ou de réprimer. Grâce à dCas9, on peut aussi réaliser des modifications chimiques au niveau d'une seule base de l'ADN, pour provoquer une mutation ponctuelle sans cassure, ce qui réduit le risque de modification chromosomique.

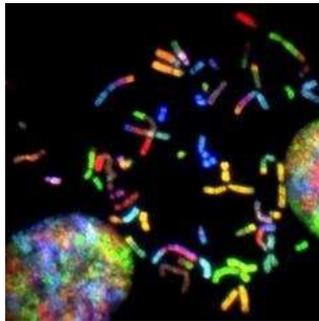
La mutation induite par ce type d'édition de base peut permettre de corriger un gène qui contribue à un phénotype de maladie (par exemple la mucoviscidose) ou supprimer l'expression de certaines protéines. La même enzyme peut aussi être utilisée pour réaliser des insertions, des délétions et des conversions de base sur des séquences d'ADN de plusieurs paires de bases, toujours ciblées, et toujours sans avoir recours à des cassures double brin.



En définitive, grâce à de multiples variants de cette technologie, naturels ou bricolés par des ingénieurs en biotechnologie, il est donc devenu possible non seulement de couper un gène mais aussi de le réparer, de le modifier ou d'en moduler l'expression, en l'augmentant ou en la diminuant. La méthode est redoutablement efficace, relativement simple, très rapide et peu coûteuse. Une révolution biotechnologique est en marche.

Quelles sont les applications de CRISPR-Cas9 ?

Comme on le devine, les possibilités d'application de CRISPR-Cas9 sont multiples, voire infinies en biologie et en médecine. Cette technique s'applique à n'importe quelle espèce, à toute la biodiversité du vivant sur la planète.



Chromosomes d'une personne atteinte d'un cancer du cerveau. [NIH Image Gallery/Flickr](#), [CC BY-NC](#)

En juin 2016, l'Institut National américain de la Santé (NIH) a donné son accord pour porter le [premier essai clinique utilisant CRISPR-Cas9](#) sur l'humain, pour créer en laboratoire des cellules immunitaires génétiquement modifiées afin de combattre trois types de cancer. Le cancer se produit lorsque les cellules ne meurent plus et se multiplient tout en se cachant du système immunitaire. Avec CRISPR, les scientifiques pourraient modifier en laboratoire des cellules immunitaires de notre organisme, une fois réinjectées dans notre corps, ces cellules génétiquement modifiées seraient alors capables de combattre les cellules cancéreuses. Ainsi, CRISPR pourrait aussi nous débarrasser du virus VIH et d'autres rétrovirus qui se cachent dans l'ADN humain, comme le virus de l'herpès.

CRISPR-Cas9 offre aussi beaucoup d'autres espoirs sur le plan thérapeutique pour guérir les maladies rares et héréditaires. De ce fait, la technique intéresse beaucoup les associations de patients atteints de maladies rares et héréditaires (l'Alzheimer, maladies de Parkinson, de Huntington, etc.). Avec cette technique, la modification du génome de cellules germinales (les cellules sexuelles) et de l'embryon devient accessible à tous.

Sur les animaux, la technique de CRISPR-Cas9 peut être utilisée pour les rendre plus résistants aux maladies, mais aussi pour augmenter la production de viande en les rendant plus corpulents. En Australie, [CRISPR a également été testé](#) pour modifier le gène responsable de l'allergie aux œufs de poule et rendre alors les œufs hypoallergéniques.

On envisage aussi d'utiliser CRISPR-Cas9 pour modifier les moustiques Anopheles, qui transmettent le paludisme. Par la technique du « gene drive » ou « forçage génétique », on pourrait modifier des milliers de moustiques Anopheles pour les empêcher d'être vecteur de parasites. Ceci devrait permettre d'éradiquer en quelques générations les maladies affectant essentiellement les populations des pays aux économies les plus fragiles.



Le Haut Conseil des Biotechnologies, saisi en 2015 par le Ministère de l'Environnement, s'est penché sur la pertinence de l'utilisation de moustiques OGM pour la lutte anti-vectorielle. Son conseil scientifique s'est penché sur les différents types de moustiques transgéniques (y compris à forçage génétique), en listant leurs avantages, inconvénients, incertitudes et inconnues en les mettant en regard avec les techniques classiques de lutte anti-vectorielle (lutte insecticide, modifications environnementales, lutte biologique). L'avis du HCB livré en 2017 préconise de ne pas négliger le recours à des moustiques OGM pour faire face aux maladies transmises, sans le voir comme une solution miracle aux maladies endémiques, mais plutôt une solution complémentaire au sein de la panoplie de la lutte antivectorielle. Le rapport est disponible sur le site⁴.

Sur les plantes, CRISPR-Cas9 viendrait remplacer les OGM, les herbicides et pesticides. Au lieu d'injecter un composant étranger, on pourrait directement modifier l'ADN de toute son espèce pour la rendre définitivement résistante aux maladies, comme le mildiou, ou pour la rendre plus productrice.



Un laboratoire d'amélioration des plantes. [felixioncool/Pixabay](#)

Sur les micro-organismes, des scientifiques essaient de modifier le génome de certaines levures pour qu'elles puissent produire des biocarburants. À ce propos, la [firme Monsanto vient de signer le premier accord](#) de licence industrielle avec le [Broad Institute d'Harvard](#) qui possède les brevets déposés par l'équipe de Feng Zhang, concurrent des co-découvreuses [Jennifer Doudna](#) et [Emmanuelle Charpentier](#).

Quels sont les enjeux techniques et éthiques de CRISPR-Cas9 ?

Le principal enjeu technique de CRISPR-Cas9 est qu'on ne connaît pas encore suffisamment le rôle de tous les gènes, et donc les conséquences à long terme de telles modifications sur le génome, que ce soit chez l'être humain, les animaux, les plantes. La modification du génome peut juste se transmettre sans variation mais elle pourrait dans certains cas entraîner une réaction en chaîne de changements dans l'ADN qu'on ne saurait contrôler. La technique du « gene drive » modifierait-elle seulement le génome de la population visée ou pourrait-elle être transmise à d'autres espèces ? La disparition d'une population jugée nuisible entraînerait-elle le déséquilibre de tout un écosystème ?

⁴ <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/avis/avis-relatif-a-lutilisation-moustiques-gm-dans-cadre-lutte-antivectorielle>



Sur le plan sécuritaire et militaire, la technique est simple et à faible coût, ce qui la rend accessible à tous les scientifiques et amateurs de « biologie dans un garage », soulevant des questions sécuritaires nationales non négligeables à l'heure du terrorisme. CRISPR a été déclarée découverte scientifique de l'année 2015, mais a aussi été classée au rang des armes de destruction massive par les Agences de sécurité américaines.

Déjà d'autres techniques de modification du génome ont été développées depuis CRISPR-Cas9. Ainsi, ce n'est pas la technique en elle-même qui soulève le plus de questions éthiques, mais la possibilité de pouvoir modifier simplement et de créer le vivant à façon, ouvrant par exemple la porte à un eugénisme sans limite.

Cette découverte s'inscrit dans un débat plus large sur notre société, agitant des questions relevant du transhumanisme, de l'expérimentation animale et de la protection de l'environnement. La science a dépassé la fiction : n'avons-nous pas déjà accepté la pré-sélection de nos bébés avec le [dépistage précoce de la trisomie 21](#) ? Quelle est la limite à ne pas dépasser, en sachant qu'aujourd'hui nous sommes capables de réaliser les fantasmes les plus fous de nos aïeux ? Quelles sont les applications des techniques de modifications du génome que nous pouvons autoriser et celles que nous devons interdire, et celles que nous pouvons autoriser, contrôler et surveiller ?

Tel est le débat d'ores et déjà engagé par de nombreuses institutions publiques françaises dont l'Inserm, et étrangères tel l'institut Harvard. Par exemple, les chercheurs de Harvard, dans leur accord avec Monsanto, ont imposé à cette compagnie des restrictions éthiques d'utilisation de CRISPR (interdiction de créer des semences stériles, limitation de la manipulation des feuilles de tabac...). Seule une recherche importante et dynamique pourra répondre aux multiples questions scientifiques ouvertes, permettre d'élaborer les outils d'évaluation de la sécurité de la méthode et ainsi éclairer le public et les décideurs politiques pour autoriser ou non le transfert vers des applications utiles et sûres.

DECLARATION SUR LES TECHNOLOGIES DE MODIFICATION DU GENOME, COMITE DE BIOETHIQUE DU CONSEIL DE L'EUROPE, 2 DECEMBRE 2015⁵

Le Conseil de l'Europe soutient les nouvelles technologies de modification du génome, mais dans certaines limites.

le [Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe \(DH-BIO\)](#) a examiné toute une série de défis éthiques et juridiques posés par les applications de la biologie et de la médecine.

Le DH-BIO a adopté une [Déclaration sur les technologies de modification du génome](#) lors de sa 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](#).

5

<https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168049082f>



Le Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe 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.

QUELQUES VIDEOS CLEFS ET PEDAGOGIQUES SUR L'INGENIERIE GENOMIQUE

CRISPR/CAS9 : une méthode révolutionnaire (Inserm)

<https://www.youtube.com/watch?v=RplWR12npqM>

Guérir d'un coup de ciseaux, vraiment ? (Inserm)

<https://www.youtube.com/watch?v=aZ5oHoypaJM>

Les enjeux éthiques de CRISPR-CAS 9 - Hervé Chneiweiss

<https://www.youtube.com/watch?v=vITKzd-9y8Q>

Crispr-Cas9 : une révolution pour manipuler le génome (Le Monde) (2019)

https://www.lemonde.fr/sante/video/2019/02/27/crispr-cas9-une-revolution-pour-manipuler-le-genome_5428927_1651302.html

Ethics of Genome Editing - 1. What is Genome Editing? 6min, UNESCO

<https://www.youtube.com/watch?v=JEPDGbhA84s>

Ethics of Genome Editing. 2. Questions on Medical Treatments and the Impact on Future Generations 6min, UNESCO

<https://www.youtube.com/watch?v=a2wd8jqW5fM>

Ethics of Genome Editing. 3. Impact of Genome editing on plants, animals and environment 6min, UNESCO

<https://www.youtube.com/watch?v=YcclJ840dIs>

CRISPR-cas9 – Conférence d'Emmanuelle Charpentier (2018)

https://www.youtube.com/watch?v=N1xVGC_Z4tw

Copier-coller le génome... (2017)

<https://www.forumeuropeendebioethique.eu/Tables%20Rondes/copier-coller-le-genome/>



Soigner les embryons plutôt que de les détruire (2018)

<https://www.forumeuropeendebioethique.eu/Tables%20Rondes/soigner-les-embryons-plutot-que-de-les-detruire/> ou sur <https://www.youtube.com/watch?v=lsjIVu7W6M8>

Modifications du génome : en route vers le trans-humanisme ? (2020)

<https://www.youtube.com/watch?v=kgzfJvkXXUs>

ABC des techniques de modifications ciblées du génome

<https://www.inrae.fr/actualites/abc-techniques-modifications-ciblees-du-genome>

CRISPR-Cas9, aussi précis que des ciseaux

<https://www.inrae.fr/actualites/manip-images-crispr-cas9-precis-que-ciseaux>

Stratégie d'INRAE en matière d'utilisation des technologies d'édition du génome végétal

<https://www.inrae.fr/actualites/strategie-dinrae-matiere-dutilisation-technologies-dedition-du-genome-vegetal>

Analyser les questions éthiques et politiques posées par l'édition du génome des végétaux

<https://www.inrae.fr/actualites/analyser-questions-ethiques-politiques-posees-ledition-du-genome-vegetaux>

Éditer le génome d'une plante par la technique CRISPR ne conduit pas à un OGM

<https://theconversation.com/editer-le-genome-dune-plante-par-la-technique-crispr-ne-conduit-pas-a-un-ogm-97122>

Edition du génome et retouche génétique par le système CRISPER-CAS9

<https://www.gnis-pedagogie.org/sujet/biotechnologies-edition-genome-retouche-genetique-crispr-cas9/>

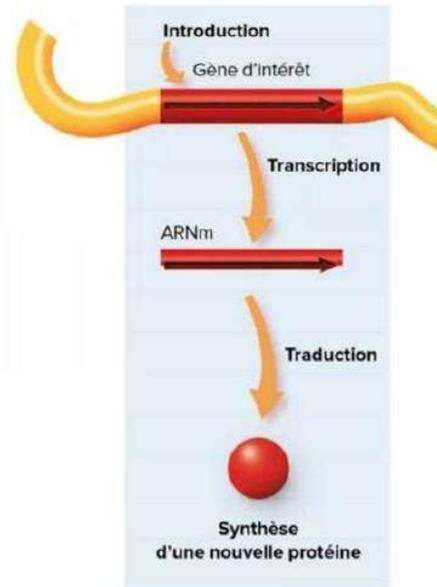


ANNEXE 3 : PRESENTATION DE SYLVAIN CORDELIER

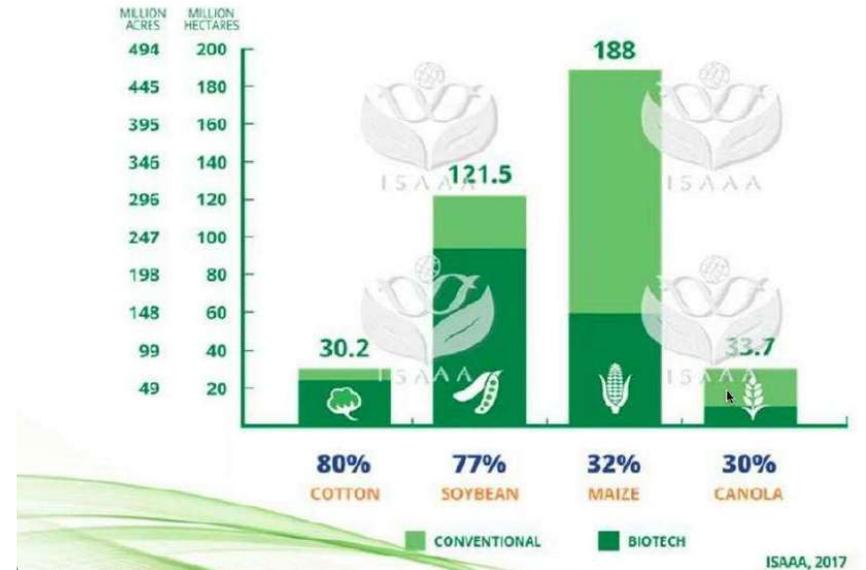
Transgénèse versus édition de gène

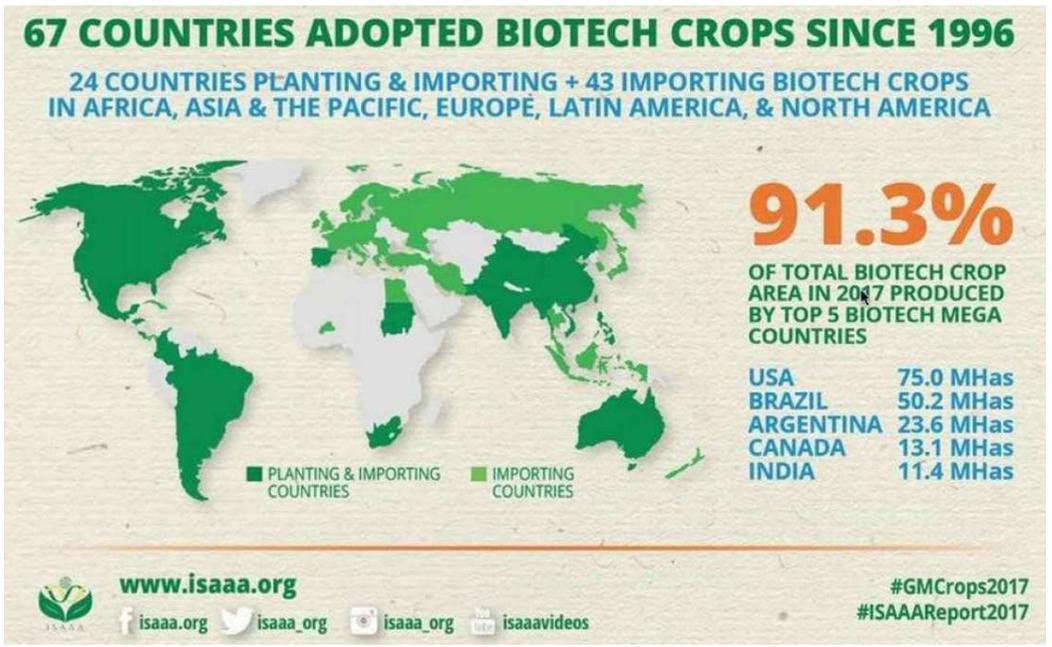
Transgénèse = insertion d'une séquence d'ADN provenant d'un autre organisme dans le génome de l'organisme que l'on souhaite modifier génétiquement

Edition de gène = modification d'une séquence d'ADN du génome de l'organisme que l'on souhaite modifier génétiquement



Global Adoption Rates (%) for Principal Biotech Crops (Million Hectares, Million Acres), 2017





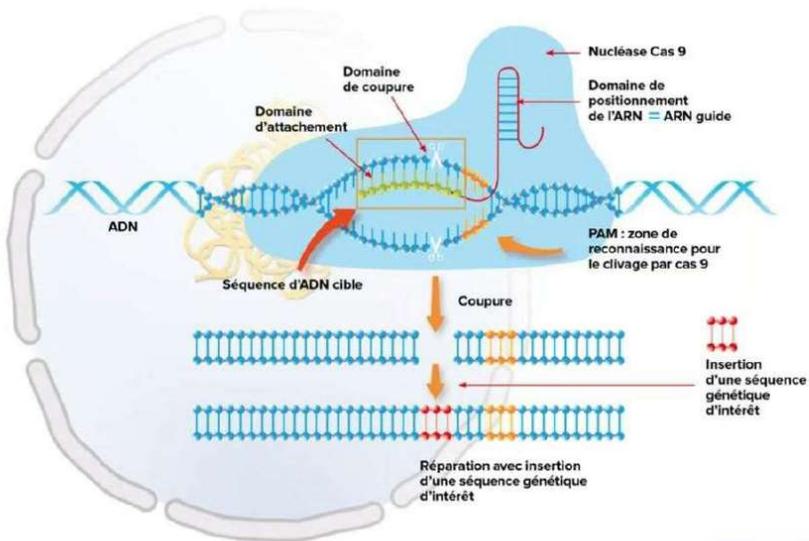
CRISPR-Cas9 chez les végétaux : état de l'art, applications potentielles et cadre réglementaire

Peter ROGOWSKY
UMR Reproduction et Développement des Plantes, Lyon
10 novembre 2016

Pour toute utilisation du contenu de cette présentation, veuillez citer l'auteur, son organisme d'appartenance, le volet 4 des ateliers « Modifications ciblées des génomes et enjeux éthiques » de la Plateforme « Génétique et Société » de Toulouse, le titre du document ainsi que la date. Merci



Retouche génomique par le système CRISPR - Cas 9



© GNIS-PEDAGOGIE.ORG

CRISPR/Cas9 et l'édition des gènes – une révolution?

- **CRISPR/Cas9**
 - une nucléase ciblée ("site directed nuclease" ou SDN) parmi d'autres (zinc finger, méganucléase, TALEN)
 - plus facile à mettre en œuvre que les autres SDN
 - permet de toucher plusieurs gènes à la fois
 - à la portée de la majorité des laboratoires de biologie végétale
- **L'édition des gènes *sensu strictu* (remplacement de 1 ou plusieurs nucléotides)**
 - monnaie courante chez des microorganismes (bactéries, levure) depuis des décennies
 - récent chez les végétaux

CRISPR IS COMING TO AGRICULTURE – WITH BIG IMPLICATIONS FOR FOOD, FARMERS, CONSUMERS AND NATURE

Gene editing offers dramatic advances in speed, scope and scale of genetic improvement. It also offers an opportunity for more sustained CRISPR generation.

Journal of Heredity • Volume 103, Number 1 • February 2012

PLoS

Evans

Precision Genome Engineering and Agriculture: Opportunities and Regulatory Challenges

David H. Voyten, Qian Guo

Genome editing allows researchers to make changes to the DNA sequence of plants, animals, and microorganisms. This technology offers a new way to improve crop and animal production, but it also raises ethical and regulatory questions.

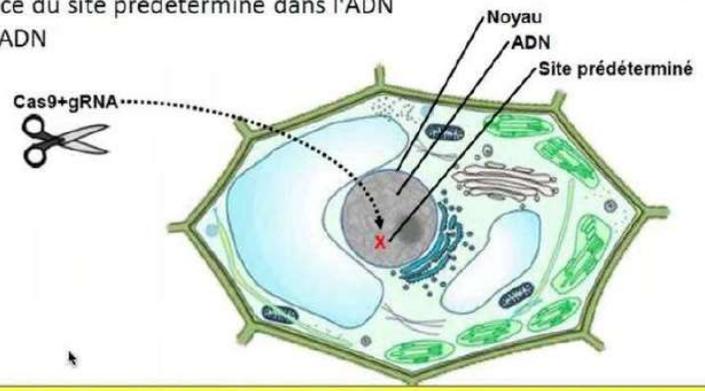
A new breed of edits

Genome editing allows researchers to make changes to the DNA sequence of plants, animals, and microorganisms. This technology offers a new way to improve crop and animal production, but it also raises ethical and regulatory questions.

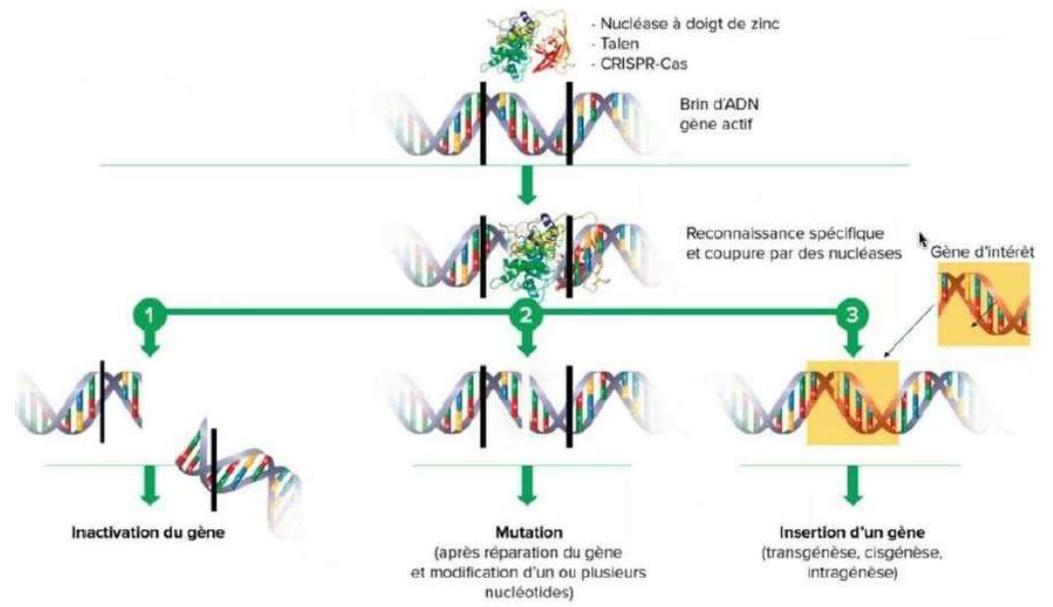
CRISPR-Cas9 rend l'édition des gènes de végétaux accessible à des milliers de laboratoires

Mécanisme CRISPR/Cas9: (i) la coupure de l'ADN

- Design et production de CRISPR-Cas9
- Introduction de CRISPR-Cas9 dans la cellule végétale et le noyau
- Reconnaissance du site prédéterminé dans l'ADN
- Coupure de l'ADN



☞ CRISPR-Cas9 permet de couper le génome à un site unique et prédéterminé





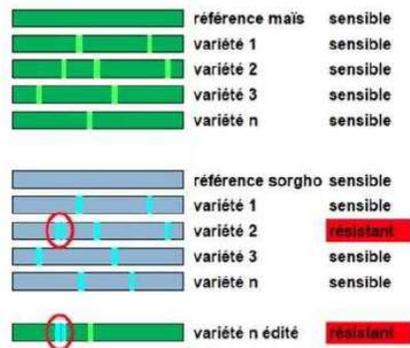
CRISPR-Cas9: élargissement réfléchi de la base génétique

• Situation hypothétique

- Absence de gène de résistance contre un pathogène dans la variabilité naturelle du maïs
- Connaissance d'un gène de résistance chez le sorgho
- Connaissance des bases importantes
- Présence du gène maïs pas de la forme résistante chez le maïs

• CRISPR-Cas9

- Maïs devient résistant grâce à l'édition de 2 bases



☞ CRISPR-Cas9 fournit des allèles absents dans la variabilité naturelle de l'espèce

CRISPR-Cas9 – limitations et promesses

• Pré-requis pour la mise en œuvre

- Connaissances préalables
 - quel(s) gène(s) éditer pour obtenir un trait agronomique donné?
 - quelle(s) modification(s) apporter à ce(s) gène(s)?
- Maîtrise de l'ingénierie cellulaire
 - dans l'espèce et le génotype d'intérêt
 - idéalement sans introduction d'ADN dans le génome

• Intérêt de la technique

- Outil très puissant en recherche pour la connaissance
 - modification ciblée de gènes, observation des propriétés des plantes obtenues, conclusions sur la fonction des gènes
- Obtention de plantes avec de nouvelles caractéristiques
 - obtention d'allèles (variantes) de gènes absents dans la variabilité naturelle, essentiels pour un trait d'intérêt

☞ CRISPR-Cas9 nécessite connaissances et technicité, élargit la base génétique

SDN1 (inactivation) – preuves de concept

- Résistance au mildiou chez le blé
- Résistance au TYLCV chez le tabac
- Résistance à 3 potyvirus chez le concombre
- Nanisme chez l'orge
- Huile plus riche en acide oléique chez le soja
- Amidon sans amylose chez le maïs Waxy
- . . . autres . . .
- Projet GENIUS
 - modification de l'amidon chez la pomme de terre
 - gamètes diploïdes chez le maïs
 - architecture de la racine chez le riz

Plant Biotechnology
Simultaneous editing of three homeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew

Molecular Plant Pathology
Development of broad virus resistance in non-transgenic cucumber using CRISPR/Cas9 technology

RESEARCH Open Access
CRISPR/Cas9-mediated viral interference in plants

RESEARCH Open Access
Induction of targeted, heritable mutations in barley and *Brassica oleracea* using RNA-guided Cas9 nuclease

Plant Biotechnology Journal aab / iab
Improved soybean oil quality by targeted mutagenesis of the fatty acid desaturase 2 gene family

CRISPR-edited crops free to enter market, skip regulation
DuPont Pioneer's high amylose corn is the first CRISPR-edited plant likely to bypass USDA oversight

L'inactivation ciblée des gènes est aujourd'hui maîtrisée chez de nombreuses espèces

SDN2 (édition de gènes) – preuves de concept

- Résistance à l'herbicide BS (bispyribac sodium) chez le riz et autres espèces
- Rendement maïs sous contrainte hydrique
- Projet GENIUS
 - résistance au potyvirus chez la tomate
 - tolérance à la salinité chez le riz

Molecular Plant Cell Press
Engineering Herbicide-Resistant Rice Plants through CRISPR/Cas9-Mediated Homologous Recombination of Acetolactate Synthase

Plant Biotechnology Journal aab / iab
ARGOS8 variants generated by CRISPR-Cas9 improve maize grain yield under field drought stress conditions

L'édition des gènes *sensu strictu* reste actuellement techniquement délicate



-Depuis le 17 septembre 2021, une tomate génétiquement modifiée par édition génomique CRISPR est commercialisée au Japon par la start-up Sanatech Seed.

<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/genetique-crispr-14962/>

- La tomate produit en moindre quantité l'enzyme qui « casse » le Gaba
- contient 5 fois plus de Gaba qu'une tomate ordinaire
- selon certaines études, le Gaba serait associé à une diminution du stress, une amélioration de la régulation de l'humeur, et une moindre tension artérielle



La tomate rouge de Sicile à haut Gaba en produit cinq fois plus qu'une tomate ordinaire. © Kalexander2010, Flickr

Conclusion

• CRISPR-Cas9

- Principes partagés avec sélection classique
 - Mutation
- Particularités
 - Provocation de modifications ciblées de l'ADN
 - Selon les cas: présence ou pas du transgène nucléase
- Limites
 - Connaissances préalables
 - Maîtrise de l'ingénierie cellulaire
- Promesses
 - Précision accrue dans la modification de l'ADN
 - Gain de temps par la diminution du nombre de générations
 - Application à tout trait d'intérêt agronomique ou écologique
 - Elargissement réfléchi de la base génétique



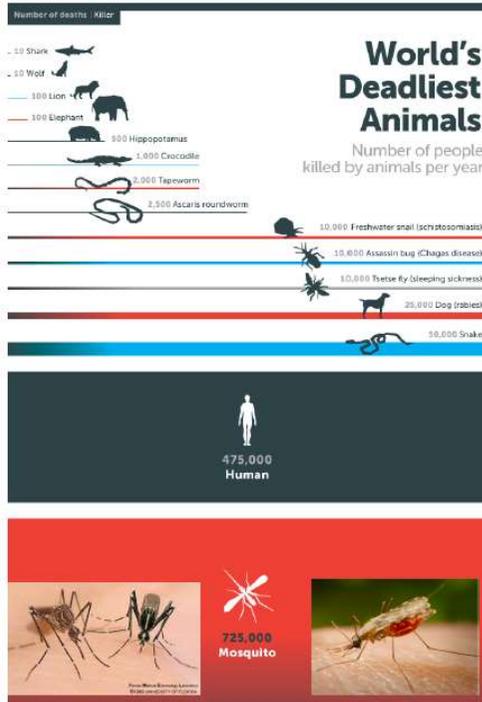
Questions éthiques

- Similaires à celles posées autour des mutants induits et des OGM
- Quel impact sur l'environnement et la santé humaine si l'homme
 - fait une dissémination de plantes avec des caractéristiques de mutants mais obtenues par ingénierie cellulaire?
 - accumule plusieurs mutations dans un seul gène en une seule génération?
 - transgresse la barrière entre espèces?
 - fait une dissémination forcée dans une population ("gene drive")?
 - accélère la fréquence de nouveau matériel génétique dans la nature?
- Etude approfondie risque/bénéfice

☞ CRISPR-Cas9 ne pose pas de questions éthiques fondamentalement nouvelles



ANNEXE 4 : PRESENTATION D'ÉRIC MAROIS



- 3500 espèces de moustiques
- *Anopheles*, *Aedes*: principaux vecteurs
- Paludisme, dengue, chikungunya, Zika, fièvre jaune, filarioses... : 725 000 morts / an

➡ Mortalité due au paludisme:
de 1 million à 409 000 en 15 ans

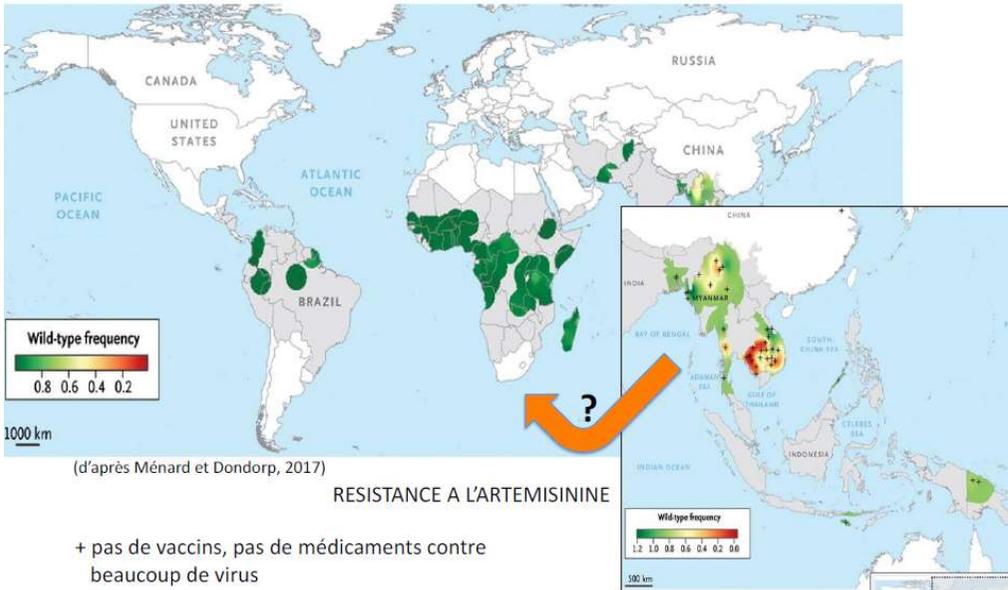


...mais Résistance aux insecticides ➡

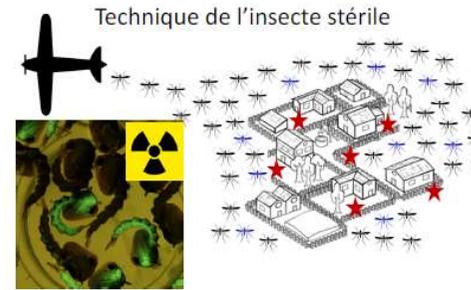




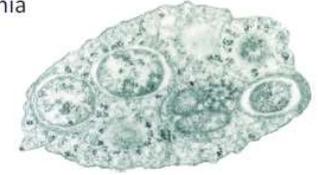
Les parasites évoluent sous la pression des antipaludiques



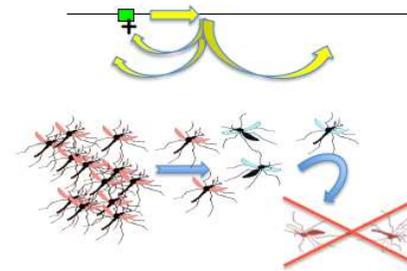
Lutte génétique: différentes formes



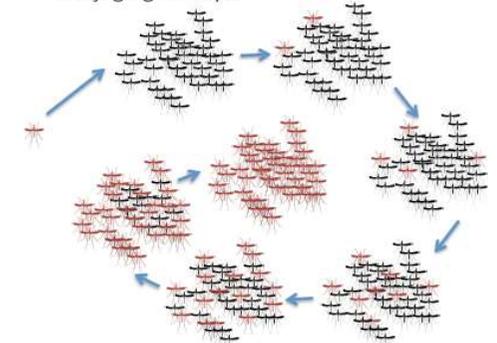
Moustiques *Aedes* trans-infectés par la bactérie Wolbachia



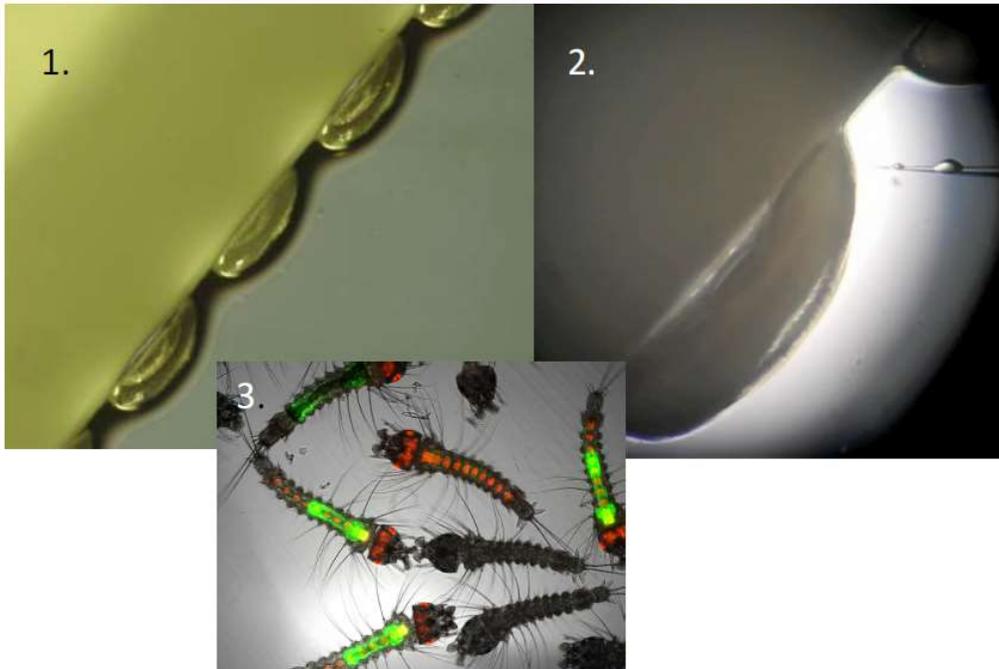
Moustiques *Aedes* OGM "RIDL" d'Oxitec



Forçage génétique

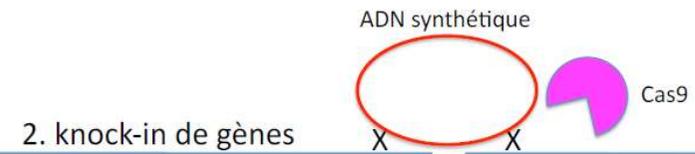
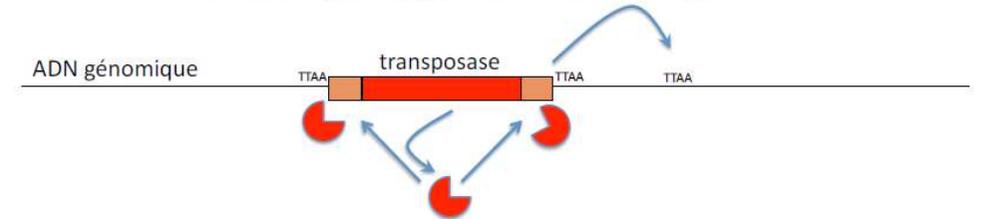


Comment produit-on des moustiques GM ?



La transgénèse : du transposon à l'insertion dirigée

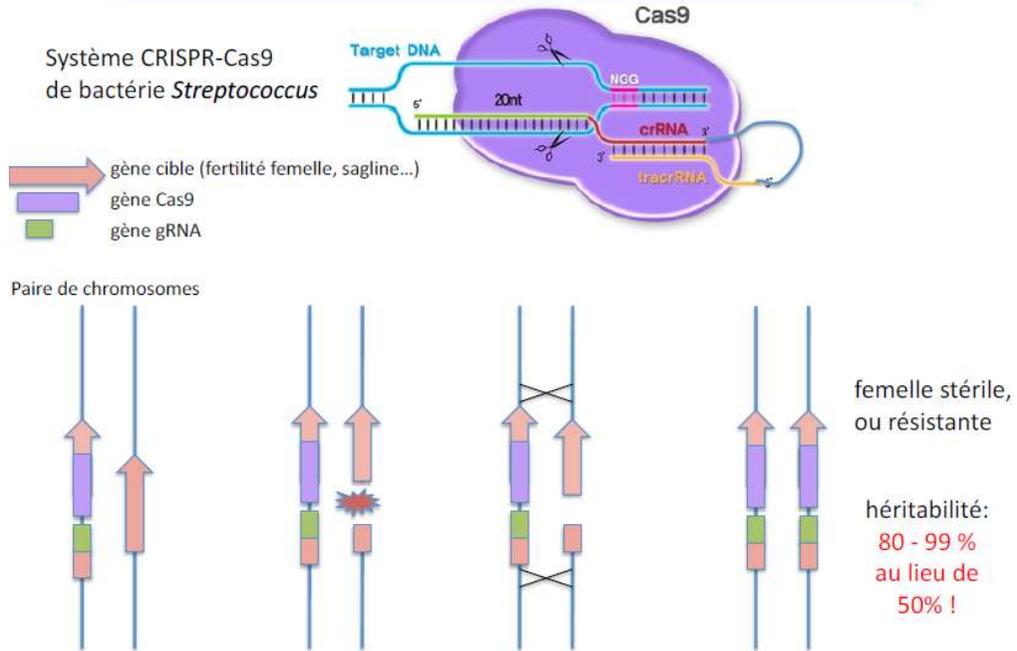
1. Transposon (gène mobile naturel)



2. knock-in de gènes

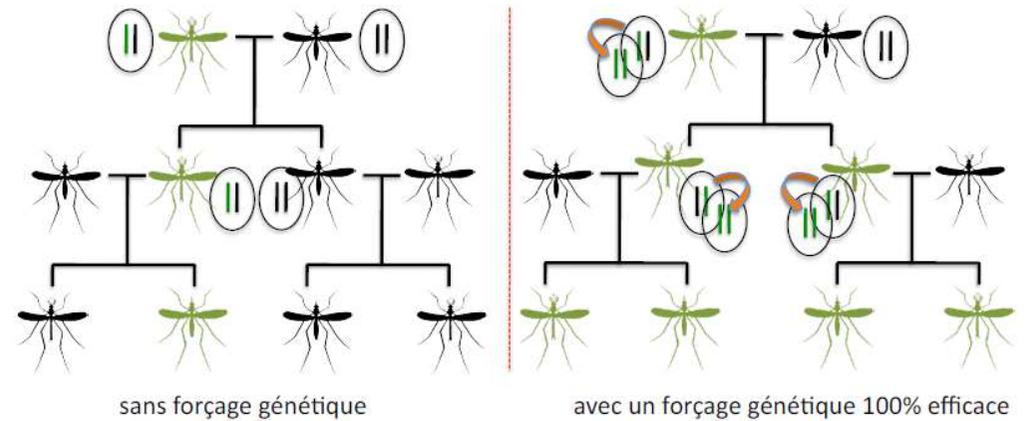
→ Introduction du changement désiré (FG, GFP, mutation ponctuelle...)

La transgénèse avec forçage génétique



Qu'est-ce que le forçage génétique ?

Propriété d'une séquence d'ADN d'être héritée > 50%



Transgène invasif avec ciseaux moléculaires "embarqués", potentiel d'intervention à grande échelle, avec intervention humaine limitée

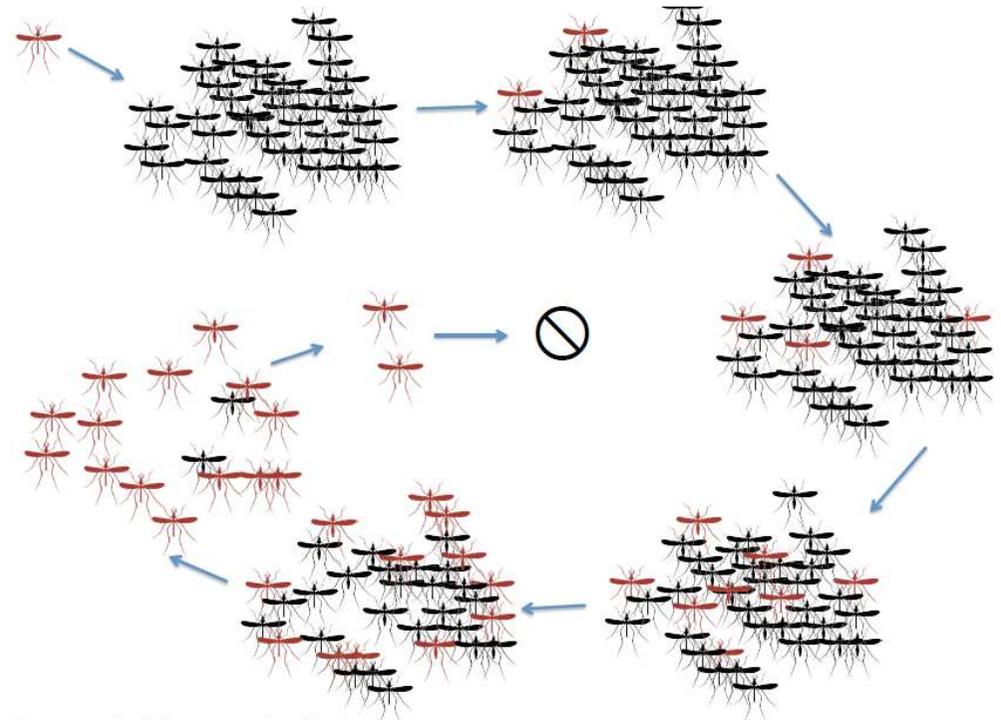


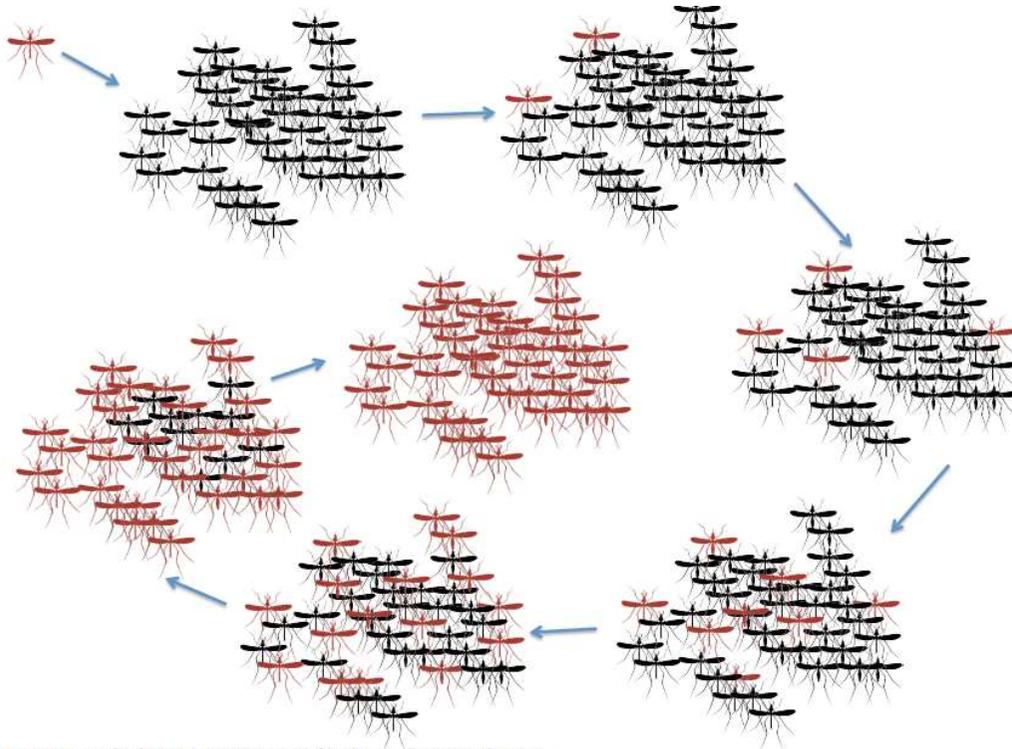
Trois types de forçage génétique:

- Le “système contraceptif” pour insectes:
inactive un gène de fertilité femelle

vise à éliminer l'espèce
(régionalement?
globalement?)
- Rendre le moustique résistant par ajout d'un facteur de résistance
répand un gène de résistance synthétique dans la population

vise à modifier l'espèce
- Rendre le moustique résistant par disruption d'un gène nécessaire au pathogène ou à la compétence vectorielle





Forçage génétique pour modification de population

Risques du forçage génétique

- Eradication d'espèce → dommages aux écosystèmes ?



- Transfert horizontal du FG vers d'autres espèces => ?
- Mutations hors cible => ? (ne surtout pas réduire l'immunité naturelle du moustique !)
- Pression de sélection du transgène sur le moustique et sur les pathogènes => ?



Problèmes soulevés par le forçage génétique

- Technologie "à double-usage" : classée « arme biologique » par la DARPA
- Ne respecte pas les frontières : invasion de zones adjacentes
- Modification d'espèces sauvages = transformation de l'environnement, peu de contrôle
- Cadeau (?) aux générations futures
- Pour d'autres espèces : où placer les limites ? Moustique = cheval de troie ?
- Relations Nord-Sud : l'Afrique, cobaye des pays du Nord ?

Un appel contre le forçage génétique

BIO-INGÉNÉRIE - Plus de 150 ONG réclament un moratoire sur les applications et les recherches visant à modifier le génome d'espèces afin de les éradiquer ou, au contraire, de les conserver

Le Monde, 7 décembre 2016

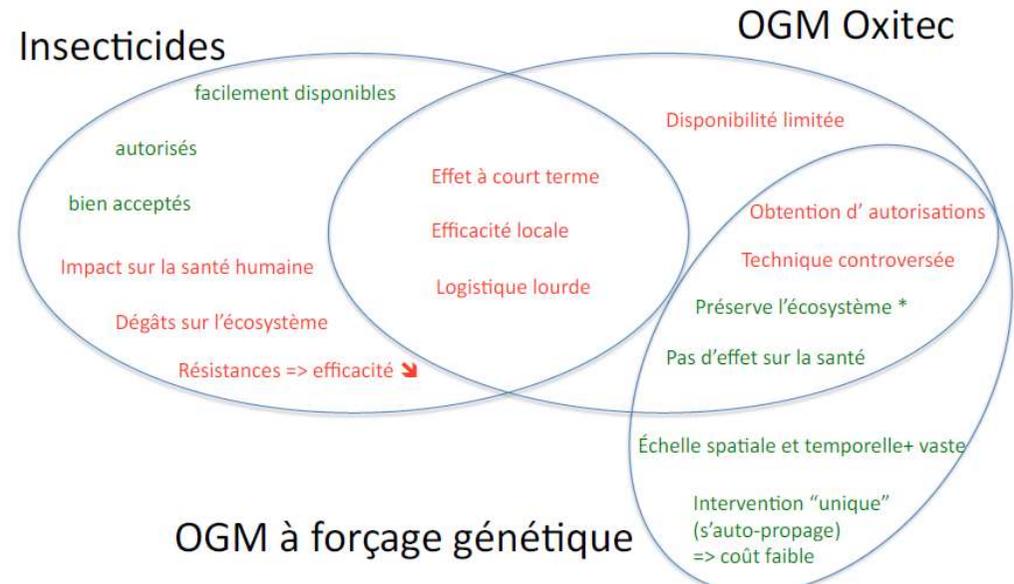
Les nouvelles techniques d'ingénierie du génome altèrent les espèces dans le domaine de la recherche biomédicale, mais aussi les craintes des environmentalistes. Plus de 150 organisations non gouvernementales (ONG) ont appelé, lundi 5 décembre à Cancun (Mexique) à l'occasion de la trentième conférence des parties à la Convention sur la diversité biologique, à un moratoire sur les techniques de « forçage génétique ». Ces derniers consistent à imprimer à l'échelle d'une espèce des traits nouveaux, grâce à l'introduction de constructions génétiques capables de se diffuser rapidement à toute une population. Les nouvelles méthodes d'édition du génome – comme Crispr-Cas9 – ouvrent en effet de nouvelles possibilités de manipulations génétiques à grande échelle. Héritées de la nature, quelques moustiques génétiquement modifiés pour être résistants au parasite du maly.



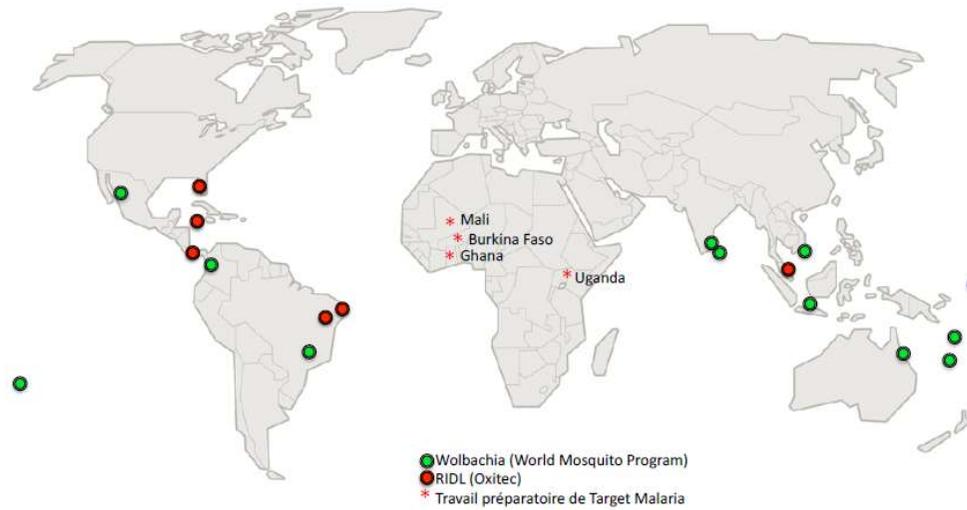
Organisation Mondiale de la Santé



Avantages et inconvénients



Carte des interventions moustique OGM et Wolbachia





ANNEXE 5 : PRESENTATION DE PATRICK GAUDRAY

Génétique et séquence d'ADN,

des outils de libération ou
d'aliénation ?



ausha

Laïcitude, la voix laïque et sociale

Scientia #2 - La séquence de l'ADN humain a 20 ans

Optimiser ou améliorer la santé, une affaire d'ADN ?

*La taille moléculaire de l'ADN interdit, sans doute à
tout jamais, de modifier le génome*



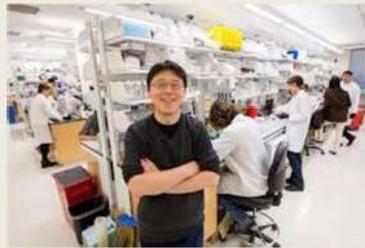
Jacques Monod, 1970

Ingénierie de l'ADN et Biologie

Il s'agit d'une technologie plutôt sophistiquée qui demande une bonne dose de savoir-faire pour la mener à bien.

Qui plus est, la biologie est très complexe. Nous avons déjà du mal juste pour traiter des maladies causées par une seule mutation.

Nous avons encore besoin d'apprendre beaucoup de biologie pour devenir capables de pratiquer une réelle ingénierie biologique.



Feng Zhang

Des outils essentiels pour la recherche fondamentale

Le vrai pouvoir de la technologie CRISPR, je crois [...], est qu'elle donne un bon moyen de cibler des gènes in situ. [...]

Le second point est que CRISPR est très bon pour perturber le fonctionnement des gènes [...]

La capacité de manipuler l'expression des gènes, de les marquer, de réaliser des modifications ponctuelles dans des gènes individuellement ainsi que dans des cellules particulières ouvre une trousse à outils de techniques expérimentales qui sont juste révolutionnaires.

Steven Wiley
Systems biologist





Des outils essentiels pour la recherche fondamentale

Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis

Norah M. E. Fogarty¹, Afshan McCarthy¹, Kirsten E. Snijders², Benjamin E. Powell³, Nada Kubikova⁴, Paul Blakeley¹, Rebecca Lea¹, Kay Elder⁵, Sissy E. Wamaitha¹, Daesik Kim⁶, Valdone Maciulyte³, Jens Kleinjung⁷, Jin-Soo Kim^{6,8}, Dagan Wells⁴, Ludovic Vallier^{2,9,10}, Alessandro Bertero^{10†}, James M. A. Turner³ & Kathy K. Niakan¹

00 MONTH 2017 | VOL 000 | NATURE | 1

© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved.

GENOPOLE
VIVRE L'INNOVATION

CONNAÎTRE | ACCUEILLIR | FORMER | PARTAGER | ANIMER



S'informer

Actualités

Avancées scientifiques

2017

22
MARS 2017

CRISPR-CAS9 : UN ESPOIR POUR LA THÉRAPIE (...)

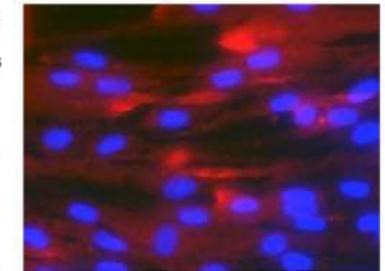
► 2017



Grâce à la nouvelle technologie des ciseaux moléculaires Crispr-Cas9, l'équipe de Fulvio Mavilio du laboratoire **Généthon**, en collaboration avec l'Institut de Myologie et l'université de Ferrara (Italie), sont parvenus à corriger la plus fréquente des anomalies génétiques responsables de la myopathie de Duchenne.

Le système Crispr-Cas9, doté d'un ARN guide spécifique de l'anomalie, a été introduit dans des cellules de malades via un vecteur lentiviral de thérapie génique. Les chercheurs ont ainsi réussi à supprimer la duplication anormale de l'exon 2 dans le gène DMD.

DMD est le gène touché dans cette maladie génétique. Il est responsable de la production de la dystrophine, protéine nécessaire au fonctionnement des fibres musculaires. Au sein des gènes, les exons sont des segments d'ADN dit « codant », essentiels pour la synthèse d'une protéine fonctionnelle. Leurs duplications entraînent des erreurs de lecture de la séquence du gène, qui conduisent à la fabrication d'une protéine anormale.



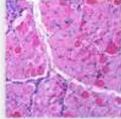
Généthon
Cellules de patients corrigées, produisant une dystrophine normale.

TheScientist
EXPLORING LIFE, INSPIRING INNOVATION

 **Positive Trial Results for Experimental DMD Gene Therapy**

 **Preliminary Results Point to Success of In Vivo Gene Editing**

 **CRISPR-Edited T Cells Used in Cancer Patients for the First Time in the US**

 **Trial of Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy Put on Hold**

CRISPR : Essai clinique sur un patient atteint de cécité

mars 12, 2020 | CRISPR, Fil d'actus, handicap



L'outil de génie génétique CRISPR-Cas9 est actuellement en essai clinique sur un patient adulte souffrant d'une forme de cécité, l'amaurose de Leber

Courrier international

Guérison. Trois personnes soignées grâce à l'outil d'édition du génome Crispr

SANTÉ | SCIENCE & TECHNO | COURRIER INTERNATIONAL - PARIS
Publié le 15/03/2020 - 19:30

β Thalassémie, Drépanocytose



TheScientist

EXPLORING LIFE, INSPIRING INNOVATION



Home / News & Opinion

Early Results Are Positive for Experimental CRISPR Therapies

Two clinical trial participants—one with β -thalassemia and one with sickle cell disease—appeared to benefit from the gene-editing treatments with minimal side effects, according to the companies.

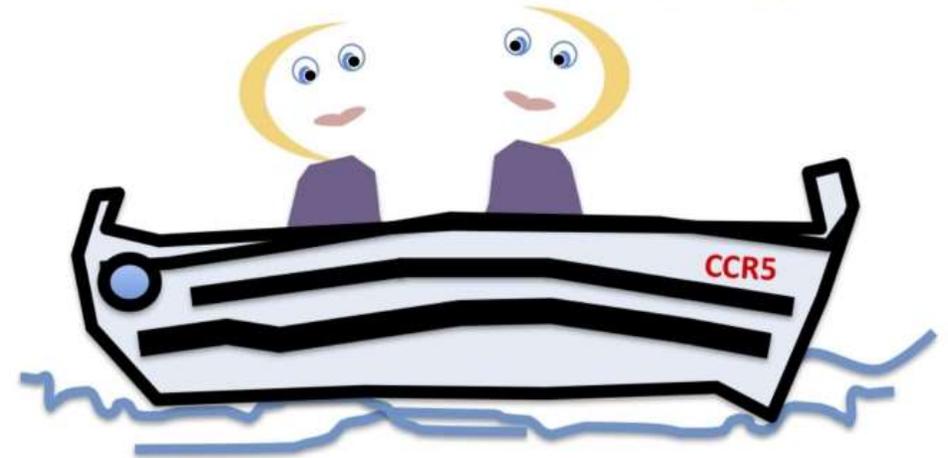
Nov 19, 2019
JEF AKST



Un cas particulier :

27 novembre 2018

Lulu et Nana sont dans un bateau,... Et ça tangué !!!





Tollé contre les travaux de He Jiankui dans l'édition génomique

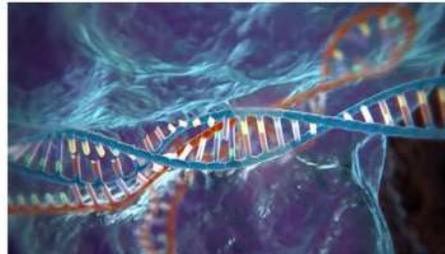
27 NOVEMBRE 2018 | PAR AGENCIE REUTERS

Environ 120 scientifiques, pour la plupart chinois, se sont insurgés après l'annonce par un de leurs collègues chinois qu'il était intervenu sur les gènes de deux jumelles pour en faire les premiers bébés génétiquement modifiés.



Un chercheur chinois revendique la naissance de bébés dont l'ADN a été modifié

SANTÉ | SCIENCE & TECHNO | CHINE | COURRIER INTERNATIONAL - PARIS
Publié le 27/11/2018 - 09:56



Cette première scientifique – si elle est vérifiée – soulève de nombreuses questions éthiques.

TheScientist

EXPLORING LIFE, INSPIRING INNOVATION

Home / News & Opinion

CRISPR Scientists Slam Methods Used on Gene-Edited Babies

C'est une horreur épouvantable. Le choix de faire cela, le consentement éclairé, la conception expérimentale réelle, la charge de la preuve, la justification du ciblage de ce gène particulier - tout est médiocre, tout est scandaleusement non professionnel et contraire à l'éthique. Il y a beaucoup, beaucoup de niveaux d'erreur ici.

Jennifer Phillips,
University of Oregon





Home / News & Opinion

China Sentences Gene-Editing Scientist to Three Years in Jail

The modification of three babies' genes by He Jiankui drew widespread criticism from scientists.

Dec 30, 2019
EMILY MAKOWSKI

“Les trois accusés n'avaient pas la certification appropriée pour pratiquer la médecine et, en recherchant la gloire et la richesse, ont délibérément violé les réglementations nationales en matière de recherche scientifique et de traitement médical.”

PERSPECTIVE



Encourage the innovators

Rather than emphasize risks that are not entirely new, talks about germline editing should focus more on the benefits, argues **George Church**.

Bannir l'ingénierie
de la **LIGNÉE GERMINALE HUMAINE**
Pourrait mettre un frein à la meilleure
RECHERCHE MÉDICALE
Et pousser la pratique vers la clandestinité

CRISPR Gouvernance

The scientific understanding and technical requirements for clinical practice remain too uncertain and the risks too great to permit clinical trials of germline editing at this time

Insights Genome Editing Bioethics Regulatory CRISPR

Human Genome Editing Committee Urges Halt in Germline Editing Trials

Summit Closing Statement Says "Risks Too Great to Permit Clinical Trials of Germline Editing at This Time."

By Kevin Davies - November 29, 2018

Septembre 2019

Mars 2021

European Commission

#EthicsGroup_EU

AVIS133

ENJEUX ETHIQUES DES MODIFICATIONS CIBLEES DU GENOME : ENTRE ESPOIR ET VIGILANCE

Ethics of Genome Editing

European Group on Ethics in Science and New Technologies

Comité Consultatif National d'Éthique
POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ



CRISPR Gouvernance

Avaliser l'idée que tout pourrait être réglé comme une question de gouvernance repose sur le postulat que la technique serait neutre par rapport à son objet, et efface la réflexion sur les valeurs dont le registre devrait, au contraire, être développé le plus largement possible.

... Parlons donc éthique !

L'éthique est questionnement

Parmi les questions que nous avons l'obligation de nous poser :

- ✓ Peut-on impunément modifier le vivant sans altérer le processus de l'évolution ?
- ✓ La chance et le hasard sont-ils vraiment devenus « contrôlables » ?
- ✓ Le temps de la nature et celui de la science sont-ils compressibles comme la technologie veut le faire accroire ?



It's a conversation that has to happen. In the end, we're trying to decide what kind of house we all want to live in.



Margaret Atwood



The moral imperative for bioethics

By Steven Pinker | AUGUST 01, 2015



La recherche biomédicale sera toujours plus proche de Sisyphe que d'un train fou – Et la dernière chose dont nous avons besoin est d'un lobby de soi-disant éthiciens qui aideraient à pousser le rocher vers le bas

Le but de la bioéthique est d'assurer le progrès aussi longtemps que possible. Si elle est incapable de le faire, elle devrait rester en dehors du chemin

L'usage humain des êtres humains

Nous sommes esclaves de nos progrès techniques [...]

*Il existe une qualité plus importante que le savoir faire (**know-how**) [...] C'est le sens que nous donnons à nos actions (**know-what**) par lequel nous ne décidons pas seulement comment réaliser nos objectifs, mais ce que ces objectifs doivent être.*

Norbert Wiener
*Cybernétique et
société, 1954-57*



PAUL RICŒUR



Morale, éthique et politique

*Je propose donc de réserver le terme d'**éthique** à l'ordre du bien et celui de la morale à l'ordre de l'obligation*

Éthique fondamentale = réflexion sur les normes et les valeurs

Éthique appliquée = déterminer de ce qu'il convient de faire ou de ne pas faire dans des circonstances et des conditions particulières.



L'éthique est-elle une affaire de spécialistes, d'éthiciens ?

Comment faire place à la participation du public sans se placer à la remorque d'une éthique empiriste tributaire d'une gestion par « sondage d'opinion morale » et marquée au sceau de la « tyrannie de la majorité », d'une « dictature des mal informés » ?

Raymond Massé. *Les fondements éthiques et anthropologiques d'une participation du public en santé publique.* (2005)





ANNEXE 6 : RESTITUTION DU SITE D'APPUI ALSACIEN

VEGETAUX

Les échanges du groupe sur les modifications du génome pour les végétaux ont abordé les points suivants

- Le financement des recherches
- La propriété du résultat des modifications du génome d'une plante
- La régulation, la limitation des recherches sur le génome
- Les risques liés à la non-maîtrise de cette technique
- La finalité de la modification génomique entreprise
- La définition du progrès scientifique
- La capacité à prévoir les effets indésirables, la mesure des effets sur l'environnement, les autres plantes, les animaux et l'homme à long terme
- L'information du public, la transparence
- Le consentement de la population
- L'utilisation du résultat d'une recherche réalisée dans d'autres pays, lorsque l'on refuse de réaliser ces recherches (exemple OGM importés, avec finalement moins de contrôle)
- La modification génomique vise-t-elle à aller contre nature ou à accélérer les processus de changement ?

Souhaits exprimés

- Une mise à disposition des résultats de ces recherches à tous les pays
- Que les recherches soient à la main de la puissance publique
- La finalité comme guide de la modification génomique :
 - o Manipulations génétiques pour réduire les pesticides
 - o Plantes moins consommatrices d'eau et permettre ainsi de nourrir les populations de ces pays, etc.
- Une définition, par la collectivité, des finalités acceptables.
- L'analyse des conséquences sur l'environnement et l'information sur les effets « connus » sur l'environnement d'une modification avant utilisation massive
- La mise à disposition du public d'une information transparente sur la méthode utilisée pour produire des végétaux consommables
- Une instance de régulation internationale « de sécurité »
- La conservation d'espèces de plantes « originales », voire le retour à des plantes originales

Les limites exprimées

- Les répercussions sur l'environnement, les espèces animales et l'homme à long terme
- Les brevets, la propriété réservée à un laboratoire, un pays
- Des coûts qui rendraient ces résultats inaccessibles aux pays pauvres
- Les dérives militaires



- Les effets à long terme n'étant pas tous mesurables, identifiables, il y a un pari sur l'avenir

ANIMAUX

Les échanges entre les participants au jury citoyen sur les modifications du génome en matière animale ont porté sur des thématiques diverses et variées :

- Les finalités : elles doivent nécessairement être axées sur des objectifs à visée curative, telle l'éradication de certaines maladies (exemple des moustiques dans la lutte contre le paludisme)
- Les impacts et risques sur l'environnement : modification de la chaîne alimentaire ; risques de dérives d'utilisation à des fins détournées (espèces animales utilisées comme des armes de guerre)
- Le statut des animaux et la reconnaissance croissante de droits visant à lutter contre la maltraitance animale (Déclaration universelle des droits de l'animal)
- Les possibilités offertes par la modification du génome en matière animale : recherches afin de lutter contre certaines maladies ; préservation des espèces en voie d'extinction ; garantie d'une existence plus longue ; apports dans le domaine de la santé (transplantation d'organes de l'animal à l'homme...)
- Les risques de surexploitation de l'animal : animaux dont le volume musculaire est augmenté à des fins d'exploitation commerciale
- Les effets de la modification génomique à moyen et long terme sur les espèces animales (effets à long terme ; bénéfice/risque...)

Ce que l'on souhaite

- Une maîtrise des impacts sur l'environnement et la biodiversité
- Des modifications génomiques garanties par une obligation de transparence et d'information
- Une régulation de l'importation des espèces animales génétiquement modifiées
- La fixation de limites à des finalités purement curatives

Ce que l'on refuse

- La liberté laissée aux acteurs privés (laboratoires privés, sociétés industrielles et commerciales...) de décider de l'édition génomique sur les animaux
- Des modifications qui seraient contraires au bien-être de l'animal
- Des modifications du génome conduisant à une surexploitation des espèces animales modifiées
- Des modifications du génome pour d'autres finalités que curatives et non enfermées dans des limites strictes (exemple : modification du génome animal à des fins esthétiques)



Ce que l'on propose

- La nécessité d'une régulation des manipulations génétiques via une instance internationale créée ad hoc
- La nécessité d'une validation préalable de tous les projets relatifs à l'édition du génome par cette instance de régulation
- La nécessité d'un contrôle préalable par une communauté composée de scientifiques indépendants dotée de moyens d'action

HUMAINS

Les échanges du groupe sur les modifications du génome dans le domaine humain ont abordé les questions suivantes :

Finalités

L'édition génomique pourrait permettre de traiter des maladies génétiques et éviter la transmission héréditaire. L'édition génomique pourrait apparaître comme un correctif des anomalies génétiques - Débat autour de la modification des gamètes : modifier la descendance - Débat autour des finalités de l'édition du génome humain : prévenir / guérir / augmenter des attributs physique, intellectuels...

L'expression de chacun des participants a mis en exergue une opposition assez nette

- Certains sont donc favorables à la modification génétique pour corriger une anomalie génétique, y compris par la modification génétique de l'embryon si c'est pour un « mieux vivre ». A condition que la technique soit parfaitement maîtrisée et fiable. Se pose la question de savoir qui va définir et pour quelles maladies cette technique peut-elle être envisageable ?
- D'autres sont opposés à toute manipulation génétique, ce n'est pas à l'homme de décider des naissances avec ou sans pathologies, porte ouverte à l'eugénisme et au transhumanisme. Avec une question à la clef : les pouvoirs publics pourraient-ils obliger de modifier le génome pour éradiquer une maladie ?
- D'autres préfèrent que les modifications se limitent à des soins à but curatif plutôt que préventif (jugé trop intrusif).

Lignes rouges exprimées (ne faisant pas consensus)

- La thérapie génique ou l'édition génomique ne doivent pas tendre à « l'augmentation » de l'être humain mais bien à sa réparation. Mais permettre la résistance à une maladie n'est-ce pas déjà augmenter l'homme ?
- Opposés à des applications esthétiques (choix des caractéristiques de l'humain) ou militaires



- Règlementation des financements de la recherche dans le domaine de l'édition génomique humain / plus généralement un contrôle et des gardes fous par la puissance publique concernant la recherche privée
- Interrogation profonde sur les inégalités que cela provoque dans le monde (pays riches/pauvres)
- Emettre une interdiction absolue sur la modification génomique de l'homme : la médecine = soigner les vivants, risque de dérive, standardisation de l'humain. La balance bénéfice risque est trop défavorable



ANNEXE 7 : RESTITUTION DU SITE D'APPUI CHAMPARDENNAIS

VEGETAUX

Rapporteurs : Samuel Bourumeau et Yves Lepage

Volontés

- Les citoyens espèrent que l'édition génomique du végétal sera la garantie d'une meilleure alimentation pour l'humanité
- Simultanément, les citoyens en attendent un plus grand respect de l'environnement par l'agriculture (en diminuant la consommation d'herbicide ou de pesticide par exemple)
- Certains citoyens attendent aussi que cette préservation de l'environnement ne se fasse pas au détriment des qualités organoleptiques des produits (ex. Voltice).
- « Laissons-nous le temps » de maîtriser et de contrôler cette technique avant de permettre la commercialisation et la consommation de produits issus de l'édition génétique
- Les citoyens estiment que tous (et pas seulement les membres des comités d'éthique) doivent être informés sur ce qu'est l'édition génétique, son utilité, ses limites, ses défauts

Questionnements

- Etant donné l'importance des cultures OGM déjà en circulation, n'est-il pas un peu tard/n'y a-t-il pas urgence à lancer la réflexion dans le grand public à leur sujet ?
- La recherche agronomique est-elle soumise aux mêmes règles que la recherche animale et humaine ? Existe-t-il des garde-fous ?
- Les experts scientifiques de l'édition génomique sont certes les mieux placés pour parler de l'intérêt, des limites et des dangers potentiels de leurs recherches ; mais sachant qu'ils gagnent leur vie avec ces mêmes recherches, jusqu'où peut aller leur objectivité et leur impartialité ?
- Quels moyens pour les citoyens de vérifier, de manière globale et objective, si les plantes génétiquement éditées ont/auront permis, oui ou non, de mieux nourrir la planète et de mieux préserver l'environnement ?

Refus

Les citoyens, bien conscients des énormes enjeux financiers de la recherche sur le génome végétal, mettent en garde sur :

- Le risque que la spéculation financière prime sur toute autre considération, notamment l'amélioration du bien-être des populations.



- L'accentuation des fractures sociales et culturelles à l'échelle mondiale par la mise sur le marché de produits efficaces, mais inaccessibles à une partie des populations en raison de leur coût ou de désaccord culturel de certains peuples avec le principe même de la manipulation génomique
- Des espèces issues de l'édition génétique ne devraient pas prendre la place des espèces de flore locale. Par ailleurs, il devrait toujours être possible de reverser les effets de l'édition génétique
- Les scientifiques et les techniciens ne doivent pas décider sans les citoyens, car c'est bien l'immense majorité de citoyens non experts qui sera la première concernée par l'implantation dans l'environnement de produits issus d'édition du génome des plantes

Propositions

Les citoyens ont fait les propositions suivantes :

- Que les scientifiques travaillent au développement d'un système permettant de « modifier » une espèce ayant subi une édition génétique dont on aurait « perdu le contrôle ».
- De créer une « banque génétique » permettant de conserver le patrimoine génétique des espèces non modifiées
- De rendre obligatoire le séquençage complet du génome des espèces végétales ayant subi une édition génétique avant commercialisation des produits
- De créer une « autorisation de mise sur le marché », sur le modèle des médicaments, pour les produits issus de l'édition génomique
- D'afficher clairement les produits issus de l'ingénierie génomique, alimentaire ou autre, afin que le consommateur soit pleinement informé et achète en toute connaissance.
- De proposer un cadre juridique global (ONU) pouvant être adapté localement (pays) afin de répondre au mieux aux besoins spécifiques des différentes populations.
- De créer des « zones protégées » où la culture des organismes ayant subi une édition génétique sera interdite
- De créer un comité scientifique international indépendant dont le but sera de donner son avis sur la pertinence des publications concernant l'édition génétique. Le but est de donner un cadre à la recherche sur l'édition génétique des végétaux

Les citoyens soulignent l'importance de l'éducation populaire en matière d'édition génomique. Cette dernière doit être faite à l'école pour les plus jeunes et par le biais des médias. Elle est indispensable à une bonne « gouvernance démocratique ».

ANIMAUX

Volontés

- Les citoyens se déclarent intéressés par les perspectives thérapeutiques offertes par l'édition du génome animal
- Les citoyens espèrent que l'édition du génome animal sera l'occasion d'accroître le bien-être des animaux exploités par l'homme



- Il est impératif que l'on évalue les impacts que pourrait avoir sur la biodiversité la modification génétique d'une espèce avant d'incorporer cette espèce dans un environnement
- Il est important de « hiérarchiser les priorités » en matière d'édition génomique sur les espèces animales. Prioriser la recherche sur les sujets qui bénéficieront au plus grand nombre sans prendre exclusivement les intérêts économiques en compte
- La table ronde estime que les citoyens (et pas seulement les membres des comités d'éthique) doivent être informés sur ce qu'est l'édition génétique, son utilité, ses limites, ses défauts
- Certains citoyens, bien qu'il n'y ait pas consensus sur ce point, comptent sur l'édition du génome animal pour mieux nourrir l'humanité en fournissant davantage de protéines animales.

Questionnements

- Les enjeux éthiques de l'édition d'un génome animal sont-ils les mêmes à tous points de vue selon que l'on parle d'un ver de terre, d'un moustique, d'un cochon ou d'un chimpanzé ? Il est important de cibler les espèces qui pourront faire l'objet de modification génétique dans l'intérêt du bien commun. Mais qui doit décider de cette hiérarchisation ? Des experts ? Des chercheurs ? Des citoyens ?
- Un animal génétiquement édité pour fournir des xénogreffes à l'homme (reins porcins OGM) mérite-t-il d'autant plus de considération qu'il a été génétiquement rapproché de l'homme ? Concernant l'utilisation d'animaux à des fins médicales, qu'en est-il des risques de zoonose ?
- Comment pouvons-nous assurer de ne pas nous faire déborder par une espèce que nous aurons modifiée ? Quelle sont les garde-fous mis en place pour prévenir ou limiter de telles choses ?
- Ou doit-on mettre le curseur concernant les animaux modifiés à des fins de recherche, ces derniers étant vitaux dans nombre de secteurs de recherche ?
- Que penser des possibles détournements commerciaux de l'édition du génome vers des usages récréatifs ?
- Certains citoyens, bien qu'il n'y ait pas consensus sur ce point, se demandent plus globalement s'il est bien nécessaire de faire appel aux nouvelles techniques de l'édition génomique pour rendre l'animal encore plus productif et agréable à l'homme qu'il ne l'est déjà, compte tenu de l'exploitation déjà très intensive et des profondes modifications apportées aux organismes animaux par des siècles de techniques autres que l'édition du génome
- Existe-t-il une déclaration l'Helsinki relative à la recherche animale ?



Refus

- Les membres de la table ronde estiment que cette technologie ne doit pas être utilisée pour éradiquer des espèces jugées « nocives » (moustiques, criquet) mais plutôt chercher à « modifier » ces dernières pour leur permettre une bonne cohabitation avec l'espèce humaine
- Les citoyens rejettent comme vains et futiles les usages purement récréatifs de l'édition génomique tels que la commercialisation d'animaux rendus fluorescents (ex. Glofish).
- Cette technologie ne doit pas avoir de conséquences sur les niches écologiques
- Les citoyens mettent en garde contre les tentatives de désextinction d'espèces disparues par édition génomique : il ne s'agit pas de profiter d'innovations scientifiques pour défausser l'humanité de ses responsabilités à l'égard de la biodiversité !
- Certains citoyens considèrent aussi comme moins acceptable de modifier les comportements innés caractéristiques d'une espèce (aboiement du chien)
- Les scientifiques et les techniciens ne devraient pas décider sans les citoyens, même si ces derniers ne sont pas « experts » dans le domaine, car ce seront eux les premiers concernés

Propositions

Les citoyens ont fait les propositions suivantes :

- Tirer les conséquences du nouveau statut d'être doué de sensibilité reconnu à l'animal depuis 2015 par le Code civil en faisant de l'amélioration du bien-être animal la première priorité des recherches sur l'édition de leur génome
- Réglementer au cas par cas, espèce par espèce, l'édition du génome, avec une attention toute particulière à celles dont les individus peuvent être considérés comme des personnes non-humaines par leur perception et leur cognition particulièrement développées (grands singes, chevaux, porcs)
- Ne pas négliger les solutions autres que l'édition génomique pour atteindre un même résultat. Pour nombre de situation, les problèmes peuvent aussi être réglés autrement que par l'édition génomique
- Développer le concept de « sauvegarde » génomique en conservant des échantillons des espèces non modifiées afin de se donner une possibilité de « revenir en arrière » si les choses ne tournent pas comme les chercheurs et techniciens l'espéraient
- Comme pour les OGM végétaux, assurer une signalisation et une traçabilité parfaite des produits animaux OGM pour le consommateur
- Proposer un cadre juridique global (ONU) pouvant être adapté localement (pays) afin de répondre au mieux aux standards sociaux, religieux, philosophique, moraux et culturels des différentes populations. Les populations locales doivent pouvoir décider de ce qui est fait sur leur territoire
- Comme pour le végétal, diffuser beaucoup plus largement auprès de tous les citoyens une information de qualité sur l'édition génétique et ses enjeux, en restant vigilant vis-à-vis des médias notamment
- L'idée d'un comité scientifique international indépendant pour donner un cadre impartial à la recherche sur l'édition génétique est également reprise de l'atelier précédent.



HUMAINS

Volontés

- Les citoyens souhaitent que l'édition du génome augmente le bien-être aussi bien individuel que collectif des humains
- Les citoyens se déclarent intéressés par les perspectives thérapeutiques offertes par l'édition du génome humain
- Cette technologie doit être appliquée à l'humain sous réserve que la technique soit parfaitement contrôlée : « Il faut s'assurer que le recollage se fait bien »
- Il est nécessaire que cette technologie soit démocratisée au plus grand nombre et ne concerne pas juste une petite minorité d'individus
- Les citoyens espèrent également que des maladies génétiques puissent être éliminées préventivement par édition génomique

Questionnements

- La définition de la Santé selon l'Organisation Mondiale de la Santé est : « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Cette définition peut poser un problème à l'heure de l'édition génétique. Elle comporte une dimension subjective qui pourrait permettre à certains individus de demander – afin d'atteindre un « complet bien-être » - des modifications génétiques se rapprochant plus de la cosmétique que du thérapeutique
- Si l'on commercialise des augmentations génétiques pour être plus fort/plus conforme aux canons esthétiques/plus intelligent, qu'adviendra-t-il de ceux qui ne peuvent ou ne veulent pas s'en équiper ?
- Si l'on met propose sur le marché l'élimination de telle ou telle déficience d'origine génétique, quelle place dans la société pour ceux qui ne pourront ou ne voudront pas se l'offrir ?
- Dans la mesure où le DPI est une pratique déjà légale, est-il bien nécessaire de modifier le génome humain pour éviter de donner naissance à des individus destinés ou prédisposés à telle ou telle maladie ?
- Si l'édition du génome a lieu au stade embryonnaire, quel consentement possible pour le futur individu qui sera né avec un génome déjà édité ?
- Peut-on admettre, comme certains penseurs nord-américains, que l'édition du génome puisse servir un jour de solution à des problèmes sociaux comme les discriminations basées sur la couleur de peau ?

Refus

- Les citoyens rejettent absolument le principe de l'eugénisme : les recherches sur l'édition du génome humain ne doivent en aucun cas être un plan délibéré d'amélioration de la société des hommes par l'élimination des individus considérés comme moins fonctionnels ou moins légitimes à exister



- Les membres de la table ronde estiment que cette technologie ne doit pas servir à des fins de confort dont le but est autre que thérapeutique. Toute « augmentation » visant à modifier le corps dans un but autre que thérapeutique doit être proscrit
- À ce titre, les citoyens proposent comme barrière concrète l'interdiction absolue de toute modification génétique de l'apparence physique/ethnicité
- La création « d'enfant-médicament » ayant subi une édition génétique afin de guérir un membre de leur famille doit être interdite. Les citoyens estiment que cela pourrait avoir un fort retentissement psychologique sur l'enfant
- Les citoyens se méfient également de l'augmentation génétique pure et simple de l'homme, qui accroîtrait les aptitudes d'individus parfaitement sains et non prédisposés à une quelconque maladie génétique connue
- Les brevets concernant l'édition génétique sur l'espèce humaine doivent être le plus limités possible
- La démocratisation des techniques d'édition génomique sur l'espèce humaine ne doit pas se faire au détriment de la tolérance dans nos sociétés envers les personnes en situation de handicap

Propositions

Les citoyens ont fait les propositions suivantes :

- Réglementer au cas par cas, opération par opération, l'édition du génome humain, tout particulièrement si elles portent sur les gonosomes et sont donc transmissibles à la descendance
- Lister et limiter les caractères sur lesquels on peut effectuer une modification génétique
- Hiérarchiser les priorités concernant les objectifs que doit atteindre l'édition génomique. L'attention doit être portée prioritairement sur les maladies génétiques graves et les cancers. Les pathologies pouvant être soignées par la technique de l'édition génétique mais possédant déjà un traitement efficace ne sont pas prioritaires. Cet ordre de priorité devra être détaillé par une commission de médecins
- Attendre que les méthodes d'édition génomique, comme le ciseau génétique Crispr-Cas 9, soient absolument sûres avant d'autoriser quoi que ce soit sur l'être humain
- Un cadre juridique global doit être adopté pour éviter tout abus, qui doit aussi pouvoir s'adapter à l'avis démocratiquement exprimé des populations locales
- Comme pour le végétal et l'animal, diffuser beaucoup plus largement auprès de tous les citoyens une information de qualité sur l'édition génétique et ses enjeux



ANNEXE 8 : RESTITUTION DU SITE D'APPUI LORRAIN

VEGETAUX

Souhaits

- Plus d'affichage de l'information ? (sur les légumes)
- Plus de cadre / contrainte
- L'existence de contrôle et de surveillance
- Que cela ne se retourne pas contre l'espèce végétale ou l'espèce humaine. Des avis divergent sur cette question dans un groupe de 6 pers. Si cela est maîtrisé « ok pour modification de végétale si cela a pour conséquence d'améliorer l'espèce » : 1 contre, 1 pondéré, 4 sont d'accord si le risque est maîtrisé

Refus

- Qu'un produit sorte avant que le processus de recherche complet soit effectué (comme pour le médicament)
- Mélanger l'aspect alimentaire/nutritionnel et l'aspect soin (parcours différents)
- La diminution de la diversité
- De sortir de l'expérience circonscrite (du protocole) si le risque n'est pas maîtrisé.

Propositions

- Une sorte de processus de validation des impacts d'un OGM
- Multiplier les expériences poussées et pérennes pour avoir du recul

Questionnements

- Impact sur l'écosystème ?
- Pas de modification du génome (assez clair sur ce point)
- Mais peut être nocif pour la santé (résistance)
- Et l'écosystème de manière générale (la nature) à l'interférence avec l'écosystème à a-t-on le droit en tant qu'humain
- Doit-on penser que seul le bénéfice de l'humain compte
- Outil mercantile ? Pourquoi à la fin de la chaîne, on n'utilise pas la modification génomique pour l'humanité mais seulement à des fins financières ou de profit
- Quel temps (notion de durée) est suffisant pour avoir du recul en matière d'expérimentation ?
- Les abeilles polonisent-elles les gènes modifiés ? Quels seraient leurs impacts sur les différentes espèces du vivant (animales, autres végétaux, espèce humaine) ?
- Est-ce qu'autoriser les OGM dans les espèces végétales ne pourraient pas créer une cascade de modifications dans l'environnement ?
- Quel est le seuil de tolérance entre ce que l'on peut faire et ce que l'on fait en réalité ?



- Est-ce que l'on considère que l'Humain est supérieur à tout et qu'il faut préserver l'Espèce Humaine ?
- Qui est habilité à prendre des décisions en matière d'expérimentation sur l'espèce végétale : Consultations citoyennes éclairées, pouvoirs publics ... ?
- Faut-il créer un droit d'ingérence ou une instance de contrôle et de sanction ?
- Si oui composé par qui et sous quelle forme ?
- Si la nature se modifie elle-même, c'est la loi suprême de la nature, en vertu de quoi l'Homme se permet-il de modifier le cours des choses ?
- Questions relatives à la préservation du vivant originel : est-ce qu'on est prêt à générer les conséquences sur l'ensemble de l'environnement et des espèces ?
- Quel est le rapport bénéfices/ risques (ex pesticides versus OGM)

Autres

- Soucis de l'accessibilité des citoyens aux produits modifiés par l'industrie agroalimentaire
- Responsabilité financière des Etats.

ANIMAUX

Souhaits

- Modification pour des exceptions qui soient ensuite communiqués
- Être informés des résultats déjà obtenus sur les expériences déjà réalisées

Refus

- Généralisation de la modification des animaux car pas d'utilité. En tout cas pas sans limite : utilité ? maladies ? bénéfices/ risques ?
- Utiliser un animal au bénéfice d'une survie chez l'homme (ex : greffe d'un organe d'un animal sur l'homme). Avis divergents dans le groupe
- Les modifications inter animaux (pour créer des chimères)

Propositions

- Lorsqu'une modification est proposée : questionnement autour des raisons (économiques, sociétales. Par ex. souhait de plus de confort ?)
- Mettre en place une vigilance accrue lorsqu'un animal est utilisé lors de modification (bienveillance/ bienveillance)

Questionnements

- Est-il préférable d'utiliser un animal ou un organe de cet animal pour soigner un humain ou d'utiliser et/ou de faire naître d'autres humains pour soigner un humain ?



HUMAINS

Souhais

- Pourquoi pas si c'est une maladie grave que l'on peut éradiquer mais à condition de vraiment connaître tous les risques avant
- Laisser le libre arbitre à chacun mais poser un cadre français au moins, européen éventuellement, international si possible mais invraisemblable
- Que cela rentre dans la déclaration des droits de l'homme et créer l'équivalent d'une cour pénale internationale
- Toujours laisser le choix de faire naître/de ne pas faire naître. La modification génétique est un 3e choix.
- Il faut fournir une information exhaustive sur les thérapies génétiques

Refus

- Risque d'arriver à des pratique eugénistes si on utilise la technique crispr-cas9 pour des maladies ou handicap. D'autant que beaucoup de pathologies pourraient être évitées autrement (protection de l'environnement, meilleures conditions de vie)
- Mais le groupe est divisé pour les maladies non mortelles, comme par exemple la cécité, à l'inverse des maladies mortelles, comme la maladie de Charcot. Autre critère à prendre en compte : la douleur, dont douleur psychique (ex : schizophrénie... sauf qu'il y a d'autres facteurs et traitements possibles)
- Des décisions unilatérales et isolées
- La création d'une norme unique
- Les modifications génétiques ne doivent servir qu'à l'amélioration de la qualité de la vie, en se focalisant sur les maladies graves (pas sur les autres maladies)

Propositions

- Encadrement très fort et accessible pas seulement aux plus riches (aujourd'hui la santé c'est peut-être la seule chose qui nous ramène tous à un pied d'égalité)
- Applications de sanctions en cas de transgression du cadre légal
 - o Financières
 - o Contre les Etats
- En matière d'autorisations d'exercice
 - o Essayer sur des animaux les modifications génétiques pour éviter les pathologies infectieuses, puis les leur inoculer pour vérifier au moins que c'est bon avant d'arriver à l'expérimentation humaine



Questionnements

- En lien avec les bébés médicaments ?
- Est-ce que la modification du génome à l'état embryonnaire fait courir un risque aux générations futures
- Une modification génétique opérée sur l'homme est-elle éthique en soi ?
- Quelle est la limite ? Ok pour du curatif uniquement ou également du préventif ?
- Faut-il légiférer et poser une norme ? Est-ce que les situations individuelles peuvent être prises en compte dans le cadre légal ?
- Faut-il lever la propriété intellectuelle (par ex. les brevets) pour l'accès aux droits ?
- Est-on sûr de la qualité de vie offerte à un embryon que l'on aurait modifié génétiquement ? N'est-ce pas possible que l'on crée un adulte plus faible ?

Autres

- C'est difficile de savoir car on n'a aucun recul contrairement aux végétaux et animaux
- Crainte sur l'accès aux soins si c'est payant. Avec risque que les personnes protégées (via une modification génétique) refusent de cotiser à la sécu pour payer les maladies des autres
- Problème du consentement à l'état d'embryon pour de futurs adultes