

La révolution de la modification ciblée du génome (*genome editing*)

Rapport sur les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche

Rapport réalisé, au nom de l'OPECST, par M. Jean-Yves Le Déaut, député, président, et
Mme Catherine Procaccia, sénateur, vice-présidente, avril 2017.

RÉSUMÉ : Les biotechnologies ont connu une révolution partout dans le monde depuis l'invention des techniques de modification ciblée du génome (*genome editing*), avec en particulier l'innovation de rupture que constitue CRISPR-Cas9 en 2012. Elles suscitent un espoir considérable pour soigner des maladies jusqu'alors incurables, mais posent la question éthique de la modification héréditaire du génome humain. Le forçage génétique (*gene drive*) est prometteur pour la lutte contre la transmission de maladies par des insectes. Les nouvelles techniques de sélection végétale (NBT) permettront d'améliorer les espèces végétales et animales utilisées dans l'agriculture. Le rapport présente une vingtaine de recommandations sur la nécessité de continuer les recherches, sur l'évolution des règles en vigueur et sur les conditions d'un débat public renouvelé.

SYNTHÈSE DU RAPPORT :

L'OPECST a été saisi par la commission du développement durable de l'Assemblée nationale d'une demande portant sur les enjeux économiques et environnementaux des biotechnologies qui lui a demandé d'effectuer un point sur l'état des recherches. L'OPECST a souhaité élargir la question aux aspects sanitaires et éthique et y a associé deux demandes complémentaires sur les vignes résistantes et les huîtres triploïdes.

Les biotechnologies ont fait récemment des progrès considérables, notamment avec les technologies de modification ciblée de génome (*genome editing*). Parmi elles, la découverte du système dénommé « CRISPR-Cas9 », par Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, en 2012, constitue une véritable rupture car elle est plus simple, plus rapide à mettre en œuvre,

moins coûteuse et fonctionne sur tous les organismes vivants.

Les applications possibles sont très prometteuses en médecine humaine et dans l'agriculture (plantes et animaux). Une « ère post-OGM » s'annonce. Elles rendent possibles des procédés industriels respectueux de l'environnement. Les craintes sont à la hauteur des potentialités : des questions éthiques sur la modification de l'espèce humaine se posent bien sûr, mais il faut également procéder à une évaluation environnementale et sanitaire des nouvelles techniques de sélection végétale. Ces nouvelles techniques posent les questions de la propriété intellectuelle, de la biosécurité, de l'adéquation des règles actuelles au niveau national, européen et international.

**LA RECHERCHE EN BIOTECHNOLOGIES A
RÉALISÉ DES AVANCÉES MAJEURES DEPUIS LE
DÉBUT DES ANNÉES 2000**

Avec CRISPR-Cas9 notamment, le nombre de publications scientifiques a augmenté exponentiellement, les laboratoires du monde entier s'en sont emparés. Fruit de la recherche fondamentale, à partir du mécanisme de défense des bactéries contre les phages, CRISPR-Cas9 associe un ciseau moléculaire à un guide ARN qui permet des modifications précises au gène près. Les nouvelles biotechnologies ne se limitent pas aux techniques de modification ciblée du génome, la Commission européenne a recensé sept autres techniques.

La France possède une longue tradition d'excellence en matière de recherche en biotechnologies. Le rejet des OGM végétales depuis deux décennies a démobilisé les équipes et les laboratoires, la recherche française pointe maintenant en sixième position en nombre de publications avec un très fort impact, notre pays semble décrocher du peloton de tête.

L'ESPOIR DES BIOTECHNOLOGIES APPLIQUÉES À LA MÉDECINE HUMAINE

De nombreuses maladies ont des causes génétiques. « Réparer » le génome constitue un espoir et une piste thérapeutique prometteuse. Trois millions de personnes en France et 30 millions à l'échelle européenne sont concernées par les maladies génétiques.

La baisse du coût des recherches avec CRISPR a permis la multiplication des projets à travers le monde. Les premiers essais cliniques sur des patients sont attendus aux États-Unis en 2017 (cancer et amaurose congénitale de Leber). Une petite fille atteinte de leucémie aiguë incurable a été traitée à titre « compassionnel » et guérie au Royaume-Uni en 2016 grâce à la technique des TALEN mise au point par la société française Collectis. L'OMS n'a malheureusement pas suffisamment mesuré l'enjeu de ces technologies et n'a pas réactivé son programme de génomique humaine.

Tous les scientifiques interrogés ont répondu que les effets hors cible avaient déjà considérablement baissé et étaient maintenant moins nombreux que les mutations naturelles constatées chez tous les organismes vivants.

Ces technologies posent cependant des questions éthiques et doivent conduire les États à s'interroger sur les règles. Il faut distinguer les interventions sur les cellules somatiques, qui ne concernent que le patient que l'on traite, de celles sur les cellules germinales, qui sont transmissibles à la descendance, et qui restent interdites par les pays signataires de la convention d'Oviedo. Le Royaume-Uni a autorisé, en 2015, le transfert mitochondrial, une réparation génétique sur une organelle de la cellule humaine.

Les rapporteurs estiment qu'il faut continuer les recherches, qu'un moratoire n'est ni souhaitable, ni possible. Ils pensent qu'il n'est cependant pas acceptable de modifier la lignée germinale humaine pour l'améliorer ou l'« augmenter », selon les thèses transhumanistes. Beaucoup de chercheurs pensent que, lorsque ces technologies seront demain très sûres, il sera difficile d'interdire des modifications héréditaires du génome humain, au cas par cas, afin de soigner une maladie grave ou incurable. Cette décision devra être prise après une nécessaire concertation élargie avec la société civile. L'OMS et l'UNESCO devraient à notre sens s'entourer d'un comité permanent d'experts sur le modèle du GIEC, qui aurait pour mission d'évaluer le degré de maturité des nouvelles thérapies, d'en apprécier les enjeux et de proposer des lignes directrices. Le réexamen de la loi de bioéthique prévu en 2018 doit être l'occasion de poser la question de la modification du génome mitochondrial.

LES BIOTECHNOLOGIES APPLIQUÉES À LA LUTTE BIOLOGIQUE ET AU DÉVELOPPEMENT DURABLE

Les maladies transmises par les insectes sont responsables de centaines de milliers de décès par an. Le **forçage génétique** est une biotechnologie rendue possible avec CRISPR-Cas9 qui devrait devenir rapidement opérationnelle. Elle permet soit de modifier le gène de l'insecte pour le rendre résistant au virus qu'il transporte, soit d'éteindre l'espèce. Cette dernière possibilité pose un problème éthique et environnemental.

Les rapporteurs se prononcent pour la continuation des travaux, mais demandent l'instauration d'un mécanisme de réversibilité en cas d'effet non désiré et s'opposent à toute extinction d'une espèce vivante.

L'étude a montré que les nouvelles techniques de sélection végétale n'ont pas d'impact négatif sur la **biodiversité**. Au contraire, ces techniques augmentent le nombre de caractères d'intérêt pour l'agriculture et limitent l'usage de pesticides, dont certains sont susceptibles de détruire tous les insectes sans distinction.

Les **biotechnologies blanches** permettent de remplacer les composants chimiques polluants issus de la chimie traditionnelle par des produits plus durables.

LES BIOTECHNOLOGIES APPLIQUÉES À L'AGRICULTURE, L'ÈRE POST-OGM

Les techniques de modification ciblée du génome pourraient avoir des applications révolutionnaires dans l'agriculture, permettant d'accélérer la vitesse de sélection. Elles représentent une rupture fondamentale par rapport aux « anciens » OGM, dans la mesure où ces modifications du génome sont précises et quasiment indétectables. Les traits recherchés ne concernent plus seulement la résistance aux herbicides ou l'amélioration de la productivité, comme pour les actuels OGM. Ils peuvent améliorer la qualité nutritionnelle, procurer une résistance accrue ou allonger la durée de conservation... Les plantes

modifiées devraient permettre de diminuer l'utilisation de produits phytosanitaires toxiques.

Les nouvelles techniques de sélection végétale sont complémentaires des méthodes d'agroécologie, elles ont même un grand potentiel pour les agriculteurs bio.

Les OGM sont définis juridiquement au niveau européen dans la directive n° 2001/18. Au même titre que la mutagenèse chimique ou par radiation, les nouvelles techniques de sélection, plus précises, devraient être exclues du champ de cette directive et soumises à des règles de biovigilance.

Les biotechnologies vertes constituent une filière économique importante au niveau mondial. Avec la baisse de leur coût, elles constituent une occasion pour l'Europe de se la réapproprier.

Une méta-analyse de l'Académie des sciences américaine en 2016 montre qu'il n'y a jamais eu un seul cas confirmé de résultat négatif sur la santé humaine ou animale dû à la consommation d'OGM. Ni d'ailleurs de conséquence négative sur l'environnement ou la biodiversité. L'apparition de résistances à des produits phytosanitaires ou à des ravageurs par contre est avérée, mais il s'agit d'une lutte perpétuelle aussi ancienne que la vie et des pratiques agricoles inadaptées en sont sans doute la cause.

L'INRA a développé depuis trente ans, par sélection végétale classique, des variétés de **vignes résistantes** aux champignons oïdium et mildiou et conservant leurs qualités œnologiques. Ces variétés permettraient de réduire fortement l'utilisation des fongicides, notamment le sulfate de cuivre, dont l'impact sur les sols et la toxicité sont réels.

Les rapporteurs se prononcent pour un classement rapide des nouveaux cépages,

afin de procéder à leur exploitation commerciale. Ils estiment que l'utilisation des techniques de modification ciblée du génome permettrait d'étendre rapidement les traits de résistance aux autres cépages, comme ceux utilisés dans le champagne ou le cognac.

L'IFREMER a développé la mise en culture **d'huîtres triploïdes**, résultat d'une mutation génétique obtenue par sélection conventionnelle. Les critiques relatives à la surmortalité subie par ces huîtres ou à leur caractère invasif n'ont jamais été démontrées scientifiquement.

Les rapporteurs estiment que la coexistence des différentes façons de cultiver des huîtres, éclosion-nurserie et ostréiculture traditionnelle, n'est pas menacée par les huîtres triploïdes.

LES ENJEUX JURIDIQUES ET SÉCURITAIRES

La **propriété intellectuelle** des biotechnologies constitue un enjeu économique important. Deux camps se disputent la propriété intellectuelle initiale de CRISPR-Cas9. On constate depuis 2012 un accroissement important des demandes de dépôts de brevets pour la propriété intellectuelle des applications de biotechnologies, principalement aux États-Unis et en Chine, l'Europe et les autres pays restant loin derrière.

Le développement et la facilité d'accès de la technique CRISPR-Cas9 devraient permettre à des petites structures de développer des semences qui, jusqu'à présent en raison de leur coût, restaient le monopole des grosses firmes agrochimiques, avec des redevances souvent excessives.

La **biosécurité** recouvre deux réalités : la sécurité au sein même des laboratoires et le bioterrorisme. La simplicité et le faible coût des techniques laissent craindre le développement d'une « biologie de garage ». Les utilisations potentiellement malveillantes des biotechnologies, comme la création d'un

virus ou à la modification d'un moustique, deviennent possibles. Conscient de ces menaces, le Gouvernement français a créé en 2015 le Conseil national consultatif pour la biosécurité (CNCB).

Les rapporteurs préconisent un renforcement de la coordination des travaux de recherche civile et militaire, avec des moyens accrus sous le contrôle du Parlement.

L'ÉVALUATION DES RISQUES ET LE DÉBAT PUBLIC

En France, c'est le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) qui **évalue** les risques sanitaires et environnementaux liés à la culture d'OGM. Les risques liés aux aliments contenant des OGM sont évalués par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (ANSES). Or le HCB traverse des crises à répétition avec la démission de plusieurs de ses membres.

Les rapporteurs recommandent le transfert de toutes les missions confiées aujourd'hui au comité scientifique du HCB à l'ANSES, qui dispose d'une expertise reconnue et d'un appui technique. Le HCB serait constitué d'un collège unique reprenant les compétences de son actuel comité économique, éthique et social.

L'arrivée des nouvelles biotechnologies nécessite un large **débat public**. Force est de constater les difficultés du débat public en France, sur ce sujet comme sur d'autres domaines technologiques.

Les rapporteurs estiment qu'il faut engager dès maintenant ce débat, même si ces biotechnologies sont encore à un stade expérimental, faute de quoi il risquerait d'être confisqué par ses opposants systématiques. Ils proposent que les terminales S de tous les lycées de France débattent du thème « génétique et évolution ».

Le rapport est consultable sur le site internet de l'OPECST (tomes I et II).