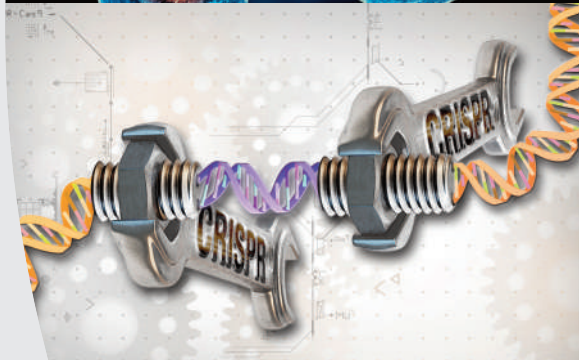
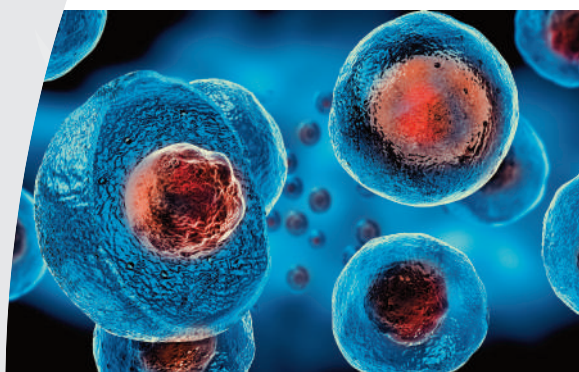




INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



Conférence-débat



Modification ciblée des génomes par la technologie CRISPR-Cas9 : nouveaux développements, nouveaux problèmes

mardi 16 avril 2019 de 14h30 à 16h45

Grande salle des séances

de l'Institut de France

23, quai de Conti, 75006 Paris

La modification ciblée des génomes (*genome editing*) par la technologie CRISPR-Cas9 est devenue en une dizaine d'années une technologie courante dans les laboratoires de recherche en biologie animale, végétale ou humaine. Elle est pratiquée sur des cellules en culture ou des organismes entiers dans le cas de plantes, de mammifères, d'insectes, de poissons, ou même de parasites. Les problèmes posés par les modifications se produisant ailleurs qu'au locus cible souhaité (*off targets*), ne sont pas encore complètement résolus. L'utilisation d'une protéine Cas9 modifiée (dCas) incapable de couper l'ADN permet d'utiliser aussi la technologie CRISPR pour inactiver et étudier finement l'expression et la fonction de certains gènes. Plus récemment, une autre stratégie connue sous le nom de modification de base (*base editing*) a été mise au point. Elle permet d'introduire des mutations précises dans les génomes en utilisant la protéine dCas fusionnée à une cytidine déaminase qui transforme les bases C en T. On peut ainsi corriger une mutation ou muter une base sans introduire de cassure dans l'ADN (il faut donc maintenant bannir la dénomination « ciseaux moléculaires »). Ces avancées récentes et les buts finaux des différentes modifications des génomes soulèvent des questionnements éthiques. Ceux-ci sont différents lorsqu'il s'agit de végétaux, d'animaux d'élevage ou d'humains. L'annonce de la naissance des deux petites jumelles génétiquement modifiées a provoqué un tollé unanime dans la communauté internationale. Toutes ces questions seront débattues en insistant sur les composantes économiques et éthiques des différentes approches ainsi que les positions politiques prises dans certains cas.

Les organisateurs de la conférence-débat



Pascale COSSART

Microbiologiste, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences

Professeur à l'Institut Pasteur, Pascale Cossart a axé ses recherches sur l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans les infections bactériennes, en utilisant comme modèle la bactérie *Listeria monocytogenes*. Pascale Cossart a été pionnière de cette discipline qu'elle a baptisée «microbiologie cellulaire». Ses travaux ont mené à de nouveaux concepts en biologie des infections, biologie cellulaire, épigénétique et microbiologie fondamentale et ont été reconnus par plusieurs prix internationaux. Pascale Cossart est membre de la *Deutsche Akademie der Wissenschaften Leopoldina*, de la *National Academy of Sciences* (USA), de la *National Academy of Medicine* (USA) et de la *Royal Society* (UK).



Pierre CORVOL

Médecin et scientifique, président de l'Académie des sciences, administrateur honoraire du Collège de France

Pierre Corvol a consacré ses travaux à l'étude des mécanismes hormonaux de régulation de la pression artérielle. Il a établi le rôle crucial du système rénine-angiotensine-aldostérone dans le contrôle de la fonction rénale et cardiaque. Les travaux de son équipe ont contribué au développement des traitements couramment utilisés dans l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires. Il a mené les premières études sur la génétique de l'hypertension artérielle humaine et a récemment travaillé sur le rôle des peptides vasoactifs dans les mécanismes de l'angiogénèse.

P programme

- 14:30** **Ouverture de la séance**
Pierre CORVOL, médecin et scientifique, président de l'Académie des sciences, administrateur honoraire du Collège de France
Pascale COSSART, microbiologiste, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences
- 14:40** **Réécriture génomique pour la sélection végétale**
Georges PELLETIER, généticien, membre de l'Académie des sciences, membre de l'Académie d'agriculture de France et directeur de recherche honoraire à l'INRA
- 14:55** Discussion
- 15:10** **Modification ciblée du génome : plus de régulation ou plus de réglementation ?**
Jean-Yves LE DÉAUT, député de la 6^e circonscription de Meurthe-et-Moselle, ancien président de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST)
- 15:25** Discussion
- 15:40** **Les ruminants d'élevage sur le front des connaissances**
Jean-Paul RENARD, biologiste du développement, membre de l'Académie d'agriculture de France, directeur de recherche honoraire à l'INRA
- 15:55** Discussion
- 16:10** **De la modification de base à la modification de bébés : compte rendu du *Genome Editing Summit* (Hong Kong 2018)**
David BIKARD, biologiste, chercheur à l'Institut Pasteur
- 16:25** Discussion
- 16:40** **Discussion générale et conclusion**

Biographies et résumés



Georges PELLETIER

Généticien, membre de l'Académie des sciences, membre de l'Académie d'agriculture de France et directeur de recherche honoraire à l'INRA

Les recherches de George Pelletier ont principalement porté sur des fonctions de la reproduction sexuée des plantes et sur la modification de leurs génomes cytoplasmiques ou nucléaires par des approches de biologie cellulaire et de biologie moléculaire. Il a, en particulier découvert, que lors des hybridations somatiques se produisent à haute fréquence des échanges entre les génomes des mitochondries des parents, phénomène qui lui a permis de mettre au point un système, désormais largement utilisé, de production de variétés hybrides chez les Brassicacées.

Réécriture génomique pour la sélection végétale

En facilitant la création de mutations dans des gènes de fonction connue ou en perfectionnant l'échange de gènes entre espèces pour conférer des résistances à des stress environnementaux ou à des pathogènes, la réécriture génomique peut permettre de répondre plus rapidement et à moindre coût aux défis d'un avenir immédiat. C'est aussi une opportunité pour la diversification des acteurs de la sélection végétale, des productions, des espèces et des variétés cultivées. Des projets se développent rapidement dans le monde qui s'appuient sur les progrès des connaissances en génomique végétale pour l'amélioration de divers caractères sur de nombreuses espèces. L'arrêt de la Cour de justice de l'Union Européenne du 25 juillet 2018, en imposant aux plantes modifiées par les ciseaux moléculaires, sans qu'aucun élément exogène n'ait été ajouté, les contraintes affectant les plantes génétiquement modifiées (PGM), ignore la réalité biologique. L'image négative ainsi attribuée et les coûts règlementaires disproportionnés qui en découlent sont de nature à bloquer le développement de ces progrès méthodologiques en Europe.



Jean-Yves LE DÉAUT

Député de la 6^e circonscription de Meurthe-et-Moselle,
ancien président de l'OPECST



Député de Meurthe-et-Moselle de 1986 à 2017, Jean-Yves Le Déaut est docteur ès sciences à l'université de Strasbourg. Assistant à l'université de Strasbourg, puis professeur à l'université de Lorraine, ancien président de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST), il est l'auteur de rapports sur le SIDA, l'amiante, la sûreté nucléaire et la radioprotection, les OGM et le réchauffement climatique. Il a été organisateur en 1998 de la première conférence de citoyens portant sur les OGM. Il fut nommé (1998 et 2012) par le premier ministre parlementaire en mission pour préparer les lois relatives à l'enseignement supérieur, la recherche et l'innovation.

Modification ciblée du génome : plus de régulation ou plus de réglementation ?

Le rapport de l'OPECST de Jean-Yves Le Déaut et Catherine Procaccia rendu public en 2017 (*La révolution de la modification ciblée du génome*) démontre que ces nouvelles techniques constituent une révolution, notamment dans les domaines de la médecine et de l'agriculture car elles sont simples, rapides, précises, puissantes, universelles.

Réparer le génome constitue un espoir et une piste thérapeutique prometteuse. Les plantes pourraient être moins gourmandes en intrants, s'adapter aux changements du climat, avoir de meilleures qualités nutritionnelles. La question qui se pose est celle de savoir s'il convient de plus réglementer ou de mieux réguler ces nouvelles technologies.

Le principe de précaution doit-il aboutir à ce que les techniques de mutagenèse dirigée qui présentent un niveau de sécurité supérieur à celui des techniques traditionnelles se voient imposer un carcan réglementaire supérieur ? La décision récente de juillet 2018 de la Cour de Justice de l'Union Européenne nous le fait craindre. Celle-ci est scientifiquement aberrante et juridiquement contestable, car personne ne peut raisonnablement prétendre que ce sont les techniques les plus anciennes qui assurent le mieux la sécurité alimentaire.





Jean-Paul RENARD

Biologiste du développement, membre de l'Académie d'agriculture de France, et directeur de recherche honoraire à l'INRA

Jean-Paul Renard est ingénieur agronome, docteur ès sciences de l'université Paris VI et directeur de recherche honoraire à l'INRA. Ses travaux, conduits à l'unité de Biologie du développement et reproduction, département de Physiologie animale et systèmes d'élevage, se sont consacrés à la régulation des premières différenciations cellulaires au début de l'embryogénèse chez les mammifères et leurs applications en production animale. Il est membre titulaire de l'Académie d'agriculture de France et ancien membre du Comité national consultatif d'éthique (1983-1989).

Les ruminants d'élevage sur le front des connaissances

La technologie CRISPR-Cas9 confirme son efficacité pour la réalisation en laboratoire de mutations ciblées des génomes animaux. Toutefois, son utilisation en élevage ne deviendra effective que si son innocuité peut être établie. Le recours éventuel à CRISPR-Cas9 conduit les filières de la sélection animale à revisiter leur stratégie mais avec précaution. Ces filières associent chez les ruminants : recherche publique, entreprises de sélection privées et coopératives. Elles ont une connaissance approfondie des génomes animaux enrichie depuis plusieurs années par la sélection génomique qui tire parti des millions de variations génétiques individuelles au sein d'une même espèce. Elles gèrent un volume d'informations de plus en plus important pour estimer directement la valeur génétique des animaux à partir d'une population de référence. Elles ont su garder une indépendance par rapport à des opérateurs privés ou étrangers notamment pour une adaptation fine de la génétique aux conditions de milieu. Encore faut-il avec CRISPR-Cas9 que le cadre juridique permette d'associer précaution et action pour la réalisation d'essais de plein élevage et que l'enjeu soit connu et partagé par la société.



David BIKARD

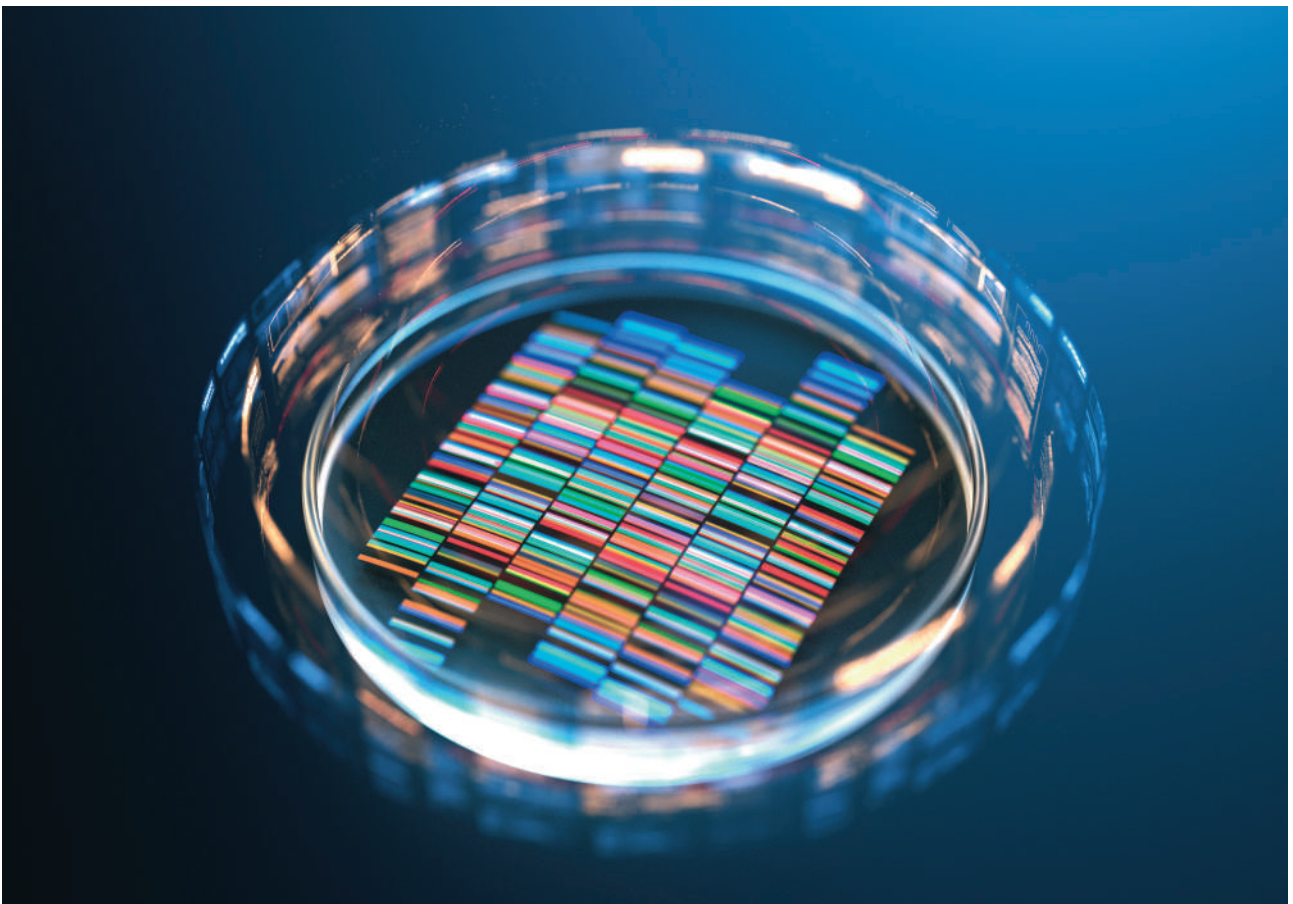
Biologiste, chercheur à l'Institut Pasteur

David Bikard est chercheur à l'Institut Pasteur où il dirige le laboratoire de Biologie de Synthèse. David Bikard a obtenu un diplôme d'ingénieur de l'AgroParisTech et sa thèse de l'université Paris-Diderot pour son travail réalisé à l'Institut Pasteur sur la recombinaison génétique chez les bactéries. Il a ensuite rejoint l'université Rockefeller où il a travaillé sur les systèmes CRISPR pour son postdoctorat. David Bikard s'intéresse à la biologie des systèmes CRISPR chez les bactéries et leur application pour étudier et combattre les bactéries pathogènes. Il est également co-fondateur d'Eligo Bioscience.



De la modification de base à la modification de bébés : compte rendu du *Genome Editing Summit (Hong Kong 2018)*

Les technologies CRISPR ouvrent de nouvelles voies pour la recherche fondamentale comme pour le développement de thérapies géniques, mais soulèvent également de nombreuses questions réglementaires, éthiques et sociales, en particulier en ce qui concerne les modifications héréditaires faites sur la lignée germinale. La seconde édition du *Genome Editing Summit* s'est tenue à Hong Kong du 27 au 28 Novembre 2018 et a permis d'aborder les dernières avancées technologiques et des réflexions menées au travers le monde par les académies, comités d'éthiques et régulateurs. Ce fut notamment l'occasion de discuter des dernières avancées, dont certaines comme la modification de base (*base editing*), semblent surmonter un grand nombre d'obstacles techniques. Le sommet a également vu l'annonce de la naissance des premiers bébés génétiquement modifiés par le docteur He Jiankui. Le comité d'organisation du sommet a condamné ces travaux tout en appelant à définir un chemin rigoureux et responsable vers de tels essais cliniques. Alors que l'application des technologies d'édition du génome sur les cellules somatiques semble largement acceptée, les avis restent partagés sur la modification de la lignée germinale.





INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Inscriptions ouvertes au public dans la limite des places disponibles.

www.academie-sciences.fr

(rubrique «prochains évènements»)

