



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Révision de la Loi de Bioéthique

Recommandations de l'Académie des sciences

12 avril 2018

Sur le bon usage de l'Intelligence Artificielle dans le domaine de la santé	2
Sur la génétique médicale.....	4
Sur les cellules souches embryonnaires humaines.....	5
Sur l'édition des génomes chez les plantes et les animaux avec la technologie CRISPR-Cas9...	7

Recommandations de l'Académie des sciences sur le bon usage de l'Intelligence Artificielle dans le domaine de la santé

Généralités

Les progrès récents de l'Intelligence Artificielle (IA), l'Algorithmique, l'Apprentissage profond, les mégadonnées (le « Big Data »), font émerger des applications, notamment dans le secteur de la santé. La finalité des applications de l'IA consistant à automatiser des tâches autrefois accomplies par des humains, une réflexion éthique est indispensable pour éclairer le bon usage de ces techniques afin qu'elles soient au service de chaque citoyen et ne portent atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques (Article I de la loi Informatique et Libertés de 1978). Ceci tout en permettant d'imputer les responsabilités des prises de décision dans la transparence et en minimisant les risques de mauvais usages.

Ces préoccupations débordent à l'évidence le cadre de la santé mais celle-ci a des spécificités qu'il convient de souligner.

Les domaines d'application

Les principales fonctions et applications des algorithmes susceptibles de faire débat sont, pour la santé :

- de produire des connaissances ;
- d'aider au diagnostic et à la prise de décision ;
- de prédire, d'anticiper une pathologie ;
- de recommander un traitement de manière personnalisée, on parle de médecine de précision ;
- de prévenir l'apparition de pathologies.

Autonomisation des algorithmes et détermination de la responsabilité

Les avancées récentes indiquent une autonomisation importante des algorithmes qui permet de déléguer à des systèmes d'IA des tâches auparavant accomplies par des humains. Cette autonomisation est souvent accompagnée d'une grande opacité quant aux principes qui guident la décision.

On peut donc faire une typologie de ce phénomène de délégation en fonction : 1) de l'impact sur l'homme de l'opération qu'il s'agit de déléguer, et 2) du type de système à qui on la délègue. Pour le premier point, la santé se trouve à l'extrémité du spectre, qui souvent comporte des décisions d'importance vitale. Pour le second point, il s'agit de juger du degré d'autonomie du système et de sa capacité à rendre compte de manière compréhensible de comment il produit un résultat (explicabilité). La question centrale est de s'assurer que la prédiction et la recommandation fournies par les algorithmes ne soient bien qu'une aide à la prise de décision et à l'action humaine sans aboutir à une déresponsabilisation et une perte d'autonomie. Soulignons que, pour les applications à la santé, la question de l'explicabilité est cruciale.

Dans tous les cas, si la machine est le décideur effectif, se pose alors le problème de la responsabilité.

Il convient de garder à l'esprit que vanter l'objectivité supposée des systèmes automatiques pousse les utilisateurs à prendre le résultat produit par une machine pour une vérité incontestable alors qu'il est profondément déterminé par des choix humains.

Du bon usage des données

La recherche d'une performance accrue des algorithmes d'IA conduit à une collecte croissante et une conservation plus longue des données à caractère personnel, ce qui entre en tension avec certains principes éthiques inscrits dans la loi Informatique et Libertés.

La question posée est celle de l'équilibre entre protection des libertés (protection des données personnelles) et progrès médicaux. La médecine de précision semble en effet lier ses progrès à la constitution de bases de données toujours plus larges et à leur exploitation intensive.

Le bon usage des données fournies à l'IA dépend de trois critères, **la qualité** (des données erronées entraînent des erreurs ou des dysfonctionnements), **la quantité** (insuffisamment de données peut dégrader leur valeur statistique, une quantité importante n'est pas forcément un but à atteindre, enfin il faut veiller à la variété) et **la pertinence** (prendre garde aux biais qui peuvent aussi présider à leur collecte).

Les principes d'une régulation : loyauté et vigilance

Deux principes fondateurs doivent présider au développement des algorithmes : loyauté et vigilance. Le principe de **loyauté** assure non seulement que l'algorithme rende compte de ce qu'il fait et fasse ce qu'il dit faire mais aussi limite la liberté que le responsable de l'algorithme a de déterminer les critères de fonctionnement de ce dernier. Ce principe a été recommandé par le Conseil d'État dans son rapport annuel de 2015, dans lequel il était conçu pour les plateformes (par exemple Facebook). Il convient de l'élargir à tous les algorithmes tout en

étant conscient de la difficulté accrue pour les algorithmes apprenants particulièrement opaques. Le principe de **vigilance** permettrait de contrebalancer le phénomène de confiance excessive et de déresponsabilisation favorisé par le côté opaque de nombreux algorithmes d'IA.

À ces deux principes généraux viennent s'ajouter trois principes de mise en oeuvre, intelligibilité, responsabilité, intervention humaine. **L'intelligibilité** va bien au-delà de la publication du code source : l'algorithme doit pouvoir être compris par tous et donc énoncé verbalement, c'est le déploiement du principe de loyauté. **La responsabilité** implique que l'on attribue explicitement les responsabilités de chacun des concepteurs à l'intérieur d'un système algorithmique. **L'intervention humaine** au niveau de la prise de décision enfin pourrait être envisagée autrement qu'à l'échelle de chaque décision individuelle en examinant de manière collective et contradictoire le paramétrage et les effets du système sur des séries de décisions. Ceci pourrait être modulé en fonction de la sensibilité des applications considérées et de la configuration de la balance avantages/risques, notamment pour les applications à la santé.

Parmi les recommandations de la CNIL, nous retenons les trois premières, particulièrement pertinentes nous semble-t-il pour les applications de l'IA à la santé : 1) *former à l'éthique tous les maillons de la chaîne algorithmique, concepteurs, professionnels, citoyens*, 2) *rendre les systèmes algorithmiques compréhensibles* en renforçant les droits existants, par exemple ceux décrits dans la loi Informatique et Libertés, et en organisant la médiation avec les utilisateurs, et 3) *s'efforcer de concevoir et de réaliser les systèmes algorithmiques de l'IA afin qu'ils soient au service de la liberté humaine*, notamment au niveau des interfaces homme/machine.

Nous reprenons par ailleurs certaines des **recommandations** de juin 2017 formulées par la **Commission de réflexion sur l'Éthique de la Recherche en sciences et technologies du Numérique d'Allistene** (CERNA) de l'Alliance des sciences et technologies du numérique (Allistene), qui nous semblent particulièrement pertinentes pour les applications des systèmes d'IA. Celles-ci concernent les principes présidant au consentement ou non des humains à utiliser des systèmes d'IA, les données utilisées par les systèmes d'IA, l'explicabilité de ceux-ci, le partage du processus de décision entre la machine et l'humain.

1. **Consentement** : les principes présidant au consentement ou non des humains à utiliser des systèmes d'IA.

Activer ou non les capacités d'apprentissage d'un système : les systèmes d'IA doivent offrir la possibilité de les utiliser avec ou sans leur capacité d'apprentissage. L'utilisateur doit disposer d'au moins un paramètre de contrôle global sur la source des données utilisées pour l'apprentissage.

Consentement « éclairé » du patient : dans le cas d'un acte médical invasif ou pour un essai thérapeutique, il faut s'efforcer d'éclairer le patient sur l'algorithme à la base de la proposition qui lui est faite par le médecin. Il faut au moins qu'il sache que c'est sur cette base que repose le raisonnement médical.

2. **Les données** : les principes présidant à l'acquisition, au traitement et à la protection des données pour les systèmes d'IA.

Qualité des données d'apprentissage : le concepteur et celui qui entraîne veilleront à la qualité des données d'apprentissage et des conditions de leur captation tout au long du fonctionnement du système. Les personnes qui entraînent le système informatique sont responsables de la présence ou de l'absence de biais dans les données utilisées dans l'apprentissage, en particulier l'apprentissage « en continu », c'est-à-dire en cours d'utilisation du système. Pour vérifier l'absence de biais, ils doivent s'appuyer sur des outils de mesure qui restent encore à développer.

Traces : le concepteur doit veiller à la traçabilité de l'apprentissage machine et prévoir des protocoles à cet effet. Les traces sont elles-mêmes des données qui doivent à ce titre faire l'objet d'une attention sur le plan éthique.

Données personnelles : lors de la conception d'un système d'IA ayant la capacité de capter des données personnelles, le concepteur se demandera si ce système peut être équipé de dispositifs facilitant le contrôle de sa conformité à la réglementation lors de sa mise en usage. Il faut assurer l'étanchéité des données personnelles vis-à-vis de l'exploitation qui pourrait en être faite par différents acteurs, comme les employeurs ou les systèmes d'assurance. Il faut aussi assurer un contrôle régulier afin d'éviter les dérives.

Prévention d'attaque des systèmes numériques : le concepteur veillera à prendre en compte l'exposition potentielle de ses recherches et prototypes à des attaques numériques malicieuses.

3. **Explicabilité des systèmes d'IA** :

Explicabilité : le compromis entre performance et explicabilité doit être apprécié en fonction de l'usage et doit être explicité dans la documentation à destinée à la personne qui entraîne et à l'utilisateur.

Les techniques d'explication : dans sa recherche d'une meilleure explicabilité d'un système apprenant, le concepteur veillera à décrire les limitations des outils mis en oeuvre dans ses programmes pour fournir aux utilisateurs humains les moyens de comprendre les raisons des décisions prises par le système d'IA (voir le programme XIA, "Explainable IA" de la "Defence Advanced Research Project Agency", la DARPA nord-américaine).

4. **Systèmes d'IA et prise de décision humaine** :

Les décisions assistées par des machines apprenantes : le concepteur de machines apprenantes d'aide à la décision doit veiller à ce qu'aucun biais ne produise un résultat qui devienne automatiquement une décision alors que l'intervention humaine était prévue par la spécification du système, et prendra garde aux risques de dépendance de l'humain aux décisions de la machine.

L'explication des décisions assistées par des machines apprenantes : le concepteur doit veiller à ce que les résultats du système soient autant que possible interprétables et explicables pour les personnes concernées, et pour cela il devra s'impliquer dans les nécessaires évolutions des métiers qui en font usage, et dans l'encadrement des pratiques. Des agents experts contribueront à l'explication et à la vérification des comportements du système.

Recommandations de l'Académie des sciences sur la génétique médicale

Introduction

Le développement moderne des techniques de la génétique pose la question de l'adaptation de leur utilisation aux nombreuses situations médicales dans la prédiction de la survenue des maladies héréditaires et dans leur prise en charge.

Le droit de disposer d'informations sur son propre génome pose la question générale de l'opposition entre droit de savoir et de ne pas savoir. Les textes actuels privilégient ce dernier, ce qui crée des situations de plus en plus difficiles à accepter sur le plan de l'éthique individuelle.

Il conviendrait en particulier d'autoriser les tests de dépistage préconceptionnel et l'identification des gènes « actionnables ».

Il faut s'assurer de la qualité des tests génétiques. Il faut aussi ouvrir la possibilité que les résultats des tests génétiques soient rendus aux personnes qui en ont fait la demande et ont signé un consentement éclairé, dans le cadre d'un entretien avec le médecin spécialiste ou le généticien, le médecin généraliste étant tenu informé.

Il convient de différencier les tests pris en charge par le système de santé après une prescription, des tests prescrits par les médecins (ou même, à discuter, par des conseillers génétiques, qui sont spécifiquement formés) mais non pris en charge.

Recommandations de l'Académie des sciences

1 Élargissement des autorisations de réaliser les tests génétiques

La loi française de Bioéthique est très restrictive en invoquant des dangers dont l'expérience dans d'autres pays a montré l'inexistence. D'autre part, la loi actuelle sur la Biologie médicale interdit de donner des fonctions de responsabilité diagnostique en génétique à des scientifiques non médecins formés à la génomique, alors que le nombre de médecins et de pharmaciens homologués est totalement insuffisant.

Pour les tests qui n'entreraient pas dans le cadre de la prise en charge d'un patient et donc non remboursés, il convient néanmoins que les résultats soient expliqués à la personne demandeuse par un professionnel (médecin ou conseiller en génétique).

2 Diagnostic préimplantatoire (DPI)

L'interdiction de rechercher une autre anomalie en dehors de celle pour laquelle le DPI est demandé empêche de tester d'éventuelles anomalies cytogénétiques. Cette interdiction ne paraît pas fondée par un réel risque d'eugénisme. Elle empêche également d'utiliser des approches haplotypiques permettant à la fois une efficacité meilleure des recherches de mutations ponctuelles et d'anomalies chromosomiques de nombre.

3 Accès aux tests de dépistages génétiques

3.1 Dépistage préconceptionnel

Il faut autoriser, comme cela est réalisé dans de très nombreux pays, l'identification de mutations chez les couples qui en font la demande, dans le but de prévenir la naissance d'enfants atteints de maladies récessives autosomiques ou liées au chromosome X, en se limitant aux variants clairement

pathogéniques, en raison de l'existence de variants de signification inconnue. Il faut néanmoins limiter cette possibilité aux maladies sévères à début pédiatrique. On pourrait proposer que le cadre des demandes soit agréé par l'Agence de biomédecine.

Si l'on voulait permettre un large accès à de tels tests, il faudrait en alléger les conditions de prescription. Il faudrait donner la possibilité aux médecins formés en génétique d'intervenir dans les couples où le risque a été démontré. Il faudrait ne plus réserver la prescription et l'interprétation des tests génétiques aux seuls généticiens (insuffisamment nombreux) mais l'ouvrir à d'autres médecins et biologistes dûment formés (et même pour certains types de tests, aux conseillers en génétique, qui sont très bien formés). La question des demandes directes des individus concernés, qui existe dans certains pays, peut être évoquée mais doit faire l'objet d'une réflexion approfondie.

3.2 Diagnostic prénatal

L'utilisation des tests de **Dépistage Prénatal Non Invasif (DPNI)**, au départ pour trisomie 21, s'est développée en France dans les dernières années, avant l'avis tardif de la Haute autorité de santé (mai 2017) et en l'absence de décisions nationales sur la prise en charge par le système de santé. Il faut favoriser dans ce cadre les tests réalisés dans les jours qui suivent le diagnostic de grossesse, en respectant les précautions mentionnées plus haut pour les tests préconceptionnels, afin d'éviter des diagnostics tardifs qui compliquent la prise de décision par les parents.

L'utilisation des tests sur ADN fœtal présent dans le plasma de la femme enceinte s'ouvre progressivement (plus à l'étranger qu'en France) à d'autres pathologies liées à des anomalies cytogénétiques.

Les lois de bioéthique devraient autoriser des travaux ou essais cliniques permettant d'évaluer la validité clinique et technique des conditions d'application des tests de DPNI. Elles devraient en outre permettre de définir les conditions d'utilisation de ces tests en limitant les informations aux gènes/mutations considérés comme pouvant justifier un DPNI, ou pouvant aider à une prise en charge précoce utile médicalement.

3.3 Séquençage en néonatal

Il devrait être limité aux cas d'urgence néonatale mais pourrait être étendu aux gènes impliqués dans des maladies où une prise en charge précoce serait très utile si le rapport coût/bénéfice est favorable.

3.4 Séquençage chez l'adulte

L'identification des gènes actionnables (pouvant donner lieu à une action préventive) chez l'adulte dans la population générale doit être envisagée notamment dans certains cancers familiaux, en posant ici aussi la question de la possibilité de gérer des demandes issues des individus concernés.

Il ne faut pas sous-estimer la complexité du sujet quand on sait qu'un pourcentage élevé des mutations en question sont retrouvées chez des sujets n'ayant pas d'antécédents familiaux et que l'interprétation de certaines mutations n'est pas toujours simple en raison de l'existence de mutations à signification douteuse.

Recommandations de l'Académie des sciences sur les cellules souches embryonnaires humaines

C'est en 1981 (pour la souris) et en 1998 (pour l'homme) que l'on a démontré que l'état de développement des cellules de l'embryon précoce de mammifère au stade dit *Blastocyste*, pouvait être prolongé indéfiniment en cultivant ces cellules dans un milieu approprié. Les cellules ainsi détournées de leur destin normal, celui de former un embryon puis un adulte, sont immortalisées en conservant, en culture, la totalité des potentialités de développement qu'elles possédaient dans l'embryon. Ainsi, placées dans des conditions adéquates, elles sont capables de se différencier dans tous types de tissus

représentés dans l'organisme adulte. On les qualifie de *pluripotentes* et on leur a donné le nom de cellules ES (pour *Embryonic Stem cells*).

Cette découverte a suscité l'espoir qu'à partir de telles cellules, on pourrait un jour mettre au point une thérapie cellulaire qui permettrait de remplacer des tissus dégénérés ou altérés dans l'espèce humaine par des tissus sains. L'avènement d'une telle *médecine régénératrice* s'est vu conforté à la suite d'une autre découverte majeure réalisée en 2006 et 2007. Un chercheur japonais, Shinya Yamanaka montrait qu'il était possible de transformer n'importe quelle cellule différenciée d'un organisme adulte (y compris humain) en une cellule présentant toutes les caractéristiques des cellules ES.

On peut donc envisager de préparer de telles cellules à partir d'un individu qui a besoin d'une greffe réparatrice, puis de les induire dans le type de cellules différenciées qu'il convient de remplacer. Le rejet du greffon serait ainsi évité puisque les cellules greffées ont le même complexe majeur d'histocompatibilité que le receveur.

Bien que ces espoirs reposent sur des bases solides, il reste beaucoup à faire pour que ces opérations complexes soient applicables en médecine humaine. Des travaux sont indispensables pour que les caractéristiques des cellules souches humaines soient bien connues. Jusqu'ici, nos connaissances sur les cellules ES proviennent essentiellement de recherches exécutées sur la souris. Il est apparu que les cellules ES humaines présentent un certain nombre de caractéristiques qui leur sont propres. Il est donc essentiel que des recherches plus approfondies soient menées dans ce domaine crucial et que les chercheurs français aient un accès plus facile à des cellules d'origine humaine.

Pour que la recherche française puisse tenir une place honorable dans ce domaine d'avenir, il convient que les chercheurs de notre pays puissent bénéficier de toutes les facilités nécessaires à la progression de leurs travaux.

La loi de bioéthique encadre les recherches sur l'embryon humain et les cellules ES. Depuis la dernière révision de cette loi (6 août 2013), ces recherches sont soumises à un régime d'autorisations délivrées par l'Agence de la biomédecine. Les conditions d'autorisation sont les suivantes :

- la pertinence scientifique de la recherche est établie ;
- la recherche, fondamentale ou appliquée, s'inscrit dans une finalité médicale ;
- en l'état des connaissances scientifiques, la recherche ne peut être menée sans recourir à ces embryons ou ces cellules ES, c'est-à-dire en l'absence de méthodes alternatives ;
- le projet et les conditions de mise en œuvre du protocole respectent les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon et les cellules ES.

Lorsque la condition d'absence de méthode alternative a été adoptée en 2004, peu de modèles alternatifs à l'utilisation de cellules ES existaient. Des équipes de recherche se sont lancées dans des programmes longs et coûteux pour développer des produits de thérapie cellulaire en vue d'une utilisation chez le patient.

En 2006 et 2007, la description des cellules pluripotentes induites obtenues par reprogrammation de cellules adultes (iPS) a révolutionné le milieu de la recherche sur les cellules souches pluripotentes. Cependant, les iPS ne sont pas totalement considérées comme une alternative fiable aux cellules ES. En effet, elles présentent notamment une plus grande instabilité génétique et des marques épigénétiques liées au processus de reprogrammation, ce qui conduit la communauté scientifique à utiliser, pour des recherches impliquant des iPS, des cellules ES comme standard de référence de pluripotence. Ainsi, il ne convient pas, comme le fait la loi, d'opposer la recherche sur les cellules ES à la recherche sur les iPS, mais de considérer plutôt que les recherches sur ces deux types cellulaires sont complémentaires.

Par ailleurs, la loi met sur le même plan les recherches sur l'embryon humain, notamment en vue d'obtenir de nouvelles lignées de cellules ES, et l'utilisation de lignées existantes dont la plupart ont été dérivées à la fin des années 1990 et qui sont incapables de reproduire un nouvel organisme. Ces deux catégories de recherche ne peuvent être considérées comme équivalentes : les recherches sur l'embryon impliquent sa destruction, ce qui soulève des questionnements éthiques, alors que l'utilisation de cellules ES, déjà existantes, n'implique pas de manipulation de l'embryon. De fait, dans plusieurs pays européens, la législation distingue ces deux catégories de recherche : au Royaume-Uni les recherches impliquant des lignées de cellules embryonnaires déjà établies ne nécessitent aucune autorisation.

L'Académie des sciences recommande :

- de séparer dans la loi les recherches portant sur les cellules embryonnaires de celles portant sur les embryons ;
- de supprimer dans la loi la nécessité de démontrer l'absence d'alternative à l'utilisation de cellules ES ;
- de supprimer la nécessité d'une autorisation spécifique pour les recherches sur les cellules embryonnaires.

En revanche, la production de nouvelles lignées de cellules ES pose toujours le problème de la destruction d'embryon, nécessitant, comme cela est écrit dans la loi actuelle, l'autorisation de l'Agence de la biomédecine.

Délibérément, l'Académie des sciences ne traite pas ici ce qui concerne la recherche sur les embryons ni sur la création d'embryons in vitro à partir de gamètes issues de cellules souches pluripotentes (iPS ou ES). Ces questions sont traitées par un groupe commun entre l'Académie nationale de médecine et l'Académie des sciences.

L'édition des génomes chez les plantes et les animaux avec la technologie de génie génétique CRISPR-Cas9

L'édition de génomes revêt un énorme potentiel pour comprendre et améliorer la santé humaine mais aussi animale et végétale. Au cours des cinq dernières années, une technologie révolutionnaire a ouvert ses portes à la manipulation des gènes et des génomes : la technologie d'édition du gène CRISPR-Cas9. Ce système de nucléase programmable représente l'outil moléculaire le plus récemment développé utilisé en génétique et a été exploité comme une technologie puissante et polyvalente pour modifier les gènes et les génomes, ainsi que leur expression.

Comparé aux précédentes technologies d'édition de gènes, telles que les nucléases à doigts de zinc et les TALENs, CRISPR-Cas9 est beaucoup plus polyvalent, précis et peu coûteux à développer et appliquer. Pour ces raisons, cette technologie a été rapidement et universellement adoptée pour introduire ou corriger des mutations, moduler l'expression des gènes et marquer l'ADN dans une grande variété de types cellulaires et d'organismes dans les trois domaines de la vie.¹ La puissante technologie a non seulement révolutionné la recherche dans les sciences de la vie par la démocratisation de l'édition du génome, mais elle est aussi reconnue pour ses applications prometteuses et potentiellement transformatives en biotechnologie, médecine et agriculture.

Néanmoins, les mêmes raisons qui ont enthousiasmé la communauté scientifique et ont permis d'accélérer la recherche autour de la technologie CRISPR-Cas9 conduisent aussi à d'intenses controverses éthiques autour de certaines de ses applications.

Afin de réduire la tension entre ce domaine de recherche en évolution rapide, d'une part, et le processus assez lent de considération éthique et d'élaboration de législation adaptée, d'autre part, il y a un besoin imminent de discussions autour d'un encadrement adapté éthique et juridique, en prenant également en considération les questions sociétales. Ces discussions devraient impliquer toutes les parties prenantes, allant des scientifiques dans des disciplines aussi diverses que l'agriculture et le biomédical aux décideurs politiques, médecins, chercheurs et développeurs.

Les inventions révolutionnaires financées par la recherche publique telles que la technologie CRISPR-Cas9 ne développeront leur plein potentiel pour faire avancer la science et ouvrir la voie pour faire face aux défis sociétaux, tels que la maladie humaine, le vieillissement, la sécurité alimentaire et le changement climatique, que si la liberté de la recherche est sauvegardée. Dans le cas de CRISPR-Cas9, ceci est lié à l'utilisation responsable de la technologie dans la recherche et tout le long du processus d'applications innovantes.

¹ Doudna, J. A. & Charpentier, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 346, 1258096–1258096 (2014).
Académie des sciences – 12 avril 2018

Les paragraphes suivants décrivent la technologie CRISPR-Cas9 d'édition du gène en ce qui concerne les plantes et les animaux.

Modification du génome des plantes avec CRISPR-Cas9

Avec la technologie CRISPR-Cas9, les plantes et les cultures peuvent maintenant être produites beaucoup plus rapidement et avec une précision plus élevée que par le passé. Cela apporte beaucoup d'avantages dans le domaine de l'agriculture, par exemple l'introduction de gènes de résistance contre l'infection par des pathogènes ou l'introduction de gènes pour la maintenance de la diversité génétique dans les cultures.

Cependant, le cadre réglementaire actuel pour les plantes génétiquement modifiées dans l'Union européenne (directive 2001/18 / CE) ne pouvait pas prévoir la modification du génome par CRISPR-cas9, et le langage utilisé est ambiguë en ce qui concerne les plantes génétiquement modifiées. Les arguments peuvent être émis, que les plantes génétiquement modifiées ne relèvent pas de la directive spécifiant qu'un « organisme génétiquement modifié (OGM) » signifie un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été altéré d'une manière qui ne se produit pas naturellement par l'accouplement et/ou la recombinaison naturelle. Des mutations ponctuelles ainsi que des réarrangements chromosomiques introduits par des techniques d'édition du génome telles que la technologie CRISPR-cas9 sont impossibles à distinguer de mutations de gènes spontanées. Les critiques, bien sûr, soutiennent que toute technologie d'édition de gènes comporte un risque potentiel.

Seule une réglementation appropriée et scientifique déterminera le future succès de la technologie dans le secteur agricole. Les étapes les plus importantes pour l'UE à entreprendre doivent être de clarifier et de réglementer la définition et la législation d'un « organisme génétiquement modifié ». Dans le domaine des applications, les technologies CRISPR-Cas9 d'édition de gènes ou autres sont nécessaires pour réduire les risques potentiels et le scepticisme du public.

L'édition du génome des animaux par CRISPR-Cas9

Les nouvelles méthodes d'édition du génome ouvrent des possibilités d'aborder de nouvelles questions dans différents domaines - de la biologie, de la cellule à l'organisme. En particulier, la technologie CRISPR-Cas9 amène l'expérimentation dans les sciences de la vie à un nouveau niveau de flexibilité car elle permet la manipulation génétique d'une gamme d'espèces beaucoup plus large, non seulement des systèmes génétiques conventionnels incluant la levure, *Arabidopsis*, *Drosophila*, *Caenorhabditis elegans*, poisson-zèbre, souris et cellules de mammifères cultivées, mais aussi à des modèles non traditionnels. Une panoplie d'outils Cas9 en constante expansion offre de nouvelles pistes pour mieux étudier la causalité entre le génotype et le phénotype, y compris l'étude de la génomique fonctionnelle et de l'imagerie génomique.²

En outre, la boîte à outils CRISPR-Cas9 permet de créer de meilleurs modèles de maladies, même de maladies humaines complexes telles que le cancer. La polyvalence de la méthode est particulièrement prometteuse chez les grands mammifères tels que les cochons ou les primates non humains, tous deux représentant des modèles pour étudier certaines maladies qui récapitulent plus précisément la condition humaine ou situation clinique.³

Ensemble, ces développements suggèrent une accélération de la demande pour la recherche animale, mais ils ouvrent également de nouvelles opportunités pour le remplacement des expériences sur des animaux vivants à travers des modèles in vitro. S'il est encore trop tôt pour évaluer l'impact de l'édition du génome par CRISPR-Cas9 sur l'utilisation et le bien-être des animaux dans la recherche, ces tendances doivent être surveillées de près et le principe des 3R (remplacement, réduction, raffinement), en mettant l'accent sur les normes éthiques et scientifiques les plus élevées pour les nouveaux modèles animaux, doit être respecté.

² Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 346, 1258096 (2014). DOI: [10.1126/science.1258096](https://doi.org/10.1126/science.1258096) (last accessed 05-09-2017)

Wang G, Qi LS, Applications of CRISPR Genome Engineering in Cell Biology. *Trends Cell Biol* 26: 875-888 (2016) DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2016.08.004> (last accessed 05-09-2017)

³ Dow LE. Modeling disease in vivo with CRISPR/Cas9. *Trends Mol Med* 21: 609-621 (2015) DOI: [10.1016/j.molmed.2015.07.006](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.07.006) (last accessed 05-09-2017)