

## Questions posées par les membres de l'OPECST à la réunion du 6 février 2019

### I- Questions de Cédric Villani :

*1. L'arrêt de la Cour de Justice de l'Union européenne de juillet 2018 a montré qu'il existait une méconnaissance de la définition du terme « OGM ». Faut-il la préciser afin de distinguer les plantes transgéniques avec apport d'un élément exogène et les plantes dont le génome a été simplement modifié en utilisant les nouvelles méthodes d'ingénierie ?*

#### Réponse de Georges Pelletier (Académie des sciences)

La Cour de Justice de L'UE a repris, à la lettre, les définitions de la directive 2001/18, elle-même tirée de la directive 1990/220. Dans ces directives l'OGM est défini comme « un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle ». Ces directives incluent dans la catégorie « OGM » les organismes portant des mutations induites par voie chimique ou par irradiation et en même temps les exemptent des obligations (dossiers de demande d'autorisation de culture et d'usage, étiquetage, traçabilité...) dont relèvent les organismes transgéniques, c'est à dire chez lesquels un ADN étranger à l'espèce a été inséré dans le génome. Cette exemption s'appuie implicitement sur un « long usage sans danger ». Il est à noter que le protocole de Carthagène (signé en 2000, entré en vigueur en 2003) n'inclut pas les mutants dans les « OVM », organismes vivants modifiés.

La mutagenèse d'inactivation ciblée de gènes ou de remplacement de bases de l'ADN constitue, chez les plantes, les applications de l'édition du génome. La transgenèse est une intervention dont on a, par définition, la trace dans le génome. De son côté la mutagenèse, qui est le résultat de processus biologiques complexes de réparation de l'ADN par la cellule elle-même, déclenchés par des atteintes à l'intégrité de l'ADN, endogènes ou exogènes (irradiations, nucléases) provoquées ou non par l'homme, ne laisse pas de signature de ses causes premières. Il n'y a pas de différence de nature entre un mutant obtenu par ingénierie du génome et un mutant spontané. De ce fait la distinction entre méthode récente et méthode ancienne de mutagenèse qui détermine la position de la Cour n'a pas de base scientifique.

De manière générale une réglementation considérant la modification elle-même et ses conséquences fonctionnelles sera plus pérenne que la réglementation actuelle qui met l'accent sur la méthode qui induit cette modification et se trouve ainsi rapidement en décalage avec la connaissance biologique.

(Voir aussi : “Statement by the Group of Chief Scientific Advisors: A Scientific Perspective on the Regulatory Status of Products Derived from Gene Editing and the Implications for the GMO Directive <http://ec.europa.eu/research/sam/index.cfm> “)

2. Afin de répondre aux craintes de la société, ne faudrait-il pas mieux expliquer dans quels cas existe une héritabilité de la transformation effectuée en prenant comme exemples :

2.1- le « forçage » génétique appliqué aux insectes :

### **Réponse de E. Marois (Université de Strasbourg)**

La majorité des applications de CRISPR/Cas9 concernent des modifications hérissables (une exception : la thérapie génique somatique) et effectivement il est essentiel d'annoncer sans ambiguïté l'hérissabilité ou la non-hérissabilité des modifications. Il faut aussi souligner une grande différence entre les deux exemples ci-dessus. La modification est hérissable dans les deux cas, mais le forçage génétique est « encore plus hérissable » qu'une mutation introduite dans un animal d'élevage, puisque sa nature invasive le pousse spontanément à devenir homozygote dans toute l'espèce-cible sauvage. On glisse ici de la notion de génie génétique à celle d'ingénierie environnementale.

De la même façon, il devient important de distinguer OGM transgénique / OGM non transgénique. Il faut cependant garder le terme OGM, d'une part parce que l'organisme a bien été artificiellement génétiquement modifié, d'autre part pour assurer la traçabilité génétique. Si l'OGM est « déclassifié », on aura vite oublié la manière dont il a été obtenu. D'éventuelles mutations hors-cibles aux effets délétères ne seront jamais recherchées. C'est une erreur de la réglementation US qu'elle ait considéré le champignon édité afin de ne pas brunir comme non-OGM : on peut imaginer que des mutations hors-cibles causées par Cas9 auraient pu altérer une voie métabolique aboutissant à l'accumulation d'une toxine comme celles trouvées chez d'autres champignons de la même famille. D'où l'importance de ne pas oublier le caractère OGM non transgénique qui à mon avis devrait également s'appliquer aux variétés obtenues par mutagenèse chimique ou irradiation, qui provoquent certainement encore plus de mutations hors-cibles.

2.2- l'introduction de mutations dans le génome constitutionnel hérissable des animaux d'élevage afin d'améliorer leur phénotype ?

### **Réponse de JP Renard (Académie d'Agriculture)**

Le recours envisagé aux techniques Crispr Cas9 chez les animaux d'élevage aurait bien pour but d'introduire des mutations ponctuelles hérissables qui participeraient au façonnage du phénotype.

Cette rupture technologique surgit alors que le progrès de la sélection génétique des animaux d'élevage connaît de nouvelles évolutions portées par la révolution digitale (big data, Intelligence artificielle) dans un contexte où l'élevage dans son ensemble est quasiment sommé de redéfinir ses pratiques par la société.

Pourtant et contrairement à la situation qui prévaut chez les plantes, pratiquement aucun animal d'élevage OGM n'est aujourd'hui utilisé pour l'alimentation de l'homme.

Dans ce contexte, le recours aux techniques Crispr n'est-il pas le pas de trop qui viendrait ébranler tout l'édifice ?

La sélection génétique des reproducteurs, aussi ancienne que l'élevage, vise à choisir les meilleurs animaux, mâles et femelles, dont on attend des descendants qu'ils expriment des caractères de production, de reproduction, de santé et d'élevage (le phénotype), recherchés par les éleveurs. La sélection génétique s'est construite par analyse statistique des relations entre le patrimoine héréditaire (le génotype) de chaque reproducteur et les caractères phénotypique transmis à leur descendants au sein d'une population.

Les avancées biotechnologiques quasi continues depuis un demi-siècle, tant en matière de reproduction (insémination artificielle, congélation des gamètes, transfert d'embryons ...) que de traitement informatique de bases de données toujours plus larges, permettent maintenant d'acquérir des données de phénotypage, génotypage et séquençage des génomes à haut débit et à très grande échelle utilisées pour approfondir les connaissances sur l'organisation des génomes animaux et valoriser la diversités de lignées animales

L'intégration des données (big data) est mise au service de plateformes de phénotypages pour décrire finement les relations entre caractères d'espèces et favoriser une analyse intégrée de la variabilité génétique. Les filières de la sélection animales, développées par espèces, sont en cours (ruminants) ou déjà organisées (porc, poulet) autour du traitement de ces informations. La filière bovine dont la sélection est organisée en réseau de sociétés coopératives à la fois en coopération et compétition (sélection horizontale) développe en France et en Europe de nouveaux partenariats avec la recherche publique pour un partage maîtrisé (blockchain) des informations de génotypage et phénotypage accumulées à haut débit (base de 200 millions de bovins identifiés en 2018 par le Centre de traitement de l'information génétique (CTIG) du département de Génétique de l'INRA à Jouy en Josas.

En conclusion sur la question posée, l'induction de mutations par édition du génome est aujourd'hui pour les animaux d'élevage d'abord un formidable outil de recherche pour explorer les relations génotype-phénotype dans une population domestiquée.

Cette exploration doit être conduite sur plusieurs générations ce qui impliquera un suivi des descendants édités directement dans les élevages et la définition d'un cadre réglementaire.

L'évolution actuelle des filières de sélection rend déjà compatible, au moins pour certaines espèces (bovine notamment), la mise en place maîtrisée d'une telle exploration, avec la transparence nécessaire pour une appropriation de ce qui devrait constituer une nouvelle étape de la domestication animale.

La création de mutations pour de nouveaux caractères phénotypiques fait l'objet de travaux de recherche en laboratoire que je ne développe pas ici.

### *3. Comment répondre aux questions éthiques et écologiques ?*

#### **Réponse de Hervé Chneiweiss (Comité éthique de l'INSERM)**

Comme nous l'avons écrit dans notre note de décembre 2015, il convient d'engager le débat avec la société, tant en France que dans les pays du Sud (pour le « gene drive », voir l'article de Science dont l'Inserm est co-signataire : Principles for gene drive research. Emerson et al. Science. 2017 Dec 1;358(6367):1135-1136. doi: 10.1126/science.aap9026.). Il ne s'agit pas

d'attendre que le public se pose des questions, mais d'aller vers le public pour débattre des utilisations de la technologie.

#### *4. Quelles limites d'utilisation voyez-vous à ces techniques ?*

##### **Réponse de Pierre Jouannet (Académie de médecine)**

Les limites à considérer sont avant tout celles existant pour toute autre technologie intervenant sur le vivant tout en considérant la finalité de l'utilisation et les aspects spécifiques de l'ingénierie génétique.

Les limites devraient tenir compte :

- De la nature des effets induits : sont-ils réversibles ou irréversibles ?
- De l'efficacité des effets induits. Par exemple, on pourrait accepter une efficacité partielle quand il s'agit de fabriquer des animaux dans un but expérimental ou de corriger le génome de cellules sanguines dans un but thérapeutique. En revanche l'efficacité devrait être de 100% si le but de l'intervention était de faire naître un enfant dont un gène aurait été modifié au stade germinale ou embryonnaire.
- De l'innocuité de l'intervention : absence d'effets indésirables et dangereux pour les individus qui peuvent être dus à des actions hors cible ou aux vecteurs qui sont utilisés pour atteindre la cible.
- Du bénéfice et des inconvénients de l'ingénierie génétique par rapport à d'autres techniques permettant de répondre à la même finalité. Par exemple, pour atteindre le but recherché par Hé Jiangkui, à savoir protéger des enfants contre le risque d'infection par le VIH, des méthodes beaucoup plus simples, plus efficaces et déjà validées auraient pu être utilisées pour Lulu et Nana.
- Si la modification, induite par ingénierie génétique chez un individu, est susceptible d'être transmise à d'autres individus, en particulier les effets transgénérationnels, les limites à considérer sont aussi à prendre en compte, en fonction des conséquences éventuelles de l'intervention, pour ces autres individus.

Enfin se pose la question des limites qu'il conviendrait de considérer quand l'utilisation est envisagée chez des individus en bonne santé pour répondre individuellement à des besoins non médicaux ou pour développer des programmes ayant pour but de mieux adapter l'être humain à des situations extrêmes, par exemple l'adaptation aux voyages interplanétaires ou le développement de nouvelles capacités à usage militaire.

#### *5. Comment assurer la traçabilité des modifications du génome chez les animaux ?*

##### **Réponse de Jean-Paul Renard (Académie d'Agriculture)**

La traçabilité d'une modification du génome implique de pouvoir (i) détecter cette modification sur l'animal édité et (ii) sur ses descendants.

La détection d'une modification ponctuelle sur l'animal fondateur fait appel aux mêmes techniques que celles utilisées chez les plantes ou les microorganismes quand elle est associée

à une coupure de l'ADN. La détection peut toutefois ne pas être détectable même au prix d'un important travail de séquençage, et seuls ses effets phénotypiques le seront. L'édition du génome sans coupure d'ADN (par positionnement de désaminases à l'aide de séquences Crispr) pourrait être plus discrète. Dans les deux cas la technologie est encore en émergence. En l'état, il semble que les modifications hors cible ne sont pas tant à rechercher que des remaniements plus larges de l'ADN.

Le suivi de la mutation chez les animaux d'élevage bénéficie d'une double identification individuelle, génétique et sanitaire très contrôlée pour garantir la traçabilité de leurs produits.

*6. Le génome en lui-même n'ayant pas de valeur patrimoniale, que peut-on breveter ?*

**Réponse de Jean-François Mattei (Académie de médecine) :**

Dès lors qu'il est désormais généralement admis que l'ADN ne peut être breveté, il est facile d'expliquer que dans le développement des biotechnologies, on ne peut breveter le « bio », mais on peut parfaitement breveter la « technologie »... tout comme dans l'industrie électronique ou nucléaire dans lesquelles on ne brevète ni les électrons ni les atomes, mais les seules technologies innovantes.

*7. Où en est le dépôt de brevets sur de nouvelles techniques ou sur des améliorations aux techniques existantes en France et en Europe ?*

**Réponse par Jean-François Mattei (Académie de médecine)**

Je ne dispose d'aucun élément me permettant de répondre avec précision à cette question.

**Réponse par Raymond Ardaillou (Académie de médecine)**

Il n'est pas facile de répondre à cette question. Ma réponse est donc incomplète. Un panorama de l'ensemble des brevets déposés dans le monde a été publié en octobre 2016 (KJ Egelie et al. Nature Biotechnology 2016 ; 34 : 1025-1031). Les dernières données analysées sont celle de 2014. Cette année-là, 170 brevets furent déposés par des laboratoires aux Etats-Unis, 55 en Chine, 18 en Europe (« European patent office »). Concernant l'Union Européenne, des brevets ont été également déposés en petit nombre dans les agences propres à chaque pays, dont le Royaume-Uni (6), le Danemark (3), la France (1). Il faut noter que la société française Collectis possède une société fille aux Etats-Unis, Calyxt. Les brevets déposés par Collectis représentaient en 2014 6% de ceux déposés aux Etats-Unis. La Lituanie (Université de Vilnius) a déposé un brevet aux Etats-Unis en association avec Dupont. Je n'ai rien trouvé me permettant de faire un bilan complet pour les 2 dernières années. Voici quelques résultats partiels. L'Institut national de la propriété intellectuelle (Paris) signale 3 brevets en 2018, déposés respectivement par l'INSERM et l'Université Paris-Descartes, l'INSERM et l'ICM, l'INSERM et le CNRS. Ces brevets portent sur la technologie. La liste est plus longue lorsqu'on consulte le site de l'EPO. Beaucoup de brevets concernent la modification du génome de plantes dont un déposé par Vilmorin sur les ARN autoreplicatifs. Collectis a déposé aux Etats-Unis en février 2018 deux brevets sur l'utilisation de CRISPR-Cas9 afin de

modifier le génome des cellules T dans la perspective du traitement des cancers. Parmi les brevets d'origine allemande, beaucoup proviennent de l'Institut Max Planck, dont un sur une nouvelle famille d'ARN programmeurs. On peut classer ces brevets déposés en plusieurs catégories : les composants du système CRISPR-Cas9, l'activité de ce système, les vecteurs, le guidage et les applications. Les plus fréquents sont ceux concernant la technologie, en particulier les ARN guides et ceux relatifs aux applications. La règle générale est qu'il n'est pas possible de demander un brevet sur la découverte de séquences du génome humain d'origine naturelle (décision de la Cour suprême des Etats-Unis sur les mutations BRCA1 et BRCA2), mais seulement sur des modifications du génome obtenues par la technique. Il faut noter que les différentes agences auprès desquelles les brevets sont déposés ont parfois des désaccords. C'est ainsi que l'Office européen des brevets a refusé de considérer comme valables des brevets du Broad Institute (Etats-Unis). Voir: « Heidi Lefort, Bitter Crispr patent war intensifies in United States and Europe. Nature doi:10.1038/nature.2017.22892 ».

8. *Quels progrès ont-ils été accomplis depuis la découverte initiale de E.Charpentier et JA. Doudna ?*

#### **Réponse par D Bikard (Institut Pasteur)**

Les progrès réalisés depuis la découverte de CRISPR-Cas9 sont trop nombreux pour être décrits en quelques lignes. Les outils CRISPR-Cas9 sont maintenant plus efficaces et simples à utiliser, mais également plus versatiles. Il est possible de générer tout type de mutation allant des mutations ponctuelles précises à des réarrangements chromosomiques à grande échelle. Il est possible de faire des centaines de milliers de modifications en parallèle ou encore de réécrire des pans de génome entiers. (*Remarque de E Marois : Un bémol : on est tout de même incapable, par exemple, de réécrire des pans entiers du génome de l'éléphant pour le convertir en génome de mammoth... A quel(s) système(s) modèle(s) David fait-il ici référence ? Ce qui est faisable sur des bactéries, ou sur cellules en culture, ne l'est pas forcément à l'échelle de l'organisme, et différents organismes modèles /espèces cibles se prêteront plus ou moins facilement à l'édition à petite et a fortiori à grande échelle*). Une des limitations majeure initiale des outils CRISPR-Cas9 était le risque de mutations indésirables. Ces mutations sont de deux types différents : (i) une mutation peut être introduite ailleurs qu'à la position ciblée (mutation hors cible), (ii) une mutation sur cible peut-être différente de celle escomptée.

La génération de mutations hors cibles est un problème largement résolu par le développement de nucléases Cas9 plus spécifiques. Les mutations indésirables sur cibles restent, elles, un problème potentiellement important pour les approches CRISPR-Cas9 qui consistent à couper l'ADN, puis à le réparer pour y introduire une modification. Ce problème est en parti résolu par une avancée récente majeure : l'invention de l'édition de base. Il s'agit d'une technique employant une version modifiée de Cas9 permettant de modifier chimiquement une base pour la convertir en une autre base (C vers T, ou A vers G) sans avoir à couper la molécule d'ADN. Cette technique permet de réaliser des modifications précises de manière moins risquée que les approches CRISPR-Cas9 classiques. Ces mutations peuvent par ailleurs être obtenues sans transgénèse, c'est-à-dire sans introduire de matériel génétique étranger, en injectant simplement la protéine Cas9 modifiée (*Remarque de E. Marois : c'était*

*déjà vrai aussi pour d'autres types de mutations, obtenues après coupure Cas9, dans le cas de la micro-injection d'embryons).*

Il faut également souligner que les technologies dérivées des CRISPR vont maintenant bien au-delà de la simple modification du génome. Des outils utilisant les CRISPR permettent de contrôler l'expression des gènes, les éteindre ou les activer, ou encore de modifier des marques épigénétiques afin de perturber le fonctionnement des cellules sans pour autant changer la séquence du génome. En plus de Cas9 les protéines Cas12 et Cas13 ont été décrites permettant d'étendre la boîte à outils des biologistes. Tandis que Cas12 est fonctionnellement similaire à Cas9, Cas13 cible l'ARN au lieu de l'ADN. Cette découverte a, entre autre, conduit au développement d'outils diagnostiques puissants et très prometteurs.

## **II-Question de Jean-François Eliahou :**

*Comment répondre aux nouvelles préoccupations des semenciers dans le cadre de la révision des lois de bioéthique ?*

### **Réponse de Georges Pelletier (Académie des sciences)**

Les semenciers souhaitent pouvoir utiliser sans contraintes réglementaires non justifiées toutes les technologies disponibles pour l'amélioration des cultures, incluant donc la possibilité de développer et commercialiser des plantes génétiquement modifiées ou ayant un génome édité.

Les réglementations doivent être pragmatiques et fondées sur la science et doivent favoriser l'innovation et la biodiversité des cultures et non entraîner des conséquences socio-économiques inacceptables pour la recherche végétale et ses applications, compromettant l'accès au progrès scientifique des obtenteurs et créant un handicap concurrentiel au niveau international et entre entreprises de tailles différentes comme c'est le cas, caricatural, pour les plantes transgéniques. Par ailleurs se garder de juger et réglementer différemment des organismes génétiquement identiques, les uns issus de technologies d'édition, les autres de processus spontanés, en particulier si leur profil répond à une problématique de bien public : résistance à la sécheresse, aux maladies, amélioration de la nutrition, etc.

Un autre aspect concerne la protection juridique des obtentions végétales. La question éthique essentielle posée par les méthodes modernes d'amélioration des variétés cultivées concerne la propriété industrielle de ces variétés. De ce point de vue les semenciers n'ont pas de position unanime, mais majoritairement dans le cadre européen, sont attachés au système du Certificat d'Obtention Végétale (COV) qui permet à la fois une reconnaissance économique de l'invention et sa libre disponibilité pour d'autres acteurs de la sélection. Le brevet s'est introduit avec les méthodes de génie cellulaire et moléculaire il y a une trentaine d'années. Il doit pouvoir continuer comme actuellement à cohabiter avec le COV s'il se restreint à l'élément génétique objet de l'invention, sans conséquences ni pour les autres sélectionneurs ni pour les agriculteurs.

### III- Questions de Gérard Longuet

*1-Comment mieux expliquer les nouvelles technique de modification du génome à un large public et faire connaître à la Société et à la classe politique les problèmes soulevés et les enjeux scientifiques ?*

#### **Réponse de Pierre Jouannet (Académie de médecine)**

Une information sur les évolutions des connaissances scientifique et des nouvelles technologies mériterait sûrement d'être mise en œuvre de manière rigoureuse et prolongée. Trop souvent les informations données par les médias s'attachent au spectaculaire et sont trop partielles ou manquent de nuances. Dans d'autres cas, les informations sont biaisées quand elles sont utilisées pour servir des opinions reposant avant tout sur des bases idéologiques ou religieuses (OGM, recherche sur l'embryon etc.). L'information devrait être précise et objective sans ignorer les questions éthiques et sociales que ces nouvelles technologies peuvent susciter ni la diversité des positions qui se manifestent dans la Société.

Sans être parfaitement informé, le public peut faire preuve de discernement comme l'a montré l'enquête d'opinion réalisée pour le journal La Croix en décembre 2017 dans laquelle 80 % des français se sont dit favorables à ce que les techniques d'ingénierie génétique puissent être utilisées « pour modifier génétiquement des embryons humains et guérir les maladies les plus graves avant la naissance » et où 78 % se sont dits opposés à ce que ces mêmes techniques soient utilisées « pour modifier génétiquement des embryons humains et améliorer ainsi certaines caractéristiques des enfants à naître (obésité, couleur des yeux...) ».

Différents types de publics pourraient être ciblés pour pouvoir les faire bénéficier d'une information adaptée, par exemple :

- Les lycéens et leurs enseignants de SVT. C'est dans ce but que l'Académie des Sciences et l'Académie Nationale de Médecine envisagent de réaliser une plaquette à partir du document qui a été distribué à la réunion du 6 février.
- Les associations regroupant les patients atteints de maladies génétiques et leurs proches
- Les personnes ayant recours aux techniques d'Assistance médicale à la Procréation, notamment pour éviter la transmission de maladies géniques à leur descendance.

#### **Réponse de Hervé Chneiweiss (Comité d'éthique de l'INSERM) :**

Les questions scientifiques sont souvent considérées comme trop complexes pour être publiquement débattues : parce qu'elles exigent des connaissances de base en biologie, parce qu'elles utilisent un vocabulaire spécifique, parce que la science est rapidement évolutive, que les domaines d'ignorance restent importants et que, du coup, l'intégrité scientifique exige de rester prudent sur les résultats futurs. Il convient d'adopter une démarche ouverte et inclusive. Nos décideurs et nos concitoyens sont aptes à comprendre les enjeux pour peu que leur soit honnêtement présentés l'état des connaissances, les zones d'incertitudes, les méthodes capables de permettre une évaluation des risques, et que le débat ouvert permette d'établir dans quels cas l'importance de l'enjeu mérite de façon proportionnelle qu'un risque soit pris.



Pour être précis et concret : les stratégies thérapeutiques utilisant CRISP/Cas9 présentent encore des questions de sécurité d'utilisation majeures (risque de coupure hors cible aux effets inconnus, risque de coupure partielle...). Face à une maladie incurable d'un jeune enfant, par exemple une leucémie lymphoblastique aiguë sans possibilité de recours à une greffe de moelle ou de sang de cordon, l'essai thérapeutique à base de lymphocytes modifiés (CAR-T) mené par la société Collectis est justifié et les premiers résultats spectaculaires. Au contraire, les deux jumelles chinoises Lulu et Nana ne présentaient aucune maladie et ne courraient aucun risque ; donc l'essai mené sur elles est criminel.

*2- Faut-il changer la sémantique et parler de thérapie génique au lieu d'édition du génome lors de la correction, envisagée à terme, de mutations responsables de maladies graves dans le génome germinale et parler de guidage au lieu de forçage dans la lutte contre la transmission par les insectes de maladies humaines ?*

**Réponse de Hervé Chneiweiss (Comité d'éthique de l'INSERM) :**

Le vocabulaire est bien entendu important mais il ne doit ni encourager l'idéologie de la promesse ni affoler à tort. Il s'agit d'abord de dé-mythifier le génome. Nous ne sommes pas notre ADN mais la rencontre du produit de cet ADN avec les contraintes de l'environnement intégrées tout au long de l'histoire du sujet (épigénèse). Chaque enfant porte 40 à 80 mutations de novo que n'avaient pas ses parents, mais ces modifications sont en général neutres, comme le seront donc de nombreux effets hors cible de CRISPR-CAS9. Tout est affaire de moyens d'évaluation. Il faut mettre en place à l'échelle nationale et internationale les outils permettant d'évaluer les modifications génétiques effectuées, mais surtout les conséquences à court, moyen et long terme, de ces modifications sur les individus (y compris les moustiques) et sur leur environnement. Il faut donc construire de façon ouverte et transparente des matrices de « Risk assessment » qui soient proportionnées au risque envisageable (par exemple très restreint à un seul individu pour une thérapie génique mais avec impact potentiel sur l'environnement pour un « gene-drive »).

**Réponse de Jean-François Mattei (Académie de médecine) :**

Il est banal de constater que le terme de « traitement, ou thérapie » constitue une sorte de Sésame permettant d'obtenir l'assentiment général. Probablement parce qu'il précise l'objectif de la démarche. Historiquement, ce fut le cas avec l'avortement thérapeutique, ce fut le cas aussi avec la thérapie génique qui n'a jamais provoqué la moindre opposition alors même qu'elle résulte de modifications génétiques... Dans le même temps les Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) sont condamnés violemment alors qu'ils sont largement utilisés pour la production de substances à effet thérapeutique...

Il me semble donc évident que pour permettre le recours à la technologie Crispr-Cas9, il faut mettre l'accent sur les visées thérapeutiques. Il n'y a, a priori, aucune autre raison recevable de « modifier », « corriger », « éditer » le génome... D'ailleurs, il est désormais expliqué que la thérapie génétique (ou génique) fonde de grands espoirs sur le développement de Crispr-

Cas9. Je suis donc partisan de proposer « thérapie génique par Crispr-Cas9 » ou toute autre formule équivalente. Ne pas spécifier l'objectif « thérapeutique » ouvrirait d'ailleurs le chemin du « transhumanisme » avec « l'homme augmenté ». En effet, s'il est possible de remplacer un gène pathologique par un gène normal, il est tout aussi possible de remplacer un gène normal par un gène plus performant : en somme, un dopage génétique. Pour les modifications portant sur les moustiques par exemple, on pourrait parler de « modifications génétiques à visée médicale ».

### **Réponse de Eric Marois (Université de Strasbourg)**

Etant donné l'historique de la thérapie génétique et la fixation d'un certain usage ou compréhension de ce terme, il est légitime de parler de « thérapie génique par CRISPR-Cas9 » dans le cas de modifications du génome de cellules somatiques, par exemple pour restaurer la fonction des cellules musculaires d'un patient atteint d'une myopathie. En revanche, il faudrait éviter de parler de thérapie génique pour des modifications héritables (de cellules germinales ou de l'organisme entier, comme dans le cas des jumelles Lulu et Nana) : ce serait jeter dans le même sac deux notions aux implications très différentes (effets limités à un individu dans un cas, transmissibles aux générations futures dans l'autre cas). Dans le second cas, parler de « thérapie germinale par CRISPR-Cas9 » ou « thérapie à effet héritable » semble plus approprié.

- pour les modifications de populations de moustiques, il ne s'agit pas directement de médecine, mais de santé publique : « modifications génétiques à visées de santé publique » peut-être. Mais il manque dans cette expression la notion de « gene drive ».

- Pour la traduction de « gene drive » : Dans « drive », il y a l'idée d'une force qui pousse le transgène à s'étendre. Le terme « guidage de gène » est trop vague. Il semble évoquer l'ARN guide de CRISPR/Cas9 et on peut comprendre à tort qu'il décrit l'activité de Cas9, plutôt que la capacité remarquable d'envahissement de population par le transgène. Il faut que la traduction française exprime l'hyperhéritabilité du transgène, l'idée que la construction génétique est invasive au fil des générations. « forçage génétique » me semble mieux conférer cette idée de « drive ».

### **IV- Questions d'origine multiple sur les problèmes éthiques posés par l'édition du génome germinale humain**

La réponse est apportée dans les annexes jointes : le rapport adopté par l'Académie de médecine sur les questions éthiques posées par l'édition du génome germinale (avril 2016), le communiqué commun des 2 académies relatif à l'annonce de la naissance de 2 enfants après modification de leur génome (novembre 2018) et le projet de création d'une commission internationale sur le développement des critères et standards relatifs à l'édition du génome germinale humain, à laquelle les 2 académies participeront.