

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

Avis adopté le 19 septembre 2019, à l'unanimité des membres présents

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ.....	5
AVANT-PROPOS.....	8
INTRODUCTION.....	10
QUELQUES PRINCIPES ETHIQUES COMME REPERES DE CETTE REFLEXION.....	14
LES TECHNIQUES DE MODIFICATION CIBLEE DES GENOMES DANS LE VIVANT NON HUMAIN	17
LES TECHNIQUES DE MODIFICATION CIBLEE DES GENOMES DANS LE VIVANT HUMAIN	23
QUELS ENJEUX SCIENTIFIQUES, ETHIQUES ET DEONTOLOGIQUES DANS LA MISE EN ŒUVRE DE CES TECHNIQUES ?	29
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	35
Principes proposés et perspectives	37
ANNEXES	39
Annexe 1 : Membres du groupe de travail.....	39
Annexe 2 : Personnalités auditionnées	40
Annexe 3 : Glossaire.....	41

Les termes suivis d'un astérisque dans le texte sont expliqués dans le glossaire.

RESUME

L'ingénierie génomique constitue depuis plusieurs décennies un outil majeur pour le développement des connaissances et a connu plus récemment des avancées déterminantes permettant des modifications ciblées du génome.

Une double rupture technologique se déroule aujourd'hui : d'une part, la mise en œuvre de plus en plus rapide des techniques de séquençage du génome et, d'autre part, la mise au point d'outils de plus en plus performants permettant de modifier, de façon ciblée, les séquences existantes d'ADN, de réécrire le génome en quelque sorte. Ces capacités inédites des biotechnologies peuvent être perçues comme une voie prometteuse pour mieux comprendre le rôle des gènes, la signification des variations observées entre individus, notamment en regard de leur état de santé et, plus généralement, de nouvelles possibilités pour réparer le génome (dans le cas de l'homme) ou pour une domestication mieux adaptée aux besoins de l'humanité (dans le cas des plantes et des animaux).

Les applications de ces technologies dans l'ensemble du vivant, y compris l'espèce humaine, soulèvent néanmoins inquiétudes et questionnements éthiques quant à la transmission des modifications génétiques à la descendance. Les questions éthiques portent également sur la maîtrise, encore incomplète, des techniques mises en œuvre et, globalement, sur les inconnues de certaines de leurs conséquences, à court et à long terme, sur les individus ainsi que les ensembles écologiques et évolutifs.

Dans le monde végétal, les croisements entre variétés, les méthodes de sélection, les techniques de multiplication *in vitro*, de mutagenèse, de transgénèse et récemment de modification ciblée du génome ont permis d'adapter certains végétaux aux besoins de l'humanité, tout en soulevant des enjeux sociétaux, éthiques et de propriété intellectuelle.

Dans le monde animal, plusieurs applications sont en cours de développement dans la perspective de transmettre, par exemple, des gènes délétères à des espèces dites nuisibles afin de les éradiquer ou, au contraire, d'introduire des gènes de résistance dans des populations d'espèces menacées par des infections bactériennes, fongiques ou virales ; leurs conséquences à long terme sur l'écosystème restent néanmoins totalement inconnues. Dans le domaine de l'élevage, d'autres situations expérimentales visant à amplifier les démarches classiques de modification génétique du bétail, sont appliquées de longue date dans un but de rentabilité commerciale, mais négligent la question du bien-être animal. Plus problématiques encore, le forçage génétique (ou gene drive) permettant le transfert rapide d'une modification ciblée à l'ensemble d'une population, dans le cadre de la lutte anti-vecteurs afin d'éliminer des espèces telles que les moustiques vecteurs du paludisme, dans un but de santé publique, ont des conséquences pour certaines incontrôlables et éventuellement dramatiques.

Chez l'homme, des essais cliniques de modification du génome de cellules somatiques apparaissent prometteurs dans différents domaines. Cependant, la possibilité nouvelle de modifier le génome humain, non plus dans les cellules somatiques, mais dans des

gamètes ou des embryons, en affectant toutes les cellules de l'organisme, y compris ses cellules germinales, pose un problème éthique majeur du fait de la transmission des modifications à la descendance.

Cette approche est aujourd'hui interdite en France, hors du champ de la recherche fondamentale, car en contravention avec la Convention d'Oviedo et l'article 16-4 du Code civil. Si des limites en la matière ont été établies par les instances internationales identifiant des garde-fous juridiques, les différents textes correspondants n'ont cependant pas été unanimement ratifiés, y compris en Europe.

L'interdiction de modifications du génome humain, lorsqu'elles sont transmissibles à la descendance, a été récemment transgressée en Chine avec la naissance de deux jumelles dont le génome a été modifié. Ceci a fait l'objet d'une réprobation internationale forte et unanime. Cette actualité renforce la nécessité d'un encadrement juridique sur la base d'une réflexion éthique nationale et internationale dans ce domaine.

La responsabilité des chercheurs et des institutions scientifiques en matière de transfert de résultats de la recherche à des applications chez l'homme doit être soulignée, face aux risques inhérents à la mise en œuvre des modifications ciblées des génomes et aux espoirs qu'elles suscitent. Ainsi, les cadres législatifs et réglementaires issus, entre autres, des lois de bioéthique et de la convention d'Oviedo, doivent être en permanence explicités et précisés, au sein des milieux professionnels concernés.

Dans le cadre de son avis le CCNE définit quatre principes et perspectives:

1. Il convient d'insister sur l'encouragement qu'il est nécessaire de fournir aux laboratoires de recherche fondamentale utilisant les nouvelles techniques de modification ciblée du génome. Il apparaît important, quelle que soit la relative facilité de leur mise en œuvre, de développer des approches expérimentales visant à les rendre plus sûres, voire réversibles, et de les encadrer lors de leur application au monde du vivant.

2. Les applications à tout le vivant non humain des modifications ciblées du génome sont source de bénéfices potentiels. Cependant, il convient de considérer le bien-être animal et d'éventuelles conséquences non maîtrisables, voire dramatiques, comme le bouleversement d'écosystèmes et d'ensembles évolutifs. Par exemple, lors de la lutte contre les vecteurs de maladies, la modification du génome, surtout lorsqu'elle est associée au « forçage génétique », est susceptible de favoriser, à l'inverse du but recherché, l'émergence de nouveaux vecteurs éventuellement plus dangereux.

Globalement, la sortie du confinement en laboratoire, des organismes concernés, ne devrait donc se faire qu'après évaluation systémique et minutieuse des risques potentiels, voire la mise en place de mesures de réversibilité et d'un suivi continu. Il apparaît également essentiel de considérer comme OGM les plantes, champignons et animaux dont le génome a été ainsi transformé.

3. Dans le cadre de thérapies géniques somatiques, les modifications ciblées du génome humain constituent un progrès médical qu'il convient de soutenir. Des questionnements éthiques demeurent mais sont, du fait de l'absence de transmission à la descendance des modifications introduites chez le patient, à considérer au même titre que ceux concernant toute thérapie génique.

4. Dans le cadre de modifications ciblées du génome, transmissibles à la descendance humaine, l'ampleur des incertitudes techniques et scientifiques quant aux conséquences à court et long termes impose, en l'état, au-delà de la législation française, un moratoire international préalable à toute mise en œuvre.

Ces incertitudes techniques et scientifiques seraient-elles réduites, demeurerait la question éthique majeure d'un soin individuel ne relevant pas d'une démarche eugéniste de transformation de l'espèce humaine.

Ainsi, l'avancée des connaissances en génétique permet, entre autres, de rapporter certaines maladies graves et incurables à des variations du génome individuel au sein de la population humaine. Prévenir de telles maladies dès le stade embryonnaire, par une réparation ciblée du génome, justifie une réflexion éthique particulière vis-à-vis de soins pouvant constituer une démarche médicale possible dans l'avenir.

AVANT-PROPOS

La modification des génomes* par ingénierie génomique* constitue depuis plusieurs décennies un outil majeur pour le développement des connaissances, même si aujourd'hui les conséquences à court et à long termes pour certaines de ces modifications sont encore inconnues ou non maîtrisées. Ainsi, concernant plus précisément le génome des plantes cultivées, les croisements entre variétés et les méthodes de sélection, les techniques de multiplication *in vitro*, de mutagenèse* et de transgénèse* ont progressivement permis d'adapter certains végétaux aux besoins de l'humanité en tenant compte du contexte environnemental, tout en soulevant des enjeux sociétaux, éthiques ou de propriété intellectuelle.

Une double rupture technologique se déroule aujourd'hui : d'une part, la mise en œuvre de plus en plus rapide des techniques de séquençage du génome et, d'autre part, la mise au point d'outils de plus en plus performants qui permettent de modifier, de façon ciblée, les séquences existantes d'ADN*, de réécrire le génome en quelque sorte. Ces capacités inédites des nouvelles biotechnologies peuvent être perçues comme une capacité nouvelle pour mieux comprendre le rôle des gènes*, la signification des variations observées entre individus, notamment en regard de leur état de santé et, plus généralement, de nouvelles possibilités pour réparer le génome (dans le cas de l'homme) ou pour une domestication mieux adaptée aux besoins de l'humanité (dans le cas des plantes et des animaux).

Ces ruptures technologiques et les potentialités d'action qu'elles apportent sont également sources d'interrogations, de craintes¹ et conduisent à s'interroger notamment sur les évolutions souhaitables des lois de bioéthique, ainsi que l'indique l'avis 129 du CCNE² sur la base de réflexions préparatoires au présent avis, dans le cadre de sa contribution aux États généraux de la bioéthique en 2018.

Le questionnement éthique quant à une modification du génome humain n'est pas nouveau ; il se précise dans les années 1990 avec l'arrivée des thérapies géniques* somatiques non ciblées et s'accroît en 2010 lorsque des techniques de modification ciblée du génome³, bien qu'alors encore difficiles à mettre en œuvre, se développent rapidement. Les modifications des génomes humain et non humain, telles qu'elles apparaissent aujourd'hui précises, ciblées et aisément réalisables, justifient ainsi une analyse des bénéfices affichés à l'aune des risques humanitaires et écosystémiques.

L'ampleur actuelle de la réflexion éthique est liée non seulement au fait qu'il devient techniquement possible d'intervenir de plus en plus facilement sur les génomes des

¹ J-Y Le Déaut et C. Procaccia (2017). Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière de nouvelles pistes de recherche. OPESCT, Paris, tome 1, 367p.

² https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis_129_vf.pdf

³ Souvent appelées édition du génome ou *gene editing*.

individus et, au-delà de l'humain, dans le domaine végétal ou animal, mais aussi au fait que les modifications du génome sont transmissibles à la descendance. Elles peuvent avoir des conséquences complexes, en partie imprévisibles, voire délétères sur les écosystèmes.

Chez l'homme, une telle approche technologique qui modifierait le génome germinale est aujourd'hui interdite, à l'exception du champ de la recherche fondamentale, car en contradiction avec la Convention d'Oviedo (1997) et l'article 16-4 du Code civil.

Si des limites en la matière ont été établies par les instances internationales (OMS ; UNESCO ; Conseil de l'Europe) identifiant des garde-fous juridiques, les différents textes correspondants n'ont cependant pas été unanimement ratifiés. Le débat s'est d'ailleurs emballé depuis 2015-2016, plusieurs équipes (en Chine en 2015, puis aux États-Unis, et plus récemment au Royaume-Uni) ayant publié les résultats de l'application d'une technique de réécriture du génome, la technique CRISPR-Cas9*, soit à des gamètes mâles, soit à des embryons humains, certes dans un but exclusif de recherche. Mais, la « ligne rouge » de l'implantation d'embryons génétiquement modifiés a été franchie à la fin de 2018, lorsqu'un chercheur chinois a indiqué avoir utilisé la technique CRISPR-Cas9 pour modifier le génome de zygotes* et obtenu la naissance de deux fillettes. La communauté scientifique, incluant l'Académie des sciences et celle de médecine, s'est unanimement élevée contre une telle pratique dans le contexte actuel des connaissances. Le CCNE a également condamné cette expérimentation et souligné la nécessité d'une gouvernance internationale pour encadrer ces développements technologiques dans son communiqué du 28 novembre 2018⁴.

Cette actualité renforce la nécessité d'un encadrement juridique sur la base d'une réflexion éthique nationale et internationale dans ce domaine.

⁴ Sur ce sujet d'autres institutions dont l'INSERM, l'ARRIGE, les Académies des Sciences et de médecine ont adopté des déclarations dénonçant cette expérimentation clinique.

INTRODUCTION

Ces dernières années, le séquençage à haut débit du génome humain, devenu accessible à des coûts de plus en plus bas, a permis d'identifier sur de larges échantillons des variations génétiques individuelles. Ces variations sont interprétables, au moins en partie, grâce au développement des mathématiques appliquées permettant par l'informatique le traitement d'un très grand nombre de données sur de larges cohortes d'individus. La collecte et la gestion de ces données posent des questions éthiques spécifiques traitées parallèlement par le CCNE⁵.

En 2016, le CCNE publiait l'avis 124, « Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit ». Il y étudiait les questions éthiques liées au développement impressionnant des capacités à séquencer l'ADN et à tenter d'analyser la signification des variations observées chez les individus, tout en rappelant que la complexité d'un être vivant ne repose pas sur la seule séquence de ses gènes.

Les variations génétiques individuelles peuvent être de simples modifications d'un nucléotide sans aucune conséquence pathologique décelable, elles sont alors appelées « polymorphisme génétique ». Néanmoins, certaines de ces variations, lorsqu'elles sont répertoriées et corrélées aux données agronomiques, zootechniques ou cliniques, peuvent être considérées comme directement associées ou prédisposant à des traits à sélectionner dans le domaine animal ou végétal, ou à des morbidités génétiquement transmissibles chez l'homme. Dans ce dernier cas, une partie de ces variations constitutionnelles peuvent être rapportées à des maladies héréditaires bien identifiées. Acquisées dans certains tissus cancéreux, elles peuvent conduire à des indications thérapeutiques nouvelles, immunoncologiques par exemple. Elles peuvent, dans le domaine de la pharmacogénomique, permettre de repérer des séquences liées à des sensibilités pharmacologiques et ainsi guider des pratiques thérapeutiques⁶.

La volonté, le désir, voire la nécessité d'utiliser ces techniques dans des domaines divers, notamment, chez l'homme, dans l'identification des personnes, la généalogie, en santé publique et en médecine de précision, ne doivent pas masquer que, avant d'ouvrir la voie à une médecine prédictive, le plus grand défi de la génétique moderne est un défi de connaissances, et donc un objet de recherche.

Dans cette optique de recherche, la mise au point d'outils innovants de plus en plus performants, a permis de modifier de façon ciblée des séquences existantes d'ADN, favorisant ainsi le développement d'une ingénierie du génome dans l'ensemble du vivant. La modification des génomes par ingénierie génomique constitue depuis plusieurs

⁵ Avis 130 du CCNE.

⁶ Appelées de manière impropre « médecine personnalisée ».

décennies un outil majeur pour le développement des connaissances. La modification ciblée d'un gène, *in vitro* dans une cellule donnée, ou *in vivo* dans une souche d'organismes de laboratoire, permettent d'analyser précisément le rôle de la molécule codée par ce gène⁷. Il s'agit d'un outil de recherche essentiel, irremplaçable pour une meilleure connaissance des phénomènes physiologiques et pathologiques, ainsi que pour celle du génome lui-même⁸. L'utilisation de la modification ciblée du génome en recherche fondamentale est porteuse d'avancées majeures et doit donc être soutenue à ce titre au laboratoire, qu'il y ait ou non une perspective immédiate d'application.

Récemment, l'arrivée d'une nouvelle technique, dite CRISPR-Cas9, a fait franchir un nouveau seuil, tant la « chirurgie du génome » qu'elle permet se réalise beaucoup plus aisément, en particulier techniquement et économiquement. Elle est fondée sur la capacité qu'ont certaines bactéries à l'état naturel de se défendre contre les virus en utilisant l'enzyme Cas9 qui « coupe » le génome viral. La technique de modification du génome utilisant l'enzyme Cas9 a été appliquée aux cellules de mammifères à partir de 2012 par deux chercheurs, Jennifer Doudna (UC Berkeley, Etats-Unis) et Emmanuelle Charpentier (Université d'Umeå, Suède)⁹, puis aux cellules humaines par le biologiste moléculaire Feng Zhang, du Broad Institute (Cambridge, Etats-Unis). Elle consiste à introduire dans une cellule l'endonucléase Cas9 qui, reconnaissant des motifs particuliers de l'ADN (motifs CRISPR), est capable de couper l'ADN à un endroit extrêmement précis grâce à un guidage par un ARN*, déterminé par l'expérimentateur comme spécifique du gène à cibler. Cependant, la réparation de la coupure n'est, actuellement, que partiellement maîtrisée et ne permet pas d'exclure l'apparition de séquences d'ADN non désirées. Plus récemment, une nouvelle avancée a vu le jour, fondée sur la même technologie de reconnaissance de certains motifs CRISPR, mais en remplaçant l'endonucléase Cas9 par Cas13, ce qui a permis de modifier non plus le génome, mais l'ARN (et par voie de conséquence, plus directement, la protéine qui en découle), dans des cellules de mammifères. Cette approche pourrait être essentielle, non seulement en recherche, mais aussi en thérapeutique humaine, par exemple en inactivant l'ARN codant une protéine à effet dominant négatif, sans modifier le génome¹⁰. De nouvelles expériences suggèrent même la possibilité non plus de couper un fragment d'ADN ou

⁷ Cependant les souches ainsi modifiées ne sont pas supposées être libérées dans la nature tant que l'innocuité de la modification pour l'homme et les écosystèmes ainsi que l'éventualité de son transfert à d'autres espèces n'ont pas été analysées. En Europe c'est dans le respect de cette réglementation que des applications, notamment dans le domaine de l'agroalimentaire, sont réalisées depuis plus de dix ans.

⁸ Cette question de la modification du génome faisait, dès 1990, l'objet de l'avis 22 du CCNE sur la thérapie génique. Celui-ci émettait entre autres « *un avis favorable aux recherches chez l'homme (...) sous réserve du respect des conditions suivantes : - il convient de limiter les possibilités de thérapie génique aux seules cellules somatiques, et d'interdire formellement toute tentative de modification délibérée du génome des cellules germinales et toute thérapie génique comportant le risque d'une telle modification (...) dans le domaine des maladies héréditaires, les recherches de thérapie génique ne doivent être envisagées que pour des maladies résultant d'une anomalie concernant un seul gène (maladies monogéniques), et entraînant une pathologie particulièrement grave* ».

⁹ Jinek M et al. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity *Science*. 337(6096) :816-21

¹⁰ Abudayy O. et al. (2017). RNA targeting with CRISPR-Ca13. *Nature*. 550 :280-284

d'ARN, mais d'en modifier une seule base, ouvrant ainsi la voie à la correction de nombreuses maladies génétiques causées par une mutation* ponctuelle.

Le développement d'outils permettant des manipulations du génome d'individus et de populations, dans un contexte de connaissance partielle de son fonctionnement et de son évolution, ravive d'autant plus les questionnements éthiques que certaines de ces manipulations peuvent être pratiquées hors des institutions de recherche, du fait de leur facilité de mise en œuvre technique. Parallèlement, l'évolution des outils techniques de modification du génome ouvre sur des questionnements, également posés dans d'autres domaines de santé humaine, le développement de certaines techniques médicales mettant en tension des aspirations individuelles¹¹ et des solidarités collectives qui peuvent poser des problématiques à l'échelle mondiale pouvant déboucher sur des pratiques de « tourisme médical » et surtout d'eugénisme*¹².

Cette capacité nouvelle de modifications volontaires et ciblées du génome, y compris du génome germlinal de toutes les espèces, l'espèce humaine incluse, soulève des questionnements éthiques, tant vis-à-vis de l'espèce humaine que d'autres espèces en milieu naturel. La réécriture du génome chez l'animal et le végétal répond, selon les cas, à des objectifs sanitaires ou commerciaux, mais les bénéfices attendus de modifications du génome de telle ou telle espèce ne peuvent occulter des conséquences éventuellement néfastes pour la biodiversité, pour partie imprévisibles, en l'état limité des connaissances et du fait de l'imprédictibilité de l'évolution biologique naturelle.

Chez l'homme, vouloir faire correspondre le génome d'enfants à naître à des attentes familiales ou sociétales comporte l'objectif louable d'éliminer des maladies, mais peut conduire à une démarche eugéniste qu'il convient de proscrire et de considérer, y compris dans les protocoles de modifications somatiques.

La mise en œuvre de plus en plus aisée de cette ingénierie renforce donc l'importance d'un débat éthique, en particulier sur les thématiques d'introduction de gènes n'existant pas dans une espèce donnée et de modifications transmissibles à la descendance. La réflexion doit, dans ces deux cas, avoir en perspective la préservation des écosystèmes, au niveau global et génétique, et considérer que « *le génome humain n'est pas la propriété d'une quelconque culture, nation ou région du monde ; il est encore moins la propriété de la seule science. Il appartient de manière égale à tous les membres de notre espèce et les décisions que nous devons prendre pour savoir jusqu'où aller dans le bricolage de ce génome doivent rendre des comptes à l'humanité dans son ensemble* »¹³.

¹¹ Elles peuvent par exemple recouper les questionnements éthiques liés à l'aspiration à avoir un enfant, débattus dans le récent avis 126 du CCNE, en y ajoutant les questions du choix des caractères génétiques de celui-ci, allant de la correction d'une pathologie héréditaire incurable à l'augmentation de certains traits selon des visées transhumanistes, clairement eugénistes. Afin d'éviter de créer des attentes infondées, dans l'immédiat et à terme, il convient de ne pas entretenir dans la société une vision simpliste du génome. Celui-ci ne peut se résumer à la juxtaposition de gènes dont on considérerait *a priori* qu'ils seraient « normaux » ou « anormaux ».

¹² Dans des domaines aussi différents que le tourisme médical ou la perturbation des écosystèmes, les problématiques de gouvernance internationale s'ajoutent aux problématiques d'information, de débat et de choix de société.

¹³ Jasanoff, S., J. B. Hurlbut & K. Saha (2015). CRISPR Democracy: Gene Editing and the Need for Inclusive Deliberation. *Issues in Science and Technology*. 32, no. 1.

Ainsi, les réflexions éthiques développées dans le présent avis visent à la mise en débat de démarches permettant de concilier les efforts de connaissance du génome et de son fonctionnement et l'évitement de dérives induites entre autres par le fait que certaines de ces modifications génétiques sont transmissibles à la descendance des individus. Cette réflexion renvoie à un questionnement général sur l'avenir de l'humanité dans le champ des possibles technico-médicaux, un questionnement d'autant plus prégnant depuis l'annonce de la naissance de bébés génétiquement modifiés : qu'est-il socialement souhaitable, dans l'intérêt général de mettre en œuvre, de différer, de proscrire ?

QUELQUES PRINCIPES ETHIQUES COMME REPERES DE CETTE REFLEXION

Une interrogation éthique fondamentale est de déterminer si le fait qu'une technique nouvelle rende possible ce qui ne l'était pas auparavant modifie la nature du questionnement éthique, ou s'il ne fait qu'en modifier le niveau d'urgence.

Ainsi, « peut-on toucher au génome humain ? » n'est pas une question nouvelle ; elle se précise dans les années 1990 avec l'arrivée des thérapies géniques somatiques non ciblées et s'accroît en 2010 lorsque des techniques de modification ciblée du génome¹⁴, bien qu'alors encore difficiles à mettre en œuvre, se développent rapidement.

Les modifications des génomes humain et non humain, telles qu'elles apparaissent aujourd'hui, précises, ciblées et aisément réalisables, justifient ainsi une analyse des bénéfices affichés à l'aune des risques humanitaires et écosystémiques.

Depuis les années soixante-dix, l'éthique biomédicale s'est développée et des sociétés savantes ont parfois envisagé des moratoires sur des recherches et des techniques scientifiques susceptibles de modifier le génome germlinal, tant chez l'homme que dans l'ensemble du vivant (eucaryotes et procaryotes)¹⁵. En 1979, le protocole de Belmont¹⁶ a précisé ce qui donne sens aux actions dans le domaine des sciences de la vie et de la santé, à travers des principes simples dans les champs du diagnostic et du traitement des maladies comme dans celui de la recherche scientifique ; s'appliquant aujourd'hui aux modifications ciblées du génome. Il préconise que les actions menées doivent :

- impérativement ne pas être susceptibles de nuire à l'individu ou à la collectivité humaine ;
- être pertinentes, en rapport avec l'état de l'art, minimisant les risques encourus ;
- respecter l'autonomie de la personne qui doit être partie prenante de la décision médicale ou scientifique dans le cadre d'un consentement éclairé ;
- avoir comme but essentiel d'amener de la bienfaisance individuelle et /ou collective ;
- relever enfin tout à la fois de la justice, de l'équité et de la solidarité.

Au-delà de la recherche fondamentale, ces avancées sont source de progrès en termes d'applications dans le monde du vivant, y compris en clinique humaine en ouvrant de nouvelles perspectives de thérapie des maladies génétiques graves et incurables. Dans le même temps, les possibilités nouvelles de modifier le génome germlinal posent des questionnements éthiques majeurs, d'autant plus prégnants qu'une « ligne rouge » a été récemment franchie avec la naissance d'enfants génétiquement modifiés, comme l'a mentionné le communiqué du CCNE du 28 novembre 2018. De plus, la relative simplicité de mise en œuvre des techniques de modification ciblée du génome permettant leur

¹⁴ Souvent appelées édition du génome ou *gene editing*.

¹⁵ La réflexion sur la nécessité et les limites des moratoires s'est poursuivie, du moratoire d'Asilomar au milieu des années soixante-dix à la déclaration du comité international de bioéthique de l'UNESCO en 2015 unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258f.pdf

¹⁶ Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research (18 avril 1979).

application, y compris en médecine, à travers le monde dans des institutions n'étant pas nécessairement soumises aux principes déontologiques et pouvant même avoir des objectifs purement commerciaux, participe de l'urgence du débat éthique.

L'ensemble des techniques d'ingénierie des génomes, et celle utilisant CRISPR-Cas9 en particulier, se sont développées avec une rapidité impressionnante dans plusieurs laboratoires et entreprises des pays développés. Elles posent de manière accrue, voire nouvelle, non seulement les questions de la transmissibilité des modifications des génomes, mais aussi des attentes individuelles et sociales qu'elles peuvent engendrer.

De manière restrictive, la réflexion s'est notamment focalisée sur l'ouverture du champ des possibles en privilégiant les finalités immédiates des biotechnologies dans le champ du traitement des maladies plus que d'une vision globale de la santé humaine. Cette forme de réflexion conduit à exalter le potentiel, la précision et la rapidité de mise en œuvre de ces biotechnologies, voire à créer des marchés. Nous pourrions ainsi faire mieux que la nature, pensent depuis longtemps certains, puisque nous pourrions faire plus vite et selon un dessein rationnel ¹⁷.

Dans une perspective éthique nous devons, au contraire, mettre à l'épreuve la pertinence de la rapidité, ainsi que les notions de temps et de temporalité en considérant la coévolution de l'espèce humaine au sein de l'ensemble du vivant.

Le CCNE, dans son avis n° 125, soulignait : « *la différence entre l'échelle de temps d'une vie humaine, voire de l'humanité, et celle de la nature (...) parfaitement incomparable, voire inconcevable. Vue d'une perspective humaine, l'évolution n'a jamais « hésité » à faire disparaître des formes de vie, des espèces, qu'elle avait fait naître, ainsi qu'en témoignent les différentes vagues d'extinction massive. Ces événements, s'ils n'ont jamais mis en péril la vie sur terre, ont eu un poids considérable sur son histoire et, entre autres, l'émergence de notre espèce. Aujourd'hui, alors que les potentialités des biotechnologies apparaissent en mesure de rompre certains des équilibres qu'a connus l'espèce humaine depuis son émergence, naissent des tensions éthiques inédites* ».

La relative lenteur des modifications du vivant que l'homme a mises en œuvre depuis le néolithique ne nous dispense pas, aujourd'hui, d'une réflexion sur la temporalité de ses actions et l'accélération des modifications rendues possibles par des avancées technologiques. Il est constaté *a posteriori* dans divers domaines de la biologie que cette réflexion sur la temporalité des modifications aurait dû être anticipée. C'est par exemple le cas dans l'utilisation médicale et vétérinaire des antibiotiques, qui se heurte aujourd'hui au phénomène de résistance, de plus en plus généralisé, des bactéries pathogènes. Les modifications génomiques introduites en agronomie et dans le cadre de lutte contre les vecteurs de maladies sont dès à présent à analyser et évaluer dans ce même contexte

¹⁷ « Notre Fondation a pour fin de connaître les causes et les mouvements secrets des choses et de reculer les frontières de l'empire de l'homme sur les choses, en vue de réaliser toutes les choses possibles » Francis Bacon. *La nouvelle Atlantide* (1627).

temporel en considérant la dynamique des phénomènes d'adaptations de pathogènes. Puisque nous semblons désormais en mesure de « corriger » des séquences d'ADN dans le génome de lignées humaines, qui sont responsables de maladies graves et incurables, certains pensent qu'il est « éthiquement » souhaitable de le faire, en omettant de considérer le contexte génomique et le fait que tous les génomes présents dans la biosphère résultent d'une longue évolution de 3,5 milliards d'années.

La question éthique posée par les modifications ciblées du génome ne se borne pas à cette notion de temporalité mais soulève la question de savoir quel monde nous souhaitons léguer aux prochaines générations tant en ce qui concerne l'environnement et la biodiversité que la diversité génétique de l'humanité. Dans ce cadre, l'une des exigences éthiques est aussi de veiller à ne pas aggraver les différences de développement social au sein de l'humanité, ainsi qu'à limiter les altérations de la biodiversité, tout en maintenant ses capacités évolutives.

Enfin, l'émergence de règles concernant la responsabilité, la gouvernance, la gestion des risques, la prise de décision publique en situation d'incertitude scientifique sont indispensables à la nécessaire compréhension et à l'appropriation de savoirs de plus en plus complexes. Dans cette optique, la communauté scientifique a une responsabilité particulière en termes de déontologie et d'éthique de ses activités, ainsi que de transparence à l'adresse de la société.

LES TECHNIQUES DE MODIFICATION CIBLÉE DES GENOMES DANS LE VIVANT NON HUMAIN

L'ingénierie génomique s'appliquant à l'ensemble du vivant, cette partie développe quelques exemples empruntés dans le champ bactérien, végétal ou animal.

Depuis plusieurs années, des bactéries possédant CRISPR-Cas9, moyen naturel de défense pour se protéger contre les infections de bactériophages¹⁸, ont été sélectionnées, selon les principes de la sélection naturelle, dans l'industrie agro-alimentaire pour sécuriser entre autres la fermentation des yaourts et fromages en fonction de l'évolution spontanée des relations bactéries-bactériophages. De façon expérimentale, la modification ciblée du génome a été réalisée avec succès dans différentes bactéries, comme *Escherichia coli* et d'autres souches, ainsi que dans des virus. Cette avancée est un progrès majeur en recherche pour étudier la résistance des bactéries aux antibiotiques, ainsi que leur pouvoir d'infecter les cellules humaines, animales ou végétales.

Toutefois, l'utilisation d'une technique produite par modification de processus existant dans des espèces bactériennes doit conduire à prendre en compte, d'un point de vue évolutif, l'existence, en situation naturelle, de bactériophages résistants à l'endonucléase et d'inhibiteurs de Cas9 chez certaines bactéries¹⁹, et plus globalement, la signification de la disparition de ce processus de mutation au cours de l'évolution et de son inexistence chez les eucaryotes.

De plus, la vigilance est de mise, car la modification ciblée du génome de bactéries ou de virus pourrait devenir une arme de bioterrorisme redoutable²⁰. En 2011, un virus H5N1 extrêmement contagieux et virulent, car modifié génétiquement pour être transmis par les mammifères et non pas seulement par les oiseaux, a été développé en laboratoire, avant même le développement de la technique CRISPR-Cas9. Les publications de deux équipes, bloquées dans un premier temps par le Bureau national de la science pour la biosécurité (NSABB), du fait des possibilités d'utilisation en bioterrorisme, ont quelques mois plus tard été publiées dans les revues scientifiques *Science* et *Nature*²¹.

L'utilisation de la technique CRISPR-Cas9 fait l'objet d'approches expérimentales prometteuses sur les champignons, dans le cadre de la recherche et de la production de substances actives au plan médical²². Par ailleurs, Yinong Yang, de l'Université d'État de Pennsylvanie a réussi à modifier génétiquement un *Agaricus* (champignon de Paris) en

¹⁸ Virus infectant des bactéries.

¹⁹ Sontheimer E. J. et al. (2016). Naturally occurring off-switches for CRISPR-Cas9. *Cell*, 167 :1829-1838

²⁰ Clapper J.R Worldwide Threat Assessment of the US Intelligence Community.(09/02/2016)

²¹ Masaki Imai et al. (2012). Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets, *Nature* n° 486: 420-428.

Sander Herfst et al. (2012). Airborne Transmission of Influenza A/H5N1 Virus Between Ferrets, *Science*, 336, n° 6088: 1534-1541.

²² Zeng Y-M. et al. (2017). Development of a versatile and conventional technique for gene disruption in filamentous fungi based on Crispr-Cas 9 technology. *Scientific Reports*, 7 :1-10.

supprimant, via CRISPR-Cas9, plusieurs gènes impliqués dans la défense oxydative du champignon et responsables de la couleur brune du carpophore (partie aérienne du champignon) lors de son vieillissement. Cette technique autorisée dans un but strictement commercial en avril 2016 par l'USDA (Département américain de l'agriculture) est applicable à de nombreux légumes ou fruits. Les possibilités d'inactiver les gènes de susceptibilité au mildiou de pommes de terre et de tomates, ou de susceptibilité à l'insecte pyrale du maïs, apparaissent, de manière plus pertinente, comme des progrès pour l'agronomie, entre autres pour limiter l'utilisation de fongicides et de pesticides. Cependant, les conséquences à long terme sur les espèces, les écosystèmes, voire l'alimentation, restent méconnues et justifient une attention soutenue.

Le questionnement est d'autant plus prégnant que l'outil CRISPR-Cas9 par sa facilité, son efficacité et son moindre coût permet un développement rapide de la mise en œuvre de modifications ciblées du génome dans un contexte juridique et réglementaire imprécis. Au plan réglementaire, se pose notamment la question de l'identification, par principe non décelable, de telle ou telle modification génomique induite par CRISPR-Cas9 : dès lors, comment garantir la traçabilité, par exemple, d'un végétal modifié, en l'absence d'une obligation de traçabilité documentée ?

Le classement comme « PGM » (plante génétiquement modifiée) de ces légumes ou fruits modifiés fait l'objet de débats en Europe en lien avec la directive 2001/18 et de l'interprétation de son annexe 1, notamment s'il n'y a pas de gène, ou de séquence nucléotidique, surajoutés. La revue *Nature*, dans son éditorial du 2 octobre 2018, s'appuie sur la publication de trois articles faisant état de modifications génétiques ciblées de tomates, susceptibles d'améliorer leur saveur, pour appeler à rendre plus souple les conditions de leur commercialisation en regard de la réglementation européenne. Partant de ces exemples considérés par la revue comme « favorables » aux producteurs et aux consommateurs, elle propose de ne pas soumettre la culture et la commercialisation des plantes modifiées par CRISPR-Cas9, y compris s'il s'agit de transfert interspécifique de gènes, aux mêmes contrôles que les PGM conventionnels, ces contrôles sanitaires et environnementaux entravant, selon la revue, le développement économique de ces produits.

Cet éditorial fait écho et vient en contradiction avec une décision antérieure de la Cour de justice de l'Union européenne, rendue le 25 juillet 2018 (Affaire C-528/16) confirmant que les nouvelles biotechnologies végétales (*New Plant Breeding Techniques* : NPBT), y compris les techniques de mutagenèse, dont CRISPR-Cas9, « modifient le matériel génétique d'un organisme d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement », et que « les risques liés à [leur] emploi [...] pourraient s'avérer analogues à ceux résultant de la production et de la diffusion de PGM par voie de transgénèse »²³.

²³ Le sujet avait provoqué en 2016 des tensions, au sein du Haut Conseil des Biotechnologies, à propos de la catégorisation des diverses nouvelles méthodes de modification génétique des plantes cultivées, sous l'appellation commune de NPBT, avec les conséquences que cela comporte quant aux autorisations de mise en culture et d'information des consommateurs. Le Comité économique, éthique et social du Haut Conseil

Dans ce débat, il apparaît essentiel aux plans scientifique et éthique, d'analyser en tant que PGM, les plantes et les champignons comportant des transferts de gènes interspécifiques et toute transformation génétique ciblée, afin de considérer, avant la culture en milieu ouvert de ces organismes, leurs possibles impacts sur la santé humaine et les écosystèmes, du fait même des incertitudes subsistant quant aux effets indirects susceptibles d'être engendrés.

Dans son avis n° 11 sur les nouvelles techniques d'amélioration génétique des plantes, le comité consultatif commun d'éthique Inra-Cirad-Ifremer (CCCE) aborde, au-delà des questionnements précédents, la problématique de la propriété intellectuelle, en rappelant qu'elle peut prendre deux formes en Europe : le brevet ou le certificat d'obtention végétale (COV). Ce dernier garantit un droit d'auteur au créateur, mais n'introduit pas, contrairement au brevet, un accès payant aux plantes portant les nouveaux traits génétiques²⁴. Si le brevet a la préférence des groupes agro-industriels, le CCCE écrit : « *Sur le plan éthique, le système COV apparaît en définitive supérieur dans la mesure où il garantit à la fois une juste reconnaissance intellectuelle et la disponibilité des ressources génétiques* ».

Le CCCE pose ainsi une question majeure aux plans économiques, sociaux, politiques et éthiques quant à la propriété intellectuelle des transformations du vivant et l'usage des ressources génétiques.

Dans le domaine de l'élevage, plusieurs applications sont en cours de développement, dans la perspective de transmission de gènes délétères à des espèces dites nuisibles afin de les éradiquer ou, au contraire, d'introduire des gènes de résistance à des espèces menacées par des infections bactériennes, fongiques ou virales. D'autres situations expérimentales visent à amplifier les démarches classiques de modification génétique du bétail, appliquées de longue date. C'est notamment la suppression, par modification génétique ciblée, des cornes des bovins dans le but d'accroître la densification des lieux de parage en limitant les risques de blessures entre animaux, ou la mutation du gène codant la myostatine, afin d'augmenter leur masse musculaire dans un but de rentabilité commerciale, tout en négligeant la question du bien-être des animaux en élevage.

Certains minorent l'importance du débat sur la modification génétique ciblée d'animaux et ses risques, au motif que la technique ne ferait que reproduire, dans certains cas, des mutations existant dans la nature²⁵. Cet argument justifie, au contraire, une attention particulière qui doit conduire à débattre de la distinction éthique qu'il y aurait à établir selon que la technique permet de rétablir dans son intégrité un gène altéré existant dans

des Biotechnologies avait souligné que « l'existence même d'un sigle recouvrant une telle variété de pratiques pose question dans le cadre d'une analyse des aspects économiques, éthiques et sociaux de ces techniques. Le sujet divise encore la communauté scientifique et professionnelle concernée.

²⁴ <https://inra-dam-front-resources-cdn.brainsonic.com/ressources/afile/435199-225f7-resource-avis-11-comite-d-ethique-nouvelles-techniques-doamelioration-plantes-planche.pdf>

²⁵ Carlson D.F. et al. (2016). Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nat Biotechnol.*, 34 :479-481.

l'espèce ou, *a contrario*, d'introduire une modification ciblée, génique ou épigénétique*, n'existant pas dans les populations naturelles considérées, ou tout au moins n'y ayant jamais été décrite.

Dans le cadre des recherches dans le domaine de la lutte anti-vecteurs (LAV), des équipes ont réussi, grâce à CRISPR-Cas9, à rendre l'espèce de moustiques vectrice du *Plasmodium* résistante à l'infection par celui-ci, dans la perspective d'éradiquer la transmission du paludisme à l'homme²⁶. Afin de prendre en compte des résistances liées au polymorphisme des vecteurs et des pathogènes, d'autres équipes ont développé par modification du génome une possibilité de stérilisation des femelles.²⁷

Des expériences de lâcher de populations génétiquement modifiées, dans des espaces naturels pour transmettre des gènes de résistance à l'ensemble d'une population locale d'anophèles par forçage génétique* (*gene drive*) sont également en développement.

Ainsi, l'utilisation de la technique CRISPR-Cas9 permet, en introduisant les modifications génétiques ciblées de manière homozygote, de contourner les lois mendéliennes de la reproduction sexuée dans la perspective de forcer en quelques générations l'expression du gène modifié dans toute une espèce. Dans les espèces à reproduction rapide, ce forçage génétique peut potentiellement toucher tous les individus d'une population traitée, voire d'une espèce, en quelques années. Cette approche permettrait théoriquement d'éradiquer certaines espèces, notamment de moustiques, qui propagent des maladies redoutables pour l'homme. Si cette opération de forçage génétique peut favoriser un résultat bénéfique relativement rapide, la disparition d'une espèce peut avoir des conséquences imprévisibles sur l'environnement²⁸: l'impact écologique de l'élimination de l'espèce est encore inconnu et l'adaptation du pathogène à un autre vecteur, éventuellement plus efficace, ne peut être exclu²⁹. Le travail préalable de recherche à réaliser dans des situations de forçage génétique constitue d'ailleurs l'une des recommandations partagée par les chercheurs en écologie et récemment formalisée par la commission fédérale suisse d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non humain³⁰. Le bénéfice attendu de l'approche du forçage génétique (par exemple l'éradication du paludisme en introduisant dans l'espèce de moustiques vecteurs un gène

²⁶ Gantz V.M. et al. (2015). Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 112, E6736-E6743.

Dong Y. et al. (2018). CRISPR/Cas9 -mediated gene knockout of *Anopheles gambiae* *FREP1* suppresses malaria parasite infection. *PLoS Pathog.* 14(3): e1006898. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006898>

²⁷ Hammond A. et al. (2016). A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nat Biotechnol.*, 34 :78-83.

²⁸ Barret P. et al. (2016). Éthique et biodiversité : questions posées à et par la recherche agronomique. <https://www.cairn.info/revue-natures-sciences-societes-2016-3-page-270.htm>

²⁹ Il convient aussi d'accroître l'information dans la prise en compte des populations immédiatement concernées, en leur indiquant que la méthode agit sur les générations à venir du vecteur, mais non sur celle véhiculant le pathogène dans l'instant présent et ne peut donc pas répondre aux situations épidémiques d'urgence sanitaire. Dans le même esprit, du fait des capacités d'adaptation des vecteurs et des pathogènes, elle nécessite, comme toutes les démarches de LAV, un suivi continu des populations de vecteurs et pathogènes et ne pourrait prendre sens que dans un plan global de santé.

³⁰ Le forçage génétique : réflexions éthiques sur l'utilisation du forçage génétique dans l'environnement. CENH (août 2019), 12 p.

de stérilité ou rendant les moustiques impropres à la transmission du pathogène) ne doit pas faire négliger d'autres approches relativement efficaces, comme l'assèchement des points d'eau, la pose de moustiquaires, les vaccinations pour d'autres maladies à vecteurs.

Il s'agit donc là de problématiques ambitieuses, mais leurs conséquences sur l'environnement et la santé à long terme, incluent l'émergence de nouvelles relations *Plasmodium*/vecteurs, probables, mais imprévisibles en termes de lieu, temporalité et évolution des vecteurs. En l'état actuel de nos connaissances, l'émergence probable de formes de résistance devrait dès lors, comme dans toutes les démarches de LAV, faire l'objet d'une attention continue en termes de santé, d'autant que, plus globalement, les effets sur les écosystèmes sont, à l'heure actuelle, inconnus³¹.

Le forçage génétique a beaucoup contribué à l'inquiétude liée à l'utilisation des techniques ciblées de modification du génome dans la nature. Dès 2015, puis en décembre 2016 lors de la COP21, des experts de tous les pays ont lancé un moratoire pour en limiter l'utilisation. Afin de ne pas brider son utilisation en recherche, l'Académie Nationale Américaine de Sciences et de Médecine a publié en 2016 une série de recommandations³², imposant de promouvoir une recherche de qualité, responsable, prenant en compte tant les conséquences potentielles sur l'écosystème que les possibilités de mauvais usage (à des fins de bioterrorisme, par exemple). L'Académie recommandait dans ce but une recherche transparente incluant un partage des données et des connaissances.

Remarquable outil de recherche, la technique de modification génétique ciblée ouvre de nouveaux champs à la compréhension du génome, voire à de nouvelles perspectives en termes de mise au point de modèles animaux, particulièrement chez le rat et la souris pour l'étude de différentes maladies. L'élimination de rétrovirus porcins dangereux pour l'homme³³, ou de composants sucrés immunogènes, par CRISPR-Cas9 pourrait justifier un nouveau développement des recherches sur les xénogreffes et les chimères animales comportant des éléments humains, tout en renouvelant l'importance du questionnement éthique spécifique concernant la création de chimères animal-homme.

³¹ Dans le contexte actuel d'inconnue scientifique, la détection d'une toxicité imprévue de l'endonucléase sur certains moustiques dans les grands échantillons populationnels de moustiques en élevage, l'apparition de mutations non ciblées chez des espèces modifiées peuvent être l'objet d'améliorations technologiques, mais, en milieu naturel, les risques de transmissions intra-espèce, voire inter-espèces, doivent constituer, au-delà de la technologie, un cadre de référence permanent qui, comme le souligne l'avis 125 du CCNE sur les relations de l'humanité et de l'ensemble du vivant, ne peut pas reposer sur l'approche erronée qui consisterait à ambitionner, voire prétendre, de tout maîtriser.

³² *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. (2016). Committee on Gene Drive Research in Non-Human. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine <http://www.nap.edu/23405>

³³ Niu D. et al. (2017). Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science*, 357:1063-1067.

- Il convient d'insister sur l'encouragement qu'il est nécessaire de fournir aux laboratoires de recherche fondamentale utilisant les nouvelles techniques de modification ciblée du génome. Il apparaît important, quelle que soit la relative facilitée de leur mise en œuvre, de développer des approches expérimentales visant à les rendre plus sûres, voire réversibles, et de les encadrer lors de leur application au monde du vivant.

- Les applications à tout le vivant non humain des modifications ciblées du génome sont source de bénéfices potentiels indéniables. Cependant il convient de considérer le bien-être animal et d'éventuelles conséquences non maîtrisables, voire dramatiques, comme le bouleversement d'écosystèmes et d'ensembles évolutifs. Par exemple, la lutte contre les vecteurs de maladies, la modification du génome, surtout lorsqu'elle est associée au « forçage génétique », est susceptible de favoriser, à l'inverse du but recherché, l'émergence de nouveaux vecteurs éventuellement plus dangereux. Globalement, la sortie du confinement en laboratoire des organismes concernés ne devrait donc se faire qu'après évaluation systémique et minutieuse des risques potentiels, voire la mise en place de mesures de réversibilité et d'un suivi continu. Il apparaît également essentiel de considérer comme OGM les plantes, champignons et animaux dont le génome a été ainsi transformé.

LES TECHNIQUES DE MODIFICATION CIBLÉE DES GÉNOMES DANS LE VIVANT HUMAIN

La prise en compte des incertitudes techniques inhérentes à la modification ciblée des génomes, dans le contexte général de connaissance partielle des régulations génétiques, avait conduit, jusqu'à récemment, à ne pas les mettre en œuvre sur les lignées germinales chez l'homme.

En revanche, des essais cliniques de modification du génome de cellules somatiques* avaient été développés avec succès en vue du traitement de plusieurs maladies. Ainsi, dès 2009, un essai clinique était réalisé sur 12 patients atteints d'une infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), en utilisant une technique de modification ciblée du génome somatique³⁴. Les chercheurs avaient, dans ce cas, tiré parti de l'observation selon laquelle les individus porteurs d'une mutation spontanée du gène codant pour la molécule CCR5, co-récepteur du VIH, étaient protégés de l'infection par ce virus. Ils ont introduit spécifiquement cette mutation dans la séquence du gène CCR5 de lymphocytes T de patients infectés, puis ont infusé ces lymphocytes rendus résistants au VIH aux patients, afin de prévenir la réinfection ultérieure de ces lymphocytes et leur destruction. Depuis 2009, plus de 20 essais cliniques ont été réalisés ou sont en cours, selon divers processus d'édition du génome, dont 7 dans ce même but, y compris un essai ciblant les cellules souches hématopoïétiques pour un traitement à long terme³⁵.

Plus récemment, avec l'arrivée des techniques de modification ciblée du génome, telles que la technique CRISPR-Cas9, un pas a été franchi avec la modification du génome de cellules germinales et donc transmissible à la descendance.

Les applications de la modification ciblée du génome, lorsqu'elles concernent le génome des cellules somatiques, ouvre la perspective de progrès en thérapeutique humaine (thérapie cellulaire avec des cellules souches hématopoïétiques ou des « iPS* » corrigées du patient lui-même, traitement de cancers, de certaines infections virales...). Ainsi, plusieurs essais cliniques sont en cours notamment en Chine et aux Etats-Unis. Ils utilisent des lymphocytes T modifiés pour lutter contre des tumeurs (poumon, mélanome, myélome) ou des infections virales (inactivation du récepteur CCR5 dans l'infection HIV³⁶, comme évoqué ci-dessus), ainsi que des cellules souches hématopoïétiques modifiées dans le traitement de deux hémopathies, drépanocytose et β -thalassémie. Récemment, le traitement de la myopathie de Duchenne par thérapie génique somatique utilisant le

³⁴ Technique dite des nucléases zinc finger : le principe est le même que celui de la technique CRISPR-Cas9, mais sa mise en application moins performante.

³⁵ Porteus M. H. (2019). A new class of medicines through DNA editing. *NEJM*. 380 (10): 947-958.

³⁶ Baylis F. & M. McLeod. (2017). First-in-human Phase 1 CRISPR Gene Editing Cancer Trials: Are We Ready? *Curr Gene Ther.* 17 (4):309–319.

modèle CRISPR-Cas 9 dans un modèle canin, si les résultats étaient confirmés, soulèverait de grands espoirs en termes de traitement de certaines maladies humaines³⁷.

De telles modifications du génome, même somatique, soulève néanmoins de nombreuses questions éthiques, correspondant à celles évoquées, pour partie, dès 1990 dans l'avis 22 du CCNE sur les thérapies géniques, puis abordées dans d'autres avis plus récents. Le Comité s'opposait déjà à toute modification des caractères génétiques généraux physiques (la taille par exemple) ou psychiques (comportement) dans le domaine des maladies héréditaires, et écrivait que « *les recherches de thérapie génique ne doivent être envisagées que pour des maladies résultant d'une anomalie concernant un seul gène (maladies monogéniques), et entraînant une pathologie particulièrement grave* ».

La modification génétique des cellules somatiques reprogrammées en cellules souches pluripotentes, les iPS, apparaît également comme un outil thérapeutique d'avenir dans certaines pathologies. Ces cellules pluripotentes, obtenues par la reprogrammation de cellules somatiques, acquièrent le potentiel de se différencier en n'importe quelle cellule de l'organisme, y compris en précurseurs des cellules germinales. Cette technique, en modifiant la distinction classique entre cellules germinales et somatiques, nécessite de faire porter le débat éthique sur l'ensemble des modifications génétiques transmissibles à la descendance, quelle que soit la technique utilisée. Il est en effet devenu possible aujourd'hui de dériver des précurseurs de cellules germinales, voire même des gamètes (spermatozoïdes et ovules), à partir de ces cellules somatiques, et ainsi de modifier le génome de la lignée germinale qui en sera issue³⁸. Ceci peut être un bénéfice dans le traitement de certaines infécondités, mais induit aussi un risque qu'il convient d'analyser en distinguant ce qui relèverait d'une correction génétique curative ou d'une dérive eugénique³⁹.

Avec l'arrivée des techniques de modification ciblée du génome, un enjeu éthique majeur chez l'homme est lié à la modification potentiellement aisée de la lignée germinale, qu'il s'agisse de la modification des gamètes (cellules reproductrices), ou de l'embryon préimplantatoire.

Les limites en la matière ont été établies tant par l'OMS et l'UNESCO que par le Conseil de l'Europe. Le débat s'est récemment focalisé sur l'intervention sur le génome germinale, plusieurs équipes (en Chine en 2015, puis aux Etats-Unis, et très récemment au Royaume-Uni) ayant publié les résultats de l'application de la technique CRISPR-Cas9 soit à des gamètes mâles, soit à des embryons humains, dans un but exclusif de recherche.

Récemment, une équipe américaine a utilisé cette technique dans la perspective de corriger chez l'embryon humain une mutation responsable d'une cardiopathie sévère⁴⁰.

³⁷ Amoasii L. et al. (2018). Gene editing restores dystrophin expression in a canine model of Duchenne muscular dystrophy. *Science*, 362 (6410):86-91.

³⁸ Yamashiro C. et al. (2018). Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells *in vitro*. *Science*, 362, (6412) :356-360

³⁹ Qu'elle que soit l'évolution actuelle des possibilités de modification ciblée du génome, la rédaction de l'article 16-4 du code civil, permet une telle analyse en distinguant les pratiques eugénistes des traitements des maladies génétiques.

⁴⁰ Ma H. et al. (2017). Correction of a pathogenic mutation in human embryos. *Nature*, 548 :413-419

Ces expériences, réalisées *in vitro*, sont restées au stade d'expérience de laboratoire, les embryons n'ayant pas été implantés.

Néanmoins, la « ligne rouge » de l'interdit éthique d'une implantation d'embryons génétiquement modifiés a été récemment franchie par un chercheur chinois ayant indiqué, lors du *Second Genome editing Summit*, à Hong Kong en novembre 2018, avoir utilisé la technique CRISPR-Cas9 pour modifier le génome de zygotes et obtenu la naissance de deux fillettes. Outre le fait que l'indication de cette modification ciblée du génome apparaît médicalement illégitime et susceptible d'induire des pathologies annexes⁴¹, elle constitue une intervention, en absence de toute pathologie, sur des embryons dont la descendance sera de ce fait modifiée, ce qui s'apparente donc à une démarche eugéniste. De plus, les données scientifiques exposées oralement n'ont été soumises ni à une réflexion éthique ni à un examen attentif, à l'opposé de ce que l'on attend en termes de déontologie de la recherche.

Les communautés scientifiques se sont unanimement élevées contre une telle pratique dans le contexte actuel des connaissances, certaines d'entre elles débattant de la nécessité et du périmètre d'un moratoire⁴². Toutefois, le comité d'organisation du *Second Genome editing Summit*, parallèlement à sa condamnation de l'initiative du chercheur chinois, ne rejetait pas des possibilités thérapeutiques à long terme et se déclarait en faveur d'une réflexion commune sur les protocoles expérimentaux et des réglementations internationales sans, à aucun moment, mentionner la nécessité d'une analyse éthique⁴³. Il est d'ailleurs à noter une évolution très rapide dans son positionnement puisque, le *First Genome Editing Summit* en 2015, considérait irresponsable la modification ciblée du génome chez l'embryon humain⁴⁴. De même le *Nuffield Council*, prudent en 2016, propose aujourd'hui de l'autoriser avec un encadrement très strict⁴⁵.

⁴¹ L'inactivation, par la technique de CRISPR-Cas9 du gène CCR5 en vue de la prévention d'une possible infection par HIV apparaît illégitime, alors que d'autres techniques sont opérationnelles ; elle crée de plus une susceptibilité accrue à d'autres infections virales sévères.

⁴² Krinsky S. (2019). Ten ways in which He Jiankui violated ethics. *Nature biotechnology*, 37 :19-20
Lander E et al. (2019). Adopt a moratorium on heritable genome editing Comment in *Nature*, 567 :165-168
Daley G et al. (2019). After the storm a responsible path for genome editing. *N.Engl.J.Med.* 380 :897-89

⁴³ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*. Washington, DC: The National Academies Press

⁴⁴ « *It would be irresponsible to proceed with any clinical use of germline editing unless and until the relevant safety and efficacy issues have been resolved, based on appropriate understanding and balancing of risks, potential benefits, and alternatives, and there is broad societal consensus about the appropriateness of the proposed application. Moreover, any clinical use should proceed only under appropriate regulatory oversight. At present, these criteria have not been met for any proposed clinical use: the safety issues have not yet been adequately explored; the cases of most compelling benefit are limited; and many nations have legislative or regulatory bans on germline modification. However, as scientific knowledge advances and societal views evolve, the clinical use of germline editing should be revisited on a regular basis* ». *First Genome Editing Summit* (2015).

Meyer M. (2018). Irresponsible research? Dis/qualifying the gene editing of human embryos. i3 Working Papers Series, 18-CSI-01.

Rosenbaum L. (2019). The future of gene editing-Toward scientific and social consensus. *N Engl J Med.* 380 (10): 971-975.

⁴⁵ Nuffield Council on Bioethics. (2018). Genome editing and human reproduction editing: social and ethical issues, 183 p.

Cette évolution reflète aussi celle d'autres institutions et d'États. Ainsi, en 2015, la plus grande prudence dans l'utilisation des modifications germinales en clinique humaine apparaissait comme la « norme » lors d'un congrès organisé par l'Académie américaine des Sciences et de la Médecine. Deux ans plus tard, un rapport de la même Académie prônait l'autorisation de la modification du génome, y compris dans les cellules germinales, dans les cas de pathologie héréditaire sévère sous conditions strictes⁴⁶.

En France, si la Mission parlementaire de l'Assemblée nationale, dans son rapport du 15 janvier 2019, soulignait les nombreuses inconnues qui subsistent dans l'utilisation de ces techniques, le Conseil d'État indiquait, dans son étude de juin 2018, qu'il « *apparaît utile de réfléchir d'ores et déjà à cette perspective, pour éviter que la faisabilité technique ne préempte le nécessaire débat de principes* »⁴⁷.

En l'état actuel, toute intervention thérapeutique sur le génome humain est interdite en France tant par l'article 13 de la convention d'Oviedo : « *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* »⁴⁸, que par l'article 16-4 du code civil : « *Sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne* ».

Pour le CCNE, une grande prudence reste de mise quant à l'application thérapeutique à l'embryon humain car, au-delà des incertitudes techniques, la problématique éthique de la transformation du génome d'un individu et de la population humaine est une question majeure ; le principe d'un moratoire international avant toute application thérapeutique introduisant une modification génétique transmissible à la descendance figure également dans le récent avis du comité d'éthique allemand⁴⁹. En l'état des connaissances, l'éventualité de cibles non désirées, d'embryons « mosaïques » et d'autres complications aux conséquences imprévisibles, dans le cas d'un effet sur l'épigénome ou d'une modification non souhaitée lors de la réparation de l'ADN, ne peuvent être exclues.

De nouveaux travaux expérimentaux sont requis pour tenter d'explorer l'innocuité et la reproductibilité de cette approche avant de pouvoir l'envisager en thérapeutique humaine, tout en sachant que la qualité de la manipulation ne pourrait être vérifiée chez l'embryon que partiellement (correction du gène à modifier, séquençage du génome) au cours d'un diagnostic préimplantatoire ou après l'implantation, au cours d'un diagnostic prénatal*.

⁴⁶ *Human Genome Editing : science, ethics and governance* (2017). Committee on Human Gene Editing: Scientific, Medical and Ethical Considerations. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine

⁴⁷ Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ? Étude du Conseil d'État du 28 juin 2018.

⁴⁸ La convention n'a été signée que par certains états européens ; elle est en vigueur dans 29 d'entre eux, parfois avec des dérogations à certains articles et fait l'objet de débats sur une possible évolution.

⁴⁹ Deutscher Ethikrat (2019). Eingriffe in die menschliche Keimbahn, 280 p.

Enfin, un autre exemple de stratégie en matière de réparation génétique à visée thérapeutique concerne le remplacement des mitochondries maternelles pratiqué à l'étranger par quelques groupes dans des pathologies mitochondriales graves et incurables. Même s'il s'agit d'ADN mitochondrial, et non nucléaire, le patrimoine génétique de l'enfant comprend dès lors un ADN étranger transmissible aux générations suivantes par les filles. Bien que cet ADN mitochondrial soit d'origine humaine et n'ait pas subi de modification génétique, il demeure une certaine part d'inconnu sur l'évolution à long terme de la population mitochondriale⁵⁰. Il est cependant essentiel de considérer si, dans ce cas, la perspective de soigner un enfant d'une maladie potentiellement létale en introduisant des mitochondries fonctionnelles naturellement présentes dans les populations humaines, n'ayant donc pas fait l'objet d'une manipulation génétique, relève d'un traitement de la maladie et non de l'eugénisme.

Au sein des populations humaines, lors de projets de conception dans des familles présentant des risques avérés de transmission d'une maladie génétique majeure, la perspective d'une correction du patrimoine génétique d'embryons ou de gamètes ne peut masquer les risques d'eugénisme par modification transmissible du génome et nécessite, au-delà de cet avis, une réflexion éthique spécifique sur les limites entre le soin et l'eugénisme. Outre ce danger majeur, dont nous sommes à l'heure actuelle protégés par la législation en France et en Europe, de trop nombreuses incertitudes, sur l'innocuité et pour partie sur l'efficacité de la technique, persistent. En revanche, lorsque la modification du génome est appliquée non pas à l'embryon, mais aux cellules somatiques humaines, elle apparaît comme un progrès en thérapeutique, qui doit être encouragé et développé. Parallèlement, des modifications génomiques ciblées ne sauraient se substituer au développement des diagnostics prénatal, préimplantatoire et préconceptionnel (cf. la réflexion du CCNE sur ce sujet dans ses avis n° 124 et 129), d'autant, qu'en l'état actuel des techniques, il s'avère impossible de coupler le DPI (pratiqué à j3) et la modification ciblée du génome (pratiquée à j0).

⁵⁰ Kant E. et al. (2016). Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations, *Nature*. 540 :270-275.

- Dans le cadre de thérapies géniques somatiques, les modifications ciblées du génome humain constituent un progrès médical qu'il convient de soutenir. Des questionnements éthiques demeurent mais sont, du fait de l'absence de transmission à la descendance des modifications introduites chez le patient, à considérer au même titre que ceux concernant toute thérapie génique.
- Dans le cadre de modifications ciblées du génome, transmissibles à la descendance humaine, l'ampleur des incertitudes techniques et scientifiques quant aux conséquences à court et long termes impose, en l'état, au-delà de la législation française, un moratoire international préalable à toute mise en œuvre. Ces incertitudes techniques et scientifiques seraient-elles réduites, demeurerait la question éthique majeure d'un soin individuel ne relevant pas d'une démarche eugéniste de transformation de l'espèce humaine. Ainsi, l'avancée des connaissances en génétique permet, entre autres, de rapporter certaines maladies graves et incurables à des variations du génome individuel au sein de la population humaine. Prévenir de telles maladies dès le stade embryonnaire, par une réparation ciblée du génome, justifie une réflexion éthique particulière vis-à-vis de soins pouvant constituer une démarche médicale possible dans l'avenir.

QUELS ENJEUX SCIENTIFIQUES, ETHIQUES ET DEONTOLOGIQUES DANS LA MISE EN ŒUVRE DE CES TECHNIQUES ?

Les progrès réalisés en recherche, tout particulièrement ces dernières années, ouvrent une voie prometteuse vers une meilleure connaissance du vivant et des avancées majeures dans les domaines humain et non humain, sans se dispenser d'une réflexion éthique et de la mise en place de régulations collectives⁵¹. La recherche fondamentale doit ainsi être soutenue dans sa démarche, d'autant que la modification ciblée du génome apparaît comme un outil extrêmement performant pour faire progresser les connaissances. Néanmoins, la communauté scientifique a constamment à s'interroger sur les conséquences des éventuelles mises en œuvre chez l'homme et dans la nature de ces applications, qu'il s'agisse de la dispersion d'organismes modifiés ayant des impacts inconnus sur la biodiversité ou des perversions possibles pouvant notamment faire craindre une banalisation de pratiques eugénistes.

Le problème majeur de ces techniques de modification ciblée du génome réside aujourd'hui dans le fait que l'on ne dispose d'aucune certitude concernant leur innocuité. On peut ainsi craindre en particulier des effets situés en dehors de la cible (*off target*), des embryons "mosaïque"*, des modifications non souhaitées de l'ADN ciblé lors de sa réparation⁵².

Il en va de même dans l'incitation que l'on propose pour développer des recherches visant à mieux évaluer les risques sanitaires, environnementaux, agronomiques liés à l'utilisation de plantes modifiées génétiquement de manière ciblée pour réduire le champ d'incertitudes quant aux conséquences qu'elles induisent. La domestication du vivant (plantes, insectes, animaux), si elle répond à la satisfaction des besoins de l'humanité, doit prendre en compte l'ensemble des humains, ceux d'aujourd'hui et de demain ; cette vision prospective doit s'appuyer sur des recherches pluridisciplinaires, comme le rappelle l'avis n° 125 du CCNE et croise la question éthique plus large de la prise de risque dans un contexte où la certitude d'efficacité et d'innocuité n'existe pas.

Toute modification du génome germinal demeure-t-elle inacceptable ? N'a-t-elle pas déjà été réalisée dans la perspective de pallier des affections graves et incurables ? Un questionnement éthique trouve nécessairement sa place ici et devrait conduire à un débat sur les limites des démarches afin d'éviter toute dérive eugéniste.

⁵¹ Liu D. (2018). L'édition du génome est une des grandes révolutions des sciences de la vie <https://www.larecherche.fr/biologie-génétique>.

⁵² Toutefois, une publication déjà ancienne indique la possibilité de diminuer le niveau des effets hors cible d'un facteur 1000, mais peu d'études utilisent cette méthodologie.

Le Conseil d'État donnait en 2009 sa vision d'une dérive eugéniste⁵³ : « *l'eugénisme peut être désigné comme l'ensemble des méthodes et pratiques visant à améliorer le patrimoine génétique de l'espèce humaine. Il peut être le fruit d'une politique délibérément menée par un État et contraire à la dignité humaine. Il peut aussi être le résultat collectif d'une somme de décisions individuelles convergentes prises par les futurs parents, dans une société où primerait la recherche de « l'enfant parfait », ou du moins indemne de nombreuses affections graves.* »

L'application à l'homme de techniques permettant la modification ciblée du génome est certainement source d'espoirs pour soulager la souffrance humaine. Cependant il apparaît qu'elle ne peut être appliquée en santé qu'avec un contrôle et un encadrement très stricts, surtout lorsqu'elle est susceptible de modifier la lignée germinale. Des dispositifs faisant intervenir non seulement les patients et leurs associations, les médecins, mais également d'autres personnalités (juristes, ethnologues) sont indispensables. Une particularité de la génétique médicale pouvant expliquer une appétence technologique croissante est la perception très négative pour soi, des proches et vis-à-vis d'enfants à venir, de maladies graves et de handicaps dont nous savons désormais que certains sont génétiquement déterminés. Pour Steven Pinker, ce constat suffit à justifier que tout ce qui est techniquement possible pour alléger le fardeau de la maladie peut et doit être entrepris⁵⁴.

Cette argumentation soulève deux questions distinctes en termes éthiques : l'éventuelle création d'une attente individuelle ou sociale irréaliste, car toutes les pathologies ne relèvent pas de perturbations génétiques identifiées et, d'autre part le choix à effectuer entre bénéfice individuel (supprimer la maladie / le handicap) et risque collectif (risque de transgression pour la société, refus de la « différence »).

Sur quelle base éthique pourrait-on, par exemple, établir un choix entre la pratique de sélection des embryons non porteurs de la mutation causale d'une maladie lors d'un diagnostic préimplantatoire et la possibilité de corriger cette mutation par modification ciblée du génome chez les embryons atteints pour prévenir, après réimplantation de l'embryon traité, la survenue de la maladie chez l'enfant à naître ?

Dans cet esprit, serait-il acceptable de modifier le génome humain, y compris dans les cellules germinales, pour prévenir l'occurrence d'une pathologie héréditaire sévère pour laquelle le diagnostic préimplantatoire est inopérant lorsque tous les embryons sont atteints (parents tous deux atteints d'une maladie autosomique* récessive fréquente, telle que la mucoviscidose) ?

Il s'agit là d'une circonstance exceptionnelle, mais dont la fréquence croîtra très probablement eu égard aux progrès de la médecine.

Parallèlement, les termes de la problématique se posent sous l'angle de concevoir un « enfant sain » et sous celui de considérer jusqu'à quel point cette demande s'apparente, dans le cadre de familles porteuses de maladies héréditaires, à une demande d'assistance

⁵³ Rapport du Conseil d'État dans le cadre de la préparation de la révision de la loi de bioéthique (2009).

⁵⁴ Pinker S. (2015). The moral imperative for bioethics. *Boston Globe* (01.08.2015).

médicale à la procréation, pouvant mettre en tension des désirs particuliers à l'enfant et des politiques globales de santé.

Il convient aussi de distinguer les maladies monogéniques prouvées (accessibles au DPI), et les maladies possibles, mais incertaines, associées à un variant génétique, à un gène de susceptibilité⁵⁵ ou encore à de simples variants liés à certaines caractéristiques morphologiques comme la petite taille, parfois vécues comme de vrais handicaps.

Sur un autre plan éthique, l'absence, par nature, du consentement de celui qui est à naître, pose question : comment celui-ci vivra-t-il cette modification et quelle sera la responsabilité des parents ?

N'y aurait-il pas un risque de « réclamation » de la part de celui qui naîtra « modifié » ?

La réflexion ne peut pas faire l'économie d'une analyse des risques d'une certaine standardisation génétique : quel serait le sens d'un monde où la différence, le handicap par exemple, voire tel ou tel caractère, seraient « mal venus » ? Quels inconvénients pourrait-il y avoir à créer des biais irréversibles dans une évolution humaine dont les standards seraient établis par certains au nom de principes qui leur seraient propres ?

Il ne faut pas minimiser dans le contexte présent le développement d'un eugénisme s'appuyant non seulement sur le refus du handicap, de la différence, mais aussi sur la perspective individuelle ou sociale, de capacités augmentées séduisantes pour les tenants du transhumanisme*, constituant une sorte d'émancipation de la nature humaine.

Cependant, la correction au stade embryonnaire d'un gène altéré par une mutation, entraînant fatalement à la naissance, ou dans les premières années de vie, des souffrances, tant physiques que morales, voire le décès, paraît relever non pas de l'eugénisme, mais du soin. Cette approche à seule visée thérapeutique nécessiterait, si elle était autorisée, un encadrement extrêmement strict, comme celui appliqué aux diagnostics préimplantatoire et prénatal, tel que rappelé par le CCNE dans son avis n° 107.

D'autres techniques d'ingénierie génomique et de « biologie synthétique* » ne se limitent pas à vouloir « corriger » des modifications génétiques associées à des pathologies graves et incurables, mais visent aussi à reprogrammer le génome afin de lui conférer des propriétés dont il ne dispose pas naturellement.

En voici un exemple : si l'enzyme Cas9 a pour fonction première de couper une séquence d'ADN, elle peut également intervenir dans le contrôle de l'épigénome. Ainsi, on peut cibler un endroit précis de l'épigénome pour localiser des gènes, puis véhiculer des effecteurs pouvant activer ou éteindre l'expression de gènes sélectionnés, sans en modifier leur séquence.

On peut y adjoindre des « interrupteurs », permettant d'induire ces modifications épigénétiques à façon, par exemple par la lumière (optogénétique) ou tout autre signal

⁵⁵ Certains ont suggéré d'inactiver des gènes de susceptibilité, par exemple le variant homozygote ApoE4 associé au développement d'une maladie d'Alzheimer, ou encore la mutation du gène PCSK9 associée à l'hypercholestérolémie familiale. Les limites d'une telle approche apparaissent floues et des dérives sont possibles.

facilement manipulable. Cette approche apparaît comme une voie thérapeutique innovante dans le traitement de certaines pathologies neurologiques, mais soulève la possibilité qu'un tiers modifie à des fins particulières l'expression de gènes, et donc le comportement d'un individu, voire d'une population.

Ces progrès justifient également une large information de la société sur l'état de la connaissance du génome et un débat éthique, tant sur les risques en termes de santé des interventions sur le génome, que sur les tensions possibles, entre désir des uns et perte de solidarité globale, que pourrait induire une banalisation de ces technologies. Ce qui est fait des découvertes scientifiques est du domaine de la responsabilité collective et, sur ce plan, les scientifiques sont des citoyens parmi les autres, même si leurs connaissances scientifiques et techniques leur donnent une responsabilité particulière, celle d'informer la société de leurs avancées et de leurs doutes⁵⁶.

L'évolution des outils techniques de modification du génome et la facilité de mise en œuvre de certaines d'entre elles, comme cela est récemment apparu avec la technique CRISPR-Cas9, sont en effet susceptibles de mettre en tension des aspirations individuelles et des solidarités collectives. Ces questionnements rejoignent ceux posés dans d'autres domaines de santé humaine par le développement de techniques médicales personnalisées et coûteuses. Ils posent des questions à l'échelle mondiale, au-delà de la définition de normes nationales et parallèlement au développement indispensable et continu de l'information de tous sur les avancées et risques potentiels.

L'émergence de règles concernant la responsabilité, la gouvernance, la gestion des risques, la prise de décision publique en situation d'incertitude scientifique sont indispensables à la nécessaire compréhension et à l'appropriation de savoirs de plus en plus complexes.

La communauté scientifique a une responsabilité particulière dans l'accueil du processus d'innovation par la société et il serait positif qu'elle suive avec attention la réflexion pilotée par l'OMS⁵⁷ et qu'elle puisse contribuer à la mise en place et aux réflexions d'organismes scientifiques internationaux de concertation tels les *Genome Editing Summits* ou l'ARRIGE⁵⁸, constituant autant d'observatoires des pratiques. Outre la responsabilité de la communauté scientifique, il convient aussi de souligner que la société devrait prendre part au débat et définir le monde qu'il serait souhaitable de léguer aux générations futures.

⁵⁶ CCNE, avis N° 109 : Communication d'informations scientifiques et médicales, et société: enjeux éthiques. (2010)

⁵⁷ Reardon S. (2019). World Health Organization panel weighs in on CRISPR-babies debate. *Nature*, 567 : 444-445.

⁵⁸ "International Association for Responsible Research and Innovation in genome editing" dont la création fut impulsée par l'INSERM.

Avaliser l'idée que tout pourrait être réglé à travers un outil de gouvernance ou de concertation reposerait sur le postulat que la technique serait neutre par rapport à son objet et effacerait la réflexion sur ses valeurs dont le registre devrait être développé le plus largement possible⁵⁹. Il s'agit en premier lieu d'un problème culturel, d'un choix de civilisation pour nos sociétés, si l'on considère la culture comme étant le cadre de réflexion dans lequel l'humanité et chacun de nous évoluent. Ainsi, Hans Jonas, nous appelle à la prudence, à la vigilance, devant une dérive utopique de la technique et à notre responsabilité. La communauté scientifique a constamment à s'interroger sur les conséquences des éventuelles mises en œuvre chez l'homme et dans la nature de ces applications, qu'il s'agisse de la dispersion d'organismes modifiés ayant des impacts inconnus sur la biodiversité ou des perversions possibles pouvant notamment faire craindre une banalisation de pratiques eugénistes.

En termes de déontologie, les communautés scientifiques et médicales doivent également lutter contre les conflits d'intérêt susceptibles d'altérer leur crédibilité dans la société, au risque d'entraver le développement des recherches. De tels conflits d'intérêts se développent trop souvent entre chercheurs et sociétés commerciales, voire au sein d'institutions scientifiques⁶⁰, y compris dans le domaine des techniques de modification ciblée du génome humain, du fait des retombées financières pressenties.

Les travaux scientifiques d'ingénierie génomique ont réveillé les craintes liées aux grands mythes de la création du vivant (Frankenstein, Golems...) qui alimentent la peur du « chercheur fou ». Ceux qui alimentent ces phobies sont coupables d'une défiance de la société vis-à-vis des scientifiques présentés comme des irresponsables aux motivations obscures et non comme des citoyens à part entière. Le CCNE ne peut que s'élever avec force contre une telle présentation de faits non avérés, alors que le rôle des chercheurs dans l'acquisition de connaissances indispensables au progrès de la société devrait être respecté et valorisé.

La communauté scientifique, ses personnels et ses institutions, doivent faire preuve d'humilité en reconnaissant leur ignorance des conséquences parfois imprévisibles engendrées par les nouvelles techniques. Alors même que la concurrence internationale est pressante, que certains financements favorisent la recherche appliquée, les chercheurs doivent savoir et pouvoir exposer les doutes, les questionnements que peuvent soulever les applications de leurs travaux de recherche. L'évaluation scientifique doit prendre en compte les problèmes éthiques en exerçant une surveillance attentive et continue des projets de recherche, qui ne peut être efficace que si elle ne se limite pas au

⁵⁹ Devictor V, Bensaude-Vincent B. (2016). From ecological records to big data: the invention of global biodiversity. *Hist Philos Life Sci.* 38(4):13. doi: 10.1007/s40656-016-0113-2.

⁶⁰ Krimsky S. & T. Schwab. (2017). Conflicts of interest among committee members in the National Academies' genetically engineered crop study. *PLOS.* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172317>

Guillemaud T. et al. (2016). Conflicts of Interest in GM Bt Crop Efficacy and Durability Studies. *PLOS.* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167777>

Strom S. (2016). U.S. panel under fire for its ties to biotech. *The New York Times.* 28 décembre 2016.

niveau national, mais intervient au niveau mondial. Il apparaît essentiel de sensibiliser les jeunes chercheurs, les étudiants aux questions éthiques, en leur proposant un enseignement adapté.

Enfin, mieux partager avec toute la société, y compris les décideurs politiques, l'ensemble des connaissances scientifiques, sans omettre les questionnements sur leurs applications et les limites à poser aux recherches, constitue un ensemble d'enjeux éthiques majeurs pour les institutions et personnels scientifiques.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La modification des génomes par ingénierie génomique constitue depuis plusieurs décennies un outil majeur pour le développement des connaissances. Son intérêt en recherche, y compris sur l'embryon humain est indiscutable. Mais ses applications à tout le vivant sont sources de débats et de questionnements. Quelles sont les réponses éthiques à apporter à ces progrès technologiques ? Alors que les inconnues demeurent majeures, il est nécessaire de développer des recherches, tant théoriques qu'appliquées, et de les encadrer éthiquement⁶¹. De ce point de vue, le débat éthique est trop souvent en retard par rapport aux avancées technologiques et fait qu'il devient difficile de l'orienter efficacement.

Dans le cadre de nécessaires recherches systémiques et d'évaluation de biotechnologies développées dans un contexte d'incertitude scientifique, il est indispensable tant de souligner les différents niveaux de responsabilité des chercheurs et institutions travaillant dans ces domaines, que de développer un dialogue approfondi au sein de la société sur les enjeux potentiels et les choix technologiques à développer ou à différer.

La modification ciblée du génome est l'un des outils en développement de la recherche biologique et médicale du futur. Elle apparaît étroitement liée aux recherches de biologie synthétique, au développement d'organoïdes à partir de cellules souches pluripotentes, de gamètes « synthétiques », ou à celui d'organes humains dans des animaux chimériques. La technique CRISPR-Cas9 est emblématique de techniques émergentes dont les cibles sont universelles, susceptibles de modifier profondément, voire globalement, certains comportements humains, ainsi que notre environnement.

Outre les enjeux éthiques majeurs soulevés par la modification de la lignée germinale chez l'homme et les retombées sur les écosystèmes, il convient de souligner plusieurs questions corollaires.

- La diffusion de cette nouvelle technologie (CRISPR-Cas9) et les perspectives de modifications futures du génome, sont susceptibles de créer des attentes sociales irréalistes, qui ne pourront être satisfaites, du fait de notre manque de connaissances des méthodologies mises en œuvre, du savoir encore partiel sur le génome et l'épigénétique et, pour partie, de l'imprévisibilité des processus évolutifs naturels, mais aussi parce que cette technologie ne pourra être proposée à tous, renforçant les risques d'une médecine accentuant les inégalités sociales.

- Si la technologie CRISPR-Cas9 est interdite à des fins thérapeutiques sur l'embryon humain en France, mais autorisée ailleurs, se pose, comme dans d'autres domaines médicaux, la problématique d'un « tourisme médical », qui doit être prise en compte dans des conventions internationales, complétant les politiques nationales. Cette

⁶¹ Nuffield Council on Bioethics (2016). Genome editing, an ethical review, 128 p.

problématique est d'autant plus importante que la mise en œuvre de la technique ne permet pas d'exclure une expérimentation de « garage » hors de tout cadre déontologique et règlementé.

- Plus globalement, la modification du génome pourrait être détournée de tout objectif de santé et utilisée pour le développement d'armes redoutables (bactéries ou virus résistants, perturbations épigénétiques d'individus et populations). L'office parlementaire de l'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPESCT) soulevait dans son rapport du 9 février 2017 la question des utilisations potentiellement malveillantes et insistait sur le rôle des chercheurs pour une recherche responsable, notamment du point de vue de la biosécurité.

Devant ces difficultés et ces risques, la responsabilité déontologique des chercheurs et des institutions scientifiques en matière de transfert de résultats de la recherche à des applications biotechnologiques doit être soulignée, et les cadres législatifs et réglementaires issus, entre autres, des lois de bioéthique et de la convention d'Oviedo, doivent être en permanence explicités et précisés, au sein des milieux professionnels concernés.

Le débat sur l'usage des outils de modification ciblée du génome nécessite d'associer de manière continue un développement encadré des recherches fondamentales ainsi qu'un partage réflexif des connaissances. Une information rigoureuse de l'ensemble de la société est requise pour éviter des réactions inappropriées par méconnaissance des bénéfices, des inconnues et des risques inhérents aux nouvelles biotechnologies lors de leur émergence.

Au-delà de cette information, les choix individuels et sociaux ne peuvent faire l'économie d'un débat qui considèrera les informations scientifiques replacées dans un cadre global en matière de variabilité et d'évolution du vivant, ainsi que les perspectives humanistes d'un développement durable et partagé. Les éléments à débattre concernent également les éléments législatifs et réglementaires existants, la santé humaine⁶², comme l'ensemble du vivant en matière de modification du génome des organismes⁶³. Dans ces deux domaines de la santé et de la biodiversité, le CCNE considère qu'il convient, tout en encadrant avec la plus grande pertinence et rigueur les recherches appliquées au vivant et les interventions médicales sur l'homme, notamment sur l'embryon, de plus clairement favoriser le développement des connaissances dans le cadre de la recherche fondamentale dans les domaines des sciences de la vie, de l'homme en particulier.

⁶² Si le Code civil prohibe l'eugénisme « sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques » art. 16.4, les termes du code de la santé en matière de recherche et intervention sont examiner et faire évoluer à l'aune des avancées des connaissances, que ce soit en matière de cellules totipotentes (iPS) et de modifications ciblées du génome (y compris de ses perspectives en matière de xénogreffes).

⁶³ La difficulté de traçabilité de certaines modifications génétiques, les perspectives d'extermination massive d'espèces nécessitent d'examiner la pertinence des éléments législatifs et réglementaires existants sur les OGM en matière de protection de la santé et de l'environnement et d'exclure toute valeur scientifique et normative, vu la diversité des méthodes considérées, au concept de NPBT (*New Plant Breeding Techniques*).

Principes proposés et perspectives

Devant les difficultés et les risques inhérents à la mise en œuvre aujourd'hui des biotechnologies de modifications ciblées des génomes, mais aussi les espoirs qu'elles suscitent, la responsabilité déontologique des chercheurs et des institutions scientifiques en matière de transfert de résultats de la recherche à des applications biotechnologiques doit être soulignée, et les cadres législatifs et réglementaires issus, entre autres, des lois de bioéthique et de la convention d'Oviedo, doivent être en permanence explicités et précisés, au sein des milieux professionnels concernés. Espoir et vigilance constituent de ce fait des principes en tension.

Sheila Jasanoff, professeur à Harvard, demande aussi une prise de conscience de tous les citoyens : *« ils [ces experts] font valoir que les publics doivent être éduqués par des experts avant qu'un dialogue éclairé puisse avoir lieu. Mais le problème n'est pas simplement un manque de connaissances techniques. La réponse à la façon dont nous devrions agir ne réside pas dans des détails technologiques. Il est de notre responsabilité de décider, comme parents et citoyens, si nos préférences génétiques actuelles doivent être modifiées, pour toujours chez nos enfants et les enfants de nos enfants ».*

Cette injonction est aussi à étendre à l'échelle du vivant, prenant en compte nos choix en termes de conditions de vie pour l'ensemble de l'humanité.

1. Il convient d'insister sur l'encouragement qu'il est nécessaire de fournir aux laboratoires de recherche fondamentale utilisant les nouvelles techniques de modification ciblée du génome. Il apparaît important, quelle que soit la relative facilité de leur mise en œuvre, de développer des approches expérimentales visant à les rendre plus sûres, voire réversibles, et de les encadrer lors de leur application au monde du vivant.

2. Les applications à tout le vivant non humain des modifications ciblées du génome sont source de bénéfices potentiels indéniables. Cependant, il convient de considérer le bien-être animal et d'éventuelles conséquences non maîtrisables, voire dramatiques, comme le bouleversement d'écosystèmes et d'ensembles évolutifs. Par exemple, lors de la lutte contre les vecteurs de maladies, la modification du génome, surtout lorsqu'elle est associée au « forçage génétique », est susceptible de favoriser, à l'inverse du but recherché, l'émergence de nouveaux vecteurs éventuellement plus dangereux.

Globalement, la sortie du confinement en laboratoire, des organismes concernés, ne devrait donc se faire qu'après évaluation systémique et minutieuse des risques potentiels, voire la mise en place de mesures de réversibilité et d'un suivi continu. Il apparaît également essentiel de considérer comme OGM les plantes, champignons et animaux dont le génome a été ainsi transformé.

3. Dans le cadre de thérapies géniques somatiques, les modifications ciblées du génome humain constituent un progrès médical qu'il convient de soutenir. Des questionnements éthiques demeurent mais sont, du fait de l'absence de transmission à la descendance des

modifications introduites chez le patient, à considérer au même titre que ceux concernant toute thérapie génique.

4. Dans le cadre de modifications ciblées du génome, transmissibles à la descendance humaine, l'ampleur des incertitudes techniques et scientifiques quant aux conséquences à court et long termes impose, en l'état, au-delà de la législation française, un moratoire international préalable à toute mise en œuvre.

Ces incertitudes techniques et scientifiques seraient-elles réduites, demeurerait la question éthique majeure d'un soin individuel ne relevant pas d'une démarche eugéniste de transformation de l'espèce humaine.

Ainsi, l'avancée des connaissances en génétique permet, entre autres, de rapporter certaines maladies graves et incurables à des variations du génome individuel au sein de la population humaine. Prévenir de telles maladies dès le stade embryonnaire, par une réparation ciblée du génome, justifie une réflexion éthique particulière vis-à-vis de soins pouvant constituer une démarche médicale possible dans l'avenir.

ANNEXES

Annexe 1 : Membres du groupe de travail

Christiane BASSET

Margaret BUCKINGHAM (jusqu'en octobre 2016)

Hervé CHNEIWEISS (jusqu'en avril 2018)

Laure COULOMBEL

Pierre-Henri DUÉE

Anne DURANDY – TORRE (rapporteuse)

Cynthia FLEURY

Patrick GAUDRAY (jusqu'en octobre 2016)

Francis PUECH

Michel VAN PRAET (rapporteur)

Alice RENE (jusqu'en avril 2018)

Bertrand WEIL (jusqu'en avril 2018)

Annexe 2 : Personnalités auditionnées

Carine GIOVANNANGELI, Structure et Instabilité des Génomes (MNHN-CNRS-INSERM - Sorbonne Universités)

Jean-Paul CONCORDET, Structure et Instabilité des Génomes (MNHN-CNRS-INSERM- Sorbonne Universités)

Frédéric SIMARD, Maladies infectieuses et vecteurs : écologie, génétique, évolution et contrôle (IRD, Montpellier)

Yann LE CAM, EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases)

Morgan MEYER, Centre de Sociologie de l'Innovation, Ecole des Mines de Paris (Mines ParisTech)

Grégory KATZ, Chaire ESSEC Innovation Thérapeutique et Institut d'Économie et Management de la Santé à l'ESSEC Business School (Paris-Singapour)

Robin LOVELL BADGE, Laboratoire de biologie des cellules souches et génétique du développement - Institut Francis Crick, Mill Hill (UK)

Alta CHARO, Professor of Law and Bioethics (University of Wisconsin–Madison, USA)

Hervé CHNEIWEISS, Président du comité d'éthique de l'INSERM

Arnold MUNICH, Laboratoire de génétique, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades (Paris)

Bernadette BENSAUDE-VINCENT, Centre d'Étude des techniques, des connaissances et des pratiques, Université Paris 1

Annexe 3 : Glossaire

ADN : Molécule constituée d'un assemblage de quatre nucléotides, comprenant chacun une base : adénine (A), thymine (T), cytosine (C), guanine (G). Elle porte l'information génétique.

ARN : Molécule constituée d'un assemblage de quatre nucleotides, comprenant chacun une base : adénine (A), guanine (G), cytosine (C), ou uracile (U). Il résulte de la transcription de l'ADN et permet la traduction en acides aminés puis en protéines. Un codon, constitué de 3 nucléotides, code pour un acide aminé.

Biologie synthétique : Domaine scientifique et biotechnologique destiné à concevoir en laboratoire de nouveaux organismes ou cellules artificiels. La biologie de synthèse combine ainsi la biologie avec les principes de l'ingénierie, cela afin de concevoir, à l'instar de l'électronique, des circuits biochimiques à partir de composants standardisés et interchangeables. Ces circuits biochimiques peuvent ensuite être combinés et intégrés au sein de tissus ou de cellules vivantes.

Cellules somatiques : Dans un organisme adulte, les cellules somatiques correspondent à la totalité des cellules, à l'exception des **cellules germinales** à l'origine des gamètes (ovules et spermatozoïdes).

CRISPR-Cas9 : Cette technique de modification ciblée du génome utilise une endonucléase (Cas9) capable de reconnaître et couper certains motifs d'ADN, dits CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromes Repeats*).

Diagnostic prénatal : Diagnostic réalisé par examen génétique des cellules trophoblastiques d'un fœtus à risque (d'environ 12 semaines) pour une maladie génétique incurable (en l'état des connaissances) ou une aberration chromosomique. **Le diagnostic préimplantatoire** consiste à étudier le génome d'une à deux cellules d'un embryon humain obtenu après fécondation *in vitro*, avant sa réimplantation.

Embryon « mosaïque » : embryon dont seulement une partie des cellules ont été modifiées par la modification ciblée du génome.

Epigénome : L'épigénome (ensemble de protéines et enzymes) est responsable de la régulation de l'expression des gènes, par modifications biochimiques de l'ADN (méthylation entre autres), ou de la chromatine permettant -ou non- l'accessibilité du gène aux facteurs permettant sa transcription en ARN, puis en protéine. De petits ARN régulateurs interviennent également dans cette régulation. Les variations épigénétiques s'opèrent sans changement de la séquence génique et sont réversibles.

Eugénisme : Le terme eugénisme créé par F. Galton au XIX^{ème} siècle, correspond alors à une mouvance conservatrice de la pensée évolutionniste prônant l'application de la

sélection au sein de l'humanité. Il recouvre aujourd'hui un ensemble de méthodes et de pratiques se fixant pour but d'améliorer le patrimoine génétique de l'espèce humaine. Il peut résulter d'une décision politique d'un Etat et se traduire par exemple par un refus de l'immigration, une ségrégation avec contrôle des mariages, la stérilisation forcée de certaines populations. Il peut aussi résulter de positions individuelles prises par des parents ou des médecins dans une perspective de refus du handicap allant jusqu'au désir de « l'enfant parfait ». La réparation d'une altération génétique ne relève pas de l'eugénisme, mais entre le refus de certaines pathologies et la promotion de concepts racistes, le terme peut être utilisé dans des perspectives différentes qu'il convient de préciser et d'enrichir d'éléments éthiques, d'autant plus que les nouvelles technologies de modification ciblée du génome sont susceptibles de nourrir une diversité de tendances, voire de revendications sociales.

Forçage génétique (« gene drive ») : Technique qui consiste à permettre la transmission très rapide d'un gène dans une population animale à reproduction sexuée (par exemple des moustiques). Cette technique utilise la méthode CRISPR-Cas9.

Gène : Segment d'ADN transcrit en ARN puis traduit en protéine. Le génome humain comprend environ 25 000 gènes. Chaque individu hérite de 2 copies ou allèles de chaque gène (un allèle paternel et un allèle maternel).

Génome : Ensemble du matériel génétique codé dans l'ADN. Il contient les séquences d'ADN codantes, c'est-à-dire traduites en protéines (exome) et les séquences non codantes.

Ingénierie génomique (« gene editing ») : Ces nouvelles techniques, utilisent des endonucléases permettant de couper très précisément un gène, soit pour l'inactiver, soit pour le remplacer par un gène fonctionnel. Cette extrême précision est rendue possible par l'utilisation d'un ARN de guidage préparé par l'expérimentateur qui cible l'endonucléase sur la séquence d'ADN choisie. Elle peut être appliquée aux cellules somatiques pour rendre plus performante la thérapie génique. Elle peut également être appliquée aux zygotes ou aux gamètes, modifiant de ce fait les cellules germinales de façon transmissible à la descendance, ce qui est interdit en l'état du droit pour l'espèce humaine et soumis à divers contrôles chez les autres organismes vivants (OGM). Plusieurs méthodes sont utilisées, parmi lesquelles la technique dite CRISPR-Cas9 est, à l'heure actuelle, la plus développée.

iPS : « induced pluripotent stem cells ». Ces cellules souches pluripotentes, générées au laboratoire à partir de cellules somatiques (par exemple des fibroblastes cutanés) acquièrent le potentiel de se différencier en n'importe quelle cellule de l'organisme, y compris en précurseurs de gamètes. La distinction entre cellules somatiques et germinales, telle qu'elle est établie chez les vertébrés, dont l'espèce humaine, se trouve ainsi questionnée par les capacités totipotentes des iPS.

Maladie autosomique récessive : maladie héréditaire due à deux mutations, l'une portée par l'allèle maternel et l'autre par l'allèle paternel. On parle de maladie dominante si la présence d'un seul allèle muté suffit à entraîner une pathologie.

Mutation : Variation d'un gène (ponctuelle : changement d'une base d'un nucléotide, mais aussi délétion ou insertion d'une ou plusieurs bases). Lorsque la mutation ne modifie pas la synthèse de l'acide aminé, elle est dite « silencieuse ». Lorsqu'elle modifie l'acide aminé, elle peut être sans gravité (polymorphisme) ou au contraire source de pathologie.

Mutagenèse : Introduction de mutations dans une séquence d'ADN par l'action d'agents chimiques ou physiques. Elle peut être aléatoire ou dirigée lorsqu'elle est ciblée sur une séquence particulière.

Thérapie génique : En médecine humaine, elle consiste en l'introduction d'un gène sain chez un individu présentant une pathologie d'origine génétique. Le gène sain est inséré dans un vecteur viral, puis transféré in vitro dans des cellules somatiques (cellules hématopoïétiques) ou in vivo dans un tissu (par exemple le muscle) afin de corriger la maladie génétique. Même si des essais actuellement en cours essaient de pallier cet inconvénient, le gène est inséré au hasard dans le génome du receveur malade. La thérapie génique ne s'applique actuellement qu'aux cellules somatiques à l'exclusion des cellules germinales.

Transgénèse : Introduction volontaire dans le génome d'un organisme vivant d'un ou plusieurs gènes exogènes.

Transhumanisme : Mouvement culturel et intellectuel prônant l'usage des sciences et des techniques afin d'améliorer les caractéristiques physiques et mentales des êtres humains (projet de « l'homme augmenté »). Il considère le handicap, la maladie, mais également le vieillissement comme intolérables. Cette doctrine aux prémises anciennes, a reçu le nom de transhumanisme en 1957 (Julian Huxley) dans un contexte où le terme « eugénisme » était universellement condamné.

Zygote : Embryon à l'état unicellulaire résultant de la fécondation, chez les animaux dont l'espèce humaine, d'un ovule par un spermatozoïde.

