



HAL
open science

Enjeux politiques, économiques et éthiques de CRISPR/Cas9 en Europe

Laetitia Agay

► **To cite this version:**

Laetitia Agay. Enjeux politiques, économiques et éthiques de CRISPR/Cas9 en Europe. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-01981442

HAL Id: dumas-01981442

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01981442>

Submitted on 15 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

ENJEUX POLITIQUES, ECONOMIQUES ET ETHIQUES DE CRISPR/CAS9 EN EUROPE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Laetitia AGAY

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 07/01/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Michel SEVE

Membres :

M. Jean BRETON

M. Walid RACHIDI (directeur de thèse)

M. Matthieu ROUSTIT

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

LISTE ACTUALISEE DES ENSEIGNANTS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx

Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042

MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE- MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS

MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier chaleureusement Monsieur le Professeur Walid Rachidi, mon directeur de thèse, pour son intérêt et son soutien dans le choix de mon sujet de thèse. Je le remercie également pour ses conseils, sa disponibilité durant la rédaction de ma thèse et sa relecture méticuleuse qui m'a sans aucun doute permis de clarifier mes propos.

Je remercie également Monsieur le Doyen Michel Sève, de me faire l'honneur de présider mon jury lors de la soutenance de cette thèse. Mes remerciements vont également à Monsieur le Professeur Jean Breton et Monsieur le Maître de Conférences des Universités Matthieu Roustit, qui ont eux-aussi accepté de participer à mon jury de thèse d'exercice. J'espère que mon travail sera à la hauteur de vos attentes, et que vos éventuelles interrogations seront levées lors de ma soutenance.

J'adresse mes remerciements à Madame Diane Janodet, qui a su, par ses remarques, ses conseils et ses encouragements, faire grandement avancer l'écriture de ce document. Mes pensées les plus sincères vont en particulier à sa relecture orthographique, qui m'a été d'une grande aide.

Merci à Madame la Professeur Frédérique Berrod, pour ses nombreux conseils sur le droit européen et ses suggestions avisées quant à mon plan de thèse. Merci également à Madame Véronique Gohe, pour sa relecture scrupuleuse et ses propositions enrichissantes tout au long de la rédaction de cette thèse d'exercice.

Je souhaite également remercier Monsieur le Directeur Stéphane Labbé, pour sa relecture finale méticuleuse. En particulier, son avis novice sur le sujet qui m'a été d'une grande aide pour préciser mon propos et améliorer la clarté du document.

Mes remerciements vont maintenant à ma famille, pour son soutien infaillible durant toutes ces années et plus particulièrement durant ces derniers mois, lors de la rédaction de ma thèse. Merci à mon père, Stéphane, à ma mère, Diane, et à mes deux sœurs, Vanina et Isabelle. Je remercie également mes amis, qui m'ont supportée et soutenue tout au long de mes études, jusque dans la rédaction de cette thèse. Votre présence, votre bonne humeur, votre joie de vivre et votre compréhension m'ont énormément aidée durant ces années. Je remercie plus particulièrement Lou et Robin, parce que sans vous je ne serais pas où j'en suis aujourd'hui. Du cœur et des paillettes sur vous et vos vies.

Avant de clôturer ces remerciements, j'aimerais m'attarder sur une dernière personne, probablement ma plus fidèle fan (même si elle n'ose pas toujours l'avouer), mon clone, ma sœur,

Vanina. Sa présence et son soutien m'ont portée toutes ces années et font de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je ne pourrai jamais la remercier assez pour tout ce qu'elle a fait pour moi.

Pour finir ce préambule, je tiens à remercier les professeurs de la faculté de pharmacie de Grenoble et les professeurs de la faculté de pharmacie de Strasbourg, qui ont pris le temps de m'enseigner durant toutes ces années l'art de la pharmacie.

TABLE DES MATIERES

Liste actualisée des enseignants	2
Remerciements	6
Table des matières.....	8
Liste des figures et des tableaux.....	10
Abréviations officielles.....	13
Introduction	15
Partie I. Les biotechnologies : un contexte particulier	18
Chapitre 1. Les biotechnologies et leur développement dans le domaine de la santé.....	18
A. Définition des biotechnologies	18
B. La manipulation du génome et les avancées des techniques de modifications ciblées	19
C. Les biotechnologies et la thérapie génique	29
Chapitre 2. Le contexte socio-économique de la manipulation génétique en Europe.....	31
A. La recherche sur le génome humain : de la recherche fondamentale à la recherche appliquée et l'apparition de firmes privées	31
B. La propriété intellectuelle des biotechnologies : un enjeu économique capital.....	34
C. Le partage et la protection des données personnelles face à la marchandisation de ces données.....	38
D. La question d'eugénisme associée à la thérapie génique.....	40
Partie II. L'avenir de la thérapie génique en médecine humaine	42
Chapitre 1. Le potentiel de la thérapie génique en médecine humaine.....	42
A. Du génome humain aux maladies génétiques : quelques définitions	42
B. La thérapie génique dans la prise en charge des maladies génétiques.....	46
C. Les applications de la modification ciblée du génome chez l'homme	52
D. Les risques induits par la thérapie génique	56
Chapitre 2. La dimension éthique des modifications du génome humain.....	58

A.	La définition de la bioéthique et son application en médecine humaine	58
B.	L'édition du génome humain et leurs considérations éthiques	59
Chapitre 3.	Les problématiques soulevées par l'avancée de la recherche en biotechnologie	63
A.	Premier problème : quelle limite fixer pour distinguer le traitement de l'amélioration de l'être humain ?	63
B.	Deuxième problème : pourquoi modifier le génome humain alors qu'il existe une alternative : le diagnostic préimplantatoire (DPI) ?	64
C.	Troisième problème : quelle place doit être attribuée à ces nouvelles technologies dans la pratique médicale ?	65
Partie III.	Faut-il faire évoluer la législation ?	67
Chapitre 1.	Les positions des organisations internationales et des différents pays	67
A.	L'avis des organisations internationales et européennes	67
B.	Les positions et législations européennes et nationales	73
Chapitre 2.	Quelles actions entreprendre d'un point de vue politique, législatif et réglementaire ?	83
A.	La remise en cause de la pertinence d'un moratoire face à la liberté de la recherche	83
B.	La nécessité de faire évoluer les législations	84
C.	L'implication des citoyens dans la prise de décision réglementaire	88
Conclusion		90
Annexes		94
Bibliographie		97
Serment de galien		109
Résumé de la thèse en français		110
Résumé de la thèse en anglais		110

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Figure I-1 - Les différentes couleurs des biotechnologies, d'après DaSilva E. The Colours of Biotechnology: Science, Development and Humankind ^[3]	19
Figure I-2 - Structure de l'ADN, de l'ARN, et de leurs quatre bases azotés respectives, d'après Sciences Claires - ADN ^[109]	20
Figure I-3 - Isomérisation et résolution de la structure de Holliday, d'après Lemarchandel V, Montagutelli X. La recombinaison homologe : de nouvelles perspectives pour la transgénèse chez les mammifères. ^[7]	22
Figure I-4 - Les différentes techniques de site-directed nuclease (SDN1, SDN2 et SDN3), d'après Podevin N, et al. Site-directed nucleases: a paradigm shift in predictable, knowledge-based plant breeding ^[10] . SDN1 (gène inactivé). Réparation aléatoire avec gain ou perte de paires de bases. SDN2 (gène modifié). Gène modifié à un ou plusieurs endroits. SDN3 (gène ajouté). Insertion d'ADN.	23
Figure I-5 - Représentation des quatre outils de modification ciblée du génome, d'après Romany G et Bragard C ^[111]	23
Figure I-6 - Représentation d'une structure homodimère d'un système de méganucléase, d'après Romany G et Bragard C ^[111]	24
Figure I-7 - Représentation de deux nucléases à doigt de zinc liés à l'ADN, d'après Romany G et Bragard C ^[111] . La nucléase à doigt de zinc contient un domaine catalytique Folk, schématisé par l'ovale pourpre, et un domaine de liaison à l'ADN, représenté par les pentagones roses.	24
Figure I-8 - Représentation de deux nucléases effectrices de type activateur de transcription (TALEN), d'après Romany G et Bragard C ^[111] . L'outil TALEN comprend un domaine catalytique FokI, en ovale pourpre sur le schéma, et des domaines de liaisons à l'ADN, en vert.	25
Figure I-9 - Représentation de CRISPR/Cas9 (courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées, CRISPR associée à la protéine9), d'après Romany G et Bragard C ^[111] . Le système comprend une protéine Cas9, représenté en orange clair, avec deux domaines nucléases (RuvC et HNH) et un ARN guide (sgARN). Le sgARN se compose d'un ARN CRISPR (en vert, pour diriger la protéine Cas9 à la séquence complémentaire d'ADN) et d'un ARN trans-activateur (ARN tracr, en bleu foncé). Les triangles rouges indiquent les sites de clivages.	26
Figure I-10 - Les six étapes clés du fonctionnement du système CRISPR/Cas9, d'après Pour la Science N°456 ^[18]	27
Figure I-11 - Fonctionnement de l'outil CRISPR/Cas9 comme outil de manipulation du génome, d'après Knox M. The Gene Genie. ^[19] 1. Construction d'un ARN guide contenant une séquence pouvant s'apparier avec la séquence d'ADN ciblée. 2. Création de l'outil CRISPR/Cas9 en couplant l'ARN guide avec la protéine Cas9. 3. Introduction de l'outil CRISPR/Cas9 dans la cellule. L'ARN guide va trouver la séquence d'ADN ciblée. 4. La protéine Cas9 coupe les deux brins de l'ADN. L'ADN pourra ainsi être désactivé ou modifié, avec insertion de nouveaux segments d'ADN reconstitués.	28
Figure II-1 - Cas général d'une maladie transmise selon le mode autosomique dominant, d'après le site www.orpha.net ^[120] . Ici, à chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50%..	43

Figure II-2 - Cas général d'une maladie transmise selon le mode autosomique récessif, d'après le site www.orpha.net ^[120] . Ici, à chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25%..	43
Figure II-3 - Cas généraux d'une maladie transmise selon le mode dominant lié à l'X, d'après le site www.orpha.net ^[120] . A. Cas d'une mère malade et d'un père sain : à chaque grossesse, le risque qu'un garçon et qu'une fille soient malade est de 50%. B. Cas d'un père malade et d'une mère saine: à chaque grossesse, le risque qu'un garçon soit malade est de 0% et le risque qu'une fille soit malade est de 100%. C. Cas d'un père malade et d'une mère malade : à chaque grossesse, le risque qu'un garçon soit malade est de 50% et le risque qu'une fille soit malade est de 100%..	44
Figure II-4 - Cas généraux d'une maladie transmise selon le mode recessiflié à l'X, d'après le site www.orpha.net ^[120] . A. Cas d'une mère conductrice et d'un père sain : à chaque grossesse, le risque qu'un garçon et qu'une fille soient malade est de 50%. B. Cas d'un père malade et d'une mère saine: à chaque grossesse, le risque qu'un garçon soit malade est de 0% et le risque qu'une fille soit conductrice est de 100%.....	45
Figure II-5 - Cas général de transmission d'une maladie mitochondriale, d'après www.orpha.net ^[120]	46
Figure II-6 - Principe du transfert de fuseau maternel, d'après Sciences et Avenir ^[117]	47
Figure II-7 - Répartition des protocoles d'essais cliniques de thérapies géniques en 2018 selon les indications, pour un total de 2805 essais enregistrés dans le monde, d'après The Journal of Gene Medicine ^[77]	53
Figure II-8 - Schéma de sites potentiels pour des effets hors-cibles de CRISPR/Cas9, d'après Lin Y et al ^[64] . La séquence guide de 20 nucléotides (en orange) de l'ARN chimérique est représenté avec une séquence cible génomique (protospacer) contenant un renflement d'ADN d'une base (astérisque rouge, en A.) ou un renflement d'ARN d'une base (delta rouge en B.).....	57
Figure II-9 - Les débats soulevées par la thérapie génique et l'arrivée de CRISPR/Cas9 : deux frontières à distinguer entre le type de cellules ciblées et le but de ces modifications	61
Figure III-1 - Aperçu des différentes politiques autour des technologies du génome de seize pays dans le monde, d'après Isasi R, Kleiderman E, Knoppers BM. GENETIC TECHNOLOGY REGULATION. Editing policy to fit the genome? ^[95]	78
Figure III-2 - Hiérarchisation des normes, exemple de la France	85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau II-1 - Utilisation des différentes techniques de modification ciblée du génome en 2017, d'après l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) ^[54]	48
Tableau II-2 - Liste non exhaustive des essais cliniques et applications en cours ou envisagés avec les outils de modification génétique en 2017, d'après l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) ^[54]	52
Tableau II-3 - Liste non exhaustive des maladies susceptibles d'être traitées dans l'avenir par CRISPR/Cas9, d'après l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) ^[54]	55

ABREVIATIONS OFFICIELLES

ABM : Agence de biomédecine

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

Cas9 : CRISPR associated protein 9

CBE : Convention sur le brevet européen

CCNE : Comité consultatif national d'éthique

CDDH : Comité directeur pour les droits de l'homme

CIB : Comité international de bioéthique

CIGB : Comité intergouvernemental de bioéthique

CRISPR : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées)

DH-BIO : Comité de bioéthique

DOE : Department of Energy

DPI : Diagnostic préimplantatoire

EMA : Agence européenne du médicament (European Medicine Agency)

FDA : US Food and Drug Administration

FIV : Fécondation *in vitro*

GEE : Groupe européen d'éthique en sciences et dans les nouvelles technologies

HFEA : Human Fertilisation and Embryology Authority

HGP : Human Genome Project

IVG : Interruption volontaire de grossesse

JOUE : Journal officiel de l'Union européenne

NASDAQ : National Association of Securities Dealers Automated Quotations

NIH : National Institutes of Health

OEB : Office européen des brevets

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

OPECST : Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques

PAM (Protospacer Adjacent Motif)

PCRD : Programme cadre pour la recherche et le développement technologique

TFUE : Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne

UNESCO : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture

USPTO : United States Patent and Trademark Office

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

La biologie moléculaire et les biotechnologies sont des domaines scientifiques relativement récents. Les premières grandes découvertes ne datent que de la fin du XIX^{ème} siècle, et de nombreuses avancées dans ces domaines n'ont été effectuées qu'au cours des dernières années. Entre la découverte de l'ADN au début du XX^{ème} siècle et son séquençage complet en 2004, il s'est écoulé presque un siècle, rempli de nouvelles recherches et inventions.

Parmi toutes les avancées amenées par les biotechnologies et la découverte de l'ADN puis de sa structure, une innovation particulière va nous intéresser aujourd'hui : la manipulation du génome. Cette innovation commence à se développer dans les années 70 au travers de la recombinaison homologe. Ce phénomène initialement aléatoire et peu précis permet l'échange de matériel génétique entre deux molécules d'ADN similaires ou identiques. La poursuite des recherches dans ce domaine aboutit en 2000 à la découverte et à l'utilisation des nucléases (méganucléases, doigts de zinc, TALEN). Ces différentes technologies révolutionnent la manipulation du génome en permettant de couper l'ADN et d'ajouter, supprimer ou remplacer des éléments du génome de manière précise. Ces innovations remplacent ainsi les manipulations aléatoires par des modifications ciblées du génome. Ces nouveaux outils offrent de nombreuses perspectives, notamment dans le domaine de la santé. En effet, depuis quelques années certaines maladies sont connues comme étant liées à l'altération de gènes particuliers, identifiés parfois grâce au séquençage complet de l'ADN. Dans le cadre de la thérapie génique, ces nouvelles technologies offrent alors la possibilité d'aller cibler spécifiquement ces gènes et de les modifier afin de traiter ces maladies génétiques.

Toutefois, malgré toutes les perspectives envisagées grâce à l'utilisation de ces nucléases, certains problèmes freinent leur développement : leur mise en œuvre est difficile, longue et coûteuse, limitant rapidement leurs applications pratique. C'est dans ce contexte qu'une nouvelle technologie de modification ciblée du génome voit le jour : CRISPR/Cas9. Ce nouvel outil, tout autant voire plus efficace que les nucléases, présente des avantages non négligeables : il est facile à utiliser et peu coûteux. La technologie et le fonctionnement de CRISPR/Cas9 sont décrits en 2012, puis son usage s'amplifie rapidement au sein de la communauté scientifique, pour qu'il soit finalement utilisé chez l'Homme dès 2016.

Les applications possibles de CRISPR/Cas9 représentent des avancées scientifiques majeur pour les années en cours et à venir. L'outil est simple à mettre en œuvre, rapidement intégré et fiable : certaines expériences de forçage génétique chez des moustiques ont déjà été menées. Le forçage

génétique est une technique d'ingénierie génétique permettant de propager une modification génétique au sein d'une population particulière. Allant à l'encontre des lois de Mendel et donc des principes de l'hérédité biologique, cette technique permet de favoriser la transmission du gène sélectionné lors de la reproduction sexuée, et ainsi d'augmenter sa prévalence dans une population spécifique voir une espèce entière. Les expériences menées sur certaines populations de moustiques ont ainsi prouvé l'efficacité de l'outil et la transmission uniforme à la descendance du génome modifié. Par ailleurs, le ciblage moléculaire précis que l'outil propose et son faible coût de mise en œuvre relancent la recherche autour de la thérapie génique, offrant la possibilité de traiter de nombreuses maladies jusqu'alors incurables. Cependant, la technologie CRISPR/Cas9 ne présente pas que des avantages et de nombreuses questions liées aux potentiels dangers associés à son utilisation sont soulevées.

Aujourd'hui, la mise en œuvre de cet outil biotechnologique représente un enjeu politique important dans le monde entier. Il s'agit en effet d'une découverte scientifique majeure, promettant de nombreuses innovations dans de multiples domaines des biotechnologies, notamment en agriculture et en santé. Économiquement parlant, les pays ont également intérêt à investir dans la recherche appliquée de CRISPR/Cas9 car les promesses de gains (en grande partie dues à la protection des brevets) associées à l'innovation dans le domaine font de ce nouvel outil de modification du génome un choix judicieux pour le financement de la recherche. Néanmoins, à côté de ces enjeux politiques et économiques indéniables, les applications de CRISPR/Cas9 soulèvent de nombreuses problématiques d'ordre éthique, liées en particulier à son utilisation chez l'Homme. Ces interrogations sont à l'origine de nombreuses réflexions nationales et internationales quant à l'utilisation destinée à la manipulation du génome humain, indispensables pour définir au mieux l'environnement réglementaire entourant ces pratiques.

Afin de mieux cerner cette problématique très actuelle, cette thèse se propose de présenter les enjeux politiques, économiques et éthiques de la technologie CRISPR/Cas9 en Europe.

Dans une première partie, nous nous intéresserons aux enjeux particuliers liés au développement de cette nouvelle technologie. Ainsi, après avoir défini les biotechnologies et étudié leur histoire dans le domaine de la santé, nous présenterons le contexte socio-économique européen dans lequel est apparu ce nouvel outil de modification génétique.

Dans une deuxième partie, nous nous pencherons plus particulièrement sur l'avenir des biotechnologies en médecine humaine. Nous décrirons le potentiel des biotechnologies et des

thérapies géniques, avant de nous intéresser plus particulièrement aux possibilités qu'elles offrent de modifier le génome humain et aux problématiques éthiques que ces pratiques soulèvent.

Pour finir, nous aborderons dans une troisième partie le sujet de la réglementation en vigueur autour de ces innovations et des évolutions réglementaires possibles. Nous considérerons les différentes positions des organismes internationaux, pour nous pencher ensuite sur les réglementations nationales et européennes. Nous exposerons alors notre réflexion sur la pertinence d'un moratoire ou de la modification des réglementations actuelles afin de mieux encadrer le développement d'outils modernes tels que CRISPR/Cas9.

PARTIE I. LES BIOTECHNOLOGIES : UN CONTEXTE PARTICULIER

Après avoir défini l'intérêt des biotechnologies et précisé leurs applications scientifiques actuelles dans le domaine de la santé, nous étudierons les enjeux économiques et sociaux liés aux manipulations génétiques qu'elles autorisent dans le contexte européen.

Chapitre 1. Les biotechnologies et leur développement dans le domaine de la santé

Cette première partie de l'exposé est destinée à mieux comprendre ce que sont les biotechnologies, en quoi elles consistent et ce qu'elles permettent d'envisager dans le domaine de la thérapie génique.

A. Définition des biotechnologies

Le terme de « biotechnologie » est relativement récent. Inventé en 1917 par Karl Ereky^[1], ce terme est aujourd'hui défini par l'OCDE comme « l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services »^[2]. Les champs d'application des biotechnologies ont été différenciés en couleurs afin d'identifier les différentes branches des biotechnologies^[3].

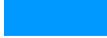
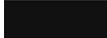
Rouge		Santé, médecine, diagnostique
Jaune		Alimentation, nutrition
Bleue		Aquaculture, biotechnologie côtière et marine
Verte		Agriculture, biotechnologie de l'environnement - biocarburants, biofertilisants, bioremédiation, géomicrobiologie
Marron		Biotechnologies des zones arides et désertiques
Noire		Bioterrorisme, guerre biologique, agroterrorisme
Pourpre		Brevets, publications, inventions, propriété intellectuelle
Blanche		Génie biologique
Dorée		Bioinformatique, nanobiotechnologie
Grise		Fermentation classique et technologie des procédés biologiques

Figure I-1 - Les différentes couleurs des biotechnologies, d'après DaSilva E. *The Colours of Biotechnology: Science, Development and Humankind*^[3]

La biotechnologie rouge s'intéresse aux applications dans le domaine de la santé. Cela va du domaine du diagnostic (avec par exemple le séquençage ADN à haut niveau) au domaine des thérapies innovantes (vaccins recombinants, anticorps thérapeutiques, thérapie génique...). C'est à cette branche des biotechnologies que va se rattacher cette thèse.

B. La manipulation du génome et les avancées des techniques de modifications ciblées

L'homme utilise les biotechnologies depuis longtemps, sans forcément le savoir ou avoir les connaissances nécessaires pour expliquer et comprendre les processus moléculaires mis en jeu ^[1]. Ce n'est pourtant que récemment que la biologie moléculaire et les biotechnologies pour la santé se sont développées. En 1863, Gregor Mendel pose les bases modernes de la génétique et de l'hérédité. La notion de gènes apparaît ensuite, mais sans connaissance du support de ces gènes et de cette hérédité. Ce n'est qu'au début du 20^e siècle que l'ADN, ou acide désoxyribonucléique, est

identifié comme le support pour ces gènes. En 1953, une nouvelle découverte va permettre de faire avancer la biologie moléculaire : l'équipe de James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins et Rosalind Franklin découvre la structure de l'ADN.

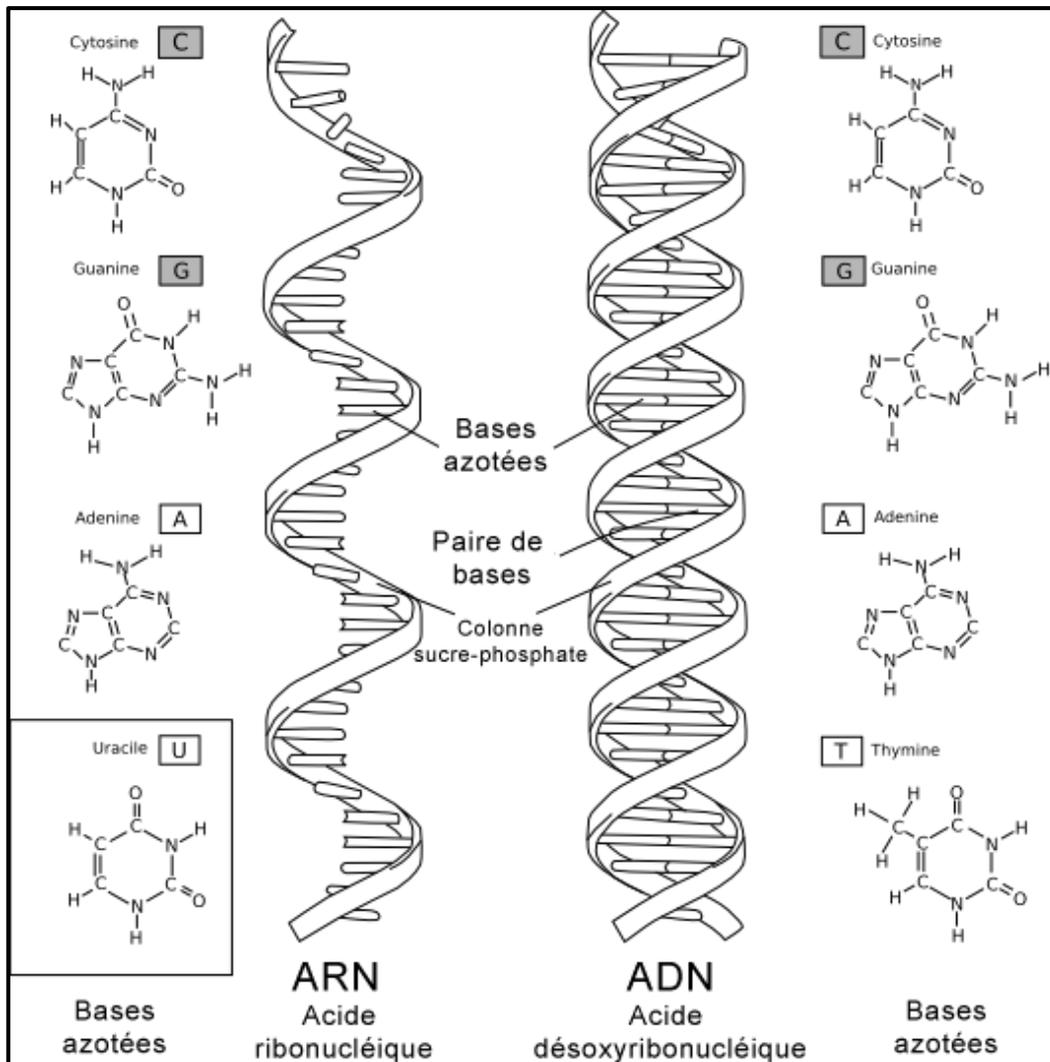


Figure I-2 - Structure de l'ADN, de l'ARN, et de leurs quatre bases azotés respectives, d'après Sciences Claires - ADN^[109]

L'ADN est une macromolécule formée par la succession de nucléotides, ou bases azotées, reliés entre eux par des liaisons phosphodiester. Il existe quatre bases différentes : l'adénine, la thymine, la cytosine et la guanine. La succession précise de ces différents nucléotides, A, T, C et G, va permettre de coder le génome. L'ADN est organisé en deux brins complémentaires, enroulés en double hélice. James Watson, Francis Crick et Maurice Wilkins obtiendront le prix Nobel de médecine en 1962 pour cette découverte. Ces découvertes essentielles sur l'ADN, sa structure et son rôle dans l'organisation de l'information génétique vont permettre de faire avancer et développer la biologie moléculaire et les biotechnologies.

Les recherches autour de la technologie du « génie génétique » commencent dans les années 1920^[4], avec les travaux d'Hermann Joseph Muller. Ce généticien américain réalise entre 1926 et 1927 trois expérimentations démontrant qu'une exposition à des rayonnements à forte intensité peut entraîner des changements dans le génome de l'organisme, des mutations génétiques^[5]. Il faut attendre les années 70 et les travaux de David Jackson sur l'ADN recombinant pour que la manipulation du génome se développe^[6], avec la naissance de la technique de recombinaison homologue. Cette technique permet d'insérer ou supprimer de nouveaux gènes dans les êtres vivants, de manière aléatoire (on parle alors de mutagénèse) ou imprécise (on parle ici de thérapie génique).

La recombinaison homologue va permettre l'échange de matériel génétique entre deux molécules d'ADN similaires ou identiques. Ce phénomène se décrit en trois grandes étapes^[7]. Pour commencer, deux molécules d'ADN de structure proche vont s'appareiller dans une région d'homologie. Ce rapprochement va créer une molécule intermédiaire en brins croisés : la structure de Holliday. Cette structure réunit deux doubles brins d'ADN recombinants, échangeant leurs appariements au niveau des points d'intersection des branches. La structure de Holliday possède deux propriétés physiques : la migration des branches et l'isomérisation. La migration des branches permet une rotation du squelette de la molécule. Les brins d'ADN croisés peuvent passer d'une hélice d'ADN à l'autre, produisant des doubles brins hétérologues. L'isomérisation va permettre un réarrangement de la structure de Holliday dans l'espace, passant les brins croisés de « l'intérieur » vers « l'extérieur » de la molécule. Enfin, la dernière étape est la résolution de la structure de Holliday en deux molécules d'ADN double brin, avec l'intervention de nucléases. Une représentation de la structure de Holliday et de ses différentes résolutions est schématisée ci-après. Deux types de paires de doubles brins peuvent être créés à l'issue de la résolution de la structure de Holliday :

- des doubles brins non recombinants, n'ayant échangé qu'une région du simple brin, lorsque la résolution intervient avant l'isomérisation de la structure de Holliday ;
- des doubles brins recombinants, lorsque la résolution intervient avant l'isomérisation de la structure de Holliday.

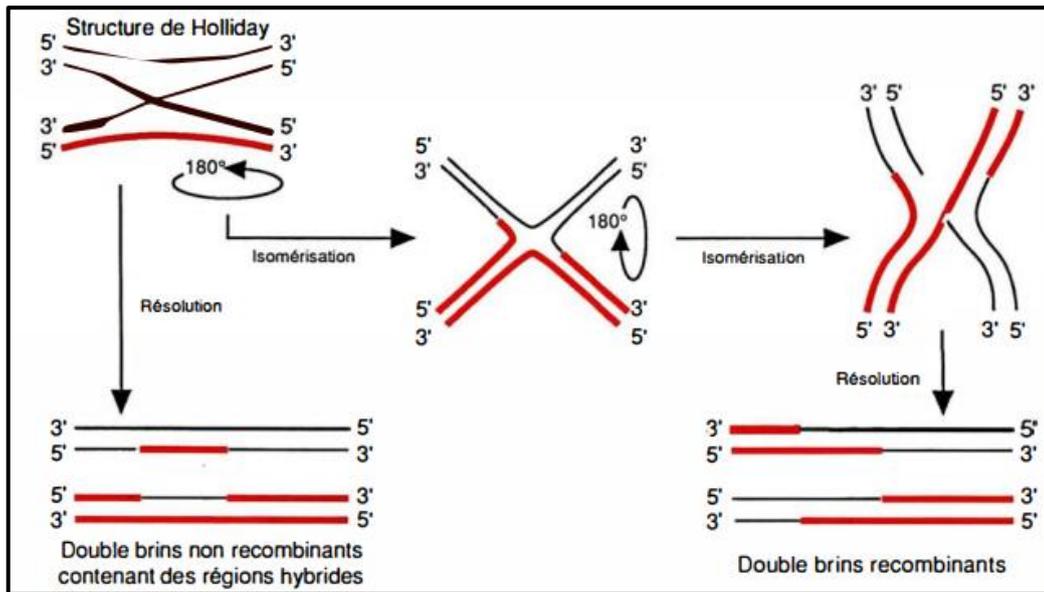


Figure I-3 - Isomérisation et résolution de la structure de Holliday, d'après Lemarchandel V, Montagutelli X. La recombinaison homologue : de nouvelles perspectives pour la transgénèse chez les mammifères.^[7]

L'arrivée des nucléases dans les années 2000 va améliorer profondément les techniques de modification du génome. Les nucléases sont des ciseaux moléculaires, permettant de couper et ajouter, supprimer ou remplacer des éléments du génome de manière précise. On parle de modification ciblée du génome. Les techniques associées à ces nucléases vont se développer, et sont aujourd'hui classées en 3 catégories, suivant trois objectifs différents^{[8][9]}. Les trois catégories de techniques SDN, dont un schéma est proposé ci-après, se différencient de la manière suivante :

- SDN1 (Site Directed Nuclease 1) : objectif de mutation ponctuelle ou sur un petit nombre de nucléotides, de nature aléatoire mais ciblée vers un site particulier du génome. On inactive un gène par coupure ciblée et réparation défectueuse, avec insertion ou suppression de quelques paires de bases.
- SDN2 (Site Directed Nuclease 2) : objectif de conversion allélique, en modifiant une séquence d'un gène donné. Cela correspond au « gene editing », une modification ciblée de quelques nucléotides dans un gène donné.
- SDN3 (Site Directed Nuclease 3) : objectif d'intégration ciblée d'une séquence d'ADN étranger à un site donné.

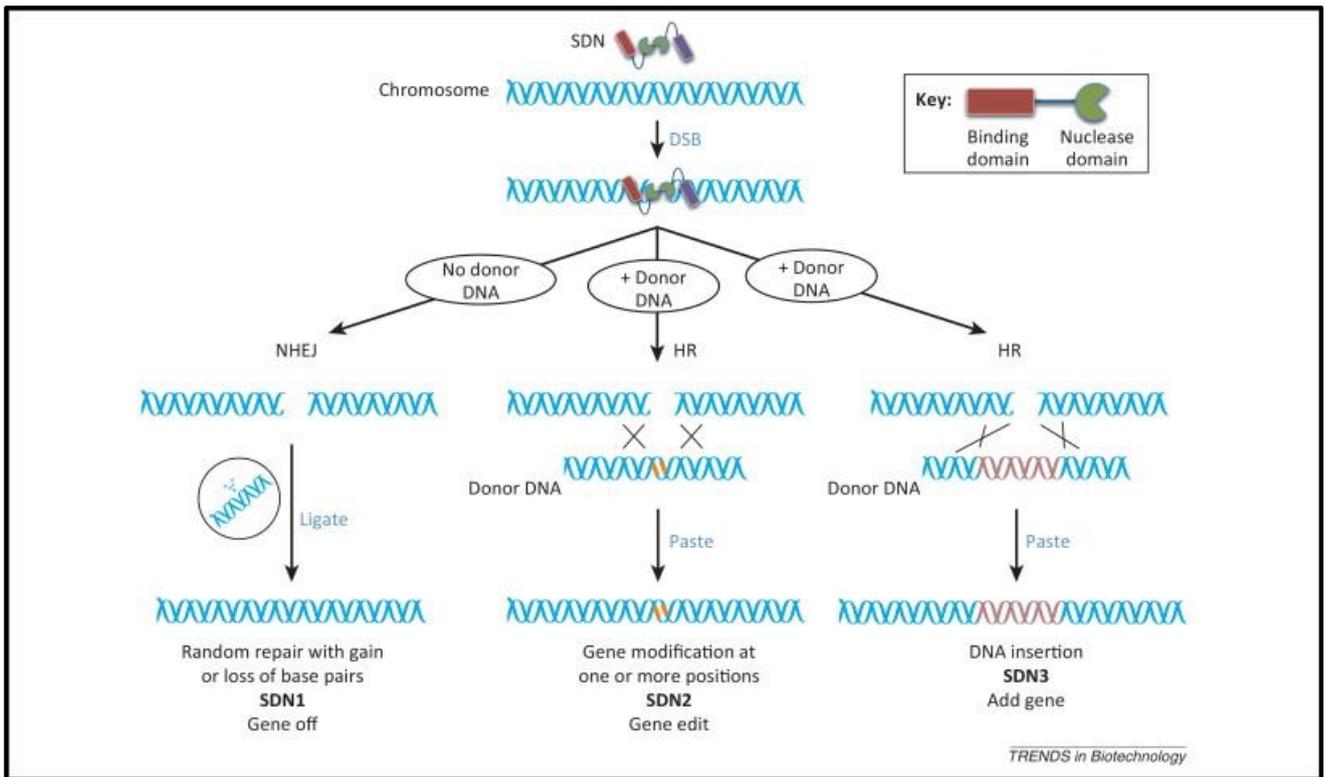


Figure I-4 - Les différentes techniques de site-directed nuclease (*SDN1*, *SDN2* et *SDN3*), d'après Podevin N, et al. Site-directed nucleases: a paradigm shift in predictable, knowledge-based plant breeding^[10]. *SDN1* (gène inactivé). Réparation aléatoire avec gain ou perte de paires de bases. *SDN2* (gène modifié). Gène modifié à un ou plusieurs endroits. *SDN3* (gène ajouté). Insertion d'ADN.

Il existe actuellement quatre générations d'outils de modifications ciblées du génome, schématisés ci-dessous et détaillées ci-après.

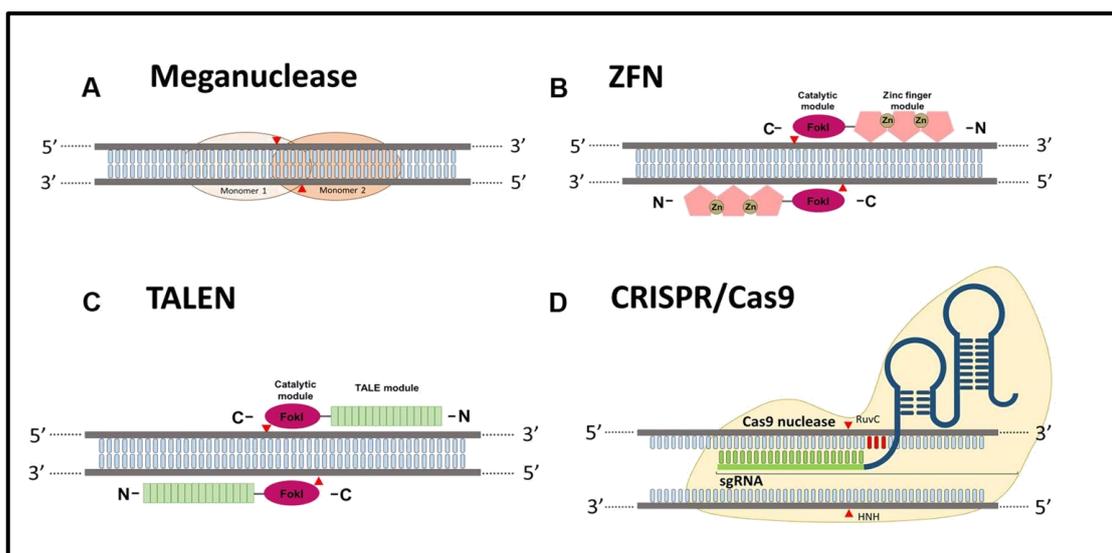


Figure I-5 - Représentation des quatre outils de modification ciblée du génome, d'après Romany G et Bragard C. Antiviral Defenses in Plants through Genome Editing. *Front Microbiol*^[111].

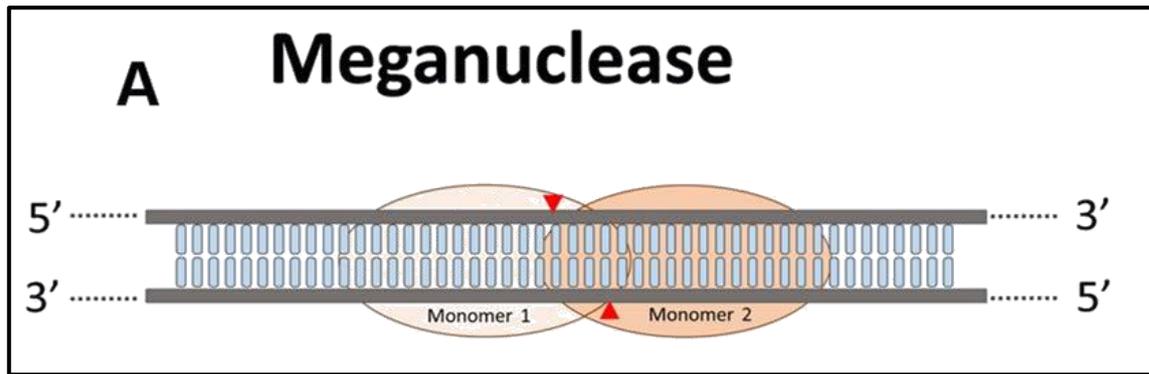


Figure I-6 - Représentation d'une structure homodimère d'un système de méganucléase, d'après Romany G et Bragard C^[11].

La première génération d'outils est constituée des méganucléases. Il s'agit de nucléases à ADN (endodésoxyribonucléases) disposant d'un site de reconnaissance de grande taille (entre 14 et 40 paires de bases)^[11]. Ces enzymes agissent sur une séquence de nucléotide précise, permettant de la modifier, de la remplacer ou d'insérer une nouvelle séquence. Cet outil n'est aujourd'hui plus utilisé.

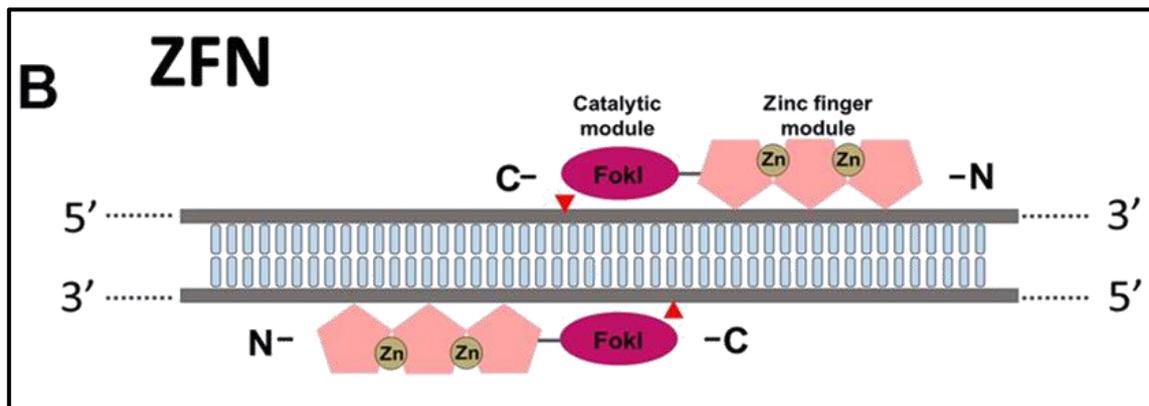


Figure I-7 - Représentation de deux nucléases à doigt de zinc liés à l'ADN, d'après Romany G et Bragard C^[11]. La nucléase à doigt de zinc contient un domaine catalytique FokI, schématisé par l'ovale pourpre, et un domaine de liaison à l'ADN, représenté par les pentagones roses.

La deuxième génération d'outils se compose des nucléases à doigt de zinc. Découverts dans les années 1996^[12], les premiers essais chez l'homme ont eu lieu en 2009, dans le cadre du traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)^[13]. Les nucléases à doigt de zinc s'organisent en deux parties : un domaine de type « doigt de zinc » se liant à l'ADN, constitué de protéines contenant des séquences d'acides aminés particuliers, et un domaine catalytique pour couper l'ADN, formé par la nucléase^[14]. Cependant, cet outil a des limites. Pour pouvoir être ciblée par des nucléases à doigt de zinc, la séquence génétique doit être reconnue par un doigt de zinc. Il

existe des milliers de doigts de zinc et des milliers de séquences reconnues. Mais si une séquence n'est pas reconnue par un doigt de zinc, elle ne pourra pas être fabriquée et ciblée.

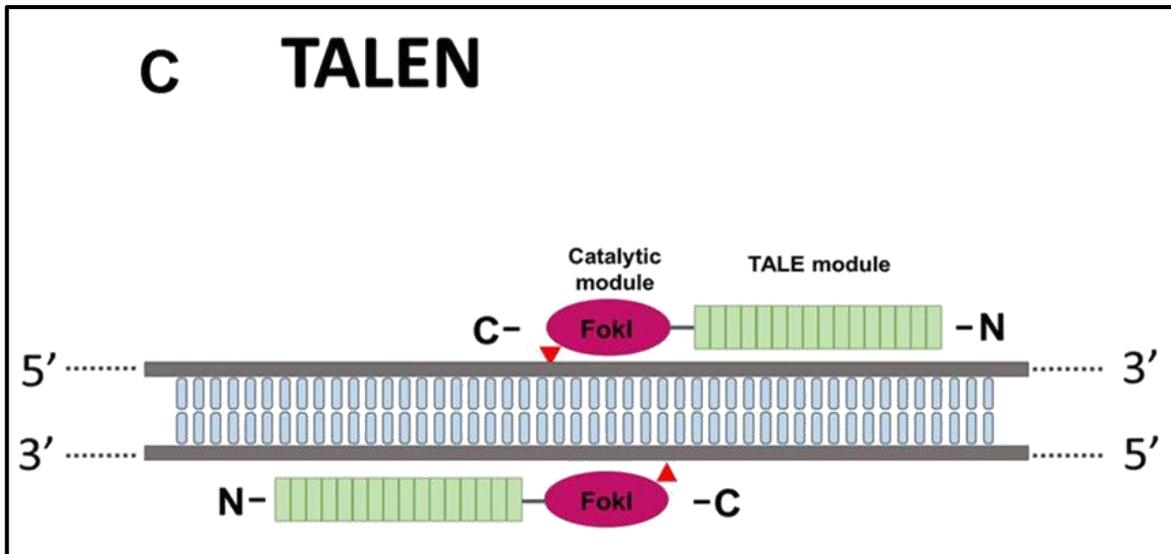


Figure I-8 - Représentation de deux nucléases effectrices de type activateur de transcription (TALEN), d'après Romany G et Bragard C^[111]. L'outil TALEN comprend un domaine catalytique FokI, en ovale pourpre sur le schéma, et des domaines de liaisons à l'ADN, en vert.

La troisième génération d'outils comprend les TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nucleases, nucléases effectrices de type activateur de transcription). Ils sont découverts en 2010^[12], par des équipes américaines et allemandes puis rachetées et brevetées par une entreprise française, Collectis^[15]. Cette technologie est appliquée aux cellules humaines en 2012^[110]. Ces outils se composent de deux éléments : une partie capable de reconnaître une portion d'ADN spécifique, la protéine TALE et une partie capable de couper l'ADN, la nucléase^[16]. La protéine TALE est issue de bactéries du genre *Xanthomonas*^[16]. Cette protéine a la capacité de pénétrer dans le noyau des cellules infectées et de modifier l'expression du génome de l'hôte contaminé, le rendant plus vulnérable à l'agent pathogène. Contrairement aux nucléases à doigt de zinc, les TALEN peuvent être fabriquées pour n'importe quelle séquence d'ADN. Spécifique et facile d'usage, leur création reste longue et compliquée. Il faut tester plusieurs nucléases et fabriquer une protéine pour chaque séquence ciblée.

Alors que les techniques précédentes entraînaient une modification du génome de manière aléatoire ou imprécise, ces trois nouvelles générations d'outils permettent de cibler précisément des gènes pour les inactiver, les remplacer ou les substituer. Mais ces techniques restent compliquées à exploiter, car elles impliquent de faire de l'ingénierie des protéines, ce qui n'est pas

chose facile. Ces techniques sont longues et coûteuses, donc difficiles à mettre en place en médecine humaine.

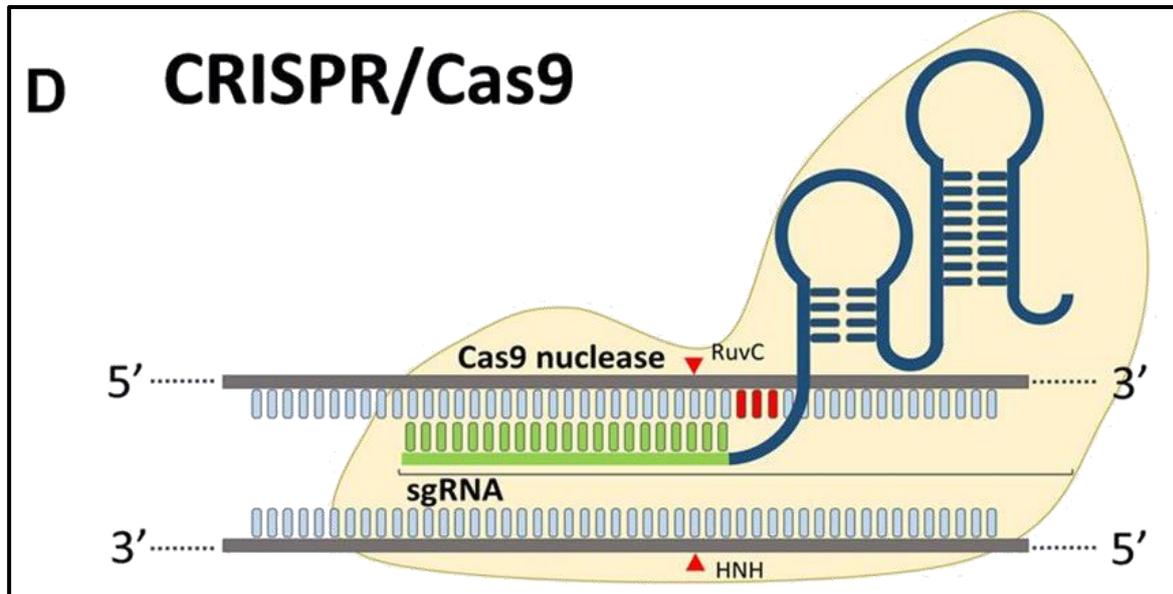


Figure 1-9 - Représentation de CRISPR/Cas9 (courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées, CRISPR associée à la protéine9), d'après Romany G et Bragard C^[111]. Le système comprend une protéine Cas9, représenté en orange clair, avec deux domaines nucléases (RuvC et HNH) et un ARN guide (sgARN). Le sgARN se compose d'un ARN CRISPR (en vert, pour diriger la protéine Cas9 à la séquence complémentaire d'ADN) et d'un ARN trans-activateur (ARN tracr, en bleu foncé). Les triangles rouges indiquent les sites de clivages.

La dernière génération d'outils de modification ciblée du génome est constituée par la technologie CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats ou Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées - CRISPR associated protein 9). L'outil CRISPR est décrit en juin 2012 dans un article de la revue *Science* par deux chercheuses : la française Emmanuelle Charpentier et l'américaine Jennifer Doudna^[17]. Les premiers essais sur des cellules humaines ont commencé en 2013.

Le système CRISPR/Cas9 est l'arme de défense des archées et des bactéries contre les bactériophages^[17]. Il leur fournit une immunité adaptative, permettant de reconnaître un virus ayant déjà infecté ces microorganismes et de se défendre contre son attaque. On distingue ainsi six étapes clés dans le fonctionnement du système CRISPR/Cas9^[18] :

1. Infection : un virus (bactériophage) injecte son ADN dans la bactérie.
2. Acquisition : les séquences de l'ADN viral sont reconnues et sont alors intégrées dans la région CRISPR du génome bactérien.

3. Nouvelle infection : un bactériophage du type déjà rencontré injecte son ADN dans la bactérie.
4. Maturation de Cas9 : la région CRISPR et la région adjacente de l'ADN bactérien sont activées. L'enzyme Cas9, un petit ARN tracr et un ARN pour chaque séquence virale enregistrée dans CRISPR sont produits. Un complexe va se former entre Cas9, l'ARN tracr et les ARN viraux issus de CRISPR.
5. Reconnaissance : l'enzyme Cas9 reconnaît dans un premier temps les séquences PAM sur l'ADN étranger, puis des séquences plus longues grâce à ses deux ARN guides. Il coupe alors l'ADN viral à une distance de 3 nucléotides de PAM.
6. Destruction : l'ADN viral étant coupé et détruit, les protéines virales ne sont plus produites et la réplication du virus est bloquée.

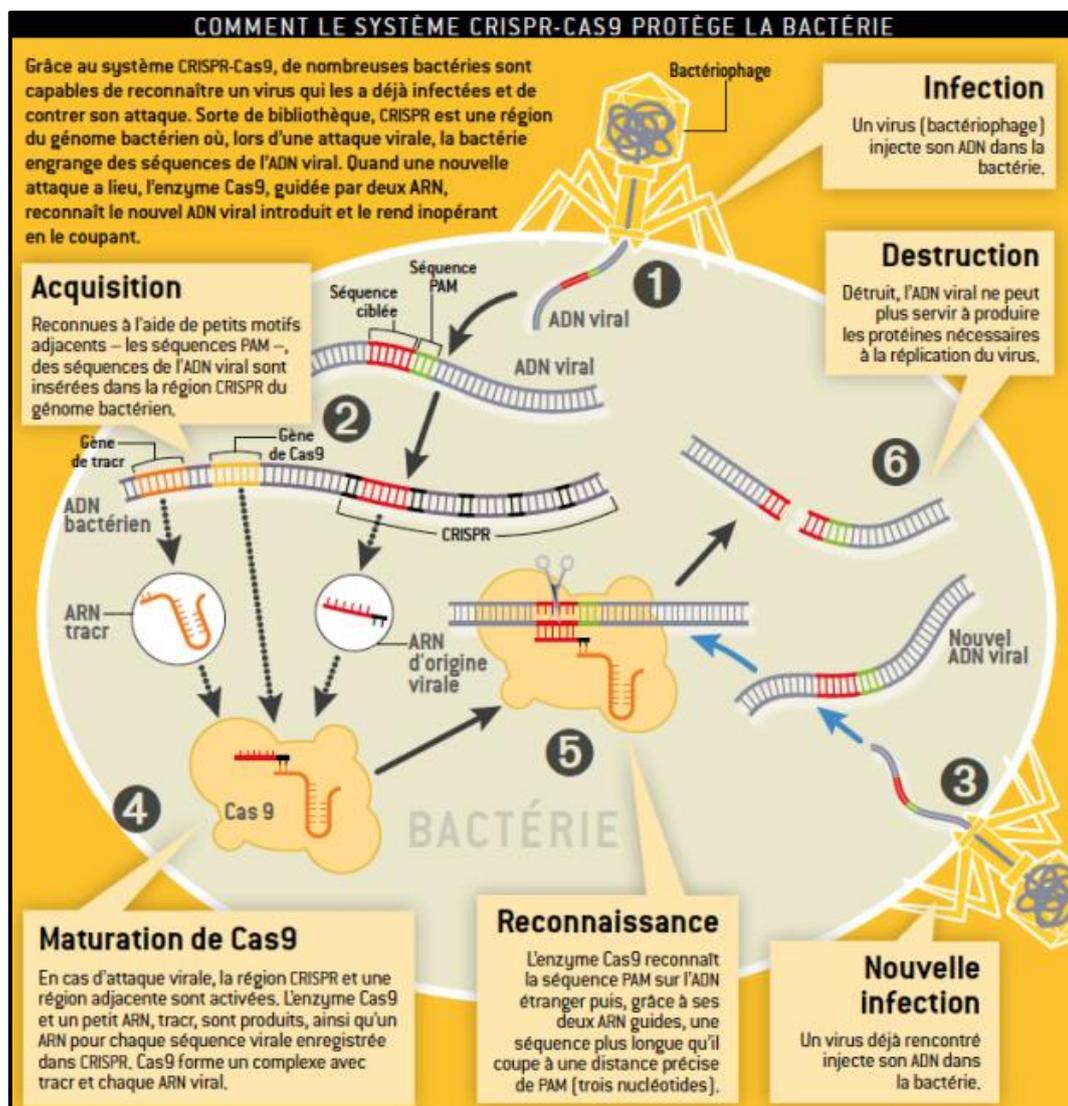


Figure I-10 - Les six étapes clés du fonctionnement du système CRISPR/Cas9, d'après Pour la Science N°456. CRISPR-Cas9, l'enzyme qui révolutionne la génétique.^[18]

L'outil CRISPR/Cas9 est un moyen de protection précis et efficace pour les bactéries contre les attaques des bactériophages. Les scientifiques se sont donc intéressés à cet outil et l'ont détourné pour en faire un outil de modification ciblée du génome.

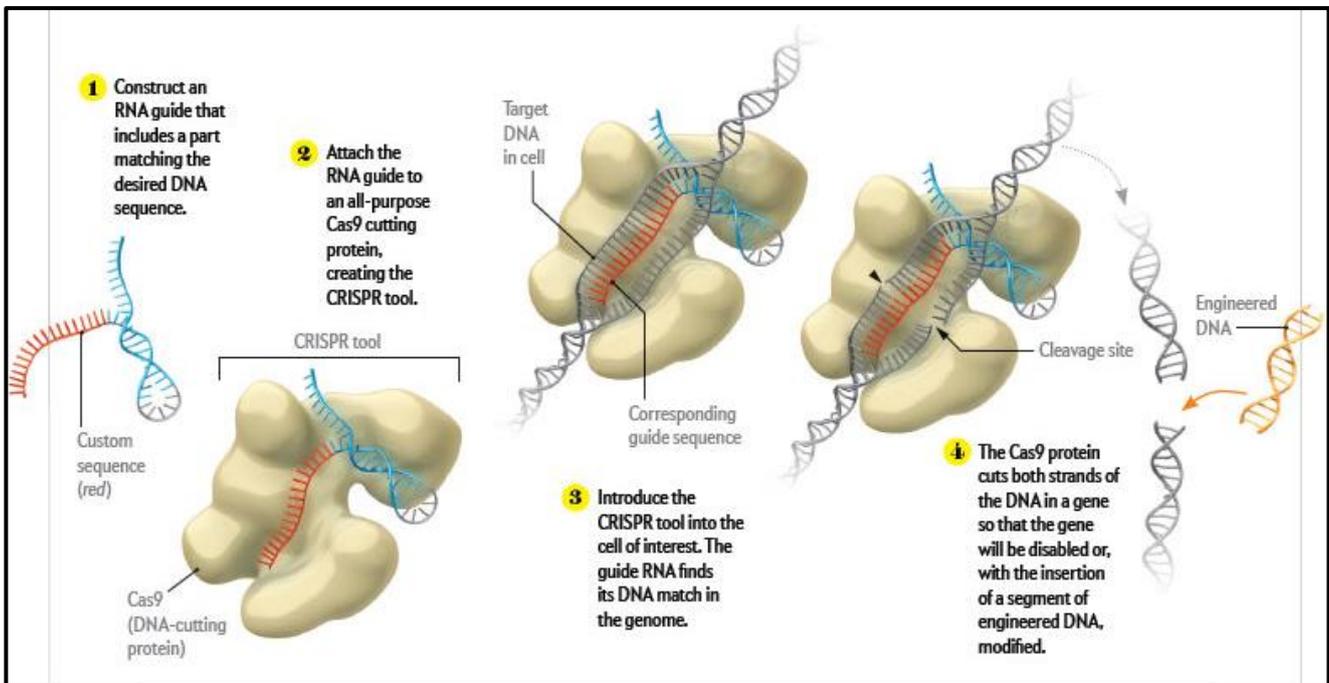


Figure I-11 - Fonctionnement de l'outil CRISPR/Cas9 comme outil de manipulation du génome, d'après Knox M. *The Gene Genie*.^[19] **1.** Construction d'un ARN guide contenant une séquence pouvant s'apparier avec la séquence d'ADN ciblée. **2.** Création de l'outil CRISPR/Cas9 en couplant l'ARN guide avec la protéine Cas9. **3.** Introduction de l'outil CRISPR/Cas9 dans la cellule. L'ARN guide va trouver la séquence d'ADN ciblée. **4.** La protéine Cas9 coupe les deux brins de l'ADN. L'ADN pourra ainsi être désactivé ou modifié, avec insertion de nouveaux segments d'ADN reconstitués.

La découverte de ce nouvel outil est une avancée majeure pour les biotechnologies. Le ciblage de l'ADN ne repose plus sur une protéine mais sur un petit ARN guide. L'enzyme Cas9 pouvant être utilisée dans toutes les situations, le seul élément spécifique à construire est l'ARN guide. Ces derniers sont beaucoup plus simples à synthétiser que des protéines, faisant de CRISPR/Cas9 un outil facile et rapide à mettre en œuvre, associé à des coûts modérés de production. Par exemple, avec les précédents outils, la création de souris « knock-out » prend près d'un an : trois mois pour construire le vecteur, l'intégrer dans des cellules embryonnaires et sélectionner les cellules recombinantes ; deux mois pour l'intégrer dans un blastocyste et créer la génération de souris chimériques ; au moins quatre mois de transmission et sélection de la descendance. Avec CRISPR/Cas9, la création des mêmes souris ne mettrait que trois semaines (dont moins d'une

semaine pour créer le complexe CRISPR/Cas9 et une semaine pour intégrer la modification du génome dans la mère, avec transmission de la modification aux générations suivantes).

CRISPR/Cas9 est un outil universel (son utilisation étant possible chez tous les êtres vivants) et efficace : l'outil est en particulier utilisé dans des techniques de forçage génétique, permettant la transmission quasi-certaine d'un gène lors de la reproduction sexuée^{[112][113]} (par exemple pour prévenir la propagation de vecteurs de maladies comme les moustiques transmettant la dengue ou le virus Zika^{[114][115]}). L'enzyme Cas9 a des possibilités d'utilisation qui semblent infinies, allant du contrôle de l'activité des gènes précis jusqu'à la modification du génome.

Ces différents outils de manipulation du génome représentent donc une avancée majeure dans le domaine des biotechnologies. Leurs potentiels sont énormes au sein des différentes branches des biotechnologies. L'application de ces nouvelles technologies au domaine de la santé va permettre de nombreuses avancées en médecine humaine, en particulier avec l'arrivée de la thérapie génique.

C. Les biotechnologies et la thérapie génique

La thérapie génique est une technique cherchant à soigner une maladie par transfert de matériel génétique aux cellules ou aux tissus. Le principe de cette méthode de traitement est d'apporter du matériel génétique aux cellules de l'organisme pour remplacer un gène défectueux ou réguler l'expression d'un gène altéré.

La thérapie génique peut se distinguer en deux techniques, selon le type de cellules modifiées : la thérapie génique germinale et la thérapie génique somatique. La thérapie génique germinale consiste à modifier toutes les cellules de l'organisme, y compris les cellules sexuelles. Cette opération intervient au stade embryonnaire, permettant le développement d'un individu dont toutes les cellules sont modifiées génétiquement. Ces modifications qui seront ensuite transmises à la descendance. Actuellement, pour des raisons éthiques, la thérapie génique germinale n'est autorisée dans aucun pays. Seule la thérapie génique somatique est autorisée dans le monde. Elle consiste à modifier les cellules somatiques de l'individu, donc sans transmission des modifications à la descendance. Cette thérapie génique peut se faire tout au long de la vie de l'individu.

La thérapie génique somatique possède deux approches différentes :

- Les modifications *ex-vivo* de cellules prélevées chez le patient, qui sont traitées puis réinjectées. En se multipliant, ces cellules contribueront à la guérison du patient.

- Les modifications *in-vivo*, dans le cas où les cellules ne peuvent pas être prélevées (des neurones ou des cellules de cœur par exemple). Le principe est d'injecter un vecteur contenant le transgène, qui ira directement modifier les cellules dans le corps du patient.

La thérapie génique s'est développée en trois grandes étapes^[1] :

- La première étape est l'élaboration du concept de thérapie génique par la communauté scientifique. Le concept est de réparer ou remplacer un gène défectueux dans l'organisme, mais le niveau technique ne permet pas de mettre en pratique ces théories.
- La deuxième étape est la collecte des connaissances et des techniques. Les techniques de transfert de gènes utilisées *in-vitro* ont progressé pour permettre un meilleur ciblage des cellules humaines et une meilleure utilisation des gènes dans les cellules. Ces évolutions permettent en 1989 les premiers essais cliniques chez l'homme.
- La troisième étape résulte des avancées dans deux domaines de la biotechnologie : d'une part la compréhension des technologies ADN-ARN, d'autre part le séquençage complet et la connaissance du génome humain. De nouvelles maladies génétiques cibles ont ainsi pu être identifiées comme candidates aux thérapies géniques, tandis que les vecteurs de transfert de gènes se perfectionnaient.

La thérapie génique est initialement présentée comme un moyen de traitement des maladies monogéniques. Puis la recherche autour de cette technique s'étend sans délai aux maladies infectieuses (tétanos, SIDA), aux maladies neurologiques (sclérose en plaque), aux maladies ophtalmologiques (glaucome, dégénérescence maculaire liée à l'âge), aux maladies dégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson) et aux cancers. Très rapidement, le traitement des cancers prend une place importante dans la recherche, avec par exemple 60% des protocoles de thérapies géniques en 2014 ciblant les cancers, contre 9% des protocoles ciblant les maladies monogéniques ou 8% des protocoles ciblant les maladies infectieuses.

De nombreux protocoles de thérapies géniques se développent et sont approuvés à partir des années 90. Mais les résultats ne sont pas à la hauteur des promesses de cette nouvelle technologie. Ce n'est qu'en 2000 que le premier succès mondial d'un protocole est décrit dans la revue *Science*^{[1][20]}. Le Dr Marina Cavazzana-Calvo et le Pr Alain Fischer démontrent qu'il est possible d'appliquer cette nouvelle méthode de traitement sur des jeunes enfants atteints d'un déficit immunitaire héréditaire.

Aujourd'hui, l'Agence européenne du médicament (European Medicine Agency, EMA) a autorisé la sortie sur le marché de deux produits de thérapie génétique :

- Glybera, autorisé le 29 novembre 2012. Commercialisé par UniQure biopharma B.V., le traitement est destiné à soigner une maladie rare : le déficit familial en lipoprotéine lipase. Cependant laboratoire UniQure n'a pas demandé de renouveler l'autorisation de mise sur le marché du produit, cette autorisation expirant en novembre 2017.
- Strimvelis, autorisé le 08 juin 2016. Commercialisé initialement par Orchard Therapeutics, le traitement est racheté en 2018 par GlaxoSmithKline. Destiné lui aussi à traiter une maladie rare, le déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase (ADA-SCID), le traitement est aujourd'hui disponible sur le marché européen. Mais seulement un centre est habilité à fabriquer le Strimvelis, à Milan, obligeant pour l'instant les patients à se déplacer jusqu'à ce site pour recevoir leur traitement.

Après avoir resitué le contexte plus scientifique des biotechnologies en Europe et dans le monde, il convient de s'intéresser au contexte social et économique de la manipulation génétique en Europe, afin de pouvoir comprendre les réflexions actuelles autour de ce sujet particulier.

Chapitre 2. Le contexte socio-économique de la manipulation génétique en Europe

Pour présenter les enjeux socio-économiques liés aux technologies étudiées, nous présenterons tout d'abord le contexte des recherches scientifiques menées sur le génome humain. Nous aborderons ensuite les points plus précis de la propriété intellectuelle, puis de la protection des données personnelles, avant d'étudier la question de l'eugénisme posée dans le cadre de la mise en œuvre de la thérapie génique.

A. La recherche sur le génome humain : de la recherche fondamentale à la recherche appliquée et l'apparition de firmes privées

Bien que l'histoire des biotechnologies commence avant notre ère, les connaissances scientifiques sur la biologie moléculaire et le génome humain n'ont progressé que récemment. La découverte de la structure de l'ADN par l'équipe de James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins et Rosalind Franklin marque le début de cette accumulation de connaissances. Vingt ans plus tard, les techniques se développent avec le clonage de l'ADN, permettant aux chercheurs d'accéder,

d'isoler, de purifier et de multiplier les gènes pour pouvoir les étudier. Cela permettra de séquencer le génome et d'identifier peu à peu les gènes impliqués dans la survenue de maladies.

Dans les années 90, les progrès techniques dans la biologie moléculaire et la génétique ont permis le lancement du Projet Genome Humain (HGP, Human Genome Project)^[21]. Le but de ce projet est de séquencer et déchiffrer l'ensemble du génome humain tout en promouvant une collaboration internationale de la communauté scientifique. Le Projet Génome Humain est à la base un programme académique, soutenu par deux instances publiques américaines : les *National Institutes of Health* (NIH) et le *Department of Energy* (DOE). Ce projet prône le libre accès aux connaissances produites, en les rendant disponibles et réutilisables au sein d'une banque de données commune informatisée.

Le projet va rencontrer certaines difficultés, justifiant en partie le passage du projet public vers le secteur privé. La première difficulté fait suite à la mauvaise répartition des tâches entre les laboratoires de recherche et les équipes internationales. Ce défaut de coordination entraîne alors une duplication des travaux de recherche. L'absence de nomenclature des banques de données constitue la deuxième grande difficulté faisant face au projet. Cette absence de convention rend la gestion informatique complexe, augmentant les coûts du partage de l'information. Enfin, les financements insuffisants et les infrastructures des laboratoires publics inadaptées freinent le développement du projet. Les plateformes techniques nécessaires aux équipes de recherche sont alors difficiles à acquérir et à faire fonctionner de manière idéale. Cependant, malgré tous ces problèmes techniques, le séquençage « brut » du génome est publié en février 2001^[22]. Ces séquences d'ADN ne sont cependant que des ébauches, les séquences complètes sont achevées et publiées en 2004^[23].

En parallèle des complications du Projet Génome Humain, toujours dans les années 90, de nouvelles firmes biotechnologiques vont se spécialiser dans la découverte et l'identification des gènes humains. Ces firmes vont avoir deux objectifs principaux : la recherche de gènes impliqués dans la survenue de maladies et constituer des banques de données d'information génétique. Une entreprise particulière est fondée en 1998 : Celera Genomics. Cette société privée souhaite séquencer la totalité du génome humain pour vendre l'accès au génome aux entreprises pharmaceutiques, rentrant directement en concurrence avec le projet public HGP. Ces nouvelles entreprises biotechnologiques sont fondées par des scientifiques issus de la recherche académique. Le savoir-faire public se transfère vers l'industrie privée. Plusieurs éléments sont en cause dans le

transfert de ces techniques, mises à part les difficultés techniques et organisationnelles du Projet Génome Humain.

D'une part, la culture du « chercheur-entrepreneur » lancée aux États-Unis incite les scientifiques à créer leurs propres firmes. Ces nouvelles entreprises peuvent s'inscrire au NASDAQ (National Association of Securities Dealers Automated Quotations), une bourse de valeurs, leur permettant d'assurer un capital de départ. Elles sont également soutenues par l'industrie pharmaceutique, et leur chiffre d'affaire sera majoritairement dû aux prestations et contrats de recherche passés avec les grosses industries pharmaceutiques.

D'autre part, l'évolution du droit de la propriété intellectuelle contribue au développement de l'industrie génomique. Les changements ont commencé en 1980, suite à l'arrêt de la Cour suprême des États-Unis dans l'affaire *Diamond v. Chakrabarty* sur la brevetabilité d'une bactérie génétiquement modifiée pour métaboliser du pétrole^[24]. La Cour suprême autorisa le brevet, permettant la brevetabilité du vivant. Suite à cette affaire, en 1987, l'USPTO (United States Patent and Trademark Office) publie un rapport officiel stipulant que les organismes vivants multicellulaires non naturels et non humains, y compris les animaux, peuvent potentiellement faire l'objet d'un dépôt de brevet^[25]. Ce changement dans le droit de la propriété intellectuelle des États-Unis sera suivi en Europe, avec la Directive 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques^[26]. L'article 5 de cette directive stipule que : « Un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel. ». Les gènes et fragments de gènes deviennent brevetables, tout comme les instruments et diagnostics utilisés en génétique, les plantes et animaux génétiquement modifiés et toutes autres inventions liées aux avancées dans le domaine des biotechnologies.

La brevetabilité du vivant rend ainsi la recherche autour du génome humain attractive en promettant des revenus considérables à l'issue d'une invention majeure. Ces décisions de brevetabilité des gènes vont favoriser le développement de l'industrie génomique, il convient donc de s'intéresser plus en détail sur cet élément.

B. La propriété intellectuelle des biotechnologies : un enjeu économique capital

Le droit de la propriété intellectuelle présente un enjeu économique primordial, notamment en biotechnologie. Le brevet joue un rôle essentiel dans l'innovation, en offrant aux entreprises un privilège financier majeur : l'exclusivité sur le marché pour une durée déterminée. En échange de ce monopole, l'entreprise s'engage à rendre les détails de son invention publique pour diffuser la connaissance et permettre aux autres de continuer d'innover. La propriété intellectuelle est ainsi considérée comme la frontière entre la connaissance scientifique, non brevetable, et l'exploitation commerciale. Le brevet permet de mettre en jeu la concurrence industrielle en incitant les entreprises à développer de nouveaux produits innovants tout en leur promettant une exclusivité temporaire sur les marchés et donc un revenu considérable.

L'évolution des politiques de brevetabilité dans les différents pays du monde, notamment avec la brevetabilité du vivant, permet d'augmenter considérablement l'utilisation des brevets par les entreprises. Ces dispositions actuelles du droit du brevet poussent les entreprises à investir dans l'innovation et diffuser leurs nouvelles connaissances. Dans le domaine des biotechnologies, et en particulier en biopharmaceutique, les progrès remarquables faits durant ces dernières années sont en grande partie dus à la protection fournie par les brevets et au retour financier promis par leurs projets innovants. Ainsi, des investissements financiers croissants sont effectués dans les centres de génétique moléculaire et les structures permettant d'améliorer la qualité et l'efficacité du séquençage ADN et de son interprétation clinique. Les entreprises investissent et cherchent à se positionner dans le développement de nouvelles approches médicales basées sur la génomique, avec en perspective l'immense retour financier promis par des thérapeutiques nouvelles et efficaces. Les estimations avancées par la société américaine Illumina pour le séquençage à haut débit en oncologie représentent un marché d'une dizaine de milliards de dollars^[27]. Le diagnostic prénatal invasif est estimé à un milliard de dollars. Ainsi, les brevets garantissent à terme aux entreprises de s'emparer du marché, récupérer leurs investissements, faire des bénéfices de leurs inventions et réinvestir dans de nouvelles innovations.

Les nouvelles biotechnologies font l'objet de dépôts croissants de brevets, régulièrement sources de conflits juridiques au vu des enjeux économiques mis en œuvre derrière ces protections. C'est notamment le cas de CRISPR/Cas9.

L'histoire de la découverte de l'outil CRISPR/Cas9 et de son application en manipulation génétique^{[12][28]} se divise en trois grands chapitres.

1. La découverte de CRISPR et l'établissement de ses fonctions biologiques

La première description du système est faite par une équipe de chercheurs japonais en 1987^[29]. Le système ne porte pas encore le nom de CRISPR, il faudra attendre mars 2002 et la publication de Jansen et al pour que ces séquences d'ADN procaryote soient nommées^[30]. Cette équipe de chercheurs constate, au fur et à mesure du séquençage du génome des archées et des bactéries, la diversité et le nombre de loci de CRISPRs au sein du génome procaryote. En 2005, la fonctionnalité de CRISPR est comprise, tandis que le gène Cas est identifié. L'homologie entre les séquences CRISPRs des bactéries et les séquences virale des phages est découverte, aboutissant à une hypothèse formulée par Eugene Koonin aux NIH : CRISPR serait le système de défense de la bactérie^[31].

C'est finalement en 2007 que la fonction de CRISPR est identifiée. Au sein de l'entreprise Danisco, du groupe DuPont, les chercheurs Philippe Horvath et Rodolphe Barrangou mettent en évidence que cette partie du génome procaryote constitue le système immunitaire de la bactérie. Ils montrent ainsi que lorsqu'une bactérie se vaccine contre un bactériophage, elle acquiert de nouveaux espaceurs issus du nouveau génome viral. Quand ces espaceurs sont enlevés du génome bactérien, la bactérie n'est plus protégée. Les deux chercheurs vont également développer le rôle du gène de la protéine Cas dans la vaccination de la bactérie^{[54][116]}.

2. Le passage de CRISPR/Cas9 de découverte scientifique à outil de modification ciblée du génome

Le premier brevet sur l'outil est déposé en 2005 par l'entreprise DuPont, qui autorisera ensuite la publication de ce brevet dans la revue scientifique *Science* en mars 2007^[32]. En 2008, les séquences PAM (Protospacer Adjacent Motif) sont découvertes. Leur rôle est également identifié : permettre à la protéine Cas9 de reconnaître l'ADN ciblé. Les chercheurs Phillippe Horvath et Rodolphe Barrangou vont démontrer en 2009 que le système CRISPR/Cas9 peut se transmettre aux autres bactéries, puis en 2010 que la protéine Cas9 peut couper l'ADN viral et l'ADN plasmidique. Les deux chercheurs démontrent enfin qu'il est possible de reprogrammer le système immunitaire des bactéries *E. coli* grâce à cet outil. Cependant, l'entreprise DuPont ne prend pas conscience de l'importance de ces découvertes, et décide de ne pas investir suffisamment dedans.

C'est en juin 2012 que les chercheuses Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, en collaboration avec des chercheurs de l'Université de Vienne, publient un article dans *Science* montrant que CRISPR/Cas9 peut être exploité dans l'édition du génome, en

particulier pour réparer ou réécrire des séquences d'ADN chez l'être humain^[17]. Cet article montre également que le processus du système CRISPR/Cas9 est universel et peut être exploité dans la modification de n'importe quel génome.

3. Les applications de CRISPR/Cas9

En octobre 2012, Feng Zhang et son équipe déposent un article sur la modification ciblée du génome des mammifères avec le système CRISPR/Cas9^[33]. En parallèle, George Church soumet un article sur la modification ciblée du génome humain avec cette même technologie^[34]. Les deux articles sont publiés dans *Science* en janvier 2013.

Depuis, de nombreux articles sur l'application possible de l'outil CRISPR/Ca9 chez les êtres vivants (plantes, animaux, êtres humains...) ont été publiés. Ces études ouvrent ainsi la possibilité à de nombreuses applications, comme le forçage génétique chez les insectes^[35] ou la production d'organes chez le porc compatibles pour une transplantation à l'être humain^[36].

Aujourd'hui, deux camps se disputent le brevet initial de CRISPR auprès des deux instances administratives en charge des brevets Européens et Américains, respectivement l'Office Européen des Brevets (OEB) et le United States Patent and Trademark Office (Bureau américain des brevets et des marques de commerce, USPTO) :

- Le camp représenté par l'Université de Californie à Berkeley (en particulier Jennifer Doudna), l'Université de Vienne et Emmanuelle Charpentier (en son nom propre)
- Le camp constitué par le Board Institute à Boston, et donc Feng Zhang.

La chronologie du dépôt des brevets est la suivante : Emmanuelle Charpentier, l'Université de Californie à Berkeley et l'Université de Vienne déposent en mai 2012 une demande de brevet sur l'utilisation de CRISPR/Cas9. En décembre 2012, le Board Institute dépose une demande de brevet sur l'application de CRISPR/Cas9 aux cellules eucaryotes. En passant par une procédure d'examen accélérée mais plus chère, il obtient son brevet en avril 2014, avant Mme Charpentier et les Universités de Californie et de Vienne. Suite à cela, les trois protagonistes engagent une procédure d'interférence aux États-Unis et une procédure d'opposition en Europe.

La procédure d'interférence, issue du droit du brevet américain, permet de déterminer le premier inventeur du brevet, dans le cas où deux parties revendiquent un brevet pour la même invention.

La procédure d'opposition, issue du droit du brevet européen, permet de faire opposition à un brevet européen si les opposants estiment que sa délivrance n'est pas fondée, en invoquant par

exemple le fait que l'invention n'est pas nouvelle. Le camp de Mme Charpentier décide d'engager ces procédures en clamant que M. Zhang n'aurait jamais pu développer seul sa méthode. Elles contestent également cette demande en avançant un défaut de nouveauté, une absence d'invention et une absence de description suffisamment claire et complète pour pouvoir être reproduite facilement. De son côté, M. Zhang ne conteste pas l'aide de la découverte des parties plaignants dans son invention, mais il justifie sa demande de brevet du fait qu'elle ne concerne que les applications sur les cellules eucaryotes. Ce que Mme Charpentier, l'Université de Californie à Berkeley et l'Université de Vienne contestent, en affirmant que leur invention fonctionne pour tous types de cellules, procaryotes et eucaryotes. Ces deux procédures finiront par aboutir à deux décisions différentes.

Du côté du USPTO, le Patent Trial and Appeal Board (la commission du contentieux et des recours du USPTO) rend sa première décision de 15 février 2017^{[37][38]}, donnant raison au Board Institute et à M. Zhang. Ils considèrent en effet que l'application aux cellules eucaryotes n'est pas évidente dans le travail fourni par Mme Charpenier et Mme Doudna. Les juges estiment que la demande de brevet déposée par le Board Institute n'est pas cause d'interférence avec le brevet déposé par Emmanuelle Charpentier, l'Université de Californie à Berkeley et l'Université de Vienne. Le parti plaignant décide alors de faire appel de ce jugement, et le 10 septembre 2018 la Cours d'appel des États-Unis rend sa décision sur le contentieux autour du brevet de CRISPR/Cas9. La Cours d'appel confirme la décision précédente du USPTO et donne à nouveau raison au Board Institute^[39].

Cette décision du bureau américain des brevets n'est cependant pas contraignante pour la décision juridique européenne. Ainsi, le 17 janvier 2018 l'OEB révoque le brevet européen du Board Institute sur CRISPR/Cas9^[40]. Deux motifs sont évoqués^[41]. Premièrement, un point technique sur la liste des inventeurs fournis pour établir la priorité suite à cette opposition, qui ne correspond pas aux documents fournis initialement pour justifier la procédure de priorité en 2012. Etant donné que changer la liste des inventeurs va à l'encontre des règles de priorités, le Board Institute ne peut pas revendiquer cette priorité. Deuxièmement, la condition de nouveauté n'est pas remplie. En effet, l'OEB considère que la description faite dans le brevet de CRISPR/Cas9 par l'Université de Californie à Berkeley, l'Université de Vienne et Mme Charpentier fait que l'application de leur outil aux cellules eucaryotes est évidente. Le Board Institute décide de faire appel le 18 janvier 2018 pour contester ce jugement^{[42][43]}. En octobre 2018, date de rédaction de cette thèse, la procédure reste en instance en Europe.

Le séquençage de l'ADN humain a ainsi soulevé de nombreuses questions autour du droit du brevet. L'arrivée de CRISPR/Cas9 et des batailles juridiques associées en est l'un des exemples. Mais les dépôts de brevet ne sont pas les seules évolutions socio-économiques ayant eu lieu suite à toutes ces avancées. Un autre point important est à explorer, celui des données personnelles recueillies lors du séquençage du génome de l'individu.

C. Le partage et la protection des données personnelles face à la marchandisation de ces données

Le Projet Génome Humain a entraîné une évolution majeure des technologies, avec une augmentation de la vitesse du séquençage de l'ADN associée à une baisse des coûts notables, permettant ainsi un séquençage du génome humain. Ces progrès technologiques permettent au séquençage de se positionner comme outil de diagnostic, permettant de rechercher et découvrir des mutations responsables de certaines maladies. Parallèlement au développement du séquençage du génome, des outils bioinformatiques sont développés pour analyser ce génome et relier les informations obtenues aux données de l'individu.

En conséquence de ce progrès rapide de l'analyse de l'ADN humain, un marché mondial de tests va se créer, d'application médicale ou non et accessible directement aux clients par le biais d'internet. Cette accessibilité et cette diversité de tests proposés, parfois sans application clinique, se justifie par le droit de l'individu à connaître une information le concernant et à réaliser des tests génétiques qu'il juge pertinent. C'est ainsi que sont proposés aux consommateurs des tests ADN afin de déterminer leur ascendance ou des playlists musicales basées sur l'ADN des auditeurs.

Bien qu'ils partent d'une intention honorable, ces nouveaux tests aux applications non médicales variées posent tout de même certaines difficultés. Au-delà du fait que les résultats ne se basent pas sur des preuves scientifiques, il n'existe actuellement pas d'approche efficace pour protéger les clients et encadrer le séquençage de leur ADN et son application. Avec comme principale préoccupation la capacité des entreprises commercialisant ces tests à recueillir et stocker des données personnelles, qu'ils peuvent ensuite exploiter ou revendre pour leur bénéfice, sans assurer une protection de la vie privée du client.

De nombreuses entreprises ont été créées ou ont étendu leur champ d'action pour intégrer et développer le séquençage du génome. C'est par exemple le cas de l'entreprise 23andMe, une société de biotechnologie proposant aux consommateurs des tests d'ascendance génétique et des

tests de santé génétiques. Les tests de santé génétiques proposés par l'entreprise indiquaient au client, lorsqu'un marqueur génétique supposé ou reconnu d'une maladie était présent, qu'il était à risque de développer cette maladie^[44]. Ainsi, en novembre 2013, la Food and Drug Administration (FDA) a interdit la vente de leurs tests génétiques, justifié par le fait que l'entreprise vendait des tests prédictifs de facteurs de risques médicaux dont la fiabilité n'était pas démontrée. Cela n'a cependant pas empêché l'entreprise de continuer ses recherches en santé et d'obtenir en février 2015 une autorisation de mise sur le marché de la FDA pour un test génétique permettant la détection du port de l'allèle récessif du gène responsable du syndrome de Bloom. Le syndrome de Bloom est une maladie génétique rare provoquant notamment un retard de croissance et une photosensibilité accrue. La principale cause de mortalité des personnes atteintes de cette maladie est le cancer, l'incidence des patients étant plus élevée que dans la population générale. Grâce à son service de test génétique en ligne, 23andMe récolte les données de ses clients depuis 2006 avec aujourd'hui plus de un million d'individus intégrés dans leur banque de données^[44]. Données que l'entreprise a revendues en 2015 à Pfizer^[45] ou en 2018 à GlaxoSmithKline^[46]. Bien que 23andMe assure qu'aucun individu ne peut être identifié^[47], les questions de transfert et de confidentialité des données se soulèvent. Par ailleurs, avec le développement des nouvelles biotechnologies de modification génétique, nous pouvons imaginer que ces transferts de données seront de plus en plus courants dans les années à venir. Avoir accès au code génétique de nombreuses personnes permettra en effet aux entreprises innovant dans le domaine de cibler voir tester leurs produits. Et si ces données ne sont pas suffisamment protégées, des dérives sont possibles comme l'identification de gènes porteurs ou à risque de maladies entraînant la prise de contact par l'entreprise de la personne identifiée.

Aujourd'hui, des défis éthiques se posent autour de ces tests de séquençage de l'ADN. L'analyse génétique est de moins en moins chère et de plus en plus rapide et complète. Cela permet aux entreprises de proposer des tests génétiques de plus en plus performants, développés de plus en plus à des fins non-médicales. La frontière elle-même entre l'utilisation médicale ou non est floue et ne tend pas à se clarifier. Mais la récolte, le stockage et la commercialisation des données récoltées à l'issue de ces tests posent des questions d'autonomie et du respect de la vie privée des consommateurs. Les données génétiques de l'individu sont considérées comme des données personnelles. Elles doivent être protégées contre l'accès par des personnes non autorisées et contre leur utilisation abusive.

Le partage et la protection des données personnel est un point important pour l'Europe et ses États membres. A tel point qu'en 2016, le Parlement européen et le Conseil publiaient au Journal officiel

de l'Union européenne (JOUE) un règlement relatif à la protection des données personnelles des individus et au traitement associé à ces données, que nous étudierons plus loin. Un autre sujet important en Europe, en grande partie due à son histoire, est l'eugénisme.

D. La question d'eugénisme associée à la thérapie génique

L'eugénisme est un mot issu du grec « eu », bien, et « genos », naissance, espèce ou race. Bien que le mot soit relativement récent, l'idée de l'eugénisme et d'une « bonne naissance » date de l'antiquité. L'idée était de sauvegarder voire d'améliorer les qualités d'une famille ou d'un peuple en contrôlant les mariages et ainsi la descendance^[48]. Le mot « eugénisme » n'est créé qu'en 1883 par Sir Francis Galton. Ce mot prend la définition de « science de l'amélioration de la race, qui ne se borne nullement aux questions d'unions judicieuses, mais qui, particulièrement dans le cas de l'homme, s'occupe de toutes les influences susceptibles de donner aux races les mieux douées un plus grand nombre de chances de prévaloir sur les races les moins bonnes »^[49]. L'idéologie eugénique est créée dans la seconde moitié du XIX^e siècle et devient populaire à la fin du XIX^e siècle. L'idéologie eugéniste mise en place fait référence aux théories de l'hérédité et de l'évolution. Elle part du principe que dans la société civilisée, la sélection naturelle ne joue pas son rôle d'amélioration de l'espèce humaine (les guerres déciment les hommes les plus vigoureux, la médecine moderne permet aux malades de rester en vie et avoir des enfants...). Ainsi, le principe de l'eugénisme selon Galton est de sélectionner artificiellement les êtres humains, afin de « produire une race humaine supérieure ». Au fil des ans, le mot et l'idéologie qui lui est associée glissent vers des connotations de plus en plus négatives, avec pour but d'éliminer les individus considérés comme anormaux. Aujourd'hui, le terme d'eugénisme est majoritairement employé de manière négative, par association aux programmes nazis et aux campagnes de stérilisations forcées ayant eu lieu après la guerre dans certains pays occidentaux. En 2001, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) va définir l'eugénisme comme « une politique coercitive visant à poursuivre un objectif de procréation allant à l'encontre des droits, des libertés et des choix de l'individu »^[50].

Les questions autour de l'eugénisme se posent dans l'application des biotechnologies à l'embryon humain, bien que l'application des outils de manipulation génétiques n'en soit pas encore arrivée là. La plupart de ces problématiques liées au risque de sélection des embryons et de dérives eugéniques avaient déjà été soulevées dans le cadre de la procréation médicalement assistée et la sélection de gamètes et embryons. En ce qui concerne la thérapie génique, les principales

préoccupations tournent autour de l'utilisation inappropriée ou abusive de la technologie, afin de créer des individus munis de caractéristiques particulières^[51]. Ainsi, l'application de la thérapie génique et la manipulation du génome aux gamètes ou embryons pourraient glisser vers une amélioration du génome humain et un risque d'eugénisme.

PARTIE II. L'AVENIR DE LA THERAPIE GENIQUE EN MEDECINE HUMAINE

Après avoir souligné les enjeux socio-économiques liés à la mise en œuvre des biotechnologies innovantes telles que CRISPR/Cas9, il apparaît indispensable de nous intéresser maintenant aux questions éthiques soulevées par de telles pratiques scientifiques. Dans un premier chapitre de l'exposé, nous décrirons les possibles applications de ces technologies en médecine humaine. Après avoir ensuite défini dans un deuxième chapitre l'objet de la bioéthique et l'aspect particulier des enjeux liés à la manipulation du génome humain, nous cernerons dans un troisième chapitre les problématiques éthiques soulevées par l'usage des biotechnologies dans le domaine médical.

Chapitre 1. Le potentiel de la thérapie génique en médecine humaine

A. Du génome humain aux maladies génétiques : quelques définitions

Le terme « génome humain » désigne l'ADN complet des êtres humains, correspondant à l'ADN nucléaire, composé de vingt-trois paires de chromosomes, et l'ADN mitochondrial. Le génome nucléaire, appelé aussi ADN chromosomique, est hérité des deux parents, soit une moitié issue du père et une moitié issue de la mère de l'individu. On parle d'hérédité mendélienne. Le génome mitochondrial, présent au niveau des mitochondries, n'est transmis que par la mère, on parle alors de transmission non mendélienne. En 2003, suite à l'aboutissement du Projet Genome Humain, le séquençage complet de l'ADN chromosomique humain est achevé. Plus de vingt mille gènes sont identifiés et cartographiés^[23], constituant un socle pour la recherche biomédicale.

Les maladies génétiques constituent l'ensemble des troubles liés à une ou plusieurs anomalies dans le génome du malade. Certaines de ces maladies sont héréditaires, donc héritées des parents du malade, d'autres sont acquises par mutation du génome au cours de la vie du malade. Les maladies génétiques ne sont transmises à la descendance que si la mutation du génome a lieu au niveau des cellules germinales (cellules à l'origine des gamètes).

Il existe cinq grands types de transmission des maladies génétiques :

- 1. La transmission autosomique dominante** : la transmission d'une maladie génétique est dite autosomique lorsque les caractères génétiques sont portés par les chromosomes non sexuels, aussi appelés autosomes. Cette transmission est dominante lorsque la présence d'un seul allèle muté du gène suffit à la manifestation de la maladie. Ainsi, l'allèle morbide est transmis soit par l'un des deux parents (le père ou la mère) soit par les deux parents. Ainsi, toute personne atteinte par ces maladies à transmission autosomique dominante a au moins l'un de ses parents

atteint. Ces pathologies atteignent autant les hommes que les femmes. Les personnes saines, non atteintes par la maladie, ne la transmettent pas.

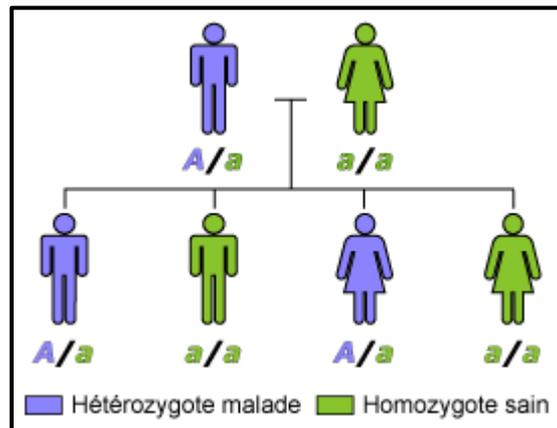


Figure II-1 - Cas général d'une maladie transmise selon le mode autosomique dominant, d'après le site www.orpha.net^[120]. Ici, à chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 50%.

2. La transmission autosomique récessive : contrairement à la transmission autosomique dominante, la présence de deux allèles identiques mutés est indispensable pour transmettre la maladie génétique autosomique récessive. L'allèle morbide est donc transmis par la mère et par le père. Ainsi, être porteur de la mutation du gène ne signifie pas être malade, puisque la maladie ne se développera que si les deux allèles du gène sont mutés. Ces pathologies atteignent autant les hommes que les femmes. Les personnes saines, non atteintes par la maladie, peuvent avoir un de leurs deux allèles mutés et ainsi transmettre la mutation à leur descendance.

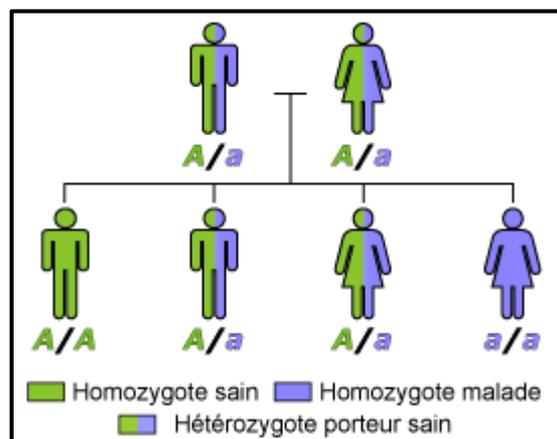


Figure II-2 - Cas général d'une maladie transmise selon le mode autosomique récessif, d'après le site www.orpha.net^[120]. Ici, à chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25%.

3. La transmission dominante lié à l'X : la transmission d'une maladie génétique est liée à l'X lorsque les caractères génétiques sont portés par les chromosomes sexuels, et plus particulièrement le chromosome X. Comme lors de la transmission autosomique dominante,

la présence d'un seul gène anormal suffit pour que la maladie génétique à transmission dominante liée à l'X s'exprime. Ces maladies génétiques atteignent autant les femmes que les hommes, mais un père ne peut pas transmettre sa maladie à ses fils.

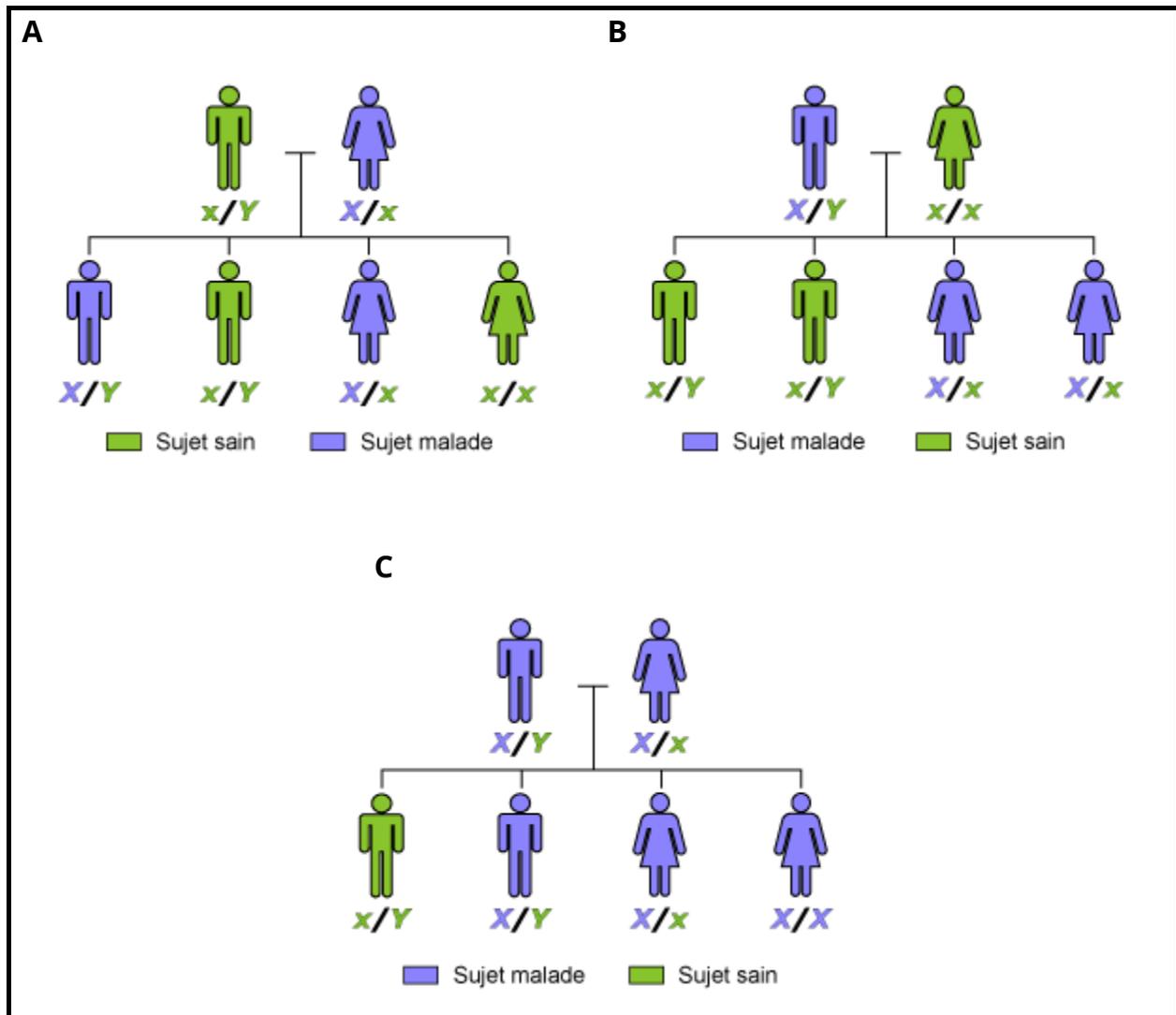


Figure II-3 - Cas généraux d'une maladie transmise selon le mode dominant lié à l'X, d'après le site www.orpha.net^[120]. **A.** Cas d'une mère malade et d'un père sain : à chaque grossesse, le risque qu'un garçon et qu'une fille soient malade est de 50%. **B.** Cas d'un père malade et d'une mère saine: à chaque grossesse, le risque qu'un garçon soit malade est de 0% et le risque qu'une fille soit malade est de 100%. **C.** Cas d'un père malade et d'une mère malade : à chaque grossesse, le risque qu'un garçon soit malade est de 50% et le risque qu'une fille soit malade est de 100%.

4. La transmission récessive liée à l'X : le gène impliqué dans la transmission de la maladie se trouve sur le chromosome X, mais l'allèle muté étant récessif, deux cas de figure se présentent. Un homme porteur du gène morbide sera toujours malade, car le chromosome X d'origine maternelle n'est présent qu'à une seule copie dans son génome, et l'individu malade ne transmettra son gène morbide porté par son chromosome X qu'à ses filles. Une femme ne sera

malade que si les deux allèles sont mutés. Le gène morbide est donc transmis par les deux parents. Les maladies à transmission récessive liée à l’X atteignent principalement les hommes. Les femmes peuvent être saines mais porteuses du gène muté.

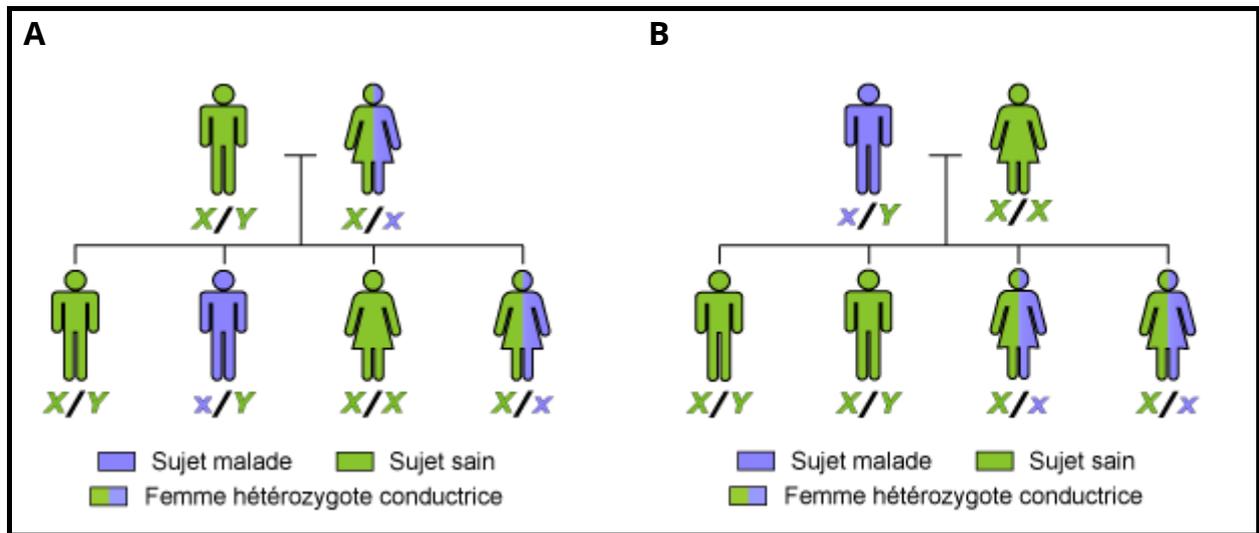


Figure II-4 - Cas généraux d'une maladie transmise selon le mode récessif lié à l’X, d'après le site www.orpha.net^[120]. **A.** Cas d'une mère conductrice et d'un père sain : à chaque grossesse, le risque qu'un garçon et qu'une fille soient malade est de 50%. **B.** Cas d'un père malade et d'une mère saine: à chaque grossesse, le risque qu'un garçon soit malade est de 0% et le risque qu'une fille soit conductrice est de 100%.

5. La transmission mitochondriale : les maladies dont la transmission est autosomique ou liée à l’X sont dues à des mutations dans l’ADN nucléaire de l’individu. Les maladies dont la transmission est mitochondriale sont dues à des mutations dans le génome mitochondrial. Les mitochondries provenant exclusivement de la mère de l’enfant, la transmission de ces maladies se fait uniquement par la mère. La totalité de la descendance d’une femme atteinte de maladie génétique à transmission mitochondriale sera touchée par cette maladie.

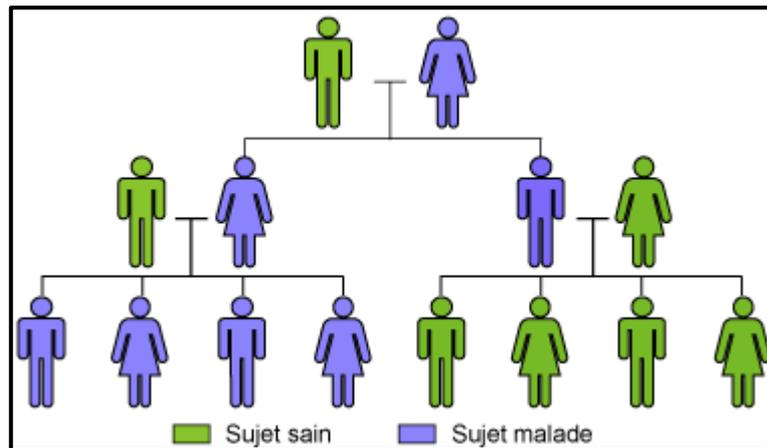


Figure II-5 - Cas général de transmission d'une maladie mitochondriale, d'après www.orpha.net^[120]

Plus de quatre mille maladies humaines provoquées par un défaut dans un seul gène humain sont aujourd'hui identifiées^[51]. Cependant, la survenue de la majorité des maladies fait intervenir plusieurs gènes et d'autres facteurs environnementaux.

B. La thérapie génique dans la prise en charge des maladies génétiques

B.1. Les thérapies de remplacement mitochondriales pour les maladies génétiques liées à une anomalie de l'ADN mitochondrial

Certaines maladies génétiques rares sont associées à une mutation au niveau de l'ADN mitochondrial du malade. Afin d'éviter la transmission de ces maladies, des thérapies de remplacement des mitochondries ont été découvertes et mises en place. Deux méthodes sont ainsi disponibles : le transfert pronucléaire et le transfert de fuseau maternel^[51]. Le principe de la première méthode, le transfert pronucléaire, est de créer un embryon portant l'ADN pronucléaire des futurs parents et les mitochondries saines issues d'un ovule d'une donatrice. Cette méthode implique la création de deux embryons : le premier issu de la fécondation du sperme du père avec l'ovule de la future mère susceptible de porter des mitochondries défectueuses, le deuxième suite au transfert du matériel génétique nucléaire du premier embryon dans l'ovule énucléé sain de la donatrice. La deuxième méthode, le transfert de fuseau maternel, n'engendre la création que d'un embryon. Le principe est de prélever et remplacer l'ADN nucléaire de l'ovule d'une donatrice saine par l'ADN nucléaire d'une femme porteuse d'une maladie mitochondriale. Les mitochondries saines restent dans cet ovule hybride, qui pourra alors être fécondé pour créer l'embryon.

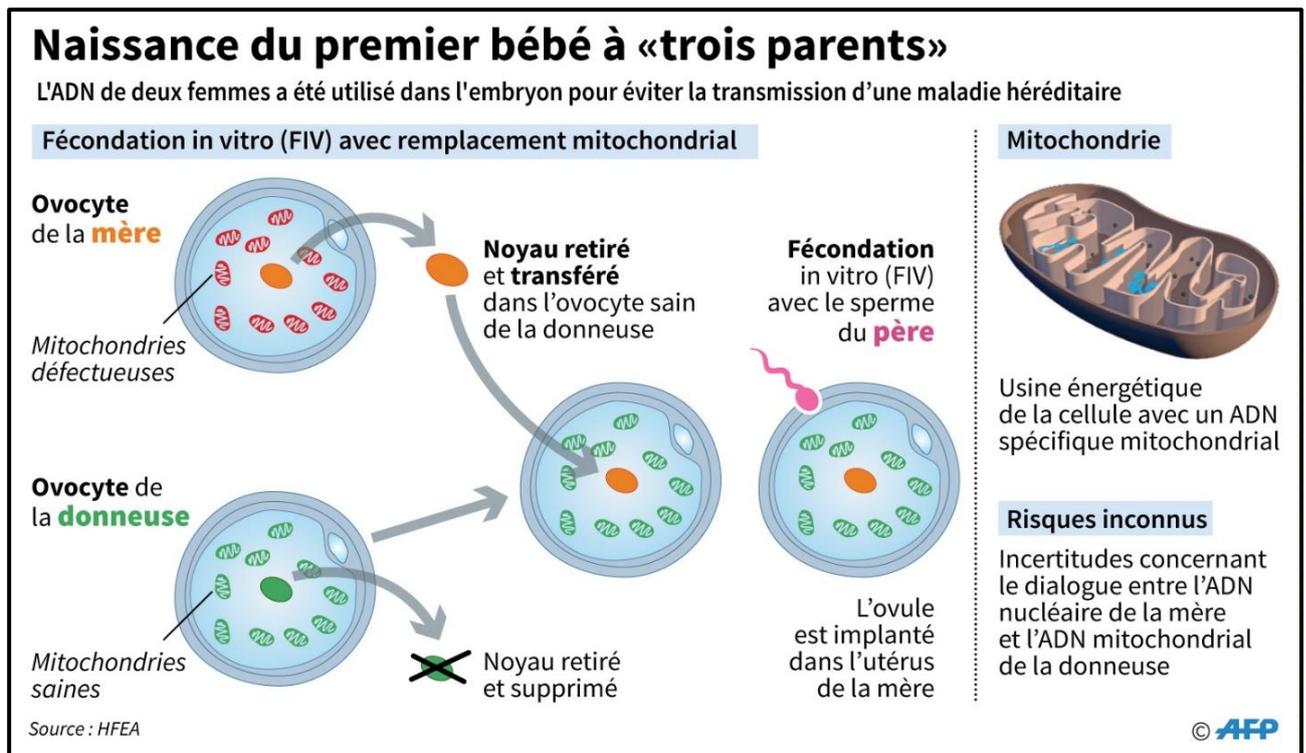


Figure II-6 - Principe du transfert de fuseau maternel, d'après Sciences et Avenir. Naissance du premier enfant avec trois parents biologiques^[117].

Génétiquement parlant, les enfants issus de ces thérapies de remplacement mitochondrial sont des enfants nés à « trois parents » : ses deux géniteurs et une troisième femme fournissant l'ADN mitochondrial sain. Ces enfants ont ainsi deux ADNs différents : l'ADN nucléaire des deux parents et l'ADN mitochondrial de la donatrice. Ces thérapies étant récentes, les interactions entre ces deux génomes et leurs fonctions sont encore mal connues et mal comprises.

Le 29 octobre 2015, la réglementation sur le don mitochondrial entre en vigueur au Royaume-Uni^[52]. Il s'agit d'une modification du Human Fertilisation and Embryology Act permettant l'utilisation des thérapies de remplacement mitochondrial. Le Royaume-Uni devient le premier pays au monde à autoriser la naissance d'enfants issus des techniques de transfert pronucléaire et de transfert de fuseau maternel. En septembre 2016, le premier bébé issu du transfert pronucléaire est né au Mexique^[53].

B.2. La thérapie génique au service du traitement des maladies génétiques

Le principe de la thérapie génique est de soigner ou prévenir une maladie en remplaçant un gène défectueux ou modulant l'expression d'un gène altéré. Ce type de traitement est initialement destiné aux maladies monogéniques, avec pour but de suppléer un gène « malade » en important

aux cellules cibles une copie de gène fonctionnel^[118]. Avec l'évolution rapide des biotechnologies au cours des dernières décennies, et en particulier l'arrivée des outils de modification du génome, les applications de la thérapie génique se sont diversifiées. Aujourd'hui, la thérapie génique amène de grands espoirs dans le traitement des maladies génétiques, mais aussi d'autres maladies comme les maladies infectieuses, les maladies dégénératives ou les cancers. L'évolution de ce type de traitement permet d'envisager l'élimination ou la réparation d'un gène altéré directement dans les cellules, grâce aux techniques d'édition génomique^[118]. D'autres applications sont possibles, comme modifier l'ARN pour obtenir des protéines fonctionnelles, produire des cellules thérapeutiques (comme les CAR T cells, des lymphocytes T modifiés par thérapie génique) ou utiliser des virus génétiquement modifiés pour tuer des cellules cibles^[118].

Dans le domaine de la santé humaine, les techniques de modification du génome actuellement utilisées sont les nucléases à doigt de zinc et les TALENs. Mais les modifications ciblées grâce à l'outil CRISPR/Cas9 se développent en parallèle de ces deux précédentes techniques.

Tableau II-1 - Utilisation des différentes techniques de modification ciblée du génome en 2017, d'après l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST). Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche^[54].

TECHNIQUE DE MODIFICATION CIBLEE DU GENOME

Kite Amgen Uc Los Angeles	Recombinaison homologue
Juno Editas	CRISPR/Cas9
Bluebird Bio Celgen	MégaTAL
Intrexon Ziopharm	Doigts de zinc
Novartis Intellia	CRISPR
Sangamo	Doigts de zinc (essais cliniques en phase II)

Crispr Therapeutics	CRISPR
Johnson & Johnson Posedia Therapeutics	TALEN
Precision Bio	MégaARCUS
Regeneron Adicet Bio	CRISPR
Cellectis Pfizer Servier	TALEN MégaTAL Méga nucléases

La thérapie génique possède deux approches différentes : la thérapie *ex vivo* et la thérapie *in vivo*. Les thérapies *ex vivo* sont compliquées à mettre en place, car elles impliquent que les cellules ciblées soient prélevables, cultivables *in vitro* et réimplantables facilement. Lorsque cette approche n'est pas possible, la thérapie génique *in vivo* peut être utilisée. Ainsi, les outils de modification du génome sont directement introduits dans l'organisme afin de modifier les cellules ciblées sur place. Le ciblage des cellules d'intérêt est donc primordial pour cette technique de thérapie génétique, afin d'éviter la dissémination du traitement vers d'autres compartiments ou cellules de l'organisme non concernés. Les vecteurs vont permettre de cibler ces cellules d'intérêt et de transférer le traitement dans ces cellules.

L'application de la modification ciblée du génome à l'être humain présente de nombreuses difficultés. Indépendamment du fait que les effets hors cible ne peuvent pas être tolérés pour une application chez l'homme, la mise en place de telles technologies peut s'avérer très complexe selon par exemple le type de modifications souhaitées, le vecteur d'introduction choisi ou le tissu ciblé.

Les difficultés liées aux types de mutations

Les outils de modification ciblée permettent de faire des mutations dites ponctuelles dans le génome. Une mutation ponctuelle touche un ou plusieurs nucléotides du gène, et s'oppose aux modifications chromosomiques (duplication, translocation, insertion ou délétion d'un grand nombre de nucléotide ; voire perte ou gain d'un chromosome). Différents types de mutations ponctuelles sont possibles : les insertions, les délétions et les mutations par substitution. L'insertion revient à ajouter un ou plusieurs nucléotides dans la séquence d'un gène, tandis que la

délétion correspond à la suppression d'un ou plusieurs nucléotides. Ces deux mutations sont des modifications décalant les nucléotides. Elles provoquent ainsi une modification de la lecture du code génétique lors de la traduction, pouvant entraîner l'apparition de codons stop prématurés et donc la production d'une protéine tronquée. Les mutations par substitution correspondent au remplacement d'un nucléotide par un autre. Elles n'entraînent donc pas de décalage dans la lecture du génome. Ce changement nucléotidique peut entraîner trois cas de figures. La mutation peut être « faux-sens » : le remplacement du nucléotide entraîne une modification de l'acide aminé codé, pouvant avoir un impact sur la fonction de la protéine traduite. La mutation peut être « non-sens » : le changement du nucléotide entraîne l'apparition prématurée d'un codon stop, aboutissant à une protéine tronquée ou à l'absence de protéine. Enfin, la mutation peut être « silencieuse » : la séquence d'acide aminé de la protéine n'est pas changée.

Selon le type de mutation souhaité, la difficulté pour mettre en place la modification ciblée du génome sera différente. Ainsi, la modification la plus simple est la suppression de quelques nucléotides. Changer une lettre dans la séquence du gène demande un peu plus de difficulté, et insérer quelques nucléotides est encore plus compliqué. Le remplacement d'une partie du gène (plusieurs nucléotides) constitue la manipulation du génome la plus complexe.

Les difficultés liées au vecteur de transfert de gène

Les outils de manipulation du génome tels que les nucléases à doigt de zinc, les TALEN ou CRISPR/Cas permettent d'introduire diverses mutations ou altérations à des endroits spécifiques du génome humain. Cependant, ces technologies sont limitées par les méthodes d'introduction de ces nucléases dans les cellules cibles. Les vecteurs de transfert de gène permettent de résoudre ce problème.

Le transfert de gènes s'effectue donc grâce à un outil appelé vecteur, qui permettra de transférer dans la cellule une séquence codante (transfert de « transgène »), ou des séquences modifiant l'expression de certains gènes présents au niveau de la cellule. Il existe deux types de vecteurs utilisés en thérapie génique : les vecteurs viraux et les vecteurs non viraux^[1]. Les vecteurs viraux sont développés à partir des virus. Ce sont les vecteurs les plus utilisés, seuls ou en association avec d'autres vecteurs. Il existe de nombreux types de vecteurs viraux, chaque type ayant des avantages, des inconvénients et des spécificités (type de cellule, taille de la séquence transférée...) différentes. Bien que les vecteurs viraux soient très efficaces pour le transfert de gène, ils présentent des risques de toxicité et d'immunogénicité importants. Les vecteurs non-viraux se basent sur des procédés physico-chimiques pour permettre à l'ADN (nu ou associé à des composés

chimiques) de traverser les membranes et atteindre le noyau des cellules cibles. L'ADN peut ainsi atteindre les cellules cibles soit par injection locale ou systémique, soit par utilisation de procédés physiques comme l'électroporation, les réactifs à base de lipides cationiques ou le champ magnétique. Les vecteurs non viraux n'ont pas l'efficacité des vecteurs viraux, mais ont l'avantage d'induire très peu de risques de toxicité. C'est l'une des principales raisons qui incite la communauté scientifique à développer ces techniques en thérapie génique.

Cependant, les systèmes actuels de vecteurs sont limités^[55]. Bien que les vecteurs non-viraux présentent un avantage vis-à-vis de la toxicité des vecteurs viraux, leur application en thérapie génique est limitée. L'utilisation du transfert de matériel génétique par électroporation ou réactifs à base de lipides cationiques se limite à certains types de cellules. Les vecteurs viraux présentent aussi des limites d'utilisation, par leur toxicité et leur potentiel immunogène d'une part, mais aussi par leur complexité et leur production difficile.

Les difficultés liées aux tissus ciblés

Les tissus ciblés par le traitement vont constituer la troisième grande difficulté de la thérapie génique. En effet, selon le lieu souhaité d'édition du génome, donc selon le type de cellules et tissus ciblés, la difficulté de mise en place de la thérapie ne sera pas la même. Une édition du génome des cellules de tissus solides, comme par exemple de la peau, sera beaucoup plus facile à développer que dans des tissus liquides, tels que le sang^[54].

La voie d'administration de la thérapie génique va elle aussi avoir de l'importance. L'administration d'un tel traitement *in vivo* se fait par voie parentérale, c'est-à-dire par injection du produit. Différentes voies d'administration parentérale du gène sont possibles : la voie intraveineuse, la voie sous-cutanée ou la voie intramusculaire^[56]. Il existe également des voies particulières telles que les voies intra-artérielle ou intrarachidienne, qui restent moins utilisées que les trois premières. La voie intraveineuse permet l'injection du produit directement dans la circulation sanguine. Elle s'affranchit de l'étape d'absorption du produit et le rend directement disponible pour son activité thérapeutique. La voie sous-cutanée permet une injection dans l'hypoderme du patient. Cette voie permet notamment le passage du produit dans la circulation lymphatique, elle peut être recherchée dans certains cas comme par exemple le traitement de cancers métastatiques. Enfin, la voie intramusculaire va permettre une action locale en thérapie génique, l'action systémique n'étant obtenue que si les cellules relarguent les protéines d'intérêts. Ainsi, chaque voie parentérale présente ses avantages et ses inconvénients, qui seront pris en

compte lors de la recherche et du développement de la thérapie pour pouvoir cibler au mieux les cellules tout en proposant une formulation pertinente et fiable.

Enfin, la dernière difficulté liée aux tissus ciblés va concerner la proportion de cellules à modifier^[54]. D'une manière générale, plus le pourcentage de cellules à modifier est élevé, plus la difficulté de la thérapie génique augmente. Il sera donc plus facile de faire un traitement visant à modifier qu'une partie des cellules du tissu ciblé qu'un traitement visant à corriger le tissu entier.

C. Les applications de la modification ciblée du génome chez l'homme

C.1. Les essais cliniques et les applications dans le monde des nouvelles thérapies géniques

Les difficultés associées à de telles thérapies n'ont cependant pas freiné la recherche universitaire et la recherche menée dans les laboratoires privés. Les perspectives de traitement apportées par ces nouvelles technologies et les gains envisagés par la commercialisation de ces thérapies incitent les laboratoires à investir dans la recherche et le développement de nouvelles thérapies géniques pour diverses applications. Des essais cliniques ont déjà commencé pour certaines utilisations, tandis que d'autres applications sont en fin de développement avec des essais sur l'homme envisagés dans les années à venir.

Tableau II-2 - Liste non exhaustive des essais cliniques et applications en cours ou envisagés avec les outils de modification génétique en 2017, d'après l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST).). Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche^[54].

APPLICATION	SOCIETES
Protection des cellules contre l'infection du sida	Sangamo BioSciences, États-Unis (phase II)
Cellule T – immunothérapie	Cellectis, France (phase I) Université du Sichuan, Chine (phase I) Université de Pennsylvanie, États-Unis
Hémophilie - Syndrome de Hurler	Sangamo BioSciences, États-Unis (phase I)
Amaurose congénitale de Leber	Editas, États-Unis
Drépanocytose	CRISPR Therapeutics, États-Unis
Hépatites	Intellia Therapeutics, États-Unis

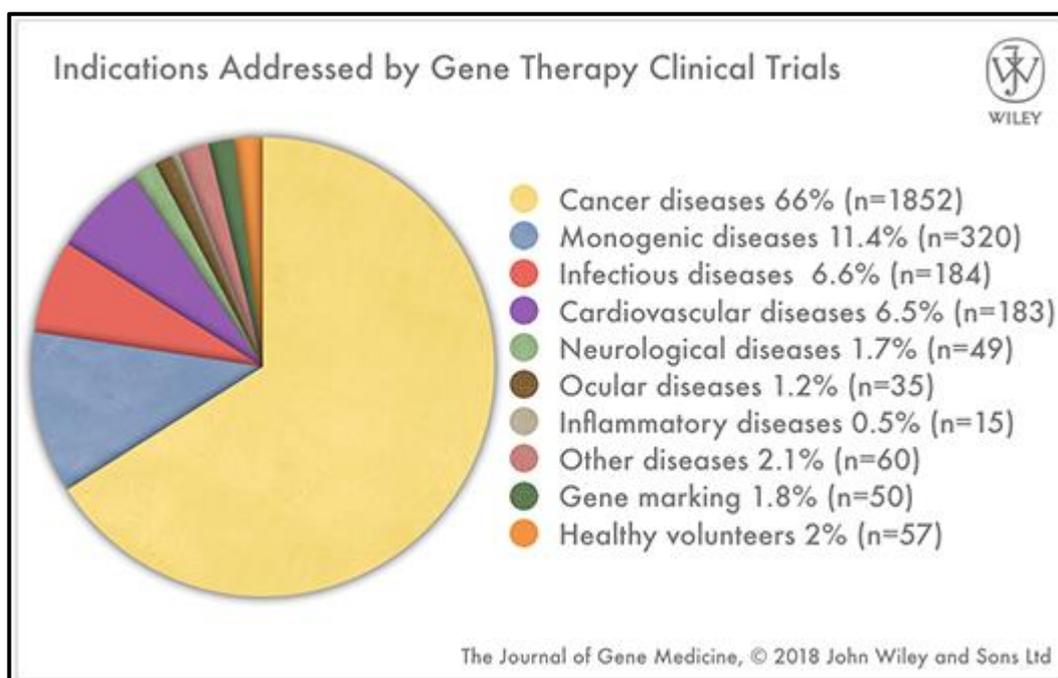


Figure II-7 - Répartition des protocoles d'essais cliniques de thérapies géniques en 2018 selon les indications, pour un total de 2805 essais enregistrés dans le monde, d'après *The Journal of Gene Medicine*^[77].

Les premiers essais cliniques utilisant les outils d'édition du génome chez l'homme sont faits par l'entreprise Sangamo BioSciences. Les nouveaux produits de santé testés utilisent la technologie des nucléases à doigts de zinc, avec comme application le VIH, les hémophilies A, B et liées au facteur 8, et la maladie de Hunter. De son côté, l'entreprise Collectis est le premier laboratoire pharmaceutique à prouver l'efficacité de l'outil de modification du génome TALEN chez l'être humain, avec un usage compassionnel donné à une petite fille expliqué ci-après.

La sortie sur le marché de ces nouvelles thérapies doit suivre le processus habituel de mise sur le marché des médicaments, et donc passer par des essais précliniques puis par des essais cliniques (de phase I, II et III). Dans certains rares cas, le médicament peut être accessible au patient sans avoir fait l'objet d'essais cliniques complets, c'est le cas de l'usage compassionnel. L'usage compassionnel est défini dans le Règlement Européen n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Titre V article 83)^[57]. Cette autorisation particulière d'accès au traitement peut être envisagée pour un patient seul ou un groupe de patients, atteints d'une maladie invalidante, chronique ou non, parfois létale, qui ne peuvent pas « être traités de

manière satisfaisante par un médicament autorisé ». Un médicament en cours d'essai clinique ou ayant fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, pas encore approuvée, peut alors être mis à disposition du patient, dans le cadre de ce programme d'usage compassionnel.

Ainsi, l'usage compassionnel a permis en 2015 l'utilisation de cellules immunitaires modifiées par la technologie TALEN pour soigner une petite fille, Layla, atteinte d'une leucémie incurable^[58]. Layla, âgée d'un an, était atteinte de leucémie lymphoblastique aigüe. Les traitements habituels ne marchant pas, le London Great Ormond Street Hospital a été autorisé à administrer à Layla un nouveau traitement mis au point par l'entreprise Collectis. Il s'agit de cellules T génétiquement modifiées par la technologie TALEN, ciblant spécifiquement les cellules leucémiques. Le traitement est un succès, permettant au bout de trois mois d'effectuer une greffe de moelle osseuse à Layla. Quelques mois après le début de son traitement, Layla est en rémission. La thérapie est un succès, avec une efficacité rapide et complète.

Cependant, cette réussite du traitement compassionnel de Layla ne permet pas d'attribuer une autorisation de mise sur le marché aux cellules de Collectis. Ainsi, des essais cliniques de phase 1 ont été lancés en 2016 au Royaume-Uni sur une dizaine de patients^[54].

C.2. La recherche de thérapies géniques utilisant la technologie CRISPR/Cas9 se développe

Avec l'arrivée de CRISPR/Cas9, le champ de compétence des nucléases s'est étendu, avec une production des outils plus simple, moins coûteuse et universelle. Ces avantages ont incité les chercheurs à se pencher sur des maladies actuellement incurables mais potentiellement soignables grâce à cet outil. Ainsi, de nombreuses maladies candidates sont envisagées par les scientifiques autour du monde. Une liste non exhaustive de maladies susceptibles d'être traitées dans l'avenir grâce à l'outil CRISPR/Cas9 a été dressée par l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. Cette liste est présentée sous forme de tableau ci-après.

Tableau II-3 - Liste non exhaustive des maladies susceptibles d'être traitées dans l'avenir par CRISPR/Cas9, d'après l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST).). Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche ^[54].

CATEGORIE	MALADIE
Maladies monogéniques	Bêta-thalassémie ; Drépanocytose ; Myopathie de Duchenne ; Anémie de Fanconi
Maladies de l'œil	Amaurose congénitale de Leber ; Dégénérescence maculaire liée à l'âge
Maladies neurodégénératives	Maladie de Parkinson ; Maladie d'Alzheimer ; Maladie de Huntington
Maladies métaboliques multifactorielles	Diabète ; Obésité
Maladies intestinales et infectieuses	Syndrome de Guillain-Barré
Maladies à transmission vectorielle	Zika ; Malaria ; Paludisme ; Ebola ; Maladie de Chagas
Cancer	
Sida	
Autres *	Infections virales ; Immunothérapies ; Fibroses cystique ; Aveugle ; Glaucome ; Hémophilie ; Déficience d'enzyme ; Infection bactériale ; Immunodéficience Drépanocytose (cellule drépanocytaire) ; Thalassémie ; Myopathie de Duchenne ; Epidermolyse bulleuse...

* Conférence Olivier Legrain Sciences et Société, « L'ingénierie du génome. Entre espoirs et craintes », École normale supérieure, Paris, 17 janvier 2017.

En octobre 2016, la Chine devient le premier pays à injecter à l'homme des cellules modifiées grâce à la technologie CRISPR/Cas9^[59]. Cette application à l'homme rentre dans le cadre d'un essai clinique à l'hôpital West China Hospital, à Chengdu portant sur un patient atteint d'un cancer du poumon agressif. Les chercheurs ont prélevé et modifié génétiquement les cellules immunitaires du patient à l'aide de l'outil CRISPR/Cas9. Le gène ciblé lors de cette manœuvre était le gène PD1, afin de stimuler les défenses immunitaires du patient^[59]. Les cellules modifiées ne sont pas transmises à la descendance, ainsi les potentiels problèmes associés à la modification du génome ne touchent que le patient. D'autres essais cliniques utilisant cette nouvelle technologie ont ensuite suivi, avec en janvier 2018 l'autorisation d'un essai clinique sur le myélome multiple

aux États-Unis^[60], et en août 2018 l'approbation d'un essai clinique sur la Bêta-thalassémie en Allemagne^[61].

En 2017, les essais cliniques sont amenés plus loin aux États-Unis : CRISPR/Cas9 est utilisé pour modifier le génome d'embryons humains viables. Des essais similaires avaient été menés en Chine sur la bêta-thalassémie, sans fournir beaucoup d'informations. Cependant, pour la première fois, les nouvelles expériences visant à corriger la mutation d'un gène impliqué dans la cardiomyopathie hypertrophique font l'objet d'une publication dans Nature en août 2017^[62]. Les résultats de l'étude semblent relativement encourageants, montrant qu'aucun effet hors cible n'a été mis en évidence. Grâce à cette étude publiée, l'outil CRISPR/Cas9 est démontré comme efficace, précis et sûr, en particulier pour la correction des mutations héréditaires chez l'embryon humain. En novembre 2018, dans une vidéo postée sur YouTube, le scientifique chinois Jiankui II a annoncé la naissance en Chine des deux premiers bébés modifiés génétiquement. Les jumelles en question, issues d'une fécondation *in vitro*, ont eu leur génome modifié par l'outil CRISPR/Cas9 avant d'être implantées chez leur mère. Le gène ciblé, CCR5, a été désactivé pour diminuer le risque de contracter le VIH^[119]. Cependant, avant d'envisager des applications chez l'homme à plus grande échelle, des études plus poussées et surtout des débats et réglementations autour de l'éthique de cette pratique sont à prévoir.

D. Les risques induits par la thérapie génique

La thérapie génique promet de nombreuses applications en médecine, avec des résultats plutôt encourageants. De nombreux protocoles de thérapie génique sont en cours dans le monde, sur des pathologies variées, à des phases cliniques de plus en plus avancées. Cependant, des préoccupations majeures entourent ces nouvelles méthodes thérapeutiques, en particulier les effets hors cible et les risques pour les générations futures.

A la suite de l'utilisation des outils de modification du génome (nucléases à doigt de zinc, TALEN, CRISPR/Cas9), des modifications génétiques inattendues et non spécifiques, ou « effets hors cible » possibles. Les outils décrits ciblent normalement des séquences précises de l'ADN, mais ils peuvent également se lier à d'autres séquences homologues à la séquence cible, entraînant alors des modifications génétiques non désirables et non spécifiques. Les effets hors cible sur le génome peuvent être des mutations ponctuelles, des suppressions, des insertions, des inversions ou des translocations. Ces modifications peuvent aboutir à une altération des cellules et donc des tissus sains, mais aussi aller jusqu'à la destruction des cellules et tissus, ou à l'apparition de cancers.

De multiples études menées sur le nouvel outil CRISPR/Cas9 ont montré que plus de la moitié des mutations induites ne se produisaient pas sur le gène ciblé^{[63][64]}. Or, les effets hors cible peuvent entraîner la modification d'un gène normal et être à l'origine de cancers, de maladies rares ou de maladies inconnues. Le risque peut tout de même être réduit en améliorant les outils et les procédures, même si le plus petit changement dans le génome peut s'avérer dangereux et avoir de lourdes conséquences, encore inconnues, sur le patient et les générations suivantes. L'amélioration de la spécificité des outils de modification ciblée du génome constitue ainsi un enjeu majeur pour ces thérapeutiques. Il en est de même pour la détection des effets hors cible, domaine où la recherche progresse rapidement avec pour but de réduire et anticiper les mutations induites.

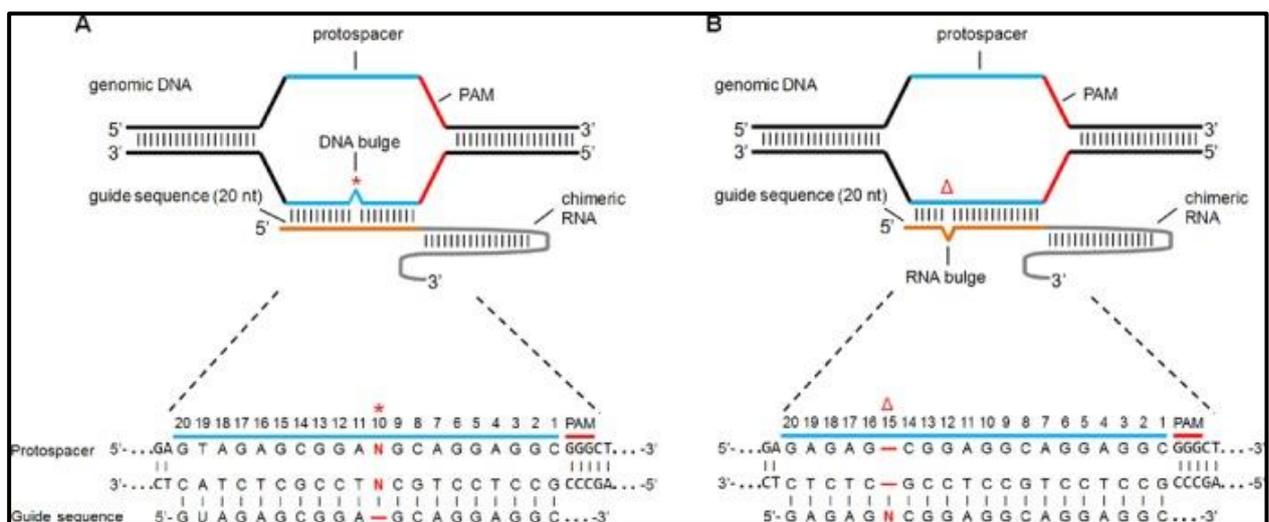


Figure II-8 - Schéma de sites potentiels pour des effets hors-cibles de CRISPR/Cas9, d'après Lin Y et al. CRISPR/Cas9 systems have off-target activity with insertions or deletions between target DNA and guide RNA sequences^[64]. La séquence guide de 20 nucléotides (en orange) de l'ARN chimérique est représenté avec une séquence cible génomique (protospacer) contenant un renflement d'ADN d'une base (astérisque rouge, en A.) ou un renflement d'ARN d'une base (delta rouge en B.).

Hormis les risques de mutations hors cible transmises à la descendance, aboutissant à des pathologies identifiées ou encore inconnues, le mosaïcisme représente un des plus gros risques pour les générations futures. Le mosaïcisme se définit comme la présence de deux ou plusieurs populations de cellules avec des génotypes différents au sein d'un même individu^[51]. Cet état particulier est déjà présent dans de rares cas au sein de la population, mais la survenue de ce mosaïcisme pourrait s'amplifier suite à l'utilisation des nouvelles thérapies géniques. Ce phénomène peut être à l'origine de nombreux problèmes, comme certaines maladies rares où le degré de mosaïcisme va avoir une influence sur l'intensité des symptômes de la maladie. D'autres

problèmes pratiques seront aussi à déplorer, comme par exemple dans le cadre de tests ADN à visée de dépistage, de tests de paternité ou d'identification médico-légale d'un individu.

L'effet des modifications génétiques sur la descendance des individus ne pourra être connu qu'une fois que les générations futures auront hérité de ces mutations. Des risques existent, notamment la création de nouvelles maladies génétiques à cause de la création de nouvelles combinaisons de gènes inconnus. Cependant, ces menaces ne peuvent pas être totalement anticipées.

L'avenir des biotechnologies que représentent CRISPR/Cas9 et les autres outils de modifications génétiques ne se résument pas qu'aux potentiels curatifs et risques associés aux effets hors cibles qu'ils représentent. Une autre dimension doit être ajoutée aux avancées scientifiques : les considérations éthiques associées à l'édition de l'ADN humain.

Chapitre 2. La dimension éthique des modifications du génome humain

A. La définition de la bioéthique et son application en médecine humaine

La bioéthique permet d'étudier les problèmes éthiques associés aux nouvelles avancées en biologie et médecine. Il s'agit d'une discipline pluridisciplinaire, regroupant les sciences de la vie, telles que la biologie et la médecine, et les sciences humaines, comme la philosophie, la sociologie, l'anthropologie, la psychologie, la politologie, le droit et la théologie. La bioéthique est une discipline complexe, qui regroupe de nombreux domaines, chacun ayant son propre langage et ses propres valeurs. De par sa pluridisciplinarité, la bioéthique est à distinguer de la déontologie médicale, un code éthique fondé par les médecins pour les médecins.

L'approche la plus formelle de la bioéthique est établie en 1979 par Tom Beauchamp et James Childress^[65]. Ils définissent la bioéthique selon quatre principes fondamentaux :

- Principe d'autonomie : ce principe implique le respect de l'autre en tant que sujet. Une personne est considérée comme autonome si elle est libre, donc qu'elle n'est pas sous influence, et qu'elle est capable, donc sans contraintes physiques, psychologiques ou mentales. Respecter quelqu'un en tant que personne autonome suppose que cette personne est suffisamment informée pour pouvoir agir de façon autonome. Cela entraîne des obligations d'information, afin de permettre à chaque individu de prendre une décision éclairée, dont les potentiels enjeux et conséquences sont compris. Ne pas respecter ce principe d'autonomie revient à ignorer les envies de chacun, ne pas comprendre ou considérer ses désirs, et à terme

différencier des personnes méritant qu'on leur accorde plus de poids et d'attentions que d'autres.

- Principe de bienfaisance : ce principe se définit simplement comme contribuer au bien-être d'autrui. Cela passe par les actions que chaque individu fait, qui doivent être bénéfiques et utiles. Cependant, faire du bien ne signifie pas forcément « ne pas faire de mal », d'où la distinction du principe de bienfaisance à celui de non-malfaisance.
- Principe de non-malfaisance : ce principe se réfère à la règle hippocratique « primum non nocere », qui pourrait se traduire par « en premier ne pas nuire ». Il s'agit de ne pas faire de mal intentionnellement à autrui. Il convient ainsi de distinguer un préjudice causé de façon intentionnelle ou non, comme par exemple lorsqu'on distingue dans la pratique médicale l'aléa thérapeutique de la faute médicale.
- Principe de justice : ce principe se caractérise par la nécessité de répartir équitablement les bénéfices et les risques de toute action. L'idée est de traiter de la même façon des cas égaux. C'est en conciliant ces quatre principes qu'une décision éthique peut être prise, une décision juste et garantissant le respect de chaque individu.

La bioéthique couvre un large champ d'application dans le domaine de la santé humaine, allant de la relation entre le patient et les soignants aux interventions sur le corps humain et aux essais cliniques. Dans le domaine des biotechnologies rouges, la bioéthique va s'intéresser aux questions autour de la procréation, des interventions sur le corps humain, des expérimentations chez l'homme et du génie génétique.

B. L'édition du génome humain et leurs considérations éthiques

Les avancées remarquables dans l'édition de l'ADN, en particulier avec l'arrivée de CRISPR/Cas9, rendent la manipulation du génome plus simple et accessible. Cette facilité de mise en place de ces outils permet d'envisager de grandes applications sur le génome humain. Ainsi, une question qui se pose depuis des années devient maintenant une réalité : si l'homme a la capacité technique de modifier le code source à l'origine de la vie, que se passera-t-il s'il utilise cette technologie sur lui-même ? Ces progrès soulèvent de nombreuses considérations éthiques, notamment liées aux potentielles applications de CRISPR/Cas9.

Les débats autour de ce sujet ont distingué deux frontières importantes : l'une entre la modification des cellules somatiques et la modification des cellules germinales, l'autre entre la modification

avec pour but le traitement d'une pathologie et la modification avec comme but l'amélioration de l'être humain.

Les cellules somatiques constituent presque l'ensemble des cellules de l'organisme, à l'exception des cellules germinales et des cellules embryonnaires aux stades précoces de développement. Ce sont des cellules dites diploïdes, possédant vingt-trois paires de chromosomes (donc quarante-six chromosomes). Elles composent la majorité du corps humain. Les cellules germinales représentent les gamètes matures (ovules et spermatozoïdes) et toutes les cellules à l'origine de ces gamètes (cellules germinales primordiales, cellules de l'ovogenèse et cellules de la spermatogenèse). Ces cellules peuvent être diploïdes (spermatogonies et ovogonies), avec vingt-trois paires de chromosomes, ou haploïdes (spermatozoïdes et ovules), ne possédant plus que vingt-trois chromosomes. Contrairement aux cellules somatiques, les cellules germinales transmettent leur patrimoine génétique à la descendance. Une mutation survenue dans ces cellules germinales sera transmise aux générations futures. Ainsi, modifier le génome des cellules germinales revient à créer des mutations qui impacteront la population humaine dans sa globalité et son évolution. Alors que modifier le génome des cellules somatiques n'aura des répercussions que sur l'individu lui-même. La frontière entre ces deux types de modifications est la plus claire et évidente, la passer constitue l'un des sujets les plus débattus depuis plusieurs années.

La deuxième frontière, entre la thérapie et l'amélioration de l'être humain, est beaucoup moins précise. La thérapie a pour but de traiter un individu malade, tandis que l'amélioration a pour but de donner des avantages à un individu sain. Cette deuxième frontière n'est pas aussi bien définie que la précédente, ce qui était considéré comme du soin ou de l'amélioration de l'être humain a évolué au fil des ans et continue de changer. Cette perception est différente selon les époques, mais également entre chaque individu : tout le monde ne s'accorde pas sur la définition d'une maladie, ni sur la différence entre le traitement, la prévention et l'amélioration.

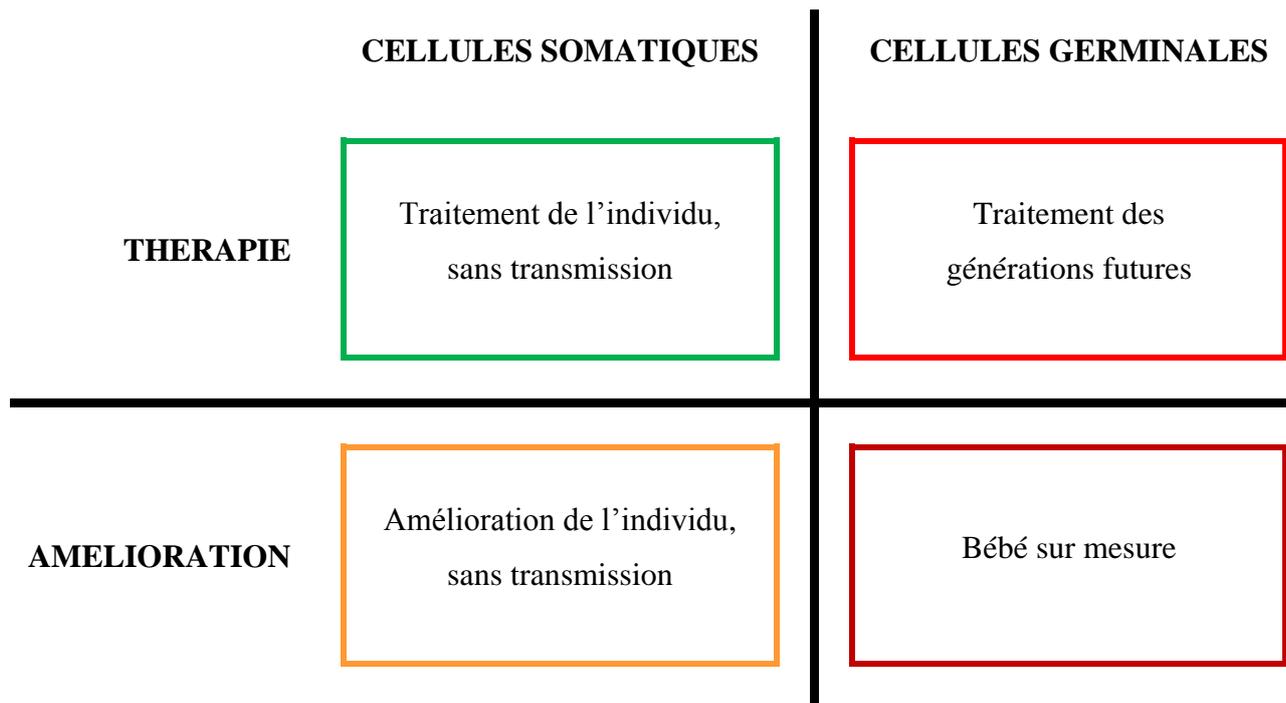


Figure II-9 - Les débats soulevés par la thérapie génique et l'arrivée de CRISPR/Cas9 : deux frontières à distinguer entre le type de cellules ciblées et le but de ces modifications

La thérapie sur les cellules somatiques est le domaine le moins controversé de l'édition du génome. En effet, la modification du génome des cellules somatiques ne concerne que l'individu lui-même, sans transmission à la descendance. Actuellement, de nombreuses recherches sur de nouveaux traitements performants et efficaces pour soigner les patients sont en cours. De nombreuses maladies sont candidates à ces nouvelles thérapies, comme le cancer ou le VIH. Le plus grand challenge dans la thérapie sur le génome des cellules somatiques est le ciblage des cellules et tissus malades, afin d'éviter les effets hors-cibles. Ainsi, les maladies les plus prometteuses pour ce genre de thérapie sont celles où les cellules du corps peuvent être extraites et modifier *ex vivo*, pour être réinjectées dans le patient une fois l'édition du génome faite. En effet, le ciblage précis des cellules dans l'organisme du patient n'est pas nécessaire en passant par cette méthode.

L'amélioration des cellules somatiques de l'individu ne soulève que peu de débats actuellement. Premièrement, car la recherche est focalisée sur la découverte de nouveaux traitements. Par ailleurs, toute modification faite sur ces cellules, bien qu'à des fins non médicales, ne sera pas transmise à la descendance et restera chez l'individu. Ce domaine est perçu actuellement comme une sorte de chirurgie esthétique et plastique, bien que la présence à l'avenir d'hommes augmentés risque d'avoir de nombreuses répercussions sur la société et son économie.

La thérapie des cellules germinales revient à traiter les générations futures. On passe ainsi de soigner une maladie à modifier les gènes associés à cette maladie pour l'éradiquer auprès des

futures générations. Ce concept constitue une bonne partie du débat éthique sur l'application des technologies d'édition du génome aux cellules germinales. Aujourd'hui, bien que des recherches aient déjà été menées sur des embryons viables, une seule personne a implanté un embryon humain génétiquement modifié et mené à terme la grossesse. Cette éventualité a été débattue il n'y a pas si longtemps que ça : en septembre les technologies n'étaient pas perçues comme assez développées pour pouvoir essayer de faire naître des bébés modifiés par CRISPR/Cas9. Fin novembre, la Chine nous prouvaient le contraire, puisque la progression rapide de ces techniques ont permis la naissance d'un enfant CRISPR. Il ne reste aujourd'hui qu'un pas pour que la modification des embryons aboutissant à des grossesses menées à terme se développe à plus grande échelle, et cette possibilité pourrait arriver plus vite que ce qui est envisagé.

Enfin, l'amélioration des cellules germinales amène la plus grande menace éthique de la génétique, avec la notion de « bébés sur mesure » et « bébés à la carte ». Ce domaine suscite les plus gros débats, avec souvent des interlocuteurs qui s'emporent sans savoir quelles sont les possibilités exacte de telles applications. Certains médias parlent de choisir la couleur des yeux, l'intelligence ou la taille des enfants, mais la réalité est quand même plus compliquée.

Il faut distinguer deux cas de figures différents : les caractéristiques et maladies rattachées à des gènes simples, et celles liées à plusieurs associations de gènes complexes. Certaines caractéristiques de l'être humain sont relativement simples, comme la couleur des yeux ou la présence de taches de rousseur. Mais d'autres caractéristiques, comme l'intelligence, la taille ou les compétences sportives sont beaucoup plus complexes. Elles font intervenir des capacités innées, impliquant en général des centaines de gènes différents avec des interactions qui ne sont pas connues, et des compétences acquises au cours de la vie de l'individu. Ce genre de caractéristiques représente ainsi de mauvaises cibles pour les outils d'édition du génome comme CRISPR/Cas9.

L'arrivée de CRISPR/Cas9 et son application en génétique humaine entraîne de grands questionnements quant à ses avancées et ces possibles utilisations. Globalement, trois questions reviennent le plus face à l'avancé de ces biotechnologies : comment distinguer l'amélioration du traitement de l'être humain ? Pourquoi voulons-nous modifier notre ADN plutôt que de privilégier d'autres alternatives ? Et quelle place réserver à ces nouveaux outils dans la pratique médicale ?

Chapitre 3. Les problématiques soulevées par l'avancée de la recherche en biotechnologie

A. Premier problème : quelle limite fixer pour distinguer le traitement de l'amélioration de l'être humain ?

Ce problème de limite entre le traitement et l'amélioration prend toute son importance dès lors que la modification génétique s'applique sur les cellules germinales. En effet, la frontière entre le traitement des individus et leur amélioration reste floue. Si la modification des lignées germinales est autorisée, quelles « maladies » génétiques devraient-elles être soignées ? Et à quel moment passerait-on du traitement à l'amélioration des embryons ?

Personne ne s'accorde sur les états de santé considérés comme pathologiques, et donc sur les affections à traiter. Par exemple, pour de nombreuses personnes le nanisme ou la surdité constitue une maladie, alors que pour d'autres personnes, en particulier celles atteintes de nanisme ou de surdité, ce n'en est pas une. Et lorsqu'une pathologie fait consensus au sein de la population, la différence entre le traitement, la prévention et l'amélioration ne fait pas l'unanimité.

Prenons par exemple le cas de la maladie d'Alzheimer. Cette pathologie représente une des principales causes de démence chez les personnes âgées. Elle se caractérise par une perte progressive de la mémoire, du langage et des facultés physiques et cognitives. D'un point de vue physiopathologique, on observe deux types de lésions : la formation de plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires. Un gène, celui de l'apoprotéine E (APOE), est identifié comme le principal facteur de risque génétique associé à la maladie d'Alzheimer^[66]. Ainsi, en fonction de la variation de l'allèle du gène APOE, l'individu aura un risque augmenté (gène APOE4), diminué (gène APOE2) ou inchangé (gène APOE3) de développer la maladie d'Alzheimer au cours de sa vie. De nombreuses études ont essayé de clarifier le mécanisme associé à ce risque accru, mais la manière dont le génotype influence l'apparition de la maladie reste encore inconnue. Imaginons donc modifier l'ADN de nos enfants, pour passer d'un risque élevé à un risque faible de développer la pathologie. Cela devra-t-il être considéré comme de la thérapie ou comme de l'amélioration ? De nombreux autres gènes sont identifiés et associés par exemple à de faibles risques de développer une insuffisance cardiaque (gène PCSK9^[67]), à une meilleure résistance face au VIH (gène CCR5^[68]), à une densité osseuse plus faible (gène LRP5^[69]), à l'odeur corporelle (gène ABCC11^[70]) ou à un besoin diminué en sommeil (gène DEC2^[71]). A quel moment devons-nous placer la limite entre le traitement et l'amélioration de l'individu ?

Il faut tout de même garder en tête que si les pays autorisent la modification des cellules germinales, les applications commenceraient plutôt avec la prévention de la transmission de maladies monogéniques comme la thalassémie, l'hémophilie de type A, la drépanocytose ou la mucoviscidose, avant de s'attaquer aux états de santé présentant plus de débats. Cependant, la plupart des patients porteurs de ces gènes ont déjà une manière de se soigner, sans avoir besoin de modifier leur génome.

B. Deuxième problème : pourquoi modifier le génome humain alors qu'il existe une alternative : le diagnostic préimplantatoire (DPI) ?

Le but principal de la thérapie génique sur les cellules germinales est d'éviter la transmission de maladies génétiques aux générations futures. Cette finalité pourrait rapidement glisser vers de l'amélioration des générations futures, d'autant plus que la limite entre les deux pratiques n'est pas encore très bien définie. Certaines maladies et caractéristiques impliquent cependant plusieurs gènes différents et plusieurs éléments extérieurs au génome, qui font d'eux une mauvaise cible pour la thérapie génique. Or, une alternative à la modification des cellules existe : le diagnostic préimplantatoire (DPI). Ainsi, la manière la plus simple d'obtenir des bébés « sur mesure » ne serait pas l'édition du génome, mais plutôt la sélection du génome.

Le DPI est proposé depuis près de trente ans^[72] aux couples de personnes à risque de transmettre une maladie génétique. Il permet de tester l'ADN des embryons conçus par fécondation *in vitro* (FIV) afin de détecter la présence d'anomalies génétiques ou chromosomiques. Le but est d'identifier les embryons atteints de maladies génétiques, et de les différencier des embryons sains. Les médecins peuvent ainsi sélectionner l'embryon à implanter chez la mère. Cette technologie est également utilisée pour rechercher des gènes augmentant le risque de certaines maladies ou à l'origine d'autres caractéristiques simples comme le sexe de l'enfant ou la couleur de ses yeux. Et comme les biotechnologies avancent, il devient possible d'avoir une carte génomique complète de chaque embryon.

Pour les caractéristiques plus complexes, comme l'intelligence ou les aptitudes physiques, il reste difficile de les identifier précisément voire de les modifier. Cependant, on pourrait les prédire grâce à ce qu'on appelle les « scores de risque polygénique ». Ces prédictions se basent sur des corrélations statistiques entre plusieurs marqueurs génétiques et une caractéristique ou une maladie^[73]. Ces prédictions deviennent de plus en plus précises grâce à l'avancée des technologies, ainsi, depuis septembre 2018, l'entreprise Grenomics Prediction propose des tests polygéniques à

destination des cliniques de fertilités^[74]. Actuellement aucune loi n'empêche les cliniques de fertilités d'utiliser ces prédictions.

Le diagnostic préimplantatoire et la possibilité de choisir son embryon ne concernent cependant qu'un petit groupe d'individus à l'échelle mondiale. En effet, la FIV reste une technique de procréation médicalement assistée difficile à mettre en place.

C. Troisième problème : quelle place doit être attribuée à ces nouvelles technologies dans la pratique médicale ?

L'accès aux soins de santé dans le monde est inégal. Déjà, car il existe des disparités socio-économiques entre les pays du monde, qui continuent parfois de s'amplifier. On constate en 2018 une différence d'espérance de vie de dix-neuf ans entre les pays les plus développés et les pays en développement^[75]. Paradoxalement, les pays aux revenus les plus riches ne représentent que 8% de la charge mondiale en termes de morbidité, tandis que les pays plus pauvres assument 92% de cette morbidité^[76]. Et ces écarts ont tendance à s'accroître. On le constate par exemple avec l'augmentation de la malnutrition infantile dans certains pays d'Afrique, alors qu'elle est en baisse dans le reste du monde. Ces disparités existent aussi au sein même des pays. Les individus les plus pauvres et les plus marginalisés ont une santé beaucoup plus précaire et mauvaise que le reste de la population, avec un nombre de maladies accru et une mortalité plus élevée.

Cet accès inégal aux soins est une réalité bien connue, qui risque de se faire encore plus ressentir dans l'accès aux nouvelles thérapies par modification du génome. Par exemple, le premier médicament de thérapie génique, le Glybera, avait un coût de traitement de un million de dollars. Un prix qui n'était clairement pas accessible pour la plupart de la population mondiale. De la même façon, les nouveaux produits issus de CRISPR/Cas9 risquent de ne pas être disponibles pour n'importe qui sur la planète, avec seuls les plus riches qui pourront se permettre d'y avoir accès. Cela entraînera encore plus de disparité dans la pratique médicale et le système de soin. Ainsi, ces nouvelles technologies risquent de donner aux personnes riches un avantage génétique supplémentaire.

Malgré son niveau élevé, le coût de ces traitements pourrait constituer un avantage considérable selon certaines personnes. C'est le cas de M. Rodger Novak, co-PDG de l'entreprise CRISPR Therapeutics, qui est persuadé des gains financiers que rapporterait CRISPR/Cas 9 aux systèmes de soin dans le traitement de la drépanocytose^[54]. Actuellement, un patient atteint de

drépanocytose a besoin d'au moins six transfusions par an, coûtant environ 300 000 dollars par an. M. Novak estime que la thérapie génique ferait gagner près de trente ans de transfusions, soit 9 000 000 dollars par patients soignés. Et ce n'est pas la seule maladie qui pourrait être guérie, CRISPR/Cas 9 pourrait aussi être utilisé dans le traitement des maladies auto-immunes, la production d'antibiotiques voire même dans le traitement de maladies rares et coûteuses. Ces nouveaux outils d'édition du génome présentent un potentiel économique considérable à l'échelle de la vie du patient.

Les maladies contagieuses représentent une part importante des causes de morbidité dans les pays en développement^[76]. La lutte contre les maladies infectieuses représente une priorité en termes de santé et de soins pour ces pays-là, avec des charges sanitaires élevées pour des maladies comme le VIH, le paludisme ou la tuberculose. Pour les pays développés, la prévalence de ces maladies contagieuses est beaucoup moins élevée. Les maladies multifactorielles liées au mode de vie (maladies cardio-vasculaires, diabète, cancers...) et les maladies génétiques (thalassémies, déficit en glucose-6-phosphate...) constituent les plus grands enjeux de santé publique.

Actuellement, la recherche sur la thérapie génique reflète plus les besoins des pays développés que les problèmes sanitaires des pays en développement. En 2018, deux mille huit cents cinq essais cliniques associés à des thérapies géniques sont enregistrés dans le monde. Parmi tous ces protocoles, 66% sont dédiés au traitement de cancers, contre seulement 6,6% pour le traitement des maladies infectieuses (voir Figure II-7 page 53)^[77].

Or les problèmes de santé des pays en développement, que ce soit les maladies contagieuses ou non, sont des préoccupations mondiales. Dans un environnement où la mondialisation se développe, ces pathologies auront forcément un impact sur les pays développés. Il semble donc nécessaire d'investir davantage dans la recherche et le développement de traitements efficaces pour ces maladies.

PARTIE III. FAUT-IL FAIRE EVOLUER LA LEGISLATION ?

L'étude des enjeux socio-économiques et éthiques liés à la mise en œuvre des biotechnologies innovantes dans le domaine médical souligne la nécessité de préciser au plus tôt le contexte réglementaire dans lequel pourront se poursuivre les recherches scientifiques nécessaires à l'amélioration des traitements offerts aux malades. Pour étudier cet aspect, nous nous proposons de présenter dans une première partie les positions réglementaires des différentes organisations internationales et des différents états, avant de discuter dans une deuxième partie des différentes actions pouvant être entreprises pour réglementer l'usage des biotechnologies susceptibles de modifier le génome des cellules traitées telles que CRISPR/Cas9.

Chapitre 1. Les positions des organisations internationales et des différents pays

A. L'avis des organisations internationales et européennes

Trois organismes sont compétents à l'échelle internationale pour s'exprimer sur le sujet de la modification génétique et des possibles restrictions associées à la recherche et à l'application des nouvelles technologies : l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO) et, pour les pays membres, le Conseil de l'Europe.

A.1. La position de l'Organisation mondiale de la Santé

L'OMS est une institution spécialisée émanant de l'Organisation des Nations Unies (ONU) pour la santé publique. Elle a pour but d'amener tous les peuples du monde à un niveau de santé le plus élevé possible, la santé étant définie comme un « état de complet bien-être physique, mental et social et ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». L'OMS est dirigée par 197 Etats membres, réunis au sein de l'Assemblée mondiale de la santé pour approuver le budget de l'organisation et ses grandes orientations politiques.

L'avis de l'OMS sur le sujet de la modification du génome est important pour deux raisons. La première raison est associée aux efforts de l'organisation pour aider les pays à développer les thérapies géniques, efforts retrouvés notamment dans son rapport d'avril 2002 « Genomics and world health: report of the Advisory Committee on Health Research ». La deuxième raison a trait

à son statut d'organisme mondial : l'OMS représente le cadre idéal pour discuter des aspects éthiques au niveau international.

En 2002, l'OMS édite un rapport sur la génomique et la santé mondiale : « Genomics and world health: report of the Advisory Committee on Health Research »^[76]. Le but de ce document est d'évaluer le potentiel des nouvelles technologies émergeant de l'achèvement du séquençage de l'ADN, et d'examiner le risque de ces technologies en termes d'inégalité et de questions éthiques au sein des différents états membres. Ce rapport aboutit à onze recommandations.

- Cinq recommandations sur la coopération entre OMS et les états membres :
 - Evaluer les répercussions de la recherche en génomique sur la santé, pour pouvoir établir des priorités appropriées ;
 - Développer les technologies du génome et leurs applications cliniques pour d'autres domaines de recherche ;
 - Renforcer les capacités de recherche en génomique et en biotechnologie dans les pays en développement ;
 - Développer le domaine de la bio-informatique pour pouvoir stocker, analyser et interpréter les données générées ;
 - Faciliter le développement de structures d'éthique et la formation en matière de bioéthique.
- Deux recommandations concernant la fonction normative de l'OMS :
 - Prendre sa position de leadership international avec l'établissement de codes de pratique pour les questions d'éthique découlant de la génomique, en particulier en organisant un vaste débat international pour que les pays puissent élaborer leurs propres stratégies sur la base de principes fondamentaux approuvés au niveau international ;
 - Développer des principes et des capacités de réglementation pour se prémunir contre les risques et les dangers de la recherche en génomique et de ses applications, l'évolution de la génomique présentant un risque pour la santé publique et l'environnement à contrôler et surveiller.
- Quatre recommandations donnant un rôle de plaidoyer à l'OMS
 - Promouvoir un équilibre entre une méthodologie de recherche bien établie et la recherche en génomique ;
 - Veiller à ce que les progrès de la génomique dans le domaine médical soient accessibles aux pays en développement ;

- Plaider en faveur d'un investissement accru dans la recherche et le développement en génomique axés sur les problèmes de santé des pays en développement ;
- Promouvoir des programmes d'éducation et de participation du public à l'ère de la génomique.

Aucune recommandation faite par l'OMS dans ce rapport ne traite de la modification du génome et de ses applications dans le traitement des maladies. Actuellement, l'OMS ne s'est pas positionnée sur le sujet. Elle traite chaque question concernant l'édition du génome au cas par cas, en particulier lorsque cela concerne des maladies ayant un impact sur la santé publique^[78].

A.2. La position de l'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture

L'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, UNESCO), est une institution spécialisée de l'Organisation des Nations Unies (ONU). Elle a été créée dans le but d'« instaurer la paix par la coopération internationale en matière d'éducation, de science et de culture »^[79]. L'UNESCO est à l'origine de plusieurs programmes, en particulier un programme sur la bioéthique créé en 1993. Ce programme est notamment à l'origine de l'adoption de la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme par l'Assemblée générale des Nations Unies en 1998^[80]. Le programme de bioéthique regroupe deux organes consultatifs : le Comité international de bioéthique (CIB) et le Comité intergouvernemental de bioéthique (CIGB). Ces comités produisent ensemble des avis, des recommandations et des propositions, qui pourront par la suite être considérés par les organes représentatifs de l'UNESCO.

En octobre 2015, le CIB édite un rapport sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme^[81], pour répondre aux rapides avancées de la génétique et de la génomique, tenant compte de la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme (1997), de la Déclaration internationale sur les données génétiques humaines (2003) et de la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme (2005). Ce rapport aborde plusieurs notions essentielles liées aux avancées des biotechnologies, en particulier les questions autour de l'édition du génome humain.

Ce rapport du CIB préconise d'autoriser la manipulation du génome à des fins préventives, diagnostiques ou thérapeutiques, et seulement pour des cellules somatiques, sans transmission à la

descendance. Le Comité estime en effet qu'autoriser l'édition du génome pour les cellules germinales, et donc transmises aux générations futures, risquent de « mettre en péril la dignité inhérente et donc égale de tous les êtres humains et de faire renaître l'eugénisme ». Dans cette optique, « le CIB (...) recommande un moratoire sur l'ingénierie du génome de la lignée germinale de l'homme ». A côté de ce moratoire, le Comité insiste sur la nécessité de créer une réglementation internationale sur ce sujet-là, fondée sur « la dignité humaine ; l'autonomie et la responsabilité individuelle ; le respect des personnes vulnérables et de l'intégrité personnelle ; le respect de la vie privée et la confidentialité ; l'égalité, la justice et l'équité ; la non-discrimination et la non-stigmatisation ; le respect de la diversité culturelle et du pluralisme ; la solidarité et la coopération ; la responsabilité sociale pour la santé ; le partage des bienfaits ; la protection des générations futures ; la protection de l'environnement, de la biosphère et de la biodiversité ». Enfin, il appelle à organiser un débat public sur le sujet, incluant notamment des scientifiques et des bioéthiciens, pour pouvoir avancer sur les décisions réglementaires à prendre.

A.3. La position du Conseil de l'Europe

Le Conseil de l'Europe est une organisation internationale et intergouvernementale, regroupant quarante-sept États membres, soit la quasi-totalité du continent européen. Il est compétent dans le domaine de la protection des droits de l'homme, du renforcement de la démocratie et de la prééminence du droit en Europe. Le Conseil de l'Europe produit des normes juridiques en accord avec ses compétences, et dispose d'une personnalité juridique reconnue en droit international.

En 1997, le Conseil de l'Europe élabore à Oviedo la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, appelé aussi « Convention d'Oviedo »^[82]. Le Conseil de l'Europe devient la seule organisation à avoir produit un traité juridiquement contraignant au niveau international. Ce traité international s'intéresse aux droits de l'homme dans le domaine biomédical, et ses conséquences pour l'être humain. Il est complété par la suite par quatre protocoles additionnels, portant sur le clonage (Paris, 1998^[83]), la transplantation (Strasbourg, 2002^[84]), la recherche biomédicale (Strasbourg, 2005^[85]) et les tests génétiques à des fins médicales (Strasbourg, 2008^[86]).

Convention d'Oviedo^[82]

Chapitre IV – Génome humain

Article 13 – Interventions sur le génome humain

Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.

Chapitre V – Recherche scientifique

Article 18 – Recherche sur les embryons *in vitro*

1 Lorsque la recherche sur les embryons *in vitro* est admise par la loi, celle-ci assure une protection adéquate de l'embryon.

2 La constitution d'embryons humains aux fins de recherche est interdite.

L'article 13 de la Convention d'Oviedo interdit les interventions médicales aboutissant à une modification du génome humain qui pourrait être transmise à la descendance, donc héréditaires. Elle autorise les actes d'édition du génome à des fins préventives, diagnostiques et thérapeutiques. Cependant, la convention ne formule pas explicitement d'interdiction de mener des recherches sur la modification des cellules germinales. L'article 18 encadre la recherche sur l'embryon, mais ne développe pas non plus d'interdiction quant à la modification génétique des cellules germinales.

Cependant, cette convention n'a pas été ratifiée par tous les états membres du Conseil de l'Europe. En date du 14 novembre 2017, 19 États membres (Albanie, Andorre, Arménie, Autriche, Azerbaïdjan, Belgique, Allemagne, Irlande, Italie, Liechtenstein, Luxembourg, Malte, Monaco, Pays-Bas, Pologne, Russie, Suède, Ukraine et Royaume-Uni) et la totalité des pays associés (Australie, Canada, Saint-Siège, Japon, Mexique et États-Unis) n'avaient toujours pas ratifié la Convention d'Oviedo^[82]. Cette convention n'a donc pas d'application générale aujourd'hui en Europe et dans le monde. Par ailleurs, le document reste très global, et il semble nécessaire de préciser ses termes et ses conditions d'application.

En novembre 2015, le Conseil de l'Europe adopte une proposition de recommandation : « Des êtres humains génétiquement modifiés ». Cette recommandation charge la commission des questions sociales, de la santé et du développement durable de présenter un rapport au sujet du développement des nouvelles technologies génétiques. En mai 2017, sa rapporteure, Madame Petra de Sutter (Belgique), présente le rapport, intitulé « Le recours aux nouvelles technologies

génétiques chez les êtres humains ». Ce rapport aboutit en octobre 2017 à une recommandation de l'Assemblée parlementaire auprès du Comité des Ministres^[51], axée en 5 étapes :

- Inciter les États membres n'ayant pas ratifié la Convention d'Oviedo à le faire, ou au moins interdire les grossesses induites à partir de cellules germinales ou d'embryons humains dont le génome a été modifié ;
- Mettre en place un cadre législatif et réglementaire commun entre les États membres, pour garantir un équilibre entre les bénéfices et les risques de ces technologies vis-à-vis du traitement des pathologies et prévenir les abus éventuels ;
- Encourager l'organisation de débats publics sur le potentiel de ces technologies en médecine, et leurs conséquences du point de vue des droits de l'homme et de l'éthique ;
- Demander au Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe d'évaluer les enjeux éthiques et juridiques de la modification du génome ;
- Recommander aux États membres d'élaborer leurs positions nationales sur l'utilisation de ces nouvelles technologies, à la lumière des débats publics et de l'avis du Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe.

Le Comité des Ministres transmet cette recommandation au Comité de bioéthique (DH-BIO) et au Comité directeur pour les droits de l'homme (CDDH), afin d'obtenir leurs avis et commentaires sur le sujet^[51]. Ainsi, lors de sa 13^{ème} réunion à Strasbourg en mai 2018, le DH-BIO décide de produire deux documents pour la fin de l'année^[87]. Il charge le Bureau de produire une étude technique relative à l'état des technologies de modification du génome dans le domaine de la santé, et mandate le Secrétariat de préparer un document général sur les questions d'éthiques et autres perspectives associées à ces technologies. Ces deux documents serviront de base de discussion des enjeux éthiques et juridiques soulevés par l'Assemblée parlementaire.

Ces organismes internationaux ne peuvent que prendre position sur le sujet, mais ne sont pas compétents pour proposer une action réglementaire dans les différents pays du monde. Seuls les États et l'Union européenne peuvent se permettre de voter des normes juridiquement contraignantes autour des avancées biotechnologiques.

B. Les positions et législations européennes et nationales

B.3. La position de l'Union européenne

B.3.1. Le droit communautaire européen et la bioéthique

Il existe peu de dispositions au sujet des biotechnologies rouges dans le droit communautaire. En effet, selon la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne, seuls les Etats membres peuvent légiférer sur des questions relevant de l'éthique. La Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne interdit tout de même dans l'Article 3 les pratiques eugéniques et de clonage humain^[88]. Aucun texte européen n'existe sur la modification du génome des cellules, en particulier des cellules germinales.

Le financement des programmes cadres pour la recherche et le développement technologique (PCRD) est géré par la Commission européenne. Les PCRD sont des programmes de financements créés par l'Union européenne pour encourager et soutenir la recherche en Europe et maintenir une certaine compétitivité de l'industrie européenne. La Commission européenne a imposé plusieurs conditions éthiques pour pouvoir bénéficier de ces financements. Ces conditions sont regroupées dans le programme Horizon 2020. Par le biais des conditions pour participer au programme Horizon 2020, la Commission européenne refuse le financement des activités de recherches liées au clonage humain, à la modification génétique héréditaire et à la création d'embryons humains pour la recherche^[89].

La Commission européenne développe également une réflexion éthique plus large au sein du groupe européen d'éthique en sciences et dans les nouvelles technologies (GEE). Ce groupe équivaldrait aux comités d'éthique nationaux. Il a pour but d'analyser les questions éthiques, scientifiques, sociétales et technologiques du point de vue de la biomédecine et de la bioéthique.

Le GEE a publié trois documents portant sur les biotechnologies :

- Un avis en 2009 sur « L'éthique de la biologie de synthèse » ;
- Un avis en 2015 sur « Les enjeux éthiques des nouvelles technologies de la santé et la participation des citoyens » ;
- Une déclaration en 2016 sur « La modification ciblée des gènes (gene editing) ».

Dans cette dernière déclaration, le GEE suggère l'établissement d'un moratoire sur la modification du génome de cellules germinales (gamètes ou embryons) dans la recherche avec application clinique, par opposition à la recherche fondamentale^[90].

D'un point de vue réglementaire, le Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne ont tout de même pu statuer sur les essais cliniques chez l'homme.

RÈGLEMENT (UE) N° 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL
du 16 avril 2014
relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive
2001/20/CE^[91]

CHAPITRE XVIII

DISPOSITIONS DIVERSES

Article 90

Exigences spécifiques à des groupes particuliers de médicaments

(...)

Aucun essai clinique de thérapie génique aboutissant à des modifications de l'identité génétique germinale du participant ne peut être conduit.

Ainsi, le Règlement 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain interdit la réalisation d'essais cliniques de thérapie génique entraînant une modification des cellules germinales^[91]. Le terme d'identité génétique n'est cependant pas défini dans les différents textes réglementaires européens, ce qui peut être sujet à différentes interprétations.

Bien que l'Union européenne ne soit pas compétente pour légiférer sur les questions de bioéthique, elle peut intervenir dans d'autre domaine pour réguler les avancées du domaine des biotechnologies. Elle est en particulier compétente lorsqu'il s'agit de la protection des consommateurs et de leurs données personnelles.

B.3.2. La protection des données personnelles appliquée aux biotechnologies

Le 27 avril 2016, le Journal officiel de l'Union européenne (JOUE) publie le Règlement 2016/679, relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la Directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données)^[92]. Il s'agit d'un règlement, il a donc une portée générale. Il est obligatoire dans son intégralité et directement applicable dans les États membres de l'Union

européenne. Ce règlement s'intéresse à la protection des données à caractère personnel au sein de l'Union européenne.

Le séquençage du génome humain constitue une activité de traitement de données personnelles et sensibles. En effet, selon l'Article 4 le Règlement 2016/679, les « données à caractère personnel » représentent toutes données se rapportant à un individu concerné, directement ou indirectement identifiable. Lorsque ces données se rapportent à l'origine raciale ou ethnique d'un individu, elles sont considérées comme des « données personnelles sensibles ». Les données à caractère personnel relatives aux caractéristiques génétiques héréditaires ou acquises de l'individu sont considérées comme des « données génétiques ». Elles permettent en particulier d'obtenir des informations sur la physiologie et l'état de santé de la personne grâce à l'analyse d'un échantillon de son ADN.

Selon ce règlement, il est interdit de traiter des données à caractère personnel considérées comme sensibles. Deux exceptions autorisent le traitement de ces données spécifiques :

- La personne concernée a donné son consentement éclairé pour le traitement de ses données sensibles ;
- Le traitement de ces données sensibles est nécessaire à des fins liées à la santé de la personne concernée ou à des fins de recherche scientifique, statistique ou historique.

Parmi tous les principes relatifs au traitement des données à caractère personnel, décrits dans l'Article 5 du Règlement 2016/679, deux d'entre eux vont avoir des implications particulières pour le séquençage du génome humain. En premier lieu, la minimisation des données. Selon l'Article 5 point c), les données personnelles doivent être « adéquates, pertinentes et limitées à ce qui est nécessaire au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées ». Le séquençage doit donc être nécessaire et justifié selon sa finalité, la collecte d'informations inutiles et superflues est proscrite. En deuxième lieu, la limitation de la conservation. Selon le point e) du même article, les données à caractère personnel sont conservées « pendant une durée n'excédant pas celle nécessaire au regard des finalités pour lesquelles elles sont traitées ». Les données récoltées pour la recherche peuvent être conservées plus longtemps, à condition de mettre en place des mesures techniques et organisationnelles appropriées pour garantir les droits et libertés de l'individu concerné.

Grâce à ce règlement, l'individu dispose de trois droits fondamentaux sur ses données à caractère personnel :

- Le consentement du traitement des données : le consentement est défini comme « toute manifestation de volonté, libre, spécifique, éclairée et univoque » de la personne concernée, autorisant alors le traitement de ses données à caractère personnel. Il devient alors nécessaire

d'informer et expliciter les intentions de ce traitement des données. Ce consentement peut être retiré à tout moment, de manière simple et sans compromettre le traitement des données effectué avant le retrait.

- Le droit d'effacement des données : selon une liste de motifs évoqués au paragraphe 1 de l'Article 17, la personne concernée peut demander d'effacer les données personnelles la concernant. Le responsable du traitement de ces données devra alors procéder à l'effacement de ces données personnelles dans les meilleurs délais, sauf si leur conservation est nécessaire pour des motifs de santé publique, de recherche, de liberté d'expression ou pour des raisons légales. Dans ces cas-là, le traitement des données à caractère personnel sera limité.
- Le droit à la portabilité de ces données : chaque individu a le droit d'obtenir une copie de ses données faisant l'objet d'un traitement. Il a également le droit de transmettre ces données à un autre responsable de traitement de données.

Le Règlement européen 2016/679 assure une protection des données générées par le séquençage du génome en Europe. Cependant, ces exigences ne sont applicables qu'en Europe et ne peuvent pas garantir la manière de traiter et conserver les données personnelles dans d'autres pays.

La protection des données personnelles des citoyens européens n'est pas le seul domaine de compétence de l'Union européenne. Un autre secteur, particulièrement important dans les avancées de CRISPR/Cas9 et de ses applications, est soumis au droit européen : celui des brevets.

B.3.3. La brevetabilité du corps humain en Europe

L'Union européenne est compétente pour définir le cadre légal de brevetabilité sur son territoire. Le cadre juridique des brevets dans l'Union européenne est ainsi régi par deux textes similaires : la convention sur le brevet européen (CBE)^[93] et la Directive 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques^[94]. Les jurisprudences de l'Office européen des brevets font également partie de ce cadre.

L'Article 5 de la Directive 98/44/CE (ou Règle 29 du CBE) revient sur la brevetabilité du corps humain et de ses éléments.

DIRECTIVE 98/44/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 6 juillet 1998

relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques^[94]

CHAPITRE I

Brevetabilité

Article 5

1. Le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables.
2. Un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel.
3. L'application industrielle d'une séquence ou d'une séquence partielle d'un gène doit être concrètement exposée dans la demande de brevet.

Ainsi, ce qui relève de la découverte (paragraphe 1) ne peut pas faire l'objet d'un dépôt de demande de brevet. Cependant, tout élément isolé du corps humain ou produit de manière artificielle peut être brevetable, y compris une séquence de gène, à condition que son application industrielle soit exposée dans la demande de brevet. L'invention découlant de la découverte du gène est brevetable. Par exemple, lorsque Flemming se rend compte en 1928 que les bactéries meurent dans les boîtes de culture contaminées par un champignon, sa découverte n'est pas brevetable. Par contre lorsque Florey en déduit la pénicilline en 1939, l'invention devient brevetable.

La jurisprudence de la chambre des recours de l'OEB met en évidence l'interprétation de ces textes législatifs. Assez peu de demandes de brevets portant sur des séquences de gènes humains ont été délivrées^[54]. L'OEB ne délivre pas de brevet portant juste sur une séquence en elle-même, il faut garantir et prouver l'invention qui se cache derrière. Par exemple le caractère diagnostique du gène, l'utilité en tant que biomarqueur, l'existence de variants génétiques...

A côté de ces dispositions et réglementations, les États membres de l'Union européenne ont mis en place des politiques nationales, afin de légiférer dans les domaines où l'Union européenne n'a pas de compétences.

B.4. Les différentes positions nationales

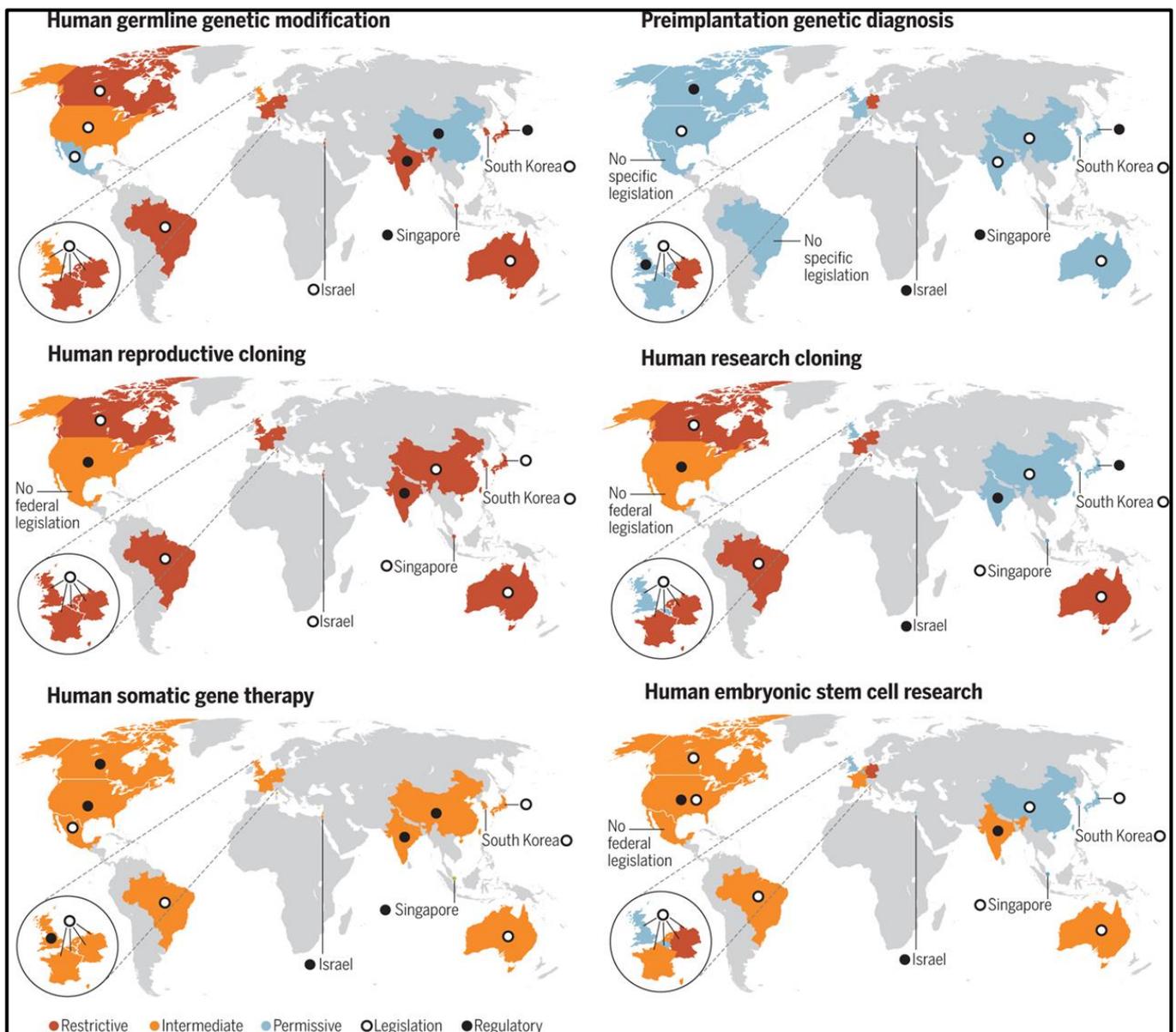


Figure III-1 - Aperçu des différentes politiques autour des technologies du génome de seize pays dans le monde, d'après Isasi R, Kleiderman E, Knoppers BM. GENETIC TECHNOLOGY REGULATION. Editing policy to fit the genome?^[95]

Les législations autour des technologies du génome sont très différentes selon les pays. Cette figure illustre bien la différence à l'échelle mondiale des politiques autour des technologies du génome. En s'intéressant à seize pays représentatifs des différentes innovations et différentes recherches et innovations sur le sujet, on remarque de nombreuses approches législatives et politiques différentes. La figure s'intéresse particulièrement à la modification génétique des cellules germinales, le diagnostic préimplantatoire, le clonage reproductif humain, la recherche sur le clonage humain, les thérapies géniques sur cellules somatiques et la recherche sur les cellules

souches embryonnaires humaines. Pour chaque technologie, il existe selon les pays des législations (lois) ou des réglementations (documents et politiques normatifs)^[95].

Il existe globalement trois approches politiques différentes : les approches restrictives, les approches intermédiaires et les approches permissives.

B.4.1. Politiques dites restrictives en Europe : exemple de l'Allemagne

Les politiques restrictives comprennent en générale des limitations en amont. Elles interdisent une technologie ou une application dans n'importe quel but, à l'aide de réglementation strictes et d'interdictions générales ou moratoires. Dans la pratique, ces interdictions peuvent devenir inefficaces voire inadéquates avec les progrès scientifiques et l'évolution des technologies associée. La réglementation peut également être atténuée lorsque des exceptions sont autorisées.

L'Allemagne est un exemple de politique restrictive en Europe. Ce pays dispose notamment plusieurs interdictions criminelles au sujet des interventions sur les cellules germinales. La recherche sur l'embryon est également limitée. Ainsi, depuis 1990, la loi sur la protection de l'embryon interdit toute intervention sur les cellules germinales, tandis que le DPI n'est autorisé dans de rares cas que depuis 2010. Par ailleurs, l'Allemagne fait partie des pays n'ayant pas ratifié la convention de l'Oviedo. En effet, de son point de vue, cette convention n'est pas assez restrictive en matière d'éthique médicale.

Ces interdictions sont tout de même nuancées avec la sortie du programme de soutien « ELSA » par le ministère fédéral allemand de l'enseignement et de la recherche (BMBF)^[96]. Il s'agit d'un programme de financement de projets de recherche ayant pour sujet les aspects éthiques, juridiques et sociaux des sciences de la vie moderne, en particulier des nouvelles technologies du génome et de leurs possibles applications. L'objectif de ce programme de financement est de disposer de connaissances scientifiques solides afin de pouvoir évaluer ces nouvelles technologies et fixer des limites.

Le détail des normes et législations allemandes au sujet des technologies du génome est disponible en Annexe 1 page 94.

B.4.2. Politiques dites intermédiaires en Europe : exemple de la France

L'approche la plus fréquente est celle des politiques intermédiaires. Le principe global de ces politiques est d'autoriser l'application des technologies génomiques aux cellules germinales humaines et embryons humains, mais en les surveillant étroitement. Le but est de pouvoir fournir à la recherche un encadrement efficace et sûr. Ainsi, contrairement aux politiques restrictives, une technologie ou une application générale n'est pas interdite en soi. Ce sera plutôt une intervention spécifique qui sera proscrite, comme par exemple tenter d'amorcer une grossesse avec une cellule germinale ou un embryon génétiquement modifié.

La France est un exemple de politique intermédiaire en Europe. Les trois premières lois de bioéthique sont promulguées en 1994 : la loi n°94-548 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé (modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés), la loi n°94-653 relative au respect du corps humain et la loi n°94-654 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal. Ces trois lois permettaient de couvrir la protection de la personne humaine, l'organisation des nouvelles activités du secteur médical (greffe, assistance à la procréation...), la santé publique et la protection des personnes dans la recherche clinique.

En 2004, la loi n°94-654 fait l'objet d'une révision, et devient la loi n°2004-800 relative à la bioéthique. Cette nouvelle législation actualise les trois précédentes lois et met en place sept nouvelles dispositions importantes :

- La mise en place du cadre juridique dans le domaine de la thérapie cellulaire ;
- L'interdiction du clonage reproductif ou thérapeutique ;
- L'interdiction de la recherche sur l'embryon ou les cellules embryonnaires, avec une dérogation possible si ces recherches sont « susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs », pour une durée de cinq ans ;
- L'élargissement du cercle de personnes pouvant procéder à un don d'organe pour une greffe, avec en particulier des nouvelles dispositions pour l'exportation et l'importation d'organes et l'élargissement du champ des donneurs vivants ;
- L'autorisation de déposer une demande de brevet pour « une intervention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain » ;
- La création de l'Agence de biomédecine (ABM) ;
- L'instauration d'une clause de révision dans la loi, obligeant le Parlement à réexaminer son contenu au maximum sept ans après son entrée en vigueur.

Suite à cette dernière clause de révision, la loi n°2004-800 est modifiée en 2011 par la loi n°2011-814. La législation française relative à la bioéthique est à nouveau enrichie par deux nouvelles mesures :

- L'autorisation de don croisé d'organes, permettant à deux donneurs candidats pour faire un don à un proche incompatibles d'échanger de receveurs respectifs, s'ils sont compatibles ;
- La nouvelle définition des modalités et des critères de techniques d'assistance à la procréation, avec encadrement de leur amélioration.

En août 2013, la loi n°2013-715 vient modifier la loi sur la bioéthique sur un point unique : la recherche sur l'embryon. La France passe ainsi d'une interdiction à une autorisation encadrée de ces recherches, pourvu que leur objectif soit de permettre le progrès thérapeutique.

Cette nouvelle loi de bioéthique prévoit elle aussi un réexamen, au plus tard en 2018 par l'OPECST puis par le Parlement. Par ailleurs, « tout projet de réforme sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé doit être précédé d'un débat public sous forme d'états généraux ». Ainsi, en avril 2017, l'OPECST publie un rapport sur les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche^[54]. Suite à ce rapport, un débat public est organisé autour de neuf sujets^[97] : la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires ; les examens génétiques et la médecine génomique ; les dons et transplantations d'organes ; la neuroscience ; les données de santé ; l'intelligence artificielle et la robotisation ; la santé et l'environnement ; la procréation et la société ; et l'accompagnement de la fin de vie. Suite à ces débats, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) sort en juin 2018 un rapport de synthèse de ces états généraux de la bioéthique^[98]. Ce rapport et l'avis du CCNE rendu en septembre 2018 permettront l'élaboration de propositions pour la nouvelle loi de bioéthique française.

Le détail des normes et législations françaises au sujet des technologies du génome est disponible en Annexe 2 page 95.

B.4.3. Politiques dites permissives en Europe : exemple du Royaume-Uni

L'approche politique permissive correspond à une optique de promotion du progrès scientifique et de l'apport bénéfique qu'il aura pour l'humanité. De nombreuses interventions et applications

sont globalement autorisées, à condition de respecter les encadrements prévus par le gouvernement.

Le Royaume-Uni est un exemple de politique permissive en Europe. La législation est très précise tout en restant particulièrement permissive. Les principes généraux sont bien définis, tandis que les décisions sur des sujets précis se prennent au cas par cas. Le Royaume-Uni accorde une importance particulière aux communautés religieuses, influentes et écoutées, qui jouent alors un rôle important lors de la prise de décision. Ainsi, la modification ciblée du génome pour la recherche est autorisée, même sur les embryons^[100]. La recherche à des fins de reproduction est autorisée, et ses applications cliniques potentielles ne sont pas explicitement interdites.

La loi sur la fertilisation et l'embryologie, datant de 1990, est amendée en 2008 pour autoriser la recherche sur les embryons dits hybrides et les bébés médicaments. Un embryon hybride est un embryon mi-humain mi-animal, par intégration de l'ADN humain dans un ovule animal. La recherche sur ces embryons hybrides n'est autorisée que dans un but de recherche scientifique. Ces embryons hybrides ont l'obligation d'être détruits après quatorze jours de développement. Par ailleurs, cet amendement autorise les parents d'enfants atteints de maladie grave à sélectionner les embryons des enfants suivants, pour choisir parmi eux des futurs donneurs afin de sauver leur frère ou leur sœur malade, histocompatible. Ces embryons sont aussi appelés « bébés médicaments ». Cette loi est de nouveau modifiée en 2015, afin d'autoriser le transfert mitochondrial. Cette technique est notamment utilisée en cas de maladie mitochondriale chez la mère.

En janvier 2016, l'autorité britannique de la fertilisation humaine et de l'embryologie (Human Fertilisation and Embryology Authority, HFEA) délivre une licence de recherche à l'Institut Francis Crick autorisant une équipe de chercheurs à effectuer des modifications génétiques sur des embryons^[100]. Enfin, comme l'Allemagne, le Royaume-Uni fait partie des pays n'ayant pas ratifié la convention de l'Oviedo. Ses raisons sont cependant bien différentes, puisque contrairement aux allemands, les anglais estiment que cette convention est beaucoup trop restrictive.

Le détail des normes et législations françaises au sujet des technologies du génome est disponible en Annexe 3 page 96.

Chapitre 2. Quelles actions entreprendre d'un point de vue politique, législatif et réglementaire ?

A. La remise en cause de la pertinence d'un moratoire face à la liberté de la recherche

Le terme « moratoire » est issu du vocabulaire juridique. Il désigne la décision temporaire de suspendre l'exécution d'une obligation, permettant un certain délai avant l'accomplissement de cet acte. Par exemple, dans le cadre du paiement d'une somme d'argent, un moratoire permettra de reporter la dette afin d'exiger le remboursement après un certain délai fixé. En droit international, un moratoire est un accord permettant de suspendre des revendications ou des activités dans un domaine précis. L'utilisation de ce mot a évolué, pour être maintenant employé dans un contexte plus politique et diplomatique.

Dans le cadre des avancées en biotechnologies rouges, un premier moratoire est évoqué en 1975, à l'occasion de la conférence d'Asilomar en Californie (États-Unis) sur l'ADN recombinant. Cette conférence réunit des chercheurs américains, européens et soviétiques afin de débattre des risques biologiques potentiels et de la sûreté des premières expériences de manipulation génétique. Ces échanges aboutissent dans un premier temps à un encadrement strict de ces expériences, avec des mesures de confinement obligatoires et adaptées au degré de dangerosité estimé de l'expérimentation. Pour certaines expériences critiques, comme le clonage de gènes de toxines, un moratoire est conclu. Ce moratoire sera par la suite levé, laissant place à des mesures de sécurité renforcées.

Suite à la découverte et au développement des applications de CRISPR/Cas9, un moratoire international vis-à-vis de l'édition du génome est de nouveau évoqué. En 2015, lors du Sommet international sur la modification des gènes humains à Washington (États-Unis), un groupe international de chercheurs se réunissent pour discuter des enjeux et risques de ces nouvelles technologies. La réunion est organisée par l'Académie des Sciences et l'Académie de Médecine des États-Unis, l'Académie Chinoise des Sciences et la Royal Society de Londres. À l'issue de ce sommet, les chercheurs appellent à un moratoire sur les modifications du génome transmissibles.

Un moratoire international autour de l'utilisation de CRISPR/Cas9 reste cependant compliqué à mettre en place. En premier lieu car les positions politiques des différents pays sont trop hétérogènes pour garantir une application uniforme de ce moratoire dans le monde entier. Par ailleurs, cette technologie est très facile et pas chère à mettre en œuvre. Des entreprises privées

proposent déjà des kits de fabrication pour CRISPR/Cas9, simples à utiliser et à des prix relativement abordables^[101]. Des tutoriels pour s'en servir sont même disponibles sur internet^[102]. Des particuliers ont ainsi la possibilité d'utiliser cette technologie chez eux, indépendamment de la recherche académique et privée. Un moratoire de la communauté scientifique sera inefficace face aux expériences des particuliers. Ces kits « DiY » (Do it Yourself, pour « Fait-le toi-même ») soulèvent également des questions autour des biohackers et du bioterrorisme. Enfin, un moratoire est une mesure non contraignante. Il n'existe donc pas de moyen de contrôle de l'application du moratoire et de ce qui se fait réellement. Un moratoire est donc compliqué à mettre en place, et n'offre aucune garantie d'un point de vue international.

Un moratoire en Europe ou dans un pays particulier est encore moins utile qu'un moratoire international. Interdire la recherche ou l'utilisation d'une technologie dans une région ou un territoire particulier n'empêche pas la réalisation des expérimentations ailleurs. L'Europe risque de perdre ses chercheurs, qui partiront exercer dans des pays où la recherche est autorisée. Cela aboutira à une perte de compétitivité scientifique, voire économique, pour l'Europe. Ce phénomène a été observé en Allemagne par exemple, suite à l'adoption de sa politique restrictive pour les technologies de modifications du génome. Les chercheurs sont partis vers le Royaume-Uni et les États-Unis pour mener leurs recherches. Ces chercheurs ont ensuite eu de nombreux problèmes de réinsertion une fois de retour en Allemagne, étant donné que les recherches qu'ils ont menées ailleurs étaient interdites dans leur pays d'origine.

Un moratoire, national, européen ou international, ne semble pas être la meilleure solution pour réguler les applications des technologies de modifications du génome. Les risques d'utilisation de CRISPR/Cas9 et autres nucléases afin d'améliorer les êtres humains et leur descendance semblent trop important pour se contenter d'une décision temporaire et non contraignante. Ainsi, plusieurs organisations dans le monde parlent de faire évoluer les législations et de mettre en place une réglementation internationale sur ce sujet.

B. La nécessité de faire évoluer les législations

Évoquer la mise en place d'une nouvelle réglementation autour de l'utilisation des modifications du génome soulève plusieurs questions techniques. Déjà, devons-nous vraiment réglementer ? A quel niveau ? Selon quelle gouvernance ? Quel type de réglementation choisir ? Sur quels principes devrait se baser cette nouvelle réglementation ?

La nécessité d'une réglementation des pratiques et des applications des techniques d'édition du génome a été plusieurs fois débattue, à différents niveaux (national, européen ou international). En 2017, une Commission sur la modification du génome humain des États-Unis composée de l'Académie américaine des Sciences, l'Académie américaine de Médecine et l'Académie américaine des Sciences, de l'Ingénierie et de la Médecine publie un rapport intitulé « *Human Genome Editing. Science, Ethics, and Governance* » (*Modification du génome humain. Sciences, éthique et gouvernance*). Dans ce rapport, le Comité revient sur les risques associés à l'absence de réglementation^[51]. Les individus ou les entreprises risqueraient alors d'exploiter ces « paradis réglementaires », là où la législation est plus laxiste voire inexistante. Il conclut qu'une réglementation complète est nécessaire.

Il existe une hiérarchie entre les normes qui composent le système juridique d'un État. Cette hiérarchie permet de garantir une cohérence et une rigueur dans le fonctionnement juridique de l'État. Elle part du principe que chaque norme doit respecter celle du niveau supérieur. En France par exemple, la hiérarchie des normes se compose de la manière suivante.

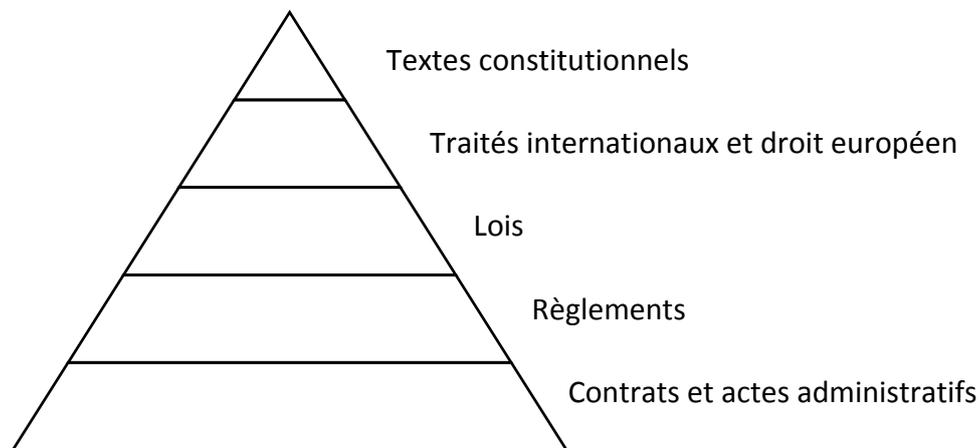


Figure III-2 - Hiérarchisation des normes, exemple de la France

La Constitution est considérée comme la norme la plus élevée. Viennent ensuite les traités internationaux et le droit européen, suivi des lois (ordinaires et organiques) et des règlements (décrets et arrêtés). Enfin, les normes les plus basses dans cette hiérarchie sont représentées par les contrats et actes administratifs (circulaires, directives...). Chaque norme inférieure doit respecter l'ensemble des normes qui la subordonne.

La réglementation au niveau de chaque état, selon des normes législatives ou réglementaires, est ce qu'il se fait actuellement. Les réglementations sont hétérogènes, liées aux convictions politiques et historiques de chaque pays. Réglementer au niveau national n'est donc pas une solution. La

réglementation à un niveau supérieur, impliquant des instances de régulations plus élevées comme l'Union Européenne, pourrait être une approche plus harmonieuse.

L'Union européenne dispose d'un droit, le droit communautaire, s'appliquant à tous ses États membres. Il est en partie composé par les traités constitutifs de l'Union européenne et des textes élaborés par les institutions européennes (Conseil, Commission et Parlement). Les rapports entre les normes européennes et les droits nationaux de chaque État membre sont régis par deux principes fondamentaux : le principe de primauté et le principe d'effet direct. Le principe de primauté signifie que tout droit communautaire prime sur tout droit national. Le principe d'effet direct signifie que tout individu peut invoquer la protection du droit communautaire en cas de conflit : le droit communautaire à une valeur juridique devant les juges nationaux.

Les institutions européennes peuvent élaborer différents types de normes européennes, en particulier des règlements et des directives. Un règlement européen a une portée générale et s'applique directement dans tous les États membres. Il est intégré aux différents droits nationaux de manière identique et dans tous ses éléments. Le but est donc d'unifier les droits nationaux. La directive a pour objectif la convergence des droits nationaux. Elle impose des résultats à atteindre, et laisse le choix de la forme et des moyens mis en place pour les atteindre. Elle n'est pas directement intégrée mais transposée dans les droits nationaux.

L'Union européenne ne peut pas élaborer des textes pour n'importe quelles raisons. Il existe des champs de compétences de l'Union européenne précis, définis dans les articles 2 à 6 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE)^[103]. Ainsi, l'Union européenne n'est pas compétente pour élaborer des réglementations relatives à de la bioéthique. Cependant, elle peut devenir compétente quant à la réglementation de CRISPR/Cas9 par application du principe de précaution.

Le principe de précaution est mentionné dans l'article 191 du TFUE^[104]. Il permet de réagir rapidement face à une situation présentant un risque, grâce à des prises de décision préventives. Ainsi, le principe de précaution peut être invoqué par la Commission européenne lorsque, en l'absence de certitude scientifique établie, il existe des raisons suffisantes de penser qu'une activité, un produit ou un phénomène présentent un risque d'aboutir à des préjudices graves et irréversibles pour la santé ou l'environnement^[105]. Le risque peut ainsi être une menace possible pour la santé humaine, comme pourrait le devenir CRISPR/Cas9. Une fois le recours au principe de précaution établi, des mesures proportionnées au risque sont prises. Les autorités peuvent choisir d'agir ou non, en fonction de ce risque. Si le risque est élevé, plusieurs mesures peuvent

être prises, comme des actes juridiques, le financement de programmes de recherches ou des mesures d'information du public. Le principe de précaution a déjà été utilisé par le passé en Europe, comme par exemple dans le cadre de l'interdiction de l'utilisation de plusieurs antibiotiques comme promoteurs de croissance dans les élevages^[106]. Invoquer le principe de précaution dans le cadre des technologies de modification du génome humain pourrait potentiellement aboutir un nouveau texte de droit européen.

Mais réglementer en Europe soulève un certain nombre de problèmes. Pour commencer, tout comme les difficultés évoquées par la mise en place d'un moratoire, réglementer dans une seule partie du monde ne résoudra pas les problèmes de la modification du génome humain. Cela incitera seulement les chercheurs européens à partir effectuer leurs expérimentations dans des pays où les réglementations sont plus laxistes. L'Europe perdra son pool de recherche et sa compétitivité, aussi bien scientifique qu'économique. Par ailleurs, réglementer l'utilisation de ces nouvelles technologies en Europe risque de créer un phénomène de tourisme médical. Les individus partiront se faire soigner avec ces technologies dans d'autres pays si cela devient interdit en Europe. C'est ce qui est arrivé par exemple en France, où l'avortement était interdit. Les françaises souhaitant pratiquer une interruption volontaire de grossesse (IVG) passaient en France par des réseaux clandestins ou partaient à l'étranger. C'est finalement en janvier 1975, après de nombreuses actions et des débats soutenus, que la loi Veil est adoptée, légalisant l'IVG en France. Ces problématiques montrent bien qu'une réglementation ne doit pas se mettre en place qu'au niveau national ou européen. Elle doit être internationale, pour garantir une certaine homogénéité des pratiques entre les différents pays.

Une réglementation internationale implique de mettre en œuvre des principes communs approuvés par tous les pays, afin que tout le monde puisse appliquer cette réglementation de manière univoque et homogène. Le rapport « *Human Genome Editing. Science, Ethics, and Governance* » édité par la Commission sur la modification du génome humain des États-Unis énonce sept principes fondamentaux dans la constitution d'une réglementation internationale. Ces principes sont : la promotion du bien-être, la transparence, la vigilance, la responsabilité de la communauté scientifique, le respect de la personne, l'équité et la coopération transnationale. Elle estime que ces principes doivent servir de base pour la recherche, les utilisations cliniques et la surveillance des activités autour de la modification du génome humain. Dans ce rapport, la Commission émet des recommandations pour établir un « cadre réglementaire solide et efficace », qui pourrait servir de base pour une réglementation internationale.

Bien qu'une réglementation internationale présente de nombreux risques, notamment de freiner le progrès scientifique ou de développer des réseaux clandestins de « dark génétique », elle semble nécessaire face aux enjeux éthiques soulevés et le risque d'amélioration des générations future et d'eugénisme. Il faut bien entendu garder en tête que le droit ne tranche pas définitivement sur un sujet : il peut être modifié et évoluer avec la société. Une réglementation internationale peut être élaborée et adoptée aujourd'hui, et suite aux avancées scientifiques et techniques modifiée demain.

En attendant une réglementation internationale, deux actions sont nécessaires. D'une part responsabiliser les acteurs de l'importance de ces technologies et des décisions qui lui sont associées. C'est-à-dire responsabiliser la communauté scientifique, industrielle et politique des enjeux et des risques associés à la modification du génome humain. En parallèle, et afin d'aboutir à une réglementation juste, efficace et égalitaire, les citoyens doivent être sensibilisés et impliqués dans la prise de décision.

C. L'implication des citoyens dans la prise de décision réglementaire

Une décision sur l'avenir des nouvelles biotechnologies et de la recherche sur le génome humain, avec tous les enjeux évoqués précédemment, ne doit pas être prise que par les chercheurs, les industriels et les scientifiques. Cette décision doit être démocratique, et prendre en compte l'avis des citoyens de chaque pays concerné. Cela implique donc d'informer et d'éduquer chaque individu, afin qu'ils puissent donner un avis construit et éclairé sur le sujet. Et cela suppose également une certaine transparence vis-à-vis des discussions politiques sur le sujet et des recherches menées à travers le monde. Enfin, afin de sonder l'avis général et pouvoir élaborer les premières réglementations, des débats publics auprès des populations doivent être organisés.

Les débats citoyens ne sont pas quelque-chose de facile à organiser. En premier lieu car pour pouvoir participer au débat les citoyens doivent maîtriser un minimum le sujet évoqué. Ils doivent donc être éduqués autour des nouvelles technologies mises en cause, et informés de manière impartiale des progrès en cours et à venir. Cette formation du public demande bien entendu des investissements, financier mais aussi humain pour enseigner et éduquer les populations. Cette étape peut parfois s'avérer délicate, car certains opposants aux avancées des biotechnologies et de la modification du génome font obstruction à ces informations afin d'empêcher les citoyens d'accéder à ces informations et de se forger une opinion objective sur le sujet.

La deuxième difficulté de l'organisation des débats citoyens est de réussir à regrouper en un petit nombre de citoyens l'avis de toute une population. En effet, le débat ne peut pas avoir lieu à l'échelle de toute une nation. Déjà parce que pas certains n'auront pas envie d'y participer. Lors des élections présidentielles ou européennes un certain nombre de personnes ne prennent pas la peine de voter pour l'avenir immédiat de leur pays. On peut facilement imaginer que des débats ayant des répercussions sur les générations futures ne capteront pas l'attention de toute la population mondiale. Ensuite parce que les infrastructures disponibles pour accueillir ces débats n'ont pas un nombre de places illimité dans une période de temps illimitée. Quoi qu'il en soit, pour être objectifs et représentatifs de l'opinion du public, les débats doivent se faire entre des individus aux avis et convictions différents. Que ce soit des communautés religieuses, des situations familiales, des métiers, des opinions politiques ou n'importe quoi d'autre, les grands courants de pensées doivent être représentés. Qu'ils concernent ceux qui sont pour ou ceux qui sont contre les avancées de la modification de l'ADN. Le problème est que de tels débats risquent d'être accaparés par les opposants de ces nouvelles technologies, qui revendiquent en général la peur des dérives éventuelles pour empêcher l'avancée de la recherche. La place pour les autres opinions durant les échanges n'est plus possible, aboutissant à un débat stérile, ne reflétant que l'avis d'une petite partie de la population.

Un débat citoyen n'est donc pas facile à mettre en place, mais pas impossible non plus. Malgré ces difficultés évoquées, plusieurs débats autour de CRISPR/Cas9 et de ses applications ont déjà eu lieu en Europe. Au Royaume-Uni, en mars 2016, un débat est mené par le Nuffield Council on Bioethics. Il s'intitule « Le dialogue public sur la modification ciblée du génome : Pourquoi ? Quand ? Qui ? ». En Allemagne, en juin 2016, la conférence annuelle du Comité d'éthique allemand se déroule sur le thème de CRISPR/Cas9. Au Parlement européen, en Juin 2018, à l'occasion du European Youth Event 2018, un débat public a lieu. Le sujet s'intitule « La révolution de l'ADN: il vaut mieux en parler ». En France, de janvier à juin 2018, les Etats généraux de la bioéthique 2018 donnent lieu à plus de quatre cents débats autour des sujets de bioéthique^[107]. Ces États généraux sont organisés à l'occasion de la révision de la loi de bioéthique française. Les débats se déroulent alors sur un site internet dédié^[108], ou en présentiel lors de rencontres organisées dans différentes régions.

CONCLUSION

L'outil CRISPR/Cas9 constitue l'une des découvertes majeures de ces dernières années. Ses applications dans le domaine de la santé sont prometteuses, avec un espoir de pouvoir soigner des maladies jusqu'alors incurables. La technologie est par ailleurs sûre, facile à mettre en œuvre et peu coûteuse. Elle semble constituer un atout majeur en santé, bien que quelques désagréments, comme les effets hors-cibles potentiels ou les effets à long termes, nécessitent d'être encore identifiés et maîtrisés.

Malgré les espoirs apportés par CRISPR/Cas9, de nombreuses questions freinent la recherche chez l'Homme. Cette nouvelle technologie soulève en effet des problématiques d'ordre éthique autour de deux grandes limites. La première limite concerne le positionnement de ce qui semble acceptable aux uns et aux autres entre la modification des cellules somatiques, non transmises à la descendance, et la modification des cellules germinales, intégrée pour les futures générations. La deuxième limite, plus floue, a trait à la finalité même de la mise en œuvre d'une telle technologie, entre le traitement des maladies d'origine génétique et l'amélioration des êtres humains. Ces deux frontières amènent de nombreuses questions sur la place de la modification du génome humain dans nos systèmes de soins et les limites qui devraient lui être imposées.

Suite à de nombreuses réflexions, plusieurs actions ont été mises en place et envisagées d'un point de vue politique et législatif. D'abord au niveau national, avec des législations propres à chaque État, que nous pouvons regrouper en trois grands courants : les politiques restrictives (retrouvées en Allemagne), les politiques intermédiaires (retrouvées en France) et les politiques permissives (retrouvées au Royaume-Uni). À côté de ces politiques propres à chaque pays, l'Union européenne a également pris position et a légiféré sur certains sujets recoupant les modifications du génome, en particulier avec son règlement sur la protection des données personnelles et son droit du brevet. Cependant, l'Union européenne et les pays en général n'ont pas d'intérêt à interdire l'utilisation et l'application de CRISPR/Cas9 en recherche. En effet, interdire l'outil dans une partie du monde n'empêche pas son développement ailleurs. Les États perdraient d'une part leur compétitivité scientifique, les chercheurs partant mener leurs recherches ailleurs, et leur compétitivité économique, la recherche continuant d'innover dans d'autres pays. Une action d'envergure internationale semble donc plus appropriée.

D'un point de vue plus large, le Conseil de l'Europe a proposé une Convention sur le sujet de la Protection des Droits de l'Homme en biomédecine, qui malheureusement n'est pas ratifiée par tous les pays membres et associés. Certaines instances internationales comme l'UNESCO et les

communautés scientifiques appellent à un moratoire sur certaines applications de CRISPR/Cas9. Mais un moratoire n'est pas une mesure contraignante : aucune garantie de sa mise en place ne peut être offerte. D'autant plus que la réglementation des pays est très hétérogène à travers le monde, ce qui ne faciliterait pas sa mise en place. Certains groupes, comme la Commission sur la modification du génome humain des États-Unis, se sont penchés sur une alternative au moratoire : une réglementation internationale. Cette possibilité pourrait s'avérer nécessaire, mais elle s'annonce difficile à mettre en œuvre.

La décision d'une réglementation internationale ne doit cependant pas refléter que les décisions des politiques, scientifiques et industries impliquées dans l'utilisation de CRISPR/Cas9. Afin de permettre une prise de décision démocratique, le grand public doit être intégré aux débats autour de cette réglementation. Cela suppose de donner à chaque citoyens les outils nécessaires pour comprendre le fonctionnement et les enjeux de ces nouvelles biotechnologiques, afin qu'ils puissent se forger un avis objectif sur le sujet. Quoi qu'il en soit, il ne faut pas oublier qu'une réglementation n'est pas figée dans le temps, et qu'elle est amenée à toujours évoluer au fil des avancées techniques et des courants de pensées.

Pour finir, retenons ce que disait Jennifer Doudna dans une interview au sujet de CRISPR/Cas9 et de ses applications : « My biggest fear, honestly, is that we see the use of gene editing getting ahead of itself. What I mean by that is an application that causes harm, that creates a backlash against a technology that I think has really the potential to be incredibly positive and have a positive effect on society » (Ma plus grande peur, honnêtement, serait que l'on voit l'utilisation de la modification du génome prendre de l'ampleur. Ce que j'entends par là est une application causant du tort, créant une réaction défavorable contre une technologie qui, à mon avis, a vraiment le potentiel d'être incroyablement positive et d'avoir un effet positif sur la société). Bien qu'ayant conscience des dérives possible d'un tel outil, il ne faut en effet pas oublier tous les potentiels bénéfiques qu'il peut avoir et freiner son potentiel avec des interdictions trop strictes.

CRISPR/Cas9 est donc sujet actuellement à de nombreux débats, qui, souhaitons-le, aboutiront dans les meilleurs délais à des actes réglementaires et législatifs d'ampleur internationale qui permettront d'encadrer son utilisation afin d'en tirer le meilleur parti au plan thérapeutique, tout en limitant ses potentiels dangers pour l'avenir de l'Humanité.

THÈSE SOUTENUE PAR : Laetitia AGAY

TITRE :

ENJEUX POLITIQUES, ECONOMIQUES ET ETHIQUES DE CRISPR/CAS9 EN EUROPE

CONCLUSION :

L'outil CRISPR/Cas9 constitue l'une des découvertes majeures de ces dernières années. Ses applications dans le domaine de la santé sont prometteuses, avec un espoir de pouvoir soigner des maladies jusqu'alors incurables. La technologie est par ailleurs sûre, facile à mettre en œuvre et peu coûteuse. Elle semble constituer un atout majeur en santé, bien que quelques désagréments, comme les effets hors-cibles potentiels ou les effets à long termes, nécessitent d'être encore identifiés et maîtrisés.

Malgré les espoirs apportés par CRISPR/Cas9, de nombreuses questions freinent la recherche chez l'Homme. Cette nouvelle technologie soulève en effet des problématiques d'ordre éthique autour de deux grandes limites. La première limite concerne le positionnement de ce qui semble acceptable aux uns et aux autres entre la modification des cellules somatiques, non transmises à la descendance, et la modification des cellules germinales, intégrée pour les futures générations. La deuxième limite, plus floue, a trait à la finalité même de la mise en œuvre d'une telle technologie, entre le traitement des maladies d'origine génétique et l'amélioration des êtres humains. Ces deux frontières amènent de nombreuses questions sur la place de la modification du génome humain dans nos systèmes de soins et les limites qui devraient lui être imposées.

Suite à de nombreuses réflexions, plusieurs actions ont été mises en place et envisagées d'un point de vue politique et législatif. D'abord au niveau national, avec des législations propres à chaque État, que nous pouvons regrouper en trois grands courants : les politiques restrictives (retrouvées en Allemagne), les politiques intermédiaires (retrouvées en France) et les politiques permissives (retrouvées au Royaume-Uni). À côté de ces politiques propres à chaque pays, l'Union européenne a également pris position et a légiféré sur certains sujets recoupant les modifications du génome, en particulier avec son règlement sur la protection des données personnelles et son droit du brevet. Cependant, l'Union européenne et les pays en général n'ont pas d'intérêt à interdire l'utilisation et l'application de CRISPR/Cas9 en recherche. En effet, interdire l'outil dans une partie du monde n'empêche pas son développement ailleurs. Les États perdraient d'une part leur compétitivité scientifique, les chercheurs partant mener leurs recherches ailleurs, et leur compétitivité économique, la recherche continuant d'innover dans d'autres pays. Une action d'envergure internationale semble donc plus appropriée.

D'un point de vue plus large, le Conseil de l'Europe a proposé une Convention sur le sujet de la Protection des Droits de l'Homme en biomédecine, qui malheureusement n'est pas ratifiée par tous les pays membres et associés. Certaines instances internationales comme l'UNESCO et les communautés scientifiques appellent à un moratoire sur certaines applications de CRISPR/Cas9. Mais un moratoire n'est pas une mesure contraignante : aucune garantie de sa mise en place ne peut être offerte. D'autant plus que la réglementation des pays est très hétérogène à travers le monde, ce qui ne faciliterait pas sa mise en place. Certains groupes, comme la Commission sur la modification du génome humain des États-Unis, se sont penchés sur une alternative au moratoire : une réglementation internationale. Cette possibilité pourrait s'avérer nécessaire, mais elle s'annonce difficile à mettre en œuvre.

La décision d'une réglementation internationale ne doit cependant pas refléter que les décisions des politiques, scientifiques et industries impliquées dans l'utilisation de CRISPR/Cas9. Afin de permettre une prise de décision démocratique, le grand public doit être intégré aux débats autour

de cette réglementation. Cela suppose de donner à chaque citoyens les outils nécessaires pour comprendre le fonctionnement et les enjeux de ces nouvelles biotechnologiques, afin qu'ils puissent se forger un avis objectif sur le sujet. Quoi qu'il en soit, il ne faut pas oublier qu'une réglementation n'est pas figée dans le temps, et qu'elle est amenée à toujours évoluer au fil des avancées techniques et des courants de pensées.

Pour finir, retenons ce que disait Jennifer Doudna dans une interview au sujet de CRISPR/Cas9 et de ses applications : « My biggest fear, honestly, is that we see the use of gene editing getting ahead of itself. What I mean by that is an application that causes harm, that creates a backlash against a technology that I think has really the potential to be incredibly positive and have a positive effect on society » (Ma plus grande peur, honnêtement, serait que l'on voit l'utilisation de la modification du génome prendre de l'ampleur. Ce que j'entends par là est une application causant du tort, créant une réaction défavorable contre une technologie qui, à mon avis, a vraiment le potentiel d'être incroyablement positive et d'avoir un effet positif sur la société). Bien qu'ayant conscience des dérives possible d'un tel outil, il ne faut en effet pas oublier tous les potentiels bénéfiques qu'il peut avoir et freiner son potentiel avec des interdictions trop strictes.

CRISPR/Cas9 est donc sujet actuellement à de nombreux débats, qui, souhaitons-le, aboutiront dans les meilleurs délais à des actes réglementaires et législatifs d'ampleur internationale qui permettront d'encadrer son utilisation afin d'en tirer le meilleur parti au plan thérapeutique, tout en limitant ses potentiels dangers pour l'avenir de l'Humanité.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 12/12/18

LE DOYEN



Pr. Michel SÈVE



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Michel SEVE

Annexe 1 - Normes et législations allemandes au sujet des technologies du génome^[95]

Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland (Loi fondamentale pour la République fédérale d'Allemagne) (1949, dernière modification en 2017)

Embryonenschutzgesetz (Loi sur la protection des embryons) (1990, dernière modification en 2011)

Arzneimittelgesetz (Loi sur les médicaments) (1976, dernière modification en 2017)

Stammzellgesetz (Loi sur les cellules souches) (2002, dernière modification en 2017)

Bundesministerium für Bildung und Forschung (Ministère fédéral de l'éducation et de la recherche) (2011), *Second Guideline Paper of the Federal Government for the Forthcoming Framework Programme for Research and Innovation – Thematic Positions*

Bundesärztekammer (BÄK, Association des médecins allemands) (2006), *Forschungsklonen mit dem Ziel therapeutischer Anwendungen (Recherche sur le clonage à des fins thérapeutiques)*

Bundesärztekammer" (BÄK) (2003), *Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission zur Stammzellforschung (Déclaration du Comité Central d'Ethique sur la recherche sur les cellules souches)*

Geschäftsselle des Nationalen Ethikrates (Conseil national d'éthique) (2014), *Stammzellforschung – Neue Herausforderungen für das Klonverbot und den Umgang mit artifiziell erzeugten Keimzellen? (Recherche sur les cellules souches - de nouveaux défis pour interdire le clonage et le traitement des cellules germinales artificielles ?)*, recommandations

Geschäftsselle des Nationalen Ethikrates (2004), *Klonen zu Fortpflanzungszwecken und Klonen zu biomedizinischen Forschungszwecken (Clonage reproductif et clonage pour la recherche biomédicale)*, avis

Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fondation allemande pour la recherche) (2006), *Stammzellforschung in Deutschland - Möglichkeiten und Perspektiven (La recherche sur les cellules souches en Allemagne - Opportunités et perspectives)*

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2003), *Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen (Recherche avec des cellules souches embryonnaires humaines)*, positions

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2001), *Forschung mit menschlichen Stammzellen (Recherche avec des cellules souches humaines)*, recommandations

Gentechnologiebericht (groupe d'étude interdisciplinaire de l'Académie des sciences et des sciences humaines de Berlin-Brandebourg) (2008 et 2012), *Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. (Thérapie génique en Allemagne. Une enquête interdisciplinaire sur le statu quo)*

Gentechnologiebericht (2006), *Zusammenfassung der Stammzellforschung und Zelltherapie (Résumé de la recherche sur les cellules souches et de la thérapie cellulaire)*

Annexe 2 - Normes et législations françaises au sujet des technologies du génome^[99]

Loi n°94-548 du 1 juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé (modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés) (1994, dernier amendement en 2000)

Loi n°94-653 du 29 juillet relative au respect du corps humain (1994, dernier amendement en 2000)

Loi n°94-654 du 29 juillet relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal (1994, dernier amendement en 2000)

Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (2004, dernier amendement en 2012)

Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (2011)

Loi n°2013-715 du 6 août 2013 relative à la bioéthique (2013)

Annexe 3 - Normes et législations anglaises au sujet des technologies du génome^[95]

Human Fertilisation and Embryology Act (Loi sur la fertilisation humaine et l'embryologie) (1990, dernier amendement en 2008)

Human Fertilisation and Embryology (Research Purposes) Regulations (Règlement sur la fertilisation humaine et l'embryologie (à des fins de recherche)) (2001)

Medical Research Council (Conseil de la recherche médicale) (2010, dernier amendement en 2015), *HFEA Code of Practice for the Use of Human Stem Cell Lines (Code d'usages de la HFEA pour l'utilisation des lignées de cellules souches humaines)*

Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations (Règlement sur la fertilisation humaine et l'embryologie (don mitochondrial)) (2015)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bourgoin-Voillard S, Rachidi W, Seve M. Les biotechnologies en santé - Tome 1 : Introduction aux biotechnologies. Paris, France : Lavoisier ; 2015. 318 p.
- [2] Définition statistique de la biotechnologie (mise à jour en 2005) - OCDE [Internet]. [Cited 2018 September 28]. Available from: <http://www.oecd.org/fr/sti/tech-emergentes/definitionstatistiquedelabiotechnologiemiseajouren2005.htm>
- [3] DaSilva E. The Colours of Biotechnology: Science, Development and Humankind Electronic Journal of Biotechnology [Internet]. 2012 July 24; [Cited 2018 Sep 28]; 7(3):[about ## p.]. Available from: <http://www.ejbiotechnology.info/index.php/ejbiotechnology/article/view/1114>
- [4] Esvelt KM, Wang HH. Genome-scale engineering for systems and synthetic biology. *Mol Syst Biol.* 2013;9:641.
- [5] Gleason, Kevin M. Hermann Joseph Muller's Study of X-rays as a Mutagen, (1926-1927). Embryo Project Encyclopedia [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2018 Sep 28]; Available from: <http://embryo.asu.edu/handle/10776/11441>
- [6] Lenzi RN, Altevogt BM, Gostin LO, Committee C on the IR and A of the A of the NRDA, Policy B on HS, Medicine I of. Historical and Policy Timelines for Recombinant DNA Technology [Internet]. National Academies Press (US); 2014 [cited 2018 Sep 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195888/>
- [7] Lemarchandel V, Montagutelli X. La recombinaison homologue : de nouvelles perspectives pour la transgénèse chez les mammifères. *M/S Médecine sciences* [revue papier, ISSN : 0767-0974], 1990, Vol 6, N° 1; p18-29 [Internet]. 1990 [cited 2018 Sep 28]; Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/4058>
- [8] « NOUVELLES TECHNIQUES » - « NEW PLANT BREEDING TECHNIQUES » Première étape de la réflexion du HCB - Introduction générale [Internet]. Haut Conseil des Biotechnologies; 2016 Jan [cited 2018 Sep 28]. Available from: http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2016/03/30/cs_1.pdf
- [9] Lusser M, Parisi C, Plan D, Rodríguez-Cerezo E. Deployment of new biotechnologies in plant breeding. *Nat Biotechnol.* 2012 Mar 7;30(3):231–9.
- [10] Podevin N, Davies HV, Hartung F, Nogué F, Casacuberta JM. Site-directed nucleases: a paradigm shift in predictable, knowledge-based plant breeding. *Trends Biotechnol.* 2013 Jun;31(6):375–83.
- [11] Silva G, Poirot L, Galetto R, Smith J, Montoya G, Duchateau P, et al. Meganucleases and Other Tools for Targeted Genome Engineering: Perspectives and Challenges for Gene Therapy. *Curr*

- Gene Ther [Internet]. 2011 Feb [cited 2018 Oct 1];11(1):11–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267165/>
- [12] Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014 Nov 28;346(6213):1258096.
- [13] Autologous T-Cells Genetically Modified at the CCR5 Gene by Zinc Finger Nucleases SB-728 for HIV - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Oct 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00842634>
- [14] Cassandri M, Smirnov A, Novelli F, Pitolli C, Agostini M, Malewicz M, et al. Zinc-finger proteins in health and disease. *Cell Death Discovery* [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 1]; 3:17071. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5683310/>
- [15] Collectis Nabs TAL Effector IP from Minnesota and Iowa State Universities [Internet]. GEN - Genetic Engineering & Biotechnology News. [cited 2018 Oct 1]. Available from: <https://www.genengnews.com/gen-news-highlights/collectis-nabs-tal-effector-ip-from-minnesota-and-iowa-state/81244555/?kwrdr=reagents>
- [16] Joung JK, Sander JD. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. *Nature reviews Molecular cell biology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2018 Oct 1];14(1):49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3547402/>
- [17] Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012 Aug 17;337(6096):816–21
- [18] CRISPR-Cas9, l'enzyme qui révolutionne la génétique. *Pour la Science* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Oct 3];N°456. Available from: <https://www.pourlascience.fr/sd/genetique/pour-la-science-456-736.php>
- [19] Knox M. The Gene Genie. *Scientific American* [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 3];311(6):42–6. Available from: <https://www.nature.com/scientificamerican/journal/v311/n6/full/scientificamerican1214-42.html>
- [20] Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*. 2000 Apr 28;288(5466):669–72.
- [21] Orsi F, Moatti J-P. D'un droit de propriété intellectuelle sur le vivant aux firmes de génomique : vers une marchandisation de la connaissance scientifique sur le génome humain. *Économie & prévision* [Internet]. 2001 [cited 2018 Oct 11];150(4):123–38. Available from: https://www.persee.fr/doc/ecop_0249-4744_2001_num_150_4_6355

- [22] International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001 Feb 15;409(6822):860–921.
- [23] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004 Oct 21;431(7011):931–45.
- [24] *Diamond v. Chakrabarty*, 447 U.S. 303 (1980) [Internet]. Justia Law. [cited 2018 Oct 12]. Available from: <https://supreme.justia.com/cases/federal/us/447/303/>
- [25] Resources M. 2105 Patent Eligible Subject Matter — Living Subject Matter [R-08.2017] [Internet]. Manual of Patent Examining Procedure. [cited 2018 Oct 12]. Available from: <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2105.html>
- [26] Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques [Internet]. 213, 31998L0044 Jul 30, 1998. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/1998/44/oj/fra>
- [27] Jordan B. Les retombées cliniques du séquençage de nouvelle génération - Chroniques génomiques. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2018 Oct 13];30(5):589–93. Available from: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2014/06/medsci20143005p589/medsci20143005p589.html>
- [28] Lander ES. The Heroes of CRISPR. *Cell*. 2016 Jan 14;164(1–2):18–28.
- [29] Ishino Y, Shinagawa H, Makino K, Amemura M, Nakata A. Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *J Bacteriol*. 1987 Dec;169(12):5429–33.
- [30] Jansen R, Embden JDA van, Gaastra W, Schouls LM. Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Mol Microbiol*. 2002 Mar;43(6):1565–75.
- [31] Makarova KS, Grishin NV, Shabalina SA, Wolf YI, Koonin EV. A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. *Biol Direct*. 2006 Mar 16;1:7.
- [32] Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*. 2007 Mar 23;315(5819):1709–12.
- [33] Cong L, Ran FA, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*. 2013 Feb 15;339(6121):819–23.

- [34] Mali P, Yang L, Esvelt KM, Aach J, Guell M, DiCarlo JE, et al. RNA-Guided Human Genome Engineering via Cas9. *Science* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2018 Oct 15]; 339(6121):823–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712628/>
- [35] Kyrou K, Hammond AM, Galizi R, Kranjc N, Burt A, Beaghton AK, et al. A CRISPR–Cas9 gene drive targeting *doublesex* causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nature Biotechnology* [Internet]. 2018 Sep 24 [cited 2018 Oct 15]; Available from: <https://www.nature.com/articles/nbt.4245>
- [36] Niu D, Wei H-J, Lin L, George H, Wang T, Lee I-H, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science*. 2017 22;357(6357):1303–7.
- [37] Allen, Dagg OL-N, Feldges DJ, Doring M, Lim D. Round one of the the U.S. CRISPR patent battle is over - but what does the PTABS’s no interference-in-fact decision really mean? [Internet]. Lexology. [cited 2018 Oct 15]. Available from: <https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=b2ebd517-92d9-4bf1-90b3-a1d80a7c1677>
- [38] Statement and background on CRISPR patent decision [Internet]. Broad Institute. 2017 [cited 2018 Oct 15]. Available from: <https://www.broadinstitute.org/crispr/journalists-statement-and-background-crispr-patent-process>
- [39] Ledford H. Pivotal CRISPR patent battle won by Broad Institute. *Nature* [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2018 Oct 15]; Available from: <http://www.nature.com/articles/d41586-018-06656-y>
- [40] File: 13818570.7 Minutes of the oral proceedings (Opposition Division) - conclusion of the proceedings [Internet]. European Patent Office. [cited 2018 Oct 15]. Available from: <https://register.epo.org/application?documentId=E1N1UHAF2638DSU&number=EP13818570&lng=en&npl=false>
- [41] File: 13818570.7 Grounds for the decision (Annex) - opposition [Internet]. European Patent Office. [cited 2018 Oct 15]. Available from: <https://register.epo.org/application?documentId=E1N2PXYP4751DSU&number=EP13818570&lng=en&npl=false>
- [42] File: 13818570.7 Lettre de recours [Internet]. European Patent Office. [cited 2018 Oct 15]. Available from: <https://register.epo.org/application?documentId=E1E6FJMI1602DSU&number=EP13818570&lng=fr&npl=false>
- [43] File: 13818570.7 Notice of appeal [Internet]. European Patent Office. [cited 2018 Oct 15]. Available from: <https://register.epo.org/application?documentId=E1O2G0CD5243DSU&number=EP13818570&lng=en&npl=false>

- [44] Stoeklé H-C, Mamzer-Bruneel M-F, Vogt G, Hervé C. 23andMe: a new two-sided data-banking market model. *BMC Medical Ethics* [Internet]. 2016 Mar 31 [cited 2018 Oct 16];17(1):19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12910-016-0101-9>
- [45] 23andMe Announces Collaboration with Pfizer Inc. to Conduct Genetic Research Through 23andMe's Research Platform [Internet]. 23andMe Media Center. [cited 2018 Oct 16]. Available from: <https://mediacenter.23andme.com/press-releases/23andme-pfizer-research-platform/>
- [46] Rosier F. Le business juteux des données génomiques. *Le Monde* [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2018 Oct 16]; Available from: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/09/10/le-business-juteux-des-donnees-genomiques_5353152_1650684.html
- [47] GSK and 23andMe sign agreement to leverage genetic insights for the development of novel medicines [Internet]. 23andMe Media Center. [cited 2018 Oct 16]. Available from: <https://mediacenter.23andme.com/press-releases/gsk-and-23andme-sign-agreement-to-leverage-genetic-insights-for-the-development-of-novel-medicines/>
- [48] Gayon J. L'eugénisme, hier et aujourd'hui. *M/S médecine/sciences* [Internet]. 1999 [cited 2018 Oct 16];15 N° 6-7:I–VI. Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1458>
- [49] Aubert-Marson D. Sir Francis Galton : le fondateur de l'eugénisme. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2018 Oct 16];25(6–7):641–5. Available from: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2009/08/medsci2009256-7p641/medsci2009256-7p641.html>
- [50] Pr Wertz DC, Pr Fletcher JC, Pr Berg K. Les problèmes éthiques rencontrés en génétique médicale [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2001 [cited 2018 Oct 16]. Available from: http://www.who.int/genomics/publications/en/ethical_issuesin_medgenetics%20report_french.pdf
- [51] De Sutter P. APCE - Doc. 14328 (2017) - Le recours aux nouvelles technologies génétiques chez les êtres humains [Internet]. Parliamentary Assembly. 2017 [cited 2018 Oct 16]. Available from: <http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-DocDetails-FR.asp?FileID=23730&lang=FR>
- [52] The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015 No 572 [Internet]. legislation.gov.uk. 2015 [cited 2018 Oct 17]. Available from: <http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2015/572/contents/made>
- [53] Palacios-González C, Medina-Arellano M de J. Mitochondrial replacement techniques and Mexico's rule of law: on the legality of the first maternal spindle transfer case. *J Law Biosci.* 2017 Apr;4(1):50–69.

- [54] Le Déaut J-Y (député), Procaccia C (sénateur). Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche [Internet]. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST); 2017 Apr [cited 2018 Oct 17]. Report No.: 507 tome I (2016-2017). Available from: <https://www.senat.fr/notice-rapport/2016/r16-507-1-notice.html>
- [55] Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol.* 2013 Jul;31(7):397–405.
- [56] Amélie Dufay. Conception et évaluation d'un vecteur ciblé de thérapie génique anticancéreuse destiné à la voie intraveineuse. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. <NNT : 2012PA114818>. <tel-00737496>.
- [57] Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32004R0726 Apr 30, 2004. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/fra>
- [58] World first use of gene-edited immune cells to treat 'incurable' leukaemia [Internet]. NHS Great Ormond Street Hospital for Children. [cited 2018 Oct 19]. Available from: <https://www.gosh.nhs.uk/news/latest-press-releases/2015-press-release-archive/world-first-use-gene-edited-immune-cells-treat-incurable-leukaemia>
- [59] Cyranoski D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature.* 2016 24;539(7630):479.
- [60] NY-ESO-1-redirected CRISPR (TCRendo and PD1) Edited T Cells (NYCE T Cells) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. ClinicalTrials.gov. [cited 2018 Oct 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399448>
- [61] A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. ClinicalTrials.gov. [cited 2018 Oct 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655678>
- [62] Ma H, Marti-Gutierrez N, Park S-W, Wu J, Lee Y, Suzuki K, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature.* 2017 24;548(7668):413–9.
- [63] Fu Y, Foden JA, Khayter C, Maeder ML, Reyon D, Joung JK, et al. High frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Oct 20];31(9):822–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3773023/>

- [64] Lin Y, Cradick TJ, Brown MT, Deshmukh H, Ranjan P, Sarode N, et al. CRISPR/Cas9 systems have off-target activity with insertions or deletions between target DNA and guide RNA sequences. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2018 Oct 20];42(11):7473–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066799/>
- [65] Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. New York, Oxford : Oxford University Press; 4^e éd. 1994. 546 p.
- [66] Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer’s Disease. *Neuron* [Internet]. 2009 Aug 13 [cited 2018 Oct 22];63(3):287–303. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044446/>
- [67] Bayes-Genis A, Núñez J, Zannad F, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JG, et al. The PCSK9-LDL Receptor Axis and Outcomes in Heart Failure: BIOSAT-CHF Subanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 24;70(17):2128–36.
- [68] Lopalco L. CCR5: From Natural Resistance to a New Anti-HIV Strategy. *Viruses* [Internet]. 2010 Feb 5 [cited 2018 Oct 22];2(2):574–600. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3185609/>
- [69] Reference GH. LRP5 gene [Internet]. Genetics Home Reference. [cited 2018 Oct 22]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/LRP5>
- [70] Hamada K, Haruyama S, Yamaguchi T, Yamamoto K, Hiromasa K, Yoshioka M, et al. What determines human body odour? *Exp Dermatol*. 2014 May;23(5):316–7.
- [71] Hirano A, Hsu P-K, Zhang L, Xing L, McMahon T, Yamazaki M, et al. DEC2 modulates orexin expression and regulates sleep. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 27;115(13):3434–9.
- [72] Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* [Internet]. 1990 Apr [cited 2018 Oct 23];344(6268):768–70. Available from: <https://www.nature.com/articles/344768a0>
- [73] Dudbridge F. Power and Predictive Accuracy of Polygenic Risk Scores. *PLOS Genetics* [Internet]. 2013 Mar 21 [cited 2018 Oct 23];9(3):e1003348. Available from: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1003348>
- [74] Genomic Prediction [Internet]. [cited 2018 Oct 23]. Available from: <https://genomicprediction.com/epgt/>
- [75] 2018 Statistical Update Media Package [Internet]. Human Development Reports (UNDP). [cited 2018 Oct 24]. Available from: <http://hdr.undp.org/en/content/2018-human-development-indicators-media-package>

- [76] World Health Organization. Advisory Committee on Health Research. Genomics and world health: report of the Advisory Committee on Health Research [Internet]. Geneva: Geneva : World Health Organization; 2002 [cited 2018 Oct 24]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/42453>
- [77] Gene Therapy Clinical Trials Worldwide [Internet]. The Journal of Gene Medicine. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <http://www.abedia.com/wiley/indications.php>
- [78] Etat des lieux des nouvelles biotechnologies de modification du génome en Suisse [Internet]. France Diplomatie : Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/politique-etrangere-de-la-france/diplomatie-scientifique/veille-scientifique-et-technologique/suisse/article/etat-des-lieux-des-nouvelles-biotechnologies-de-modification-du-genome-en>
- [79] L'UNESCO en bref [Internet]. UNESCO. 2012 [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://fr.unesco.org/about-us/introducing-unesco>
- [80] À propos du programme sur la bioéthique [Internet]. UNESCO. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <http://www.unesco.org/new/fr/social-and-human-sciences/themes/bioethics/about-bioethics/>
- [81] Report of the IBC on updating its reflection on the Human Genome and Human Rights [Internet]. UNESCO. 2015 [cited 2018 Oct 25]. Available from: http://unesdoc.unesco.org/Ulis/cgi-bin/ulis.pl?catno=233258&set=0058EB7442_3_128&gp=&lin=1&ll=c
- [82] Détails du traité n°164 Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine [Internet]. Council of Europe. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>
- [83] Détails du traité n°168 Protocole additionnel à la Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, portant interdiction du clonage d'êtres humains [Internet]. Council of Europe. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/168>
- [84] Détails du traité n°186 Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine [Internet]. Council of Europe. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/186>

- [85] Détails du traité n°195 Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale [Internet]. Council of Europe. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/195>
- [86] Détails du traité n°203 Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales [Internet]. Council of Europe. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/203>
- [87] COMITE DE BIOETHIQUE (DH-BIO) 13ème REUNION Strasbourg, 23-25 mai 2018 [Internet]. Comite de Bioethique (DH-BIO); 2018 Jun. Report No.: DH-BIO/ abr RAP 13. Available from: <https://rm.coe.int/13th-abridged-rep-f/16808b533c>
- [88] Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne [Internet]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A12012P%2FTXT>
- [89] Publication d'une nouvelle version de la convention de subvention annotée [Internet]. Horizon 2020. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <http://www.horizon2020.gouv.fr/cid132508/publication-d-une-nouvelle-version-de-la-convention-de-subvention-annotee.html>
- [90] The European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE). EGE Reports Statement on Gene Editing [Internet]. European Commission. 2016 [cited 2018 Oct 25]. Available from: https://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene_editing_ege_statement.pdf
- [91] Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32014R0536 May 27, 2014. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra>
- [92] Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32016R0679 May 4, 2016. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj/fra>
- [93] European Patent Office. La Convention sur le brevet européen, 16e édition [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 25]. Available from: https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/epc_fr.html
- [94] Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques [Internet]. 213, 31998L0044 Jul 30, 1998. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/1998/44/oj/fra>

- [95] Isasi R, Kleiderman E, Knoppers BM. GENETIC TECHNOLOGY REGULATION. Editing policy to fit the genome? *Science*. 2016 Jan 22;351(6271):337–9.
- [96] Evaluer l’impact du génie génétique sur la société [Internet]. France Diplomatie : Ministère de l’Europe et des Affaires étrangères. [cited 2018 Oct 26]. Available from: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/politique-etrangere-de-la-france/diplomatie-scientifique/veille-scientifique-et-technologique/allemande/article/evaluer-l-impact-du-genie-genetique-sur-la-societe>
- [97] La révision des lois de bioéthique [Internet]. vie-publiques.fr. 2018 [cited 2018 Oct 26]. Available from: <http://www.vie-publique.fr/actualite/faq-citoyens/bioethique/>
- [98] Le rapport des États généraux de la bioéthique 2018 est édité et en ligne ! [Internet]. Etats généraux de la bioéthique. [cited 2018 Oct 26]. Available from: <https://etatsgenerauxdelabioethique.fr/blog/le-rapport-des-etats-generaux-de-la-bioethique-2018-est-en-ligne>
- [99] Légifrance, le service public de la diffusion du droit [Internet]. [cited 2018 Oct 26]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
- [100] HFEA approves licence application to use gene editing in research [Internet]. Human Fertilisation and Embryology Authority. [cited 2018 Oct 26]. Available from: <https://www.hfea.gov.uk/about-us/news-and-press-releases/2016-news-and-press-releases/hfea-approves-licence-application-to-use-gene-editing-in-research/>
- [101] DIY Bacterial Gene Engineering CRISPR Kit [Internet]. The ODIN. [cited 2018 Oct 30]. Available from: <http://www.the-odin.com/diy-crispr-kit/>
- [102] DIY Human CRISPR Guide [Internet]. The ODIN. [cited 2018 Oct 30]. Available from: <http://www.the-odin.com/diyhumancrispr/>
- [103] FAQ sur les compétences de l’UE et les pouvoirs de la Commission – Initiative citoyenne européenne [Internet]. Commission européenne. [cited 2018 Oct 30]. Available from: <http://ec.europa.eu/citizens-initiative/public/competences/faq?lg=fr>
- [104] Version consolidée du traité sur le fonctionnement de l’Union européenne TROISIÈME PARTIE - LES POLITIQUES ET ACTIONS INTERNES DE L’UNION TITRE XX - ENVIRONNEMENT Article 191 (ex-article 174 TCE) [Internet]. [cited 2018 Oct 30]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex:12016E191>
- [105] Principe de précaution [Internet]. [cited 2018 Oct 30]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3A132042>
- [106] EPRS | Service de recherche du Parlement européen. Le principe de précaution Définitions, applications et gouvernance [Internet]. Parlement Européen; 2015. Available from:

http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2015/573876/EPRS_IDA%282015%29573876_FR.pdf

- [107] Les États généraux 2018 de la bioéthique - Débats et consultations [Internet]. vie-publique.fr. 2018 [cited 2018 Oct 30]. Available from: <http://www.vie-publique.fr/forums/etats-generaux-bioethique.html>
- [108] Etats généraux de la bioéthique [Internet]. Available from: <https://etatsgenerauxdelabioethique.fr/>
- [109] Sciences Claires - ADN [Internet]. [cited 2018 Dec 17]. Available from: <http://www.vulgarisation-scientifique.com/wiki/Dictionnaire/ADN>
- [110] Collectis a présenté des résultats inédits dans la lutte contre le cancer lors du congrès ESGCT | Euronext [Internet]. 2012 [cited 2018 Dec 17]. Available from: <https://www.euronext.com/fr/content/collectis-pr%C3%A9sent%C3%A9-des-r%C3%A9sultats-in%C3%A9dits-dans-la-lutte-contre-le-cancer%C2%A0lors-du-congr%C3%A8s-esgc>
- [111] Romay G, Bragard C. Antiviral Defenses in Plants through Genome Editing. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [cited 2018 Dec 18];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00047/full>
- [112] Burt A. Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proc Biol Sci* [Internet]. 2003 May 7 [cited 2018 Dec 18];270(1518):921–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1691325/>
- [113] Pennisi Jul. 17 E, 2014, Pm 2:00. U.S. researchers call for greater oversight of powerful genetic technology [Internet]. *Science | AAAS*. 2014 [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2014/07/us-researchers-call-greater-oversight-powerful-genetic-technology>
- [114] Benedict M, D'Abbs P, Dobson S, Gottlieb M, Harrington L, Higgs S, et al. Guidance for Contained Field Trials of Vector Mosquitoes Engineered to Contain a Gene Drive System: Recommendations of a Scientific Working Group. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2018 Dec 18];8(2):127–66. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vbz.2007.0273>
- [115] Medicine C for V. CVM Updates - FDA Releases Final Environmental Assessment for Genetically Engineered Mosquito [Internet]. [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm490246.htm>

- [116] Des ciseaux dans le yaourt. 2016 Jul 26 [cited 2018 Dec 18]; Available from: https://www.lemonde.fr/festival/article/2016/07/26/des-ciseaux-dans-le-yaourt_4974570_4415198.html
- [117] Naissance du premier enfant avec trois parents biologiques [Internet]. Sciences et Avenir. [cited 2018 Dec 18]. Available from: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/grossesse/naissance-du-premier-enfant-avec-trois-parents-biologiques_105208
- [118] Thérapie génique [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique>
- [119] The He Lab. About Lulu and Nana: Twin Girls Born Healthy After Gene Surgery As Single-Cell Embryos [Internet]. [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=th0vnOmFltc>
- [120] ORPHANET - ORPHA SCHOOL - Modules de formation en ligne [Internet]. [cited 2018 Dec 19]. Available from: <https://www.orpha.net/orphaschool/elearn1.htm>

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Résumé de la thèse en français

CRISPR/Cas9 est un nouvel outil de modification du génome facile d'utilisation et peu coûteux. Ses applications possibles représentent un enjeu politique important dans le monde entier. Il s'agit d'une découverte scientifique majeure, promettant de nombreuses innovations en santé. Economiquement parlant, les pays ont intérêt à investir dans la recherche appliquée de CRISPR/Cas9 grâce aux promesses de gains qui lui sont associées (protection des brevets). Malgré cela, les applications de CRISPR/Cas9 soulèvent de nombreuses questions d'ordre éthique, liées en particulier à son utilisation chez l'Homme. Deux limites sont mises en avant : une entre la manipulation des cellules somatiques et la manipulation des cellules germinale, l'autre entre le traitement et l'amélioration de l'Homme. De ces deux barrières découlent toutes les questions éthiques associées à CRISPR/Cas9. D'un point de vue européen, de nombreuses législations nationales différentes existent sur le sujet. Par ailleurs, plusieurs actions sont envisagées en Europe et dans le monde pour faire évoluer la réglementation autour de la modification du génome humain. Les principales conclusions tendent à la mise en place d'un moratoire et l'élaboration d'une législation internationale sur le sujet. Bien que de nombreuses difficultés soient soulevées, légiférer sur le sujet semble être la meilleure des solutions, en gardant en tête qu'une loi n'est pas figée dans le temps et qu'elle peut évoluer après avoir été adoptée.

Résumé de la thèse en anglais

CRISPR/Cas9 is a new genome modification tool that is affordable and easy to use. Its possible applications represent an important political challenge worldwide. This is a major scientific discovery, promising many health innovations. Economically speaking, countries have an interest in investing in CRISPR/Cas9 applied research through the associated promise of gains (patent protection). Despite this, the applications of CRISPR/Cas9 raise many ethical issues, particularly related to its use in humans. Two limits are highlighted: one between the manipulation of somatic cells and the manipulation of germ cells, the other between the treatment and the improvement of humans. From these two barriers flow all the ethical issues associated with CRISPR/Cas9. From a European perspective, many different national legislations exist on the subject. In addition, several actions are planned in Europe and worldwide to develop regulations around the modification of the human genome. The main conclusions are that a moratorium should be put in place and that international legislation should be drafted on the subject. Although many difficulties are raised, legislating on the subject seems to be the best solution, bearing in mind that a law is not fixed in time and can evolve after it has been adopted.