



AMBASSADE DE FRANCE EN ALLEMAGNE
SERVICE POUR LA SCIENCE ET LA TECHNOLOGIE

Mise à jour : février 2016

*Rédacteur : Rébecca Grojsman, Chargée de mission Santé et Biotechnologies rouges
Service pour la science et la technologie
Ambassade de France à Berlin*

Etat des Lieux sur la Situation du « *genome editing* » en Allemagne

RESUME :

Au cours des dernières années, de nouveaux outils de biologie moléculaire ont été mis au point, et permettent désormais de modifier de manière précise le génome des organismes vivants : des "ciseaux moléculaires" arrivent à reconnaître certains domaines définis du génome, sont capables de couper l'ADN de manière contrôlée, et contribuent ainsi à une ingénierie du génome ciblée (modification du matériel génétique existant ou introduction de nouveau matériel génétique). La technique de modification génétique "CRISPR-Cas9" notamment est en train de révolutionner la biologie moléculaire. Cette méthode, présentée en 2012 par la française Emmanuelle Charpentier et l'américaine Jennifer Doudna, permet d'apporter des modifications précises et ciblées à un génome, et ce bien plus rapidement et plus précisément que les techniques de génie génétique utilisées jusqu'à présent.

Ces techniques de modification du génome, regroupées sous l'appellation de *genome editing*, sont aujourd'hui utilisées par les scientifiques du monde entier. Elles ont déjà été appliquées avec succès en biotechnologie industrielle ou pour la culture sélective des plantes. Les techniques de génie génétique peuvent également s'appliquer à l'animal et à l'homme, et ouvrent des perspectives intéressantes pour le traitement de maladies génétiques. Certains projets de recherche testent déjà les possibles applications cliniques, toutefois le transfert à la pratique clinique n'est pas encore en vue. Dans le même temps, une discussion sur les risques de l'utilisation de ces techniques et sur les aspects éthiques a commencée.

En Allemagne comme dans le reste du monde, la technologie de *genome editing* est très répandue dans les laboratoires de recherche et apparaît très prometteuse, mais fait l'objet de nombreux débats. Les aspects éthiques concernant l'application de la technologie à l'Homme, mais aussi à l'agriculture sont discutés.

I. Genome editing en médecine

En avril 2015, un groupe de chercheurs chinois mené par Junjiu Huang a annoncé avoir réalisé des essais sur des embryons humains non viables, dans le but de réparer le gène responsable d'une maladie sanguine héréditaire. Les résultats se sont avérés peu concluants. Puis le 1er février 2016, l'Autorité pour l'embryologie et la fertilisation humaine britannique (HFEA) a autorisé une équipe de l'Institut Francis-Crick à Londres à conduire des manipulations génétiques sur des embryons humains sains (il s'agirait de la première autorisation au monde d'une autorité réglementaire nationale pour ce type de recherche). Ces deux annonces ont relancé le débat en Allemagne comme ailleurs sur l'utilisation de la technique de *genome editing* chez l'homme, et en particulier chez l'embryon et sur les cellules germinales. Des recherches telles que celles de Junjiu Huang ou de l'Institut Francis-Crick sont interdites en Allemagne.

1) Cadre légal : loi sur la protection de l'embryon

En Allemagne, la loi sur la protection de l'embryon du 13 décembre 1990, entrée en vigueur le 1^{er} janvier 1991, interdit la création artificielle d'embryons humains avec d'autres objectifs que la grossesse de la femme dont est issu l'ovule, et interdit notamment la création d'embryons humains à des fins de recherche, ou encore l'utilisation d'un embryon dans un but autre que sa conservation (§2). Ainsi, l'extraction de cellules souches embryonnaires est interdite, mais la recherche sur des cellules souches embryonnaires importées avant le 1^{er} mai 2007 est permise, sous certaines conditions, par la loi sur les cellules souches.

La loi sur la protection de l'embryon interdit également la modification génétique artificielle de cellules germinales humaines, et l'utilisation, pour une fécondation, d'un gamète dont l'information génétique a été modifiée artificiellement (§5). Cette interdiction ne s'applique pas:

- si le gamète se trouve hors du corps et qu'il est exclu qu'il soit utilisé pour une fécondation,
- si la cellule germinale a été prélevée sur un embryon mort, un être humain vivant ou mort et qu'il est exclu que celle-ci soit transférée sur un embryon, un fœtus ou un être humain ou que cette cellule germinale donne naissance à un gamète,
- si l'information génétique des cellules germinales a été modifiée de manière non-intentionnelle, à la suite d'un vaccin, d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie ou d'un autre traitement.

Le groupe de travail interdisciplinaire *Gentechnologiebericht* de l'académie des sciences de Berlin-Brandebourg a identifié, dans son rapport "Chirurgie du génome chez l'Homme – vers une évaluation responsable d'une nouvelle technologie" (2015)¹, des lacunes dans cette loi. Notamment, il n'est pas clair si les cellules embryonnaires lors des premières semaines de développement (alors qu'il n'est pas possible de différencier entre cellules somatiques et germinales) font l'objet de cette interdiction. De même pour les modifications de lignées germinales sur des embryons non viables.

2) Position de la communauté scientifique

En septembre 2015, l'académie nationale des sciences Leopoldina, l'académie allemande des technologies acatech, l'union des académies scientifiques allemandes et l'agence des moyens pour

¹ Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften(2015) : Human genome surgery – Towards a responsible evaluation of a new technology. http://www.gentechnologiebericht.de/bilder/BBAW_Human-Genome-Surgery_PDF-A1b-1.pdf

la recherche (DFG) ont publié un rapport sur les "chances et limites du *genome editing*"². Dans ce rapport, les auteurs soulignent le fort potentiel scientifique du *genome editing*. La technique est acceptable éthiquement et juridiquement dans de nombreux domaines. Cependant, la DFG et les académies soutiennent l'appel à un moratoire international sur toutes les formes de génie génétique concernant les lignées germinales, pouvant avoir un impact sur le génome des descendants. Ce moratoire devrait donner le temps aux scientifiques, aux politiques et à la société de discuter des questions non résolues de manière transparente, d'évaluer les bénéfices et les risques potentiels des techniques de génie génétique, et de formuler des recommandations pour de futures réglementations. Cependant, le moratoire ne doit pas restreindre de manière générale le développement de nouvelles approches prometteuses de *genome editing* pour la recherche et ses applications.

Le groupe de travail interdisciplinaire *Gentechnologiebericht* de l'académie des sciences de Berlin-Brandebourg a exprimé une position similaire dans le rapport "Chirurgie du génome chez l'Homme – vers une évaluation responsable d'une nouvelle technologie". Ce rapport explore en détail les ramifications légales, sociales, et politiques de l'utilisaion du *genome editing* chez l'Homme.

3) Congrès du comité d'éthique allemand (deutscher Ethikrat) et de l'académie des sciences allemande Leopoldina

Le 3 décembre 2015 a eu lieu un congrès du comité d'éthique allemand et de la Leopoldina sur le thème "science mondiale – éthique mondiale ?"³. L'utilisation du *genome editing* chez l'Homme a été un des thèmes abordés. Selon la biologiste et philosophe des sciences Nicole Karafyllis (Université technique de Brunswick), l'utilité de cette technique récente chez l'homme ne serait pas encore prouvée. De plus, la technologie pourrait avoir des applications inquiétantes du point de vue éthique : recherche militaire, modification des cellules germinales pour l'amélioration de l'être humain, ou entretien des cellules tout au long de la vie dans le cadre d'une médecine anti-vieillessement. Selon Mme Karafyllis, la faisabilité de la technique n'est pas un critère éthique, et la liberté de la recherche ne doit pas se transformer en technocratie. Au contraire, pour Boris Fehse (hôpital universitaire de Hambourg-Eppendorf), le *genome editing* possède des applications réalisables et sensées. La technique a déjà révolutionné la recherche fondamentale depuis 2013. Cependant, son utilisation pour des thérapies in vivo est problématique : le taux d'erreurs est encore trop important. Les modifications sur les cellules germinales seraient plus faciles à mettre en place que sur les cellules somatiques, puisqu'il suffirait de modifier une seule cellule, mais beaucoup plus controversées.

4) Réactions à la décision de l'Autorité pour l'embryologie et la fertilisation humaine britannique dans les médias allemands

A la suite de la décision de l'Autorité pour l'embryologie et la fertilisation humaine britannique (HFEA) d'autoriser une équipe de l'Institut Francis-Crick à procéder à des manipulations sur des

²Leopoldina, DFG, acatech, Akademie der Technikwissenschaften, Akademieunion (2015) : Chancen und Grenzen des Genome Editing / The opportunities and limits of genome editing.

http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2015/stellungnahme_genome_editing_2015.pdf

³ Le programme et les présentations (en allemand) sont disponibles sur

http://www.ethikrat.org/veranstaltungen/weitere-veranstaltungen/globale-wissenschaft-globale-ethik?set_language=en

embryons humains, certains scientifiques et politiques allemands ont donné leur opinion sur le sujet dans des articles des médias allemands.

Des représentants de tous les grands partis politiques allemands ont jugé ces recherches problématiques, et refusent que l'Allemagne suive la même direction⁴.

Jörn Walter, professeur de génétique à l'université de Saarbruck et co-auteur du rapport de l'académie des sciences de Berlin-Brandebourg, souligne dans le *Tagesspiegel*⁵ que les recherches prévues en Grande-Bretagne seraient impossible en Allemagne du fait de la loi sur la protection de l'embryon. Du point de vue de la recherche fondamentale, de telles recherches peuvent permettre d'acquérir de nouvelles connaissances et de mieux comprendre le fonctionnement des modifications génétiques. Mais lui-même n'y prendrait pas part pour des raisons morales.

Hans Schöler, directeur de l'institut Max-Planck de biomédecine moléculaire de Münster, ne cautionnent pas ce type de recherche, la technologie n'étant pas encore assez sûre. Selon lui, "ces recherches ouvrent la porte à des modifications ciblées des cellules germinales de l'embryon humain. Un consensus international avait jusqu'alors déterminé que de telles modifications ne devaient pas être entreprises. Les Anglais veulent de toute évidence jouer un rôle précurseur."⁶

Selon Jochen Taupitz, vice-président du comité d'éthique allemand, la recherche fondamentale doit être menée, mais les applications chez l'Homme doivent restées interdites. Il appelle à un moratoire sur la modification des cellules germinales, afin de réfléchir aux chances et aux risques de la technique. Crispr/Cas9 n'est pas encore assez sûr pour modifier l'hérédité humaine. Et même si elle l'était, son utilisation pose des questions éthiques à laquelle la société doit réfléchir⁷.

II. Genome editing pour la culture sélective des plantes

La discussion éthique et juridique ne concerne pas seulement les applications en médecine, mais aussi en agriculture, et s'inscrit dans le cadre plus global de la discussion sur les OGM.

1) Les plantes produites à l'aide de CRISPR/Cas 9 sont-elles des OGM ?

Actuellement, il n'est pas clair si les plantes produites par les nouvelles techniques de génie génétiques, dont CRISPR/Cas9, doivent être définies comme des OGM au sens de la directive européenne 2001/18/EG. En Allemagne, les opinions à ce sujet divergent : l'Office fédéral pour la protection des consommateurs et la sécurité alimentaire (BVL) estiment dans son rapport sur le classement juridique des nouvelles méthodes de cultures sélectives des plantes, en particulier ODM et CRISPR/Cas9⁸, que ces plantes ne sont pas des OGM au sens de la directive. Deux autres rapports, le premier commissionné par l'Office fédéral de protection de la nature (BfN)⁹, le deuxième

⁴ *Süddeutsche Zeitung*, 03/02/2016 : *Ethisch heikel*

⁵ *Tagesspiegel*, 01/02/2016 : *Briten erlauben Genmanipulation an menschlichen Embryonen*

⁶ *Zeit*, 01/02/2016 : *Großbritannien erlaubt Genversuche an Embryonen*

⁷ *Berliner Zeitung*, 03/02/2016 : *Warnung vor Menschenversuchen*

⁸ Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2015) : *Opinion on the legal classification of New Plant Breeding Techniques, in particular ODM and CRISPR-Cas9.*

https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/Opinion_on_the_legal_classification_of_New_Plant_Breeding_Techniques.pdf?__blob=publicationFile&v=2

⁹ Tade Matthias Spranger (2015) : *Legal Analysis of the applicability of Directive 2001/18/EC on genome editing*

par l'Union pour l'environnement et la protection de la nature (BUND), le réseau "Gen-ethisches" et Greenpeace entre autres¹⁰, défendent la position inverse. Ce dernier rapport appelle à une régulation de ces nouveaux procédés dans le cadre de la législation sur le génie génétique et à un renforcement du principe de précaution, les données concernant les nouvelles méthodes telles que CRISPR/Cas 9 n'étant pas encore suffisantes pour évaluer leurs risques.

2) Position de la communauté scientifique

L'académie nationale des sciences Leopoldina, l'académie allemande des technologies acatech, et l'union des académies scientifiques allemandes ont publié en mars 2015 un rapport sur les progrès de la culture sélective des plantes et la possible interdiction des plantes génétiquement modifiées¹¹.

Les auteurs soulignent que la législation allemande concernant le génie génétique (*Gentechnikgesetz*) n'est pas adaptée aux nouveaux outils de génie génétique tels que CRISPR/Cas9, puisque les plantes obtenues ne sont pas différenciables des plantes cultivées par des manières conventionnelles. Les académies allemandes recommandent de baser l'évaluation des risques sur les caractéristiques spécifiques des nouvelles sortes de plantes, et non sur leur méthode de production. Elles se déclarent contre une interdiction générale de la culture des OGM, non justifiée scientifiquement. Elles considèrent une telle interdiction comme contraire à la liberté de recherche et d'action, et comme une menace pour la recherche, le développement et l'utilisation commerciale des biotechnologies vertes. Les académies allemandes recommandent donc d'évaluer les risques écologiques et sanitaires au cas par cas, sur une base scientifique.

III. Implications éthiques globales du *genome editing*

1) Comité d'éthique allemand

Le comité d'éthique allemand n'a pas encore rendu d'avis officiel sur les techniques de *genome editing*. Cependant, le *genome editing* est le thème de sa prochaine conférence annuelle qui aura lieu le 22 juin 2016.

2) Programme du BMBF "impact du génie génétique sur la société"

Le ministère fédéral allemand de l'enseignement et de la recherche (BMBF) a lancé en septembre 2015 un programme de financement de projets de recherche, portant sur les aspects éthiques, juridiques et sociaux des techniques modernes de *genome editing* et de leurs applications possibles.

D'après la ministre fédérale allemande de l'enseignement et de la recherche, Johanna Wanka, il est nécessaire de posséder des connaissances scientifiques solides afin de pouvoir évaluer la

technologies. http://bfm.de/fileadmin/BfN/agrogentechnik/Dokumente/Legal_analysis_of_genome_editing_technologies.pdf

¹⁰Abl, BUND, GeN, Greenpeace, IG Saatgut, SOS, Test Biotech, GLS, Zukunftstiftung Landwirtschaft : "Neue gentechnische Verfahren in Pflanzen- und Tierzucht müssen reguliert werden".

http://www.bund.net/fileadmin/bundnet/pdfs/gentechnik/151105_bund_gentechnik_gentechnische_verfahren_hintergrundpapier.pdf

¹¹ Leopoldina, acatech, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften : Academies issue statement on progress in molecular breeding and on the possible national ban on cultivation of genetically modified plants.

http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2015_03_26_Statement_on_Molecular_Breeding_final.pdf

modification du génome. Il sera ensuite possible de déterminer en connaissance de cause comment utiliser ces techniques, et de fixer des limites¹².

3) Rapport du Bureau allemand d'évaluation des choix technologiques sur la biologie de synthèse

Le Bureau allemand d'évaluation des choix technologiques auprès du Bundestag (TAB) a publié en novembre 2015 un rapport intitulé "la biologie de synthèse – prochaine phase des biotechnologies et du génie génétique"¹³. Dans ce rapport, les auteurs distinguent la biologie de synthèse au sens strict (production de cellules ou organismes entièrement artificiels) et la biologie de synthèse au sens large (toutes les approches concernant la modification biologique moléculaire des organismes connus, dont l'utilisation de CRISPR/Cas9). Selon ce rapport, il est nécessaire de développer de nouvelles méthodes et procédures pour l'évaluation des risques des biotechnologies. Différents groupes sociétaux peuvent participer au développement responsable de la biologie de synthèse, depuis les acteurs en charge de déterminer les programmes de recherche jusqu'à la biologie "do it yourself".

¹² Communiqué de presse du BMBF, 15/09/2015: Eingriffe in das Genom bewerten.

http://www.bmbf.de/press/3851.php?pk_campaign=RSS&pk_kwd=Pressemeldung

Voir en français l'article "Evaluer l'impact du génie génétique sur la société", France Diplomatie, 23/09/2015

- <http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/politique-etrangere-de-la-france/diplomatie-scientifique/veille-scientifique-et-technologique/allemande/article/evaluer-l-impact-du-genie-genetique-sur-la-societe>

¹³TAB (2015) : Synthetische Biologie – die nächste Stufe der Bio- und Gentechnologie. [https://www.tab-](https://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab164.pdf)

[beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab164.pdf](https://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab164.pdf). Résumé en anglais :

<https://www.tab-beim-bundestag.de/en/pdf/publications/tab-fokus/TAB-Fokus-007.pdf>