



HAL
open science

Le génome humain édité: risques et gouvernance

Aurélie Mahalatchimy, Emmanuelle Rial-Sebbag

► **To cite this version:**

Aurélie Mahalatchimy, Emmanuelle Rial-Sebbag. Le génome humain édité: risques et gouvernance. N. De Grove-Valdeyron (dir.), Innovation et Analyse des risques dans le domaine de la santé et des produits de santé dans l'Union Européenne: regards croisés, 2020. halshs-03044087

HAL Id: halshs-03044087

<https://shs.hal.science/halshs-03044087>

Submitted on 7 Dec 2020

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

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

To be cited as : Aurélie Mahalatchimy et Emmanuelle Rial-Sebbag, Le génome humain édité : risques et gouvernance, in N. De Grove-Valdeyron (dir.) Innovation et Analyse des risques dans le domaine de la santé et des produits de santé dans l'Union Européenne : regards croisés, Cahiers Jean Monnet, Presses de l'Université Toulouse 1 Capitole, 2020, pp. 99- 150.

Le génome humain édité : risques et gouvernance
Par Aurélie Mahalatchimy* et Emmanuelle Rial-Sebbag**†

* Chargée de recherche CNRS, UMR 7318 Droits International, Comparé et Européen (DICE), CERIC- Aix-Marseille Université, Université de Toulon, Université Pau & Pays Adour, Aix-en-Provence, France.

** Directrice de Recherche INSERM, UMR 1027, Inserm, Université de Toulouse - Université Paul Sabatier -Toulouse III, Toulouse, France.

† Les deux auteurs ont contribué à parts égales et sont considérés comme deux premiers auteurs.

Résumé : Les techniques d'édition du génome ont connu un regain de succès ces dernières années sous l'influence de la mise au point de la technique dite CRISPR-Cas. Cette technique a suscité de nombreuses controverses liées aux risques potentiels de son application chez l'homme, notamment suite à l'annonce fin 2018 de la naissance en Chine de deux jumelles modifiées génétiquement au stade embryonnaire pour les rendre résistantes au VIH via CRISPR-Cas 9. L'encadrement de l'édition du génome humain au niveau de l'Union européenne est fragmenté en ce qu'il n'existe pas à l'heure actuelle d'approche juridique européenne commune et explicite dans le domaine de la génomique, et *a fortiori* de l'édition du génome humain. Cependant, plusieurs législations européennes établissent des cadres juridiques applicables à ce domaine, mais elles considèrent généralement les modifications génétiques du point de vue des risques techniques. Or, si les risques techniques doivent nécessairement être règlementés, l'encadrement des enjeux liés à l'édition du génome humain ne peut être limité à cela. En effet, le risque est un phénomène social et il convient de s'intéresser également à la gouvernance européenne de l'édition du génome humain. Dans une première partie, cet article démontre que le droit de l'Union encadre les risques sanitaires liés à l'édition du génome humain à des fins de recherche ou à des fins thérapeutiques en mettant l'accent sur les modifications génétiques du point de vue du produit plus que sur celui du procédé. Ainsi, le droit de l'Union ne tient que rarement compte de la spécificité des techniques d'édition du génome humain. Dans une seconde partie, cet article souligne la nécessité d'encadrer les techniques d'édition du génome humain en appréhendant les risques pour la société au-delà des seuls risques de sécurité sanitaire, comme l'ont reconnu de multiples acteurs de la gouvernance européenne dans ce domaine. Mais, l'analyse de la diversité des recommandations émises montre que la gouvernance européenne actuelle de ces techniques présente tout à la fois des solutions et des limites. Cette gouvernance des risques sociétaux liés à l'édition du génome humain doit également mobiliser des principes éthiques pour répondre à des enjeux bien connus mais aussi à des enjeux nouveaux.

Mots-clés : édition du génome humain, CRISPR-Cas9, somatique, lignée germinale, droit de l'Union, gouvernance, principes éthiques, risques sanitaires, risques sociétaux, recherche fondamentale, essais cliniques, médicaments de thérapie innovante, moratoire

Les techniques d'édition du génome ont connu un regain de succès ces dernières années sous l'influence de la mise au point de la technique dite CRISPR-Cas¹. Il est en effet possible d'introduire une mutation ciblée, d'inactiver un gène, d'insérer un nouveau gène, de corriger une mutation particulière, et même de modifier une population d'animaux (étude en cours pour réduire une population de moustiques transmettant la dengue par exemple) en forçant un gène modifié à se transmettre. Ces techniques reposent sur l'utilisation d'enzymes (les nucléases), dits « ciseaux moléculaires », capables de couper des acides nucléiques.

On distingue généralement l'édition génomique portant sur les cellules germinales ou embryonnaires de celles portant sur les cellules somatiques. En effet, l'édition du génome des cellules germinales (ovocytes et spermatozoïdes), ou des cellules embryonnaires à un stade très précoce de leur développement (cellules du zygote ou de l'embryon), peut impliquer une transmission à la descendance des modifications génétiques alors qu'une telle transmission n'a pas lieu dans le cas d'une modification des cellules somatiques (c'est-à-dire des cellules différenciées pour lesquelles la modification génétique n'a pas d'impact sur la lignée germinale, cellules non germinales et non embryonnaires). Dans cet article, nous parlerons dans le premier cas d'édition génomique de la lignée germinale (gamètes et embryons), et dans le second cas d'édition génomique somatique. De plus, on peut noter que les expressions « édition génétique » (modification d'un seul gène) et « édition génomique » (modification de plusieurs gènes ou de l'ADN) sont généralement utilisées de façon interchangeable ; nous ferons donc de même ici.

Si l'édition génomique reposant sur l'utilisation de différents ciseaux moléculaires basés sur des protéines (méganucléases, nucléases à doigt de zinc, TALENs) existe depuis longtemps, le domaine a connu un tournant révolutionnaire avec la découverte en 2012 de la technique CRISPR-Cas9. Cette technique est constituée d'un ARN guide (CRISPR pour Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) reconnaissant la séquence ADN cible à couper, associé à une nucléase (Cas, le plus souvent Cas9) qui coupe l'ADN à l'endroit précisément ciblé². Caractérisée par sa précision, sa relative simplicité et son coût modeste, la technique CRISPR-Cas9 a révolutionné l'édition génomique gagnant ainsi de nombreux domaines de la science, en particulier la biologie et la recherche médicale. Cette technique a également suscité de nombreuses controverses liées aux risques potentiels de son application chez l'homme. Les inquiétudes liées aux dérives eugénistes ont été ravivées notamment en 2015 lorsqu'une équipe chinoise a annoncé avoir utilisé CRISPR-Cas9 pour tenter de modifier le génome d'embryons humains³. Un nouveau cap a été franchi fin 2018 à l'annonce de la naissance de deux jumelles modifiées génétiquement au stade embryonnaire pour les rendre résistantes au VIH via CRISPR-Cas 9 par le chercheur chinois He Jiankui⁴. Si ce dernier a, par la suite, été condamné à trois ans de prison ferme et à 3 millions de yuans (386 000 euros) d'amende pour « pratique illégale de la médecine », cette annonce a plongé en état de choc la communauté scientifique au niveau mondial. En effet, l'interdit scientifique tacite (parfois légal selon les pays) de la modification génétique d'embryons réimplantés, a été transgressé en

¹ Jennifer A. Doudna and Emmanuelle Charpentier, The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9, *Science* 2014,346, <https://science.sciencemag.org/content/sci/346/6213/1258096.full.pdf>

² Pour aller plus loin, voir notamment : Edition génomique : Des ciseaux moléculaires pour modifier les génomes avec précision, Dossier d'information de l'Inserm, 12 juin 2018 : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/edition-genomique>

³ Liang, P., Xu, Y., Zhang, X. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell* 2015, 6, pp. 363–372. Suite à la publication de cet article, voir notamment : Jocelyn Kaiser, Dennis Normile, Chinese paper on embryo engineering splits scientific community, *Science News*, 24 April 2015 : <https://www.sciencemag.org/news/2015/04/chinese-paper-embryo-engineering-splits-scientific-community>

⁴ Sur cette affaire, voir notamment Henry T Greely, CRISPR'd babies: human germline genome editing in the 'He Jiankui affair', *Journal of Law and the Biosciences*, Volume 6, Issue 1, October 2019, pp. 111–183.

l'absence de preuve scientifique suffisante concernant la sécurité et l'efficacité de cette technique pour une application clinique et sans prise en compte des considérations éthiques⁵.

Face aux enjeux liés à l'édition du génome humain, le droit joue un rôle clé en ce qu'il a pour fonction de poser des limites aux développements technologiques visant à respecter les valeurs et les choix de la société et à assurer la sécurité et la protection des droits fondamentaux des personnes dans leur dimension à la fois individuelle (patients notamment) et collective (humanité). Les réponses politiques et juridiques à ces enjeux ont alors été nombreuses et variées en fonction de ce contexte sociétal et se sont manifestées tant au niveau national qu'international⁶. Cependant, nous nous intéresserons ici à la situation en Europe, dans la mesure où ce continent est connu pour attacher une grande importance à la protection des droits fondamentaux. Plus particulièrement, l'Union européenne revendique un modèle politique basé sur la promotion de la démocratie, de l'état de droit et des droits de l'homme⁷. Pourtant, le consensus européen sur des thématiques à la fois éthiques et sociétales controversées, comme la recherche sur les cellules souches embryonnaires ou les techniques d'assistance médicale à la procréation semblent inatteignables, l'hétérogénéité des législations nationales sur ces aspects demeure prégnante⁸. Dès lors, il existe une complémentarité entre le droit de l'Union et les droits nationaux dans ce domaine. Le premier ayant également vocation à s'appliquer sur le territoire des Etats membres. Comme nécessaire, nous prendrons l'exemple de la France comme territoire d'application du droit de l'Union. En effet, la France est un Etat fondateur de la Communauté Economique Européenne, à la pointe dans le domaine de la thérapie génique, et dont le droit national s'est saisi très tôt des questions liées à l'encadrement des modifications génétiques. Quelle est alors la place du droit de l'Union européenne dans l'appréhension juridique des risques liés à l'édition du génome humain ?

L'encadrement de l'édition du génome humain au niveau de l'Union européenne est fragmenté. En effet, il n'existe pas à l'heure actuelle d'approche juridique européenne commune et explicite dans le domaine de la génomique⁹, et *a fortiori* de l'édition du génome humain. Cependant, plusieurs législations européennes établissent des cadres juridiques applicables à ce domaine. Il en est ainsi des législations relatives aux Organismes Génétiquement Modifiés (OGM)¹⁰, aux essais cliniques¹¹, aux médicaments de thérapie

⁵ G. Daley, R. Lovell-Badge, et J. Steffann, « After the Storm — A Responsible Path for Genome Editing », *N Engl J Med* 2019, 380, pp. 897-899.

⁶ WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing: Background Paper Governance 1, 2019; Araki, M., & Ishii, T., International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization, *Reproductive Biology and Endocrinology* 2014, 12(1), 108-108. doi:10.1186/1477-7827-12-108.

⁷ Delcour, Laure. « L'Union européenne : une approche spécifique du développement ? », *Mondes en développement*, vol. no 124, no. 4, 2003, pp. 77-94.

⁸ Isasi, R. M., & Knoppers, B. M. (2006). Mind the gap: Policy approaches to embryonic stem cell and cloning research in 50 countries. *European Journal of Health Law*, 13(1), 9-26 ; Nicolas, Gylène. « Chapitre 2. La recherche du consensus social dans l'établissement des normes de bioéthique », *Journal International de Bioéthique*, vol. vol. 23, no. 1, 2012, pp. 27-40.

⁹ JRC Science for Policy Report, Overview of EU national legislation on genomics, 2018, p. 74.

¹⁰ Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil, JO L 106, 17.4.2001, p. 1-39 ; et Directive 2009/41/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés, JO L 125 du 21.5.2009, p. 75-97.

¹¹ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, JO L 121, 1.5.2001, p. 34-44 ; Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, JOUE L 158, 27.5.2014, p. 1-76.

innovante¹² et à la brevetabilité des inventions biotechnologiques¹³. Nous montrerons que ces législations considèrent généralement les modifications génétiques du point de vue des risques techniques, dans leur dimension de sécurité sanitaire, c'est-à-dire qu'elles établissent des règles pour assurer la sécurité des produits tout au long de leur cycle de vie et protéger les utilisateurs (qu'il s'agisse des patients, des participants aux recherches, des chercheurs ou des professionnels de santé).

Or, si les risques techniques doivent nécessairement être réglementés, l'encadrement des enjeux liés à l'édition du génome humain ne peut être limité à cela. En effet, le risque est un phénomène plus politique et culturel qu'il n'est technique¹⁴, il est social. Il convient dès lors de s'intéresser également à la gouvernance européenne de l'édition du génome humain. La gouvernance est entendue ici comme une technique de gestion sociale visant à produire des règles collectives pour l'orientation des conduites des différents acteurs¹⁵. Les prises de position ou productions, dans le domaine de l'édition du génome humain, d'autres organisations régionales européennes telles le Conseil de l'Europe et l'OCDE mais aussi d'autres organisations européennes représentant des communautés particulières doivent être prises en compte. Sans entrer dans une étude approfondie sur les rapports entre gouvernance et droit¹⁶ qui dépasserait le champ de cet article, nous montrerons que, dans le domaine de l'encadrement des risques liés à l'édition du génome humain, la gouvernance complète le droit.

Dans ce contexte, cet article examine les risques, entendus au sens large dans leur dimension sociale, liés à l'édition du génome humain, et leur encadrement par le droit de l'Union européenne et la gouvernance européenne. Nous analyserons donc, dans une première partie, l'encadrement des risques dans leur dimension sanitaire, domaine prééminent du droit de l'Union européenne selon une approche basée sur le produit plus que sur le procédé (I). Mais nous nous intéresserons aussi à l'appréhension des risques sociétaux sur la base d'une gouvernance éthique des techniques de l'édition du génome humain (II).

I- L'encadrement des risques sanitaires : la prééminence du droit de l'Union européenne

Le droit de l'Union européenne prévoit un cadre strict pour la sécurité des cellules et tissus et des produits basés sur l'édition du génome humain en vue de favoriser leur libre circulation pour le bon fonctionnement du marché intérieur et de protéger les personnes pour garantir un haut niveau de protection de la santé publique. Mais les règles applicables dans le domaine de la recherche (A) diffèrent de celles applicables dans le domaine de la thérapie (B) dans la mesure où les objectifs sont distincts.

A) L'édition du génome humain à des fins de recherche

Comme toute nouvelle technique, les techniques d'édition du génome humain comme CRISPR-Cas9, se doivent d'être évaluées avant toute application chez l'homme. Que la

¹² Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004, JOUE L 324, 10.12.2007, p. 121-137.

¹³ Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, JO L 213, 30.7.1998, p. 13-21. Cet aspect de la législation européenne ne fera pas partie de notre étude.

¹⁴ Sarewitz D, CRISPR: Science can't solve it, *Nature* 2015, 522 (7557), pp. 413-414.

¹⁵ Cette définition reprend pour l'essentiel la définition de la gouvernance donnée par John Pitseys : « Le concept de gouvernance », *Revue interdisciplinaire d'études juridiques*, vol. 65 no. 2, 2010, pp. 207-228.

¹⁶ A ce sujet, voir notamment : Jacques Chevallier, *La gouvernance et le droit*, in *Mélanges Paul Amselek*, Bruylant, 2005, pp. 189-207.

recherche soit fondamentale ou clinique (pour valider les résultats en vue de la mise sur le marché d'un nouveau médicament), le respect d'une méthodologie précise visant d'une part à garantir les droits fondamentaux des individus mais également à s'assurer de la sécurité (des personnes et du matériel biologique) durant la conduite de la recherche est indispensable. De prime abord, le cadre juridique applicable à ces diverses opérations de recherche est complexe et les dispositions pertinentes se trouvent éparpillées dans des textes divers relevant tant du droit de l'Union que du droit national¹⁷. En effet, l'identification des dispositions pertinentes pour l'encadrement de la recherche utilisant les techniques d'édition du génome varie selon plusieurs critères : la catégorie de la recherche (fondamentale ou clinique), la finalité (production de connaissance ou mise sur le marché de médicament), le niveau d'encadrement (national ou extranational) ou encore l'objet de la recherche (recherche somatique ou germinale ou embryonnaire). Or, la détermination des risques sanitaires et de leurs procédures d'évaluation est totalement dépendante des qualifications initiales qui seront retenues. Dans ce contexte, nous démontrerons que la nature de la recherche envisagée conditionne l'ensemble des critères qui devront par la suite être évalués. En effet, la recherche fondamentale (1) relève d'un régime propre à l'usage des tissus et cellules et à l'évaluation de leurs risques sanitaires. Une fois ces données validées, il est nécessaire de poursuivre leur évaluation en recherche clinique chez l'homme (2). Ce cadre général de la recherche doit également être combiné avec les exigences sanitaires relevant de l'usage des organismes génétiquement modifiés, ci-après « OGM » (3).

1. Recherche fondamentale et évaluation du risque sanitaire

Les premières étapes de validation d'hypothèses de recherche sont réalisées, dans le cadre des techniques d'édition du génome humain, comme pour tous les protocoles, sur du matériel biologique *in vitro*. Le recueil des échantillons, leur stockage et leurs usages relèvent, d'une part, des principes régissant les éléments du corps humain utilisés en recherche et, d'autre part, de l'encadrement des biobanques ou collections d'échantillons biologiques. Le cadre juridique est ici fragmenté puisqu'empruntant de manière globale au droit national et de manière accessoire au droit de l'Union. Rappelons donc que les techniques d'édition du génome humain impliquent que soient utilisées des cellules à partir desquelles le ou les gènes, qui feront l'objet d'une intervention, seront isolés. L'usage des éléments du corps et les principes juridiques régissant les collections d'échantillons biologiques relèvent principalement du droit français établissant des procédures développées tant pour la recherche sur les échantillons humains¹⁸ (hors embryons) que pour les recherches sur l'embryon¹⁹. Le droit de l'Union ne fait que de brèves références à cet usage en recherche bien que les institutions reconnaissent cette question comme étant majeure²⁰. En effet, l'Union n'a pas adopté de règles spécifiques pour les échantillons biologiques en recherche en dehors de celles édictées pour la recherche clinique²¹, laissant cette compétence aux Etats membres. *A contrario*, les questions de sécurité des tissus et cellules sont bien intégrées dans le droit de l'Union par le biais notamment des

¹⁷ Rial-Sebbag E., Human Germ-Line Interventions: The French Legal Framework, in *Rechtliche Aspekte der Genom-Editierung an der menschlichen Keimbahn A Comparative Legal Study*, Eds: Taupitz, Jochen, Deuring, Silvia (Hrsg.), Springer 2019.

¹⁸ Rial-Sebbag E., Pigeon A., Regulation of Biobanks in France, *J Law Med Ethics* 2015, 43(4), pp. 754-65.

¹⁹ Xavier Bioy et Emmanuelle Rial-Sebbag, La gouvernance de la recherche sur l'embryon, in *Regards croisés sur l'embryon 40 ans après la Loi Veil*, *Journal International de Bioéthique et d'éthique des sciences* 2017, Vol. 28 (4), pp. 55-76.

²⁰ Herbert Gottweis, Jane Kaye, Fabrizia Bignami, Emmanuelle Rial-Sebbag, Roberto Lattanzi, Milan Macek Jr, *Biobanks for Europe: a challenge for Governance*, Report of the Expert Group on Dealing with Ethical and Regulatory Challenges of International Biobank Research, European Commission, 2012.

²¹ *Infra*.

Directives Tissus-cellules²² couvrant l'ensemble des activités destinées à des applications humaines, comme la greffe, ou plus largement la thérapie. Bien que ces directives n'aient pas vocation juridiquement à s'appliquer dans le champ de la recherche, elles permettent d'orienter globalement les attendus de sécurité et de gestion des risques sanitaires (sur l'accès aux échantillons, les règles à respecter pour assurer la sécurité des donneurs ou encore celle des personnels travaillant avec des échantillons humains, l'établissement des normes de sécurité des banques de tissus-cellules) des établissements utilisant des cellules humaines²³. Comme les biobanques ont le plus souvent une visée sanitaire combinée à une visée de recherche, ces structures ont également l'obligation de respecter les plus hauts standards de sécurité élaborés par les instances européennes dans le cadre des Directives Tissus-Cellules²⁴. De plus, cette approche globale de fait des activités de biobanques (application par les biobanques des mêmes règles pour les visées sanitaire et de recherche) est complétée par une approche globale de droit (développée par le droit de l'Union au sein de ces directives) concernant les matériaux utilisés puisque toutes les cellules sont couvertes par ces réglementations sans distinction²⁵ (cellules humaines, gamètes, cellules souches embryonnaires, IPS), exception faite des dispositions dérogatoires concernant la légalité d'usage des gamètes et des cellules souches embryonnaires²⁶. Ainsi, l'activité de banques de cellules se trouve soumise au même niveau d'exigences sanitaires quelle que soit la recherche conduite ; le niveau de sécurité attendu pour les individus et pour le matériel biologique restant donc le même. Toutefois, si les grandes lignes de cette évaluation du risque sanitaire relèvent de la compétence de l'Union, les règles opérationnelles devant être respectées sont également complétées par celles édictées par les Agences sanitaires nationales, comme par exemple l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)²⁷, l'Inca²⁸, l'Agence de la Biomédecine (ABM)²⁹

²² Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains, JO L 102 du 7.4.2004, p. 48-58 : dite directive mère complétée par plusieurs directives entre 2006 et 2015.

²³ Pour une description détaillée des mesures adoptées par les directives Tissus-Cellules voir : Rial-Sebbag E., Mahalatchimy A, Duguet AM, Cells' safety: toward an ethical safety, International Journal of Bioethics 2017, n°2, p. 109-129.

²⁴ Chabannon, Christian; Caunday-Rigot, Olivia; Faucher, Catherine; Slaper-Cortenbach, Ineke; Calmels, Boris; Lemarie, Claude; Mahalatchimy, Aurélie; McGrath, Eoin; Rial-Sebbag, Emmanuelle. Accreditation and regulations in cell therapy, ISBT Science Series 2016, Volume 11, Issue Supplement S1, p. 271-276.

²⁵ La définition de la cellule est donnée à l'article 3a) de la Directive 2004/23/CE : « cellules d'origine humaine isolées ou un ensemble de cellules d'origine humaine non reliées entre elles par un tissu conjonctif ».

²⁶ Directive 2004/23/CE, considérant (12) : « La présente directive ne devrait pas porter atteinte aux décisions prises par les États membres concernant l'utilisation ou la non-utilisation de tel ou tel type de cellules humaines, y compris les cellules germinatives et les cellules souches embryonnaires. Toutefois, si un usage particulier de telles cellules est autorisé dans un État membre, la présente directive imposera l'application de toutes les dispositions nécessaires à la protection de la santé publique, étant donné les risques spécifiques fondés sur la connaissance scientifique que comportent ces cellules et leur nature particulière ainsi que la garantie du respect des droits fondamentaux. En outre, la présente directive ne devrait pas affecter les dispositions des États membres concernant la définition juridique d'une "personne" ou d'un "individu" ».

²⁷ ANSM, Décision du 7 février 2020 définissant les règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement de tissus et de cellules du corps humain sur une personne vivante ou décédée, en vue d'une utilisation thérapeutique.

²⁸ Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie, actualisation 2011 des indications et recommandations aux tumorothèques (<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-translationnelle/Les-tumorothèques/Activites-des-tumorothèques>): remarquer que ce document s'applique explicitement aux activités sanitaires et de recherche.

²⁹ L'Agence de la Biomédecine édicte un référentiel pour l'ensembles des banques de tissus : Agence de la Biomédecine, Système de management de la qualité d'une banque de tissus formulaires, disponible au lien suivant : <https://www.agence-biomedecine.fr/Systeme-de-management-de-la,120>. Elle dispose également d'une compétence spécifique en matière d'autorisation de conservation à des fins scientifiques de cellules souches embryonnaires au titre de l'articles L 2151-7 du CSP.

ou encore l'HAS³⁰ en France. Ces normes de sécurité sont également appelées à être évaluées dans le cadre des procédures de qualité adoptées de manière spécifique pour la certification et l'accréditation des Centres de Ressources Biologiques³¹.

A ces règles de sécurité sanitaire visant l'activité des biobanques, viennent s'ajouter des exigences de droit national liées à l'origine des échantillons humains. Par exemple, le droit français distingue clairement les obligations juridiques de la recherche sur les échantillons d'origine humaine selon qu'ils sont issus d'une personne (au sens de personne humaine) ou d'un embryon ou encore d'une lignée embryonnaire. Le risque sanitaire évalué ici ne concerne pas l'activité de banque mais les risques inhérents à la réalisation du protocole de recherche qui sera conduit.

S'agissant de la recherche sur les cellules issues de personnes humaines, y inclus les gamètes et cellules IPS, les activités de recherche utilisant des techniques d'édition du génome seront développées dans le cadre classique des recherches menées sur la personne³². Les échantillons utilisés pourront être collectés de manière prospective (collection de nouveaux échantillons) ou de manière rétrospective (utilisation de collections déjà existantes). Si la collection est réalisée à l'occasion d'une nouvelle recherche cette dernière pourra être qualifiée de recherche interventionnelle, de recherche interventionnelle qui ne comporte que des risques et des contraintes minimales, ou encore de recherche non-interventionnelle au sens de l'article L1121-1 du Code de la santé publique. Cette distinction entre ces trois niveaux de recherche impacte le niveau de consentement requis pour les personnes participant à la recherche (consentement écrit et exprès dans les deux premiers cas, non-opposition dans le troisième cas) et sur les procédures réglementaires à respecter (avis d'un Comité de protection des personnes dans tous les cas, avis de l'ANSM *en sus* pour la catégorie 1, et information de l'ANSM pour les recherches relevant de la catégorie 2). En l'occurrence, la première catégorie de recherche relève des études cliniques (*infra*) alors que les deux autres relèvent, dans la majeure partie des cas, de la recherche fondamentale. En cas de recherche sur des échantillons précédemment collectés, leur usage dans l'objectif de mener des recherches sur l'utilisation des techniques d'édition du génome relèvera du régime d'autorisation des collections géré par le Ministère de la Recherche, mais aussi des procédures relatives à la protection des données lorsque cela est pertinent.

S'agissant de recherches menées sur l'embryon ou sur des lignées embryonnaires, les procédures sont distinctes, car n'étant pas entendues comme réalisées sur la personne humaine. C'est alors à l'ABM que reviendra l'évaluation du protocole de recherche, incluant une évaluation éthique mais également scientifique des risques³³. Depuis la Loi adoptée en 2013³⁴, la recherche sur l'embryon est autorisée sous réserve du respect d'un certain nombre de conditions évaluées par l'ABM³⁵. Le Code de la Santé Publique précise, dans le cadre de cette évaluation, que l'Agence « tient compte des locaux, des matériels, des équipements ainsi que

³⁰ Haute Autorité de santé, Cryopréservation de tissus, cellules et liquides biologiques issus du soin. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine : HAS, 2009 : https://www.has-sante.fr/jcms/c_923153/fr/cryopreservation-de-tissus-cellules-et-liquides-biologiques-issus-du-soin

³¹ Norme française NF S 96900/2011, Certification des Centres de Ressources Biologiques, norme internationale ISO 20387:2018(fr) Biotechnologie — «Biobanking» — Exigences générales relatives au «biobanking».

³² Code de la santé publique articles L 1212-1 et suivants.

³³ Article L 2151-5 du CSP.

³⁴ Loi n° 2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, JORF 7 août.

³⁵ Xavier Bioy et Emmanuelle Rial-Sebbag, *op. cit.*

des procédés et techniques mis en œuvre par le demandeur. Elle évalue les moyens et dispositifs garantissant la sécurité, la qualité et la traçabilité des embryons et des cellules souches embryonnaires »³⁶. Certaines interdictions restent cependant en vigueur comme l'interdiction de création d'embryons chimériques ou transgéniques³⁷ ou encore la réimplantation d'embryons à des fins de gestation après la recherche³⁸ limitant, dès lors, le champ des recherches possibles et notamment la validation clinique *in vivo*, de résultats obtenus *in vitro*.

2. Le cadre général de réalisation des essais cliniques

L'articulation du droit de l'Union et des droits nationaux se fait ici dans un équilibre inverse à celui rencontré pour la recherche fondamentale. En effet, le champ des essais cliniques est gouverné à titre principal par le droit de l'Union³⁹ (plusieurs règlements), laissant aux droits internes une marge de manœuvre se réduisant à celle autorisée par l'échelle européenne. De nombreux projets de recherche relatifs à l'édition du génome sur des cellules somatiques sont actuellement en cours au sein de l'Union⁴⁰.

Comprendre les exigences sanitaires telles que formulées par le droit de l'Union, pour les techniques d'édition du génome, implique que soient appliquées ensemble les prérequis du règlement relatif aux essais cliniques⁴¹ et du règlement relatif aux thérapies innovantes, et que soient distinguées la thérapie génique somatique et la thérapie génique sur la lignée germinale. La recherche clinique est une étape indispensable de la validation de résultats précliniques chez l'homme. Les exigences de sécurité sanitaire ont donc vocation à être harmonisées et reposent sur la méthodologie bien connue de la preuve scientifique. Cette dernière consiste à valider des résultats de sécurité et d'efficacité par paliers chez des volontaires sains (phase I), puis chez des malades en petit groupe (phase II), puis à plus large échelle (phase III) dans l'objectif, soit de valider un nouveau procédé, soit de conduire à la mise sur le marché d'un nouveau médicament. Le droit de l'Union⁴² ne couvre que les essais cliniques nécessitant une intervention, même à faibles risques, et ne couvre pas, à la différence du droit français, les études non-interventionnelles. Ainsi, ne sont concernées par ce règlement que les techniques d'édition du génome conduisant potentiellement à mise sur le marché d'un médicament fabriqué de manière industrielle⁴³. Le principe de qualification des techniques d'édition du génome parmi les catégories de Médicaments de thérapie innovante au sens du règlement (voir infra) n'emporte que peu de conséquences dans le contexte de la réalisation des essais cliniques (exceptions

³⁶ Article R 2151-2 du CSP.

³⁷ Article L 2151-2 du CSP.

³⁸ Article L 2151-5-IV du CSP.

³⁹ Article 4-3 TFUE, « Dans les domaines de la recherche, du développement technologique et de l'espace, l'Union dispose d'une compétence pour mener des actions, notamment pour définir et mettre en œuvre des programmes, sans que l'exercice de cette compétence ne puisse avoir pour effet d'empêcher les États membres d'exercer la leur ».

⁴⁰ Maria Schacker and Diane Seimetz, From fiction to science: clinical potentials and regulatory considerations of gene editing, *Clin Transl Med* 2019, 8, p. 27.

⁴¹ Bien que le Règlement ne soit pas totalement applicable à ce jour, plusieurs États membres, dont la France, ont anticipé sur son application future, voir la phase pilote débutée en 2015 par l'ANSM, <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-application-du-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-de-medicaments-bilan-a-18-mois-de-la-phase-pilote-Point-d-Information>, c'est donc le règlement qui sera analysé pour les besoins de cette étude.

⁴² Règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, *op. cit.*

⁴³ Pour une étude des liens entre essais cliniques et médicaments de thérapie innovante, voir Aurélie Mahalatchimy, Nathalie de Grove-Valdeyron, Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante : quel avenir pour la réglementation européenne?, *Journal International de Bioéthique* 2018, ESKA, Les médicaments innovants / Innovative drugs, 29 (2), pp.35-51.

faites des lignes directrices applicables). En effet, le règlement essais cliniques⁴⁴, qui vient remplacer la précédente directive relative aux essais cliniques, se contente de renvoyer « au médicament expérimental de thérapie innovante »⁴⁵ de manière globale, leur appliquant dès lors le même niveau d'exigences afin de « produire des données fiables et robustes »⁴⁶. Au sens dudit règlement, la sécurité qu'il convient d'évaluer concerne, d'une part, la sécurité du médicament expérimental, et d'autre part, la sécurité de l'intervention⁴⁷. Les données de sécurité devront alors être portées à la connaissance des instances d'évaluation (autorité nationale compétente et comité d'éthique, ANSM et Comité de Protection en France) avant que puisse être délivrée l'autorisation de débiter l'essai. Tout évènement lié à la sécurité de l'essai qui se produirait au cours de la réalisation de l'essai devra également faire l'objet de notifications à ces instances. Il convient toutefois de noter que la seule spécificité évoquée par le règlement à propos des essais cliniques de médicaments de thérapie innovante concerne les délais qui sont accordés pour cette évaluation et la possibilité pour l'Etat rapporteur⁴⁸ de prolonger les délais mentionnés dans le règlement aux fins de consultation d'experts⁴⁹.

Notons, que depuis l'adoption de ce règlement en 2014, de nouvelles procédures nationales se sont également intéressées à la question des délais d'évaluation, mais dans un sens inverse. En effet, l'ANSM⁵⁰, soutenue par la HAS⁵¹ propose une évaluation plus rapide des protocoles de thérapies innovantes, sous réserve d'un certain nombre de conditions notamment relatives à la sécurité des essais, à travers une procédure dite de '*Fast Track*'⁵². C'est au nom d'un meilleur accès des patients aux thérapies innovantes, que cette procédure réduisant le délai d'instruction des demandes d'essais cliniques, déployée initialement pour certains médicaments, a été étendue aux médicaments de thérapie innovante en 2019.

Cette approche globale de l'évaluation du risque sanitaire s'applique ainsi aux techniques d'édition du génome des cellules somatiques pouvant être qualifiées de médicaments de thérapie innovante (sur les enjeux de cette qualification voir infra). La position soutenue par l'Union sur les risques présumés plus élevés que peut faire encourir le développement de thérapies innovantes et donc d'édition du génome sur des cellules somatiques, tend aujourd'hui à s'infléchir au bénéfice d'un accès plus rapide du patient, laissant ouverte la question de savoir si ces procédures pourront être utilisées dans le cadre des études impliquant des techniques d'édition du génome. Ainsi, si l'on s'en tient à l'évaluation de la sécurité sanitaire, que cette dernière soit réalisée dans le cadre de la procédure classique ou

⁴⁴ Le règlement (UE) n°536/2014 n'est à ce jour pas totalement applicable, il entrera totalement en vigueur dès la mise en place du portail européen unique. Des enjeux techniques, la relocalisation de l'EMA à Amsterdam, et la pandémie liée à la COVID-19 ont entraîné des retards, mais l'EMA a récemment annoncé que le portail devrait être opérationnel en 2021.

⁴⁵ Par référence à l'article 2, paragraphe 1, point a), du règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil qui définit les médicaments de thérapie innovante comme incluant les médicaments de thérapie génique, médicaments de thérapie cellulaire et produits issus de l'ingénierie tissulaire.

⁴⁶ Règlement (UE) n°536/2014, article 3b).

⁴⁷ Règlement (UE) n°536/2014, Considérant (11).

⁴⁸ L'Etat désigné pour coordonner l'évaluation clinique.

⁴⁹ Règlement (UE) n°536/2014, articles 6-7.

⁵⁰ Document explicatif ANSM disponible à <https://www.ansm.sante.fr/content/download/157073/2059559/version/1/file/PI+Fast-Track-2019+-english.pdf>

⁵¹ HAS, Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants, janvier 2020 disponible à https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/plan_daction_pour_les_medicaments_innovants_27.01.2020.pdf

⁵² On notera cependant qu'il existe aussi des mécanismes d'évaluation accélérée des médicaments au niveau de l'Union, mais ceux-ci concernent l'autorisation de mise sur le marché. Cf. Aurélie Mahalatchimy, Nathalie de Grove-Valdeyron, Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante : quel avenir pour la réglementation européenne?, *op. cit.*

accélérée, elle ne pose pas de difficultés majeures, elle devra répondre aux exigences générales posées par le règlement essais cliniques. Cependant, on peut se demander si des lignes directrices spécifiques pour la soumission de ces protocoles, ne pourraient pas faciliter le travail de montage des dossiers d'essais cliniques par les promoteurs et investigateurs et ainsi clarifier les attendus des évaluateurs en matière d'édition du génome.

Mais, qu'en est-il concernant les essais cliniques utilisant des techniques d'édition du génome de la lignée germinale ? Le droit de l'Union fait référence à leur usage de manière prudente (voir *infra*) en renvoyant le plus souvent aux législations des Etats membres⁵³. Concernant plus précisément les utilisations en recherche, le règlement Essais cliniques, reprenant une disposition déjà adoptée au sein de la directive 2001/20/CE, réaffirme la position des institutions européennes en la matière dans son considérant (75) : « La directive 2001/20/CE dispose qu'aucun essai de thérapie génique aboutissant à des modifications de l'identité génétique du participant ne peut être conduit. Il convient de maintenir cette disposition »⁵⁴. Ce principe d'interdiction de recherche conduisant à une modification génétique transmissible est, de plus, parfaitement cohérent avec les principes adoptés dans le cadre de la compétence d'appui dont l'Union dispose en matière de recherche. En effet, tout projet de recherche « visant à modifier le patrimoine génétique d'êtres humains, qui pourrai(en)t rendre cette altération héréditaire »⁵⁵ est exclu du financement par les institutions européennes, exception faite des recherches en oncologie réalisées sur les gonades. Bien que cette position soit univoque, non seulement l'interdiction reste formulée de manière distincte selon les instruments juridiques laissant une marge d'appréciation quant à leur interprétation⁵⁶, mais elle se trouve également remise en question par les possibilités d'y déroger évoquées par certains Comités d'éthique⁵⁷. De plus, cette interdiction ferme, démontre que, si la recherche fondamentale sur du matériel *in vitro* sur des cellules germinales ou embryonnaires est admise, la validation *in vivo* chez l'homme reste à ce jour interdite. Cette dichotomie interroge alors sur la légitimité même de la réalisation des études *in vivo*, qui restent, bien évidemment, nécessaires pour permettre la production de connaissances fondamentales, légitimité dont on peut interroger le fondement s'il s'agit de modifier des caractéristiques génétiques transmissibles à la descendance. *In fine*, les arguments moraux et éthiques portent essentiellement sur les limites posées par le droit à la légalité de la pratique de la recherche sur les techniques d'édition du génome appliquées aux cellules germinales et embryonnaires, interdiction formulée de manière générale s'agissant de la recherche clinique, et ne reposant pas sur des exigences de sécurité (voir *infra* éthique). Ce principe est par ailleurs unanimement admis par les scientifiques qui ont bien rappelé cette position à l'occasion de la naissance des deux jumelles en Chine à l'automne 2018 (*supra*), mais qui pourrait évoluer dans les instruments à venir.

3. Les exigences sanitaires relevant du cadre des OGM

⁵³ Voir règlement (UE) n°536/2014 article 90.

⁵⁴ Cette interdiction est également affirmée à l'article 90, *Ibid.*

⁵⁵ Règlement (UE) n°1291/2013 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2013 portant établissement du programme-cadre pour la recherche et l'innovation "Horizon 2020" (2014-2020) et abrogeant la décision n°1982/2006/CE, JOUE L 347 du 20.12.2013, p. 104–173.

⁵⁶ Almqvist, J., & P.R. Romano, C., The Regulation of Human Germline Genome Modification in Europe. In A. Boggio, C. Romano, & J. Almqvist (Eds.), *Human Germline Genome Modification and the Right to Science: A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge: Cambridge University Press, 2020, pp. 155-216.

⁵⁷ Voir *infra* partie 2.

Les directives relatives aux Organismes Génétiquement Modifiés⁵⁸ viennent compléter les critères de sécurité qui sous-tendent l'évaluation de la sécurité sanitaire de produits contenant ou consistant en des OGM. L'évaluation des risques OGM appliquée au domaine de l'édition du génome humain se réalise en deux temps et vise à s'assurer de la sécurité pour l'environnement et la santé humaine de l'usage d'organismes génétiquement modifiés. En France, sont d'abord évalués les risques relatifs à l'usage en milieu confiné des OGM (donc ceux inhérents à la recherche conduite en laboratoire, directive 2009/41/CE), puis, si un risque de dissémination est identifié, une évaluation au titre de la directive 2001/18/CE est réalisée⁵⁹. Cette dernière directive, applicable en matière d'essais cliniques (nous excluons ici les essais cliniques qui incluent une modification de l'identité génétique transmissible à la descendance puisque ces derniers sont à ce jour interdits), propose une méthodologie d'évaluation des risques dans le temps, basée sur des principes visant à identifier les impacts négatifs que pourraient produire la dissémination d'OGM⁶⁰. Cette évaluation est réalisée à l'échelle nationale (en France par le Haut Conseil des Biotechnologies) et se combine avec celle des autres Agences de sécurité sanitaire impliquée en matière d'essais cliniques (en France, l'ANSM). L'évaluation OGM vise à déterminer le classement de l'OGM en fonction de son niveau de risques concernant la sécurisation des locaux. La directive 2001/18/CE s'applique aux cellules humaines éditées lorsque les manipulations génétiques réalisées sont celles décrites par la directive⁶¹. Mais l'étendue de l'application de ladite directive aux techniques d'édition du génome humain et les modalités de sa mise en œuvre restent floues⁶² et sont actuellement étudiées de manière commune au niveau de l'Union⁶³. Ainsi, la Cour de Justice de l'Union Européenne (ci-après « la Cour »)⁶⁴, saisie par le Conseil d'Etat d'une question préjudicielle sur la qualification de la mutagenèse au sens de la directive OGM, a apporté la clarification suivante : les techniques d'édition du génome sont couvertes par la directive de manière extensive puisque sont non seulement concernées les manipulations de transgénèse (insertion d'un gène) mais également de mutagenèse. En France, les modifications du code de l'environnement sont en cours⁶⁵ suite à une décision du Conseil d'Etat appliquant l'arrêt de la Cour rendu en la matière⁶⁶. Toutefois, ce dernier arrêt ne s'applique qu'au domaine des plantes et la question de savoir si cette interprétation couvre la technique de mutagenèse appliquée au matériel génétique humain reste ouverte. Une autre interrogation subsiste quant à l'interprétation de l'article 2-1 de la directive 2001/18/CE d'OGM dans son application à l'être

⁵⁸ Directive 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement, *op.cit.* et Directive 2009/41/CE relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés, *op.cit.*

⁵⁹ Haut Conseil des Biotechnologies, Rapport d'activités 2018, p.11.

⁶⁰ Directive 2001/18/CE, annexe II.

⁶¹ Directive 2001/18/CE, article 2-1 : « organisme génétiquement modifié (OGM) : un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle. »

⁶² Silja Vöneky, Legal Framework, in Discussion paper focusing on the scientific relevance of genome editing and on the ethical, legal and societal issues potentially involved issued by the Ethics Council of The Max Planck Society, 2019, disponible à <https://www.mpg.de/13811476/DP-Genome-Editing-EN-Web.pdf>

⁶³ Le HCB dans son rapport annuel de 2018 indique que sont actuellement en cours des discussions menées sous les auspices de la Commission européenne afin de clarifier les applications des directives OGM aux techniques d'édition du génome. HCB, Rapport d'activités 2018, p.15.

⁶⁴ CJUE, grande chambre, arrêt du 25 juillet 2018, Confédération paysanne e.a. contre Premier ministre et Ministre de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, aff. C-528/16, ECLI:EU:C:2018:583.

⁶⁵ Haut Conseil des biotechnologies (2020), Recommandation du Comité économique, éthique et social en réponse à la saisine du 2 juillet 2020 relative au projet de décret modifiant l'article D.531-2 du code de l'environnement (Réf. HCB-2020.07.07-2). (Paris, HCB), 32 p. Disponible sur <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr>.

⁶⁶ CE, Confédération paysanne et autres, 7 février 2020, arrêt n°388649, ECLI:FR:CECHR:2020:388649.20200207. Estelle Brosset et Christine Noiville, « Biotechnologies : OGM et mutagenèse. L'arrêt du Conseil d'État comme vrai-faux épilogue », Cahiers Droit, Sciences & Technologies, 10, 2020, pp. 195-201.

humain. La qualification « d'OGM humain » inconcevable au moment de l'adoption de la directive devra cependant être interrogée, si des enfants dont le génome a été édité venaient à être conçus sur le territoire de l'Union.

La directive 2009/41/CE, quant à elle, s'applique aux « micro-organismes génétiquement modifiés »⁶⁷ (MGM) utilisés en milieu confiné⁶⁸, donc en laboratoire. Les procédures impliquent les mêmes agences nationales ainsi que le ministère de la recherche lorsqu'il s'agit d'évaluer les risques pour des usages dans le domaine de la santé des MGM. Les procédures d'évaluation visent à classer les MGM dans une des 4 classes identifiées par la directive, selon leurs objectifs et leurs échelles, et dans l'objectif d'obtenir un agrément ou un récépissé délivré par le Ministère de la recherche⁶⁹. Si la directive s'applique aux techniques d'édition du génome humain au regard de ces critères, il semblerait que cette application soit limitée aux seuls usages des « micro-organismes » tels que définis à l'article 1 («micro-organisme»): toute entité microbiologique, cellulaire ou non, capable de se reproduire ou de transférer du matériel génétique, y compris les virus, les viroïdes et les cultures de cellules végétales et animales), c'est-à-dire les techniques utilisant des vecteurs. L'application de la directive à l'édition du génome humain utilisant d'autres techniques génomiques reste, là aussi soumise à interprétation.

Le Conseil de l'Union a enjoint la Commission⁷⁰ à réfléchir sur l'articulation entre les directives OGM et les usages de nouvelles techniques de séquençage à la suite de l'arrêt de la Cour⁷¹, laissant donc à penser que seules les techniques appliquées aux plantes pourraient être concernées par cette étude. Cependant, on peut espérer que l'avis devant être sollicité, et en cours, du Groupe européen d'éthique⁷² apportera des clarifications quant à leur usage chez l'homme, ce dernier n'étant pas formellement exclu de la décision de saisine du Conseil.

Nous avons donc montré que la nature de la recherche (catégorie de la recherche, finalité, niveau d'encadrement ou encore objet) influe fortement sur les cadres juridiques mobilisés pour appréhender la sécurité sanitaire des techniques d'édition du génome. Les chercheurs devront donc trouver le chemin réglementaire le plus approprié correspondant à leur protocole, aidés en cela, notamment pour la recherche clinique, par les agences que sont l'EMA ou l'ANSM en France. C'est par ailleurs ladite recherche clinique qui mobilise le plus les règles juridiques de l'Union, probablement en raison, d'une part, du fait que les études cliniques restent le préalable à la mise sur le marché des médicaments et d'autre part, que les Etats

⁶⁷ Directive 2009/41/CE, article 2-b « micro-organisme génétiquement modifié » (MGM) : un micro-organisme dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne se produit pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle ».

⁶⁸ Directive 2009/41/CE, article 2-c, « utilisation confinée » : toute opération dans laquelle des micro-organismes sont génétiquement modifiés ou dans laquelle des MGM sont cultivés, stockés, transportés, détruits, éliminés ou utilisés de toute autre manière et pour laquelle des mesures de confinement spécifiques sont prises pour limiter le contact de ces micro-organismes avec l'ensemble de la population et l'environnement ainsi que pour assurer à ces derniers un niveau élevé de sécurité ».

⁶⁹ Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, Guide OGM en milieu confiné, 2013, en cours de révision.

⁷⁰ Décision (UE) n°2019/1904 du Conseil du 8 novembre 2019 invitant la Commission à soumettre une étude à la lumière de l'arrêt de la Cour de justice dans l'affaire C-528/16 concernant le statut des nouvelles techniques génomiques dans le droit de l'Union, et une proposition, le cas échéant pour tenir compte des résultats de l'étude, JO L 293 du 14.11.2019, p. 103–104.

⁷¹ CJUE, grande chambre, arrêt du 25 juillet 2018, Confédération paysanne e.a. contre Premier ministre et Ministre de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, *op.cit.*

⁷² EC Study on New Genomic Techniques, https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern_biotech/new-genomic-techniques_en

disposent d'une compétence affirmée en matière de recherche fondamentale. Cette distinction se trouve de plus confirmée par l'articulation entre les deux directives OGM, l'une s'appliquant aux activités de recherche menées en laboratoire (directive 2009/41/CE) et l'autre aux études cliniques (directive 2001/18/CE). Cependant, il n'existe pas (encore ?) de spécificité pour l'encadrement des techniques d'édition du génome humain (exception faite de la possible application de l'interdiction d'essais de thérapie génique aboutissant à des modifications génétiques transmissibles). En effet, le droit de l'Union reste centré sur la protection des personnes et leur sécurité face à un « produit » (tissus, cellules, OGM, médicament expérimental de thérapie innovante) plus que sur celles relatives aux procédés. Une prochaine étape devrait donc être franchie par les autorités compétentes pour prendre en considération ces innovations techniques et leurs particularités en l'absence, à l'heure actuelle, de lignes directrices ou réglementations spécifiques. Cette lacune met les chercheurs en difficulté pour trouver les bons outils et les bonnes références juridiques leur permettant de développer leur recherche de manière sécuritaire vers l'édition du génome à des fins thérapeutiques.

B) L'édition du génome humain à des fins thérapeutiques

Le droit de l'Union applicable aux techniques d'édition du génome humain utilisées dans un contexte thérapeutique concerne les médicaments basés sur ces techniques. Il repose à la fois sur un cadre général unifié, celui des médicaments de thérapie innovante (1), et sur un cadre particulier fragmenté constitué d'incertitudes quant aux multiples lignes directrices applicables (2). De plus, l'encadrement de l'édition du génome de la lignée germinale met en exergue les hétérogénéités nationales et les incertitudes européennes (3).

1. Un cadre général unifié : l'application de la réglementation européenne concernant les médicaments de thérapie innovante

Le droit de l'Union européenne prévoit un encadrement strict des risques sanitaires pour les techniques d'édition du génome humain à des fins thérapeutiques sans les considérer de façon particulière. En effet, outre la réglementation européenne applicable aux organismes génétiquement modifiés susmentionnée, les thérapies utilisant les techniques d'édition du génome relèveront de la réglementation européenne applicable aux médicaments de thérapie innovante. Cette réglementation s'applique aux médicaments fabriqués à base de gènes, cellules ou tissus d'origine humaine ou animale, produits industriellement et destinés à être commercialisés dans les Etats membres⁷³. Or, les techniques d'édition du génome humain impliquent l'utilisation de cellules ou de tissus d'origine humaine au sein desquels les gènes ou les protéines de l'ADN seront modifiés. Principalement issue du règlement (CE) n°1394/2007⁷⁴, cette réglementation est plus stricte en termes d'évaluation des risques, que celle prévue pour les autres médicaments, en raison du caractère innovant et de la complexité des procédés de fabrication des médicaments de thérapie innovante. Il en résulte l'obligation du recours à la procédure européenne centralisée d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), impliquant l'avis du Comité des Thérapies Innovantes, en sus de celui du comité des médicaments à usage humain, au sein de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), et

⁷³ Article 2 de la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil, du 6 Novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JO L311, 28/11/2001, p.67. Nous n'évoquerons pas ici les produits fabriqués à l'échelle non industrielle, sur cette question voir notamment : A. MAHALATCHIMY, E. RIAL-SEBBAG, V. TOURNAY, A. FAULKNER, The legal landscape for Advanced Therapy Medicinal Products: material and institutional implementation of European Union rules, *Journal of Law and Society*, Volume 39, N°1, March 2012, pp.131-149.

⁷⁴ Règlement (CE) n°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante, *op.cit.*

avant la décision d'autorisation, ou non, octroyée par la Commission européenne. De plus, tant le risque intrinsèque lié à l'action du médicament (risques de toxicité, de mutations cancérigènes notamment), que le risque extrinsèque, lié à ses conditions d'utilisation (conservation, dosage, voie d'administration), sont juridiquement encadrés tout au long de la chaîne de développement de ces médicaments. Ainsi, les exigences pré-AMM, dans le contexte de l'AMM, et post-AMM sont renforcées et l'on peut souligner la spécificité des règles et des bonnes pratiques cliniques, de fabrication, et de pharmacovigilance⁷⁵.

Cela étant, la distinction entre les différents types de médicaments de thérapie innovante (principalement médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire ou produits issus de l'ingénierie tissulaire)⁷⁶ est particulièrement complexe dans le cas d'une thérapie basée sur l'édition du génome humain. Or, de cette distinction dépend l'application de nombreuses lignes directrices distinctes ; elle constitue donc un élément réglementaire fondamental de connaissance des normes de référence applicables.

2. Un cadre particulier fragmenté : les incertitudes liées à l'application des lignes directrices

Malgré l'absence de caractère juridiquement contraignant de lignes directrices applicables aux médicaments de thérapie innovante, leur connaissance est indispensable afin soit de les appliquer (cas le plus généralement suivi), soit de s'en écarter (pour certains points particuliers en raison de spécificités propres à chaque procédé thérapeutique) en développant une argumentation suffisamment convaincante pour l'obtention de l'AMM. L'objet de cet article n'est pas de lister et de décrire l'ensemble des nombreuses lignes directrices applicables aux médicaments de thérapie innovante, dont relèvent les techniques basées sur l'édition du génome⁷⁷. Il convient cependant d'évoquer celles qui mentionnent directement ces techniques, attestant ainsi de l'attention particulière qui est portée aux risques sanitaires qu'elles impliquent.

Parmi les médicaments de thérapie innovante, on pourrait penser que les thérapies basées sur l'édition du génome humain devraient principalement relever de la sous-catégorie des médicaments de thérapie génique, et dès lors toutes les lignes directrices concernant cette sous-catégorie de médicaments devraient aussi s'appliquer. La question de la distinction entre médicaments de thérapie génique et médicaments de thérapie cellulaire requiert le plus d'attention dans le cas de thérapies basées sur l'édition du génome humain. En effet, si les cellules génétiquement modifiées par les techniques d'édition du génome sont développées pour utiliser une séquence génétique ciblée à des fins thérapeutiques, alors il devrait s'agir d'un médicament de thérapie génique⁷⁸. En revanche, si ces cellules sont utilisées à des fins de

⁷⁵ A. Mahalatchimy, « Risques et médicaments de thérapie innovante : quelle réglementation en droit de l'Union européenne ? », in « La sécurité des produits de santé dans l'Union européenne », Etudes de l'Institut de Recherche en droit Européen International et Comparé, (Coord. N. De Grove-Valdeyron), Presses de l'Université des Sciences Sociales de Toulouse, 2014, pp. 73- 110.

⁷⁶ Il existe aussi la sous-catégorie des médicaments combinés de thérapie innovante associant ou intégrant un dispositif médical à l'un des trois autres types de médicaments de thérapie innovante précédemment mentionnés.

⁷⁷ Pour une démonstration de l'applicabilité scientifique des lignes directrices concernant les médicaments de thérapie innovante aux thérapies basées sur l'édition du génome, voir : Abou-El-Enein, M. et al. (2017) Human genome editing in the clinic: new challenges in regulatory benefit-risk assessment. *Cell Stem Cell* 21, 427–430.

⁷⁸ Il n'est pas certain que toutes les techniques d'édition du génome utilisent la technique de l'ADN recombinant, seule technique couverte par la définition juridique actuelle des médicaments de thérapie génique, bien que le Comité des Thérapies Innovantes ait déjà fait une application plus large de cette définition. Sur cet aspect, voir : M. Mourby, M. Morrison, Gene therapy regulation: could in-body editing fall through the net?, *European Journal of Human Genetics* 2020, published online on 25 March 2020.

fabrication dans le développement d'une thérapie cellulaire ou tissulaire, alors il devrait s'agir d'un médicament de thérapie cellulaire ou d'un produit issu de l'ingénierie tissulaire⁷⁹. Plus précisément, il existe, d'une part, des lignes directrices de l'EMA sur la qualité, les aspects non-cliniques et cliniques des médicaments de thérapie génique, dernièrement modifiées en 2018, qui s'appliquent aux médicaments de thérapie génique non basées sur des cellules⁸⁰. Ces derniers relèvent généralement de trois groupes : ceux basées sur des vecteurs viraux, des vecteurs ADN et des vecteurs bactériens. Ces lignes directrices peuvent donc s'appliquer aux techniques d'édition du génome humain si elles utilisent des éléments recombinants, tels les vecteurs ADN. D'autre part, des lignes directrices de 2012 de l'EMA concernant la qualité, les aspects non cliniques et cliniques des médicaments contenant des cellules génétiquement modifiées⁸¹ s'appliquent à tous médicaments contenant des cellules génétiquement modifiées, que la modification génétique ait pour objectif direct l'action thérapeutique (médicament de thérapie génique), ou le processus de fabrication (médicament de thérapie cellulaire ou produit issu de l'ingénierie tissulaire)⁸². Pour autant, il convient de s'intéresser au moment où les techniques d'édition du génome humain sont utilisées pour savoir quelle (s) ligne (s) directrice (s) s'applique (nt). En effet, si les cellules sont génétiquement modifiées *ex vivo* ou *in vitro* par un vecteur de thérapie génique avant administration au patient, les lignes directrices concernant les médicaments contenant des cellules génétiquement modifiées s'appliquent. Celles concernant les médicaments de thérapie génique s'appliquent uniquement aux vecteurs utilisés dans la modification de ces cellules⁸³. *A contrario*, dans le cas d'une modification génétique des cellules *in vivo* par un vecteur de thérapie génique, il n'est, pour l'instant, pas précisé que seules les lignes directrices concernant la qualité, les aspects non-cliniques et cliniques des médicaments de thérapie génique, devraient s'appliquer. Par conséquent, l'incertitude demeure quant à l'implication distincte ou cumulative de ces lignes directrices dont les aspects techniques et scientifiques sont majoritairement identiques, dans les cas de modification génétique des cellules *in vivo* par les techniques d'édition du génome basées sur l'utilisation d'un vecteur de thérapie génique.

Il convient également de préciser que les lignes directrices concernant la qualité, les aspects non-cliniques et cliniques des médicaments de thérapie génique ne mentionnent les techniques d'édition du génome que dans leur partie introductive et non dans le corps du texte, principalement pour préciser – à raison, au vu des développements précédents- que ces approches sont généralement en dehors de la définition des médicaments de thérapie génique, bien que les considérations relatives au design et à la sécurité puissent être pertinentes. A l'opposé, la découverte de nouvelles techniques de modification du génome humain, plus ciblées, moins complexes et moins onéreuses, en particulier de la technique CRISPR/Cas9, et par conséquent le recours accru à ces techniques a conduit à une révision, toujours en cours, des lignes directrices concernant les médicaments contenant des cellules génétiquement

⁷⁹ On notera que la distinction entre les médicaments de thérapie cellulaire et les produits issus de l'ingénierie tissulaire prévu par le règlement (CE) n°1394/2007 qui visait notamment à combler un vide juridique concernant les produits issus de l'ingénierie tissulaire, n'a que peu d'intérêt en pratique, puisque les lignes directrices spécifiques sont généralement communes pour les médicaments de thérapie cellulaire et les produits issus de l'ingénierie cellulaire.

⁸⁰ EMA, Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products, 22 March 2018, EMA/CAT/80183/2014.

⁸¹ Une consultation publique ouverte entre le 31 juillet 2018 et le 31 juillet 2019 a porté sur la révision des lignes directrices de 2012 concernant la qualité, les aspects non cliniques et cliniques des médicaments contenant des cellules génétiquement modifiées. Le texte final n'a pas encore été adopté.

⁸² Exception est cependant faite des cellules d'origine bactérienne génétiquement modifiées, hors du champ de cet article.

⁸³ EMA, Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products, *op.cit.*

modifiées. En effet, alors que les lignes directrices de 2012 étaient centrées sur l'utilisation de vecteurs pour la délivrance d'ADN recombinant, les nouvelles techniques d'édition du génome humain reposent sur des matériaux différents, permettent des modifications génétiques plus spécifiques que les vecteurs traditionnels, et soulèvent de nouveaux problèmes comme les modifications génétiques non ciblées (dites « hors-cibles »/ « off-target ») qui doivent être prises en compte⁸⁴. C'est d'ailleurs principalement sur les effets cibles et hors cibles des techniques d'édition du génome humain, en raison de leur présence, de leur persistance potentielle et/ou de celles de leurs effets, que ces lignes directrices apportent des précisions quant à la qualité (matériel de départ en particulier) et aux aspects non-cliniques concernant les cellules génétiquement modifiées. Il est cependant souligné qu'il s'agit plus de considérations à prendre en compte que de conduites prescriptives, compte tenu de l'expérience clinique limitée et des évolutions rapides de la science dans le domaine. S'agissant plus particulièrement des aspects cliniques, aucune information ne concerne spécifiquement les techniques d'édition du génome puisque qu'il est précisé que les preuves cliniques sont encore insuffisantes pour appuyer des lignes directrices spécifiques. On notera que le même constat est fait dans un rapport de l'EMA synthétisant une réunion d'experts concernant l'utilisation des technologies d'édition du génome dans le développement de médicaments⁸⁵. Dès lors, s'appliquent les bonnes pratiques habituelles concernant l'évaluation du bénéfice/risque basée sur la qualité du produit et les aspects non cliniques, la tumorigénécité, les indications et la population ciblées, et le besoin médical non satisfait. Les spécificités des techniques d'édition du génome humain, bien qu'évoquées au sein de ces lignes directrices, ne sont donc pas particulièrement détaillées s'agissant des aspects cliniques, et les incertitudes demeurent.

Dans ce contexte incertain dû au caractère innovant des nouvelles techniques d'édition du génome et au manque de données scientifiques, en particulier sur les effets hors-cibles, il y a fort à penser que les contacts précoces avec les agences, l'EMA et les agences nationales compétentes comme l'ANSM en France, seront d'autant plus privilégiés, au même titre qu'une approche basée sur les risques⁸⁶, déjà fortement recommandés dans le domaine des médicaments de thérapie innovante⁸⁷.

3. L'édition du génome humain appliquée aux cellules non somatiques : hétérogénéités nationales et incertitudes européennes

Il convient de s'intéresser à la question de l'utilisation des techniques d'édition du génome humain appliquées aux cellules germinales ou aux cellules souches embryonnaires à des fins thérapeutiques. Le Considérant (7) du règlement (CE) n°1394/2007 prévoit que cette réglementation « ne porte pas atteinte aux décisions prises par les Etats membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines, par exemple les cellules souches embryonnaires, ou de cellules animales. Il convient qu'elle n'influence pas non plus l'application des législations nationales interdisant ou limitant la vente, la distribution ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci »⁸⁸. Si les cellules germinales ne sont pas expressément mentionnées, elles

⁸⁴ EMA, Draft guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells, 31/07/2018, EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1.

⁸⁵ EMA, Report of the EMA expert meeting on genome editing technologies used in medicinal product development, 12 September 2018, EMA/47066/2018.

⁸⁶ EMA, Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products, 11 February 2013, EMA/CAT/CPWP/686637/2011.

⁸⁷ A. Mahalatchimy, N. De Grove-Valdeyron, Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante: quel avenir pour la réglementation européenne? *op.cit.*

⁸⁸ Considérant (7) du règlement (CE) n°1394/2007, *op. cit.*

relèvent à l'évidence de ce Considérant. Dès lors, si certains Etats membres décident d'autoriser l'utilisation des techniques d'édition du génome humain sur des cellules germinales ou embryonnaires à des fins thérapeutiques, ils devront, le cas échéant, respecter la réglementation européenne applicable concernant les médicaments de thérapie innovante. Cependant, les Etats n'autorisant pas de telles utilisations ne pourront pas être contraints à commercialiser ces médicaments sur leur territoire.

De plus, l'utilisation des techniques d'édition du génome humain au sein de cellules pluripotentes induites (IPS), c'est-à-dire des cellules souches pluripotentes obtenues par reprogrammation de cellules humaines matures, ne fait l'objet d'aucune disposition spécifique en droit de l'Union européenne. Il faut dire que les IPS sont à l'origine des cellules somatiques adultes ; leurs utilisations relèvent donc, par principe, des mêmes règles. Pourtant, les questions de sécurité sont plus nombreuses en raison du procédé de reprogrammation lui-même. La situation est encore plus complexe si les IPS sont des cellules adultes reprogrammées en cellules germinales ou en cellules embryonnaires. Deux ensembles de règles seront alors applicables, celui des cellules souches adultes et celui des cellules germinales ou embryonnaires. Le manque de lignes directrices au niveau européen (et souvent même aux niveaux nationaux) concernant les IPS en tant que telles, et *a fortiori* les IPS associées aux techniques d'édition du génome humain atteste de l'incertitude réglementaire qui caractérise ce domaine.

S'agissant plus précisément de la transmission de modifications génétiques, ici via les techniques d'édition du génome humain, à la descendance, cette pratique n'est pas explicitement exclue dans le domaine thérapeutique dans le texte du règlement (CE) n°1394/2007, alors qu'elle l'est dans le domaine de la recherche à la fois concernant les financements européens de la recherche et les essais cliniques⁸⁹. Cependant, il n'est pas possible d'obtenir l'AMM pour un médicament de thérapie innovante sans fournir les résultats d'essais cliniques, parmi lesquels les essais « de thérapie génique aboutissant à des modifications de l'identité génétique du participant ne peu(ven)t être conduit(s) » en application du règlement essais cliniques⁹⁰, auquel renvoie l'article 4 du règlement (CE) n°1394/2007⁹¹. Dès lors, l'interdiction en recherche clinique entraîne l'interdiction en thérapie. Une interprétation textuelle peut amener à limiter une telle interdiction dans la mesure où, d'une part, seuls les essais de thérapie génique sont visés et, comme nous l'avons vu ci-dessus, la qualification de médicament de thérapie génique n'est pas automatique. D'autre part, l'interdiction concerne les « modifications de l'identité génétique du participant », et donc quid des modifications génomiques ou des modifications génétiques de la descendance ? Toutefois, le règlement (CE) n°1394/2007 renvoie expressément au respect de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne (Ci-après « la Charte ») et de la Convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (ci-après « la Convention d'Oviedo »)⁹² qui prévoient deux limites dans ce domaine. D'une part, le règlement (CE) n°1394/2007 doit être interprété conformément à la Charte qui inclut des dispositions sur la dignité humaine et sur le droit à l'intégrité de la personne, incluant notamment l'interdiction des pratiques eugéniques, en particulier celles visant la sélection des personnes⁹³. D'autre part, la Convention d'Oviedo exclut les interventions sur le génome susceptibles d'introduire une modification dans le génome de la descendance⁹⁴. Si la Charte a

⁸⁹ Cf. *Supra*.

⁹⁰ Considérant (75) et article 90 du règlement (UE) n°536/2014, cf. *Supra*.

⁹¹ Cet article renvoie à l'article 9(6) de la directive 2001/20/CE, que l'on retrouve à l'article 90 du règlement essais cliniques.

⁹² Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, 4 avril 1997, Oviedo.

⁹³ Article 2 de la Charte.

⁹⁴ Article 13 de la Convention d'Oviedo, voir *infra*.

été intégrée au Traité de Lisbonne⁹⁵, tous les Etats membres de l'Union européenne n'ont pas signé et ratifié la Convention d'Oviedo. Il en résulte donc une certaine hétérogénéité dans les législations nationales relatives à l'autorisation des modifications génétiques transmissibles à la descendance à des fins thérapeutiques, y compris lorsque ces modifications reposent sur l'utilisation des techniques d'édition du génome humain.

En droit de l'Union, la lecture combinée des textes juridiques applicables susmentionnés interdit l'édition génomique germinale à des fins thérapeutiques, quand bien même l'étendue d'une telle interdiction pourrait être discutée et constituer une question préjudicielle pertinente pour la Cour.

Le droit de l'Union européenne encadre les risques sanitaires liés à l'édition du génome humain dans le domaine thérapeutique grâce au cadre général unifié prévu par la réglementation applicable aux médicaments de thérapie innovante. Mais les risques particuliers soulevés par les techniques d'édition du génome humain (par exemple, les modifications génétiques hors cibles) ne sont pas détaillés au sein de cette réglementation. Les règles applicables aux médicaments de thérapie innovante s'appliquent donc sans particularité pour les techniques d'édition du génome humain. Pourtant, certaines lignes directrices, par nature plus détaillées que le règlement (CE) n°1394/2007, mentionnent explicitement les techniques d'édition du génome humain, notamment celles en cours de révision afin de tenir compte des dernières évolutions de la science. Mais, les incertitudes demeurent quant à l'application de ces lignes directrices spécifiques, en particulier concernant les médicaments de thérapie génique ou les cellules génétiquement modifiées. De même, l'interdiction concernant l'édition génomique de la lignée germinale à des fins thérapeutiques ne peut être comprise que par une lecture combinée des règlements essais cliniques et médicaments de thérapie innovante. L'étendue d'une telle interdiction interroge à la lecture de ces textes de droit dérivé, et doit être considérée dans l'ensemble plus globale du droit de l'Union européenne, en particulier dans le contexte de la Charte, mais aussi de la Convention d'Oviedo.

Si les risques sanitaires sont d'ores et déjà encadrés par le droit de l'Union, et quand bien même des évolutions semblent nécessaires dans ce domaine comme nous l'avons montré précédemment, il apparaît indispensable de prendre également en compte les risques sociétaux liés à l'édition du génome humain.

II- L'appréhension des risques sociétaux : vers une gouvernance éthique des techniques d'édition du génome

L'appréhension des risques sociétaux implique de promouvoir de nouveaux outils pour encadrer l'édition du génome humain et répondre ainsi aux enjeux spécifiques qu'elle suscite. A ce titre, la gouvernance européenne peut constituer une solution mais elle peut aussi induire de nouveaux risques en raison de la variété des principes éthiques mobilisés et des recommandations proposées. Bien que de nombreux acteurs de la gouvernance européenne aient identifié à la fois les risques pour la société mais aussi les principes éthiques sous-jacents comme guides des conduites à tenir dans le cadre de l'édition du génome humain (A), on ne peut faire l'économie d'une discussion critique sur les enjeux de la gouvernance éthique des techniques d'édition du génome humain (B).

⁹⁵ Voir notamment : FAVREAU B. (dir.), *La Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne après le Traité de Lisbonne* : [actes du colloque organisé à Luxembourg le 16 mai 2008], Bruylant, Bruxelles, 2010 ; ZILLER J., « La constitutionnalisation de la Charte des droits fondamentaux et les traditions constitutionnelles communes aux États », in *Liber amicorum*, Mélanges en l'honneur du professeur Joël Molinier, LGDJ, Paris, 2012, pp. 665- 688.

A) Une mosaïque d'acteurs de la gouvernance européenne de l'édition du génome humain

Au niveau européen, de nombreux acteurs de la gouvernance participent à la mise en exergue des risques sociétaux liés à l'édition du génome humain. On distinguera ici les institutions européennes, qui se sont, à ce jour, focalisées sur l'affirmation des enjeux sociétaux impliqués et des principes éthiques associés (1), des autres organisations européennes, qui n'ont pas hésité à s'appuyer sur ces principes pour faire des recommandations pratiques face à ces enjeux (2).

1/ Les institutions européennes : l'affirmation des enjeux sociétaux

Nous examinerons ici les travaux des organisations européennes régionales que sont l'Union européenne, le Conseil de l'Europe et l'OCDE afin de mettre en lumière les enjeux de société et les principes éthiques associés qu'elles ont identifiés.

S'agissant des institutions de l'Union européenne, au-delà des activités de l'EMA sur le plan technique⁹⁶, tant la Commission européenne⁹⁷ que le Parlement⁹⁸ ont connaissance des enjeux liés à l'édition du génome humain, mais, loin de faire de réelles recommandations, elles se sont pour l'instant limitées à en faire un court état des lieux. Le Conseil n'a, de son côté, abordé la question de l'édition du génome que sous l'angle des OGM et des plantes, en demandant à la Commission européenne d'étudier le statut des nouvelles techniques génomiques dans le droit de l'Union à la lumière de l'arrêt de la Cour dans l'affaire C-528/16⁹⁹ Confédération paysanne¹⁰⁰ appliquée au domaine végétal¹⁰¹. Le Groupe européen d'éthique (ci-après « GEE ») est, quant à lui, plus explicite dans une courte déclaration de 2016¹⁰², bien qu'un avis plus complet sur le sujet soit attendu courant 2020. Sur le fond, cette prise de position ancre son analyse sur les principes éthiques bien connus du domaine de l'innovation en santé que sont la dignité humaine, le principe de justice, l'équité, la proportionnalité et l'autonomie, sans toutefois en développer les conditions d'application. Cependant, il doit être noté que le GEE prend soin de lever l'ambiguïté qui consisterait à circonscrire les problématiques sociétales de l'usage des technologies d'édition du génome aux seules questions de sécurité. Ainsi, s'il est bien entendu nécessaire que les risques liés à la technique soient clairement identifiés et pris en charge, le débat ne doit pas être limité à cette dimension technique mais doit intégrer une analyse éthique de la balance bénéfice-risque. Sur la forme, si ce groupe appelle à un moratoire sur l'édition des gènes d'embryons humains ou de gamètes qui résulterait en une modification du génome humain, les points de vue divergent parmi les membres du groupe s'agissant de ce sur quoi le moratoire doit porter. En effet, le GEE alerte sur le fait que la distinction entre recherche fondamentale (qui pourrait être autorisée) et recherche translationnelle avec

⁹⁶ Cf. *Supra* Partie I.

⁹⁷ European Commission and European Group on Ethics, Open Round table on the ethics of gene editing, 16 October 2019: https://ec.europa.eu/info/events/round-table-ethics-gene-editing-2019-oct-16_en

⁹⁸ European Parliament, What if gene editing became routine practice? 16 October 2018 [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2018/624260/EPRS_ATA\(2018\)624260_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2018/624260/EPRS_ATA(2018)624260_EN.pdf)

⁹⁹ CJEU, 25 juillet 2018, Confédération paysanne et autres v Premier ministre et Ministre de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, *op. cit.*

¹⁰⁰ Décision (UE) 2019/1904 du Conseil du 8 novembre 2019 invitant la Commission à soumettre une étude à la lumière de l'arrêt de la Cour de justice dans l'affaire C-528/16 concernant le statut des nouvelles techniques génomiques dans le droit de l'Union, et une proposition, le cas échéant pour tenir compte des résultats de l'étude, OJ L 293, 14.11.2019, p. 103–104.

¹⁰¹ Il conviendra d'évaluer la possibilité de transposer les critères dégagés par la Cour au domaine de l'humain le jour où la question sera posée.

¹⁰² European Group on Ethics in Science and New Technologies, Statement on gene editing, 2016.

application clinique (qui serait soumise à moratoire) est loin d'être évidente, tout comme l'application clinique à des fins thérapeutiques ou à des fins d'augmentations des performances, ces questions devant probablement être tranchées dans son futur avis.

S'agissant du Conseil de l'Europe, le Comité de bioéthique a rappelé, dans une déclaration de 2015¹⁰³, que la Convention d'Oviedo¹⁰⁴, en particulier dans son article 13¹⁰⁵, prend en compte les problèmes liés à l'augmentation génétique ou aux modifications génétiques germinales en limitant les objectifs des interventions sur le génome humain, y compris dans les domaines de la recherche, de la prévention, du diagnostic et de la thérapie, et en interdisant toute intervention ayant pour but de modifier le génome de la descendance. Cette Convention a pour objectif principal la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, incluant par extension les techniques d'édition du génome y compris des gamètes¹⁰⁶. Ses dispositions visent ainsi à promouvoir « le respect nécessaire de l'homme comme individu et comme membre d'une espèce »¹⁰⁷ face au développement des connaissances scientifiques et dans le respect d'un certain équilibre entre risques et bénéfices. L'article 13 de la Convention est explicite sur ce qu'il convient d'autoriser ou d'interdire au nom de la dignité humaine¹⁰⁸, puisqu'il rappelle clairement que toute intervention sur le génome doit avoir une finalité médicale (étant entendue au sens large mais concernant principalement les cellules somatiques), et que seules sont autorisées les recherches *in vitro* (sans possibilité de procréation) sur les cellules germinales¹⁰⁹. Toutefois, cette posture bien que réaffirmée en 2015, pourrait évoluer ou du moins être clarifiée dans les années à venir notamment concernant le périmètre de l'application, en recherche, de l'article 13¹¹⁰. De plus, en 2017, l'Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe a notamment recommandé au Conseil des Ministres d'inciter les États membres à ratifier la Convention d'Oviedo ou, au minimum, d'adopter une interdiction nationale concernant la procréation basée sur l'utilisation de cellules germinales ou d'embryons humains soumis à une édition intentionnelle du génome¹¹¹. Elle a également appelé le Conseil à développer un cadre juridique commun établissant un équilibre entre les potentiels bénéfiques et les risques de ces technologies destinées à traiter des maladies graves tout en évitant les abus ou les effets indésirables de l'utilisation des technologies génétiques sur les êtres humains¹¹². Enfin, l'Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe a également souligné sa conviction selon laquelle les principes prévus par

¹⁰³ Conseil de l'Europe, Comité de Bioéthique (DH-BIO), Déclaration sur les technologies de modification du génome, adoptée par le DH-BIO (2015) 13 FINAL, Strasbourg, 2 Décembre 2015.

¹⁰⁴ *Op. cit.*

¹⁰⁵ Article 13 Intervention sur le génome humain : « Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance ».

¹⁰⁶ Au moment de l'adoption de la Convention d'Oviedo, la modification génétique des embryons n'était pas envisagée à la différence de celle pouvant être réalisée sur des gamètes.

¹⁰⁷ Conseil de l'Europe, Rapport explicatif de la Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, 4 avril 1997.

¹⁰⁸ Il ne relève pas de cet article de discuter le concept de dignité humaine dans le détail, pour une étude poussée voir Patrick FRAISSEIX, La protection de la dignité de la personne et de l'espèce humaines dans le domaine de la biomédecine : l'exemple de la Convention d'Oviedo, *Revue Internationale de droit comparé*, Vol. 52 N°2, avril-juin 2000, pp. 371-413.

¹⁰⁹ Conseil de l'Europe, Rapport explicatif, *op. cit.*

¹¹⁰ Le plan d'action stratégique sur les droits de l'homme et les technologies en biomédecine (2020-2025) récemment adopté par le Comité de Bioéthique (DH-BIO, novembre 2019) fait expressément référence aux techniques d'édition du génome et à la nécessité de rediscuter les contours de l'article 13, <https://rm.coe.int/plan-d-action-strategique-final-f/16809c3af0>

¹¹¹ Conseil de l'Europe, Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe, Recommandation 2115 (2017), Le recours aux nouvelles technologies génétiques chez les êtres humains, Adoptée le 12 Octobre 2017.

¹¹² *Ibid.*

cette Convention peuvent être utilisés comme référence dans un débat nécessaire à l'échelle internationale sur les enjeux éthiques et juridiques des technologies émergentes d'édition du génome.

S'agissant de l'OCDE, un document de travail, publié en 2018, sur « l'édition des gènes dans un contexte international : enjeux scientifiques, économiques et sociaux à travers différents secteurs »¹¹³, a fait suite à un workshop de deux jours, organisé à Ottawa en 2016. Ce document assez complet souligne notamment la nécessité de gagner et de promouvoir la confiance du public dans les institutions réglementaires, de prendre en compte la grande incertitude réglementaire et d'établir des mesures réglementaires raisonnables dans le domaine. Il recommande également aux gouvernements et aux décideurs politiques de considérer les applications de l'édition génétique et leurs conséquences au cas par cas, si besoin en vue de faciliter une prise de décision dans les meilleurs délais. Les principes éthiques, bien que peu convoqués à l'appui de ce rapport, n'en sont pas totalement absents. En effet, l'OCDE insiste sur le fait que les risques et bénéfices du développement des techniques d'édition du génome en médecine (chez l'humain) doivent incorporer les risques éthiques, juridiques et sociétaux et ne pas se limiter aux seuls risques sanitaires. Le document de travail propose alors de réfléchir aux modalités d'évaluation de la balance bénéfice-risque au-delà des seules règles fixées nationalement par les Etats, dont il souligne qu'elles sont, le plus souvent, le fruit d'un positionnement historique et culturel. Ainsi, si les techniques d'harmonisation ne semblent pas pouvoir être couronnées de succès dans un domaine marqué par l'hétérogénéité des règles nationales, la gouvernance et l'implication des publics devraient permettre de pouvoir atteindre un consensus basé sur la transparence et la confiance.

Parallèlement aux travaux et rares recommandations de ces organisations régionales, d'autres organisations représentant des communautés particulières sont allées plus loin en prenant des positions plus claires sur les questions liées à l'édition du génome et en produisant de réelles recommandations.

2/ Les autres organisations européennes : des recommandations pratiques sur les enjeux sociétaux

Les autres organisations européennes qui ont pris position sur les enjeux de société liés à l'édition du génome humain représentent des communautés variées puisque l'on retrouve ici des regroupements d'académies nationales, des sociétés savantes, une association de patients et des comités nationaux d'éthique.

En premier lieu, la Fédération des Académies de Médecine européennes (FEAM) a organisé, en 2016, un atelier sur le sujet qui a notamment mis en exergue l'optimisme des participants pour le développement d'un consensus large au niveau de l'Union concernant l'utilisation clinique de l'édition du génome dans les cellules somatiques, tout en soulignant la nécessité d'une adaptation constante des lignes directrices réglementaires dans le domaine¹¹⁴. A l'opposé, les points de vue sont beaucoup plus divergents au niveau des différents participants concernant l'édition génomique appliquée aux cellules germinales ou aux embryons. Des positions différentes se sont révélées notamment quant à l'usage de la technique du moratoire qui, pour certains, ne se révélerait pas adéquat dans un domaine où les preuves de sécurité n'ont pas été suffisamment éprouvées. Sur cette base, la FEAM a publié un document de prise de

¹¹³ OECD Science, Technology and Industry Working Papers 2018/04, Anu Shukla-Jonesi, Steffi Friedrichsi and David E. Winickoff, Gene editing in an international context: Scientific, economic and social issues across sectors, 23 mars 2018.

¹¹⁴ Federation of European Academies of Medicine (FEAM), Human genome editing in EU, Report of a workshop held on 28th April 2016 at the French Academy of Medicine, 2016.

position en Octobre 2017 dont les principaux points sont les suivants : importance des financements de l'Union pour la recherche dans le domaine mais nécessité pour la Commission européenne d'envisager d'assouplir les restrictions relatives au financement des recherches impliquant les cellules germinales et les embryons à un stade précoce de leur développement ; reconnaissance de la diversité des réglementations et des positions au niveau national dans l'Union concernant l'acceptabilité de certains domaines de recherche (en particulier l'édition génomique de la lignée germinale) mais nécessité d'une révision de ces cadres et d'une supervision réglementaire européenne ; nécessité d'une évaluation rigoureuse dans un cadre réglementaire approprié établi par l'EMA et les agences nationales concernant la modification génomique des cellules somatiques à des fins médicales ; nécessité de mieux connaître les risques potentiels pour les individus et les générations futures, identification des avantages et des approches alternatives par rapport aux traitements disponibles avant d'initier des applications cliniques d'édition du génome potentiellement transmissible à la descendance ; nécessité d'accroître l'engagement du public dans le domaine¹¹⁵.

En deuxième lieu, le Conseil scientifique des Académies des Sciences européennes (EASAC), qui regroupe les Académies des Sciences des États membres de l'Union européenne, de la Norvège, de la Suisse et du Royaume-Uni afin de fournir des conseils scientifiques indépendants pour répondre aux enjeux importants en Europe, a publié un rapport intitulé « Genome editing: scientific opportunities, public interests and policy options in the European Union » en 2017¹¹⁶. L'EASAC considère notamment que les cellules embryonnaires et les gamètes humaines modifiées par édition génomique ne devraient pas être utilisées à des fins de procréation que ce soit dans le domaine de la recherche fondamentale ou clinique. De même dans le domaine clinique, l'édition génétique somatique devrait être rigoureusement évaluée par l'EMA et les agences nationales par rapport aux cadres réglementaires existants et évolutifs. En revanche, il serait irresponsable de procéder à des interventions sur la lignée germinale sans, et tant que, les problèmes éthiques, de sécurité et d'efficacité n'ont pas été résolus, et sans un large consensus sociétal. Dans ce contexte, l'engagement du public ainsi que la justice globale, entendue comme la réduction des risques d'inégalités et de tensions entre ceux ayant accès aux bénéfices des applications de l'édition génomique et ceux n'y ayant pas accès, à la fois à l'intérieur et à l'extérieur de l'Union européenne, devraient être renforcés.

En troisième lieu, la Société européenne de génétique humaine (ESHG) et la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) ont publié des recommandations sur ce sujet¹¹⁷. Elles considèrent que la recherche fondamentale et pré-clinique concernant l'édition des gènes de la lignée germinale humaine peut être justifiée sous certaines conditions. Les arguments éthiques invoqués à l'appui de cette position ont été discutés au sein d'une étude préalable à l'adoption de ces recommandations¹¹⁸. Les auteurs ont ainsi rappelé les vives et anciennes controverses autour de la possible « instrumentalisation » de l'embryon s'il était utilisé en recherche. Bien que l'embryon soit moralement considéré, et donc protégé de manière particulière, il n'a jamais été reconnu comme ayant les mêmes prérogatives qu'un être humain vivant ou même qu'un fœtus. C'est la raison pour laquelle, au fil des avancées scientifiques, l'embryon et les cellules embryonnaires ont pu faire l'objet de recherche dans de nombreux pays sans que cela porte atteinte aux droits fondamentaux. Cependant, quelques impératifs moraux subsistent, quoique diversement intégrés dans les droits

¹¹⁵ Federation of European Academies of Medicine (FEAM), The application of Genome Editing in humans. A position paper of FEAM – the Federation of European Academies of Medicine, 2017.

¹¹⁶ European Academies Science Advisory Council (EASAC), Genome editing: scientific opportunities, public interests and policy options in the European Union. EASAC policy report 31, 2017.

¹¹⁷ De Wert, G., Pennings, G., Clarke, A. et al. Human germline gene editing: Recommendations of ESHG and ESHRE, *Eur J Hum Genet* 2018, 26, pp. 445–449.

¹¹⁸ De Wert G, Heindryckx B, Pennings G, et al. Responsible innovation in human germline gene editing: Background document to the recommendations of ESHG and ESHRE, *Eur J Hum Genet* 2018, 26(4):450-470.

nationaux, ce qui est notamment le cas pour la création d'embryons directement pour la recherche. Dès lors, le pas supplémentaire nécessaire pour l'usage des embryons et gamètes en recherche fondamentale et pré-clinique ne poserait pas de difficulté particulière car reposant sur des arguments déjà largement débattus et pour la plupart résolus, sauf à considérer la « pente glissante »¹¹⁹ qui conduirait naturellement les scientifiques à tester leurs résultats en clinique. Or, les auteurs considèrent que l'utilisation en clinique de la technique de l'édition des gènes de la lignée germinale humaine est encore prématurée. Si elle devait être autorisée dans le futur, cela ne devrait se faire qu'après des recherches pré-cliniques adaptées, en prenant en compte le problème de la sécurité des enfants et des générations futures. De plus, des débats, impliquant notamment le public et les législateurs, sont nécessaires sur les priorités à donner entre les approches impactant ou non la reproduction, et sur l'interdiction des modifications de la lignée germinale humaine.

En quatrième lieu, le réseau des patients pour la recherche médicale et la santé (EGAN) a publié, en 2017, une courte note soulignant l'importance de la distinction entre thérapie génique somatique, modification de la lignée germinale des embryons, et augmentation des performances humaines¹²⁰. Sans prendre position sur les enjeux suscités par ces techniques, EGAN insiste sur le rôle des patients, des citoyens, des médecins et même des compagnies d'assurance dans la gouvernance de l'édition des gènes, au-delà du rôle des chercheurs.

Enfin, les comités d'éthique nationaux en Europe se sont, pour la plupart, prononcés sur les enjeux soulevés par l'édition du génome. Au-delà de ce positionnement « interne », 3 comités nationaux d'éthique¹²¹ se sont entendus sur une déclaration commune au regard, plus précisément, des enjeux éthiques de la modification ciblée du génome humain transmissible à la descendance¹²². Marquant ainsi la volonté d'adopter une position dépassant les seules problématiques et postures éthiques internes, les comités français, allemand et anglais ont démontré leur volonté collective d'appeler « les États et les décideurs internationaux à placer les enjeux éthiques au cœur de toute discussion sur l'édition du génome et à ce que soit développée une gouvernance mondiale sur ce sujet »¹²³. Tout en reconnaissant la spécificité de leurs démarches éthiques et dans la continuité des avis déjà prononcés sur la question¹²⁴, les trois comités insistent sur l'importance de conduire des discussions intégrant l'ensemble des parties prenantes en prenant en considération les quatre points suivants : 1/ en l'absence de réglementation internationale et d'autorité en capacité d'imposer des mesures à l'échelle internationale, les États sont chacun enjoins d'adopter des mesures publiques de contrôle et d'élaborer des sanctions, 2/ un large débat de société devrait être conduit sur cette question, dépassant la seule dimension de gestion du risque mais se fondant sur des principes éthiques

¹¹⁹ En anglais “the slippery slope argument”, voir sur cette question: D. Walton, The Slippery Slope Argument in the Ethical Debate on Genetic Engineering of Humans, *Science and Engineering Ethics*, 23(6), 2017, 1507-1528.

¹²⁰ Patients Network for Medical Research and Health (EGAN), Gene editing and the patient's perspective, 28 September 2017: <https://egau.eu/news/gene-editing-and-the-patients-perspective/>

¹²¹ Nuffield Council on Bioethics (Royaume-Uni), Deutscher Ethikrat (Allemagne), Comité Consultatif National d'Éthique (France). Le Nuffield Council on Bioethics est un organisme non gouvernemental qui n'a pas été constitué pour informer spécifiquement le pouvoir législatif comme le CCNE français. Il est cependant ce qui s'apparente le plus à un comité national d'éthique au Royaume-Uni. Sur ce point, voir : Jonathan Montgomery, “The Virtues of National Ethics Committees,” *Goals and Practices of Public Bioethics: Reflections on National Bioethics Commissions*, special report, *Hastings Center Report* 47, no. 3 (2017): S24-S27.

¹²² Déclaration Commune Éthique et modification ciblée du génome humain transmissible à la descendance, 3 mars 2020, traduction disponible à https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/declaration_commune.pdf

¹²³ *Ibid.*

¹²⁴ Nuffield Council on Bioethics (2016): *Genome editing: an ethical review* ; Deutscher Ethikrat (2017) : *Keimbahn Eingriffe am menschlichen Embryo: Deutscher Ethikrat fordert globalen politischen Diskurs und internationale Regulierung* ; Nuffield Council on Bioethics (2018) : *Genome Editing and Human Reproduction: social and ethical issues* ; Deutscher Ethikrat (2019) : *Eingriffe in die menschliche Keimbahn* ; CCNE (2019) : avis no 133, *Enjeux éthiques des modifications ciblées du génome : entre espoir et vigilance.*

cardinaux afin d'adopter un cadre responsable pour de futures applications, 3/ aucune autre tentative d'usage clinique de technique d'édition du génome humain transmissible ne devrait être conduite avant que le niveau de risques (cliniques) ne soit considéré comme acceptable et 4/ en cas d'essais cliniques, les risques devant être pris en considération (individuels, pour les groupes ou pour la société), devraient être correctement évalués et gérés. Si ces arguments reprennent en substance et de manière synthétique, ceux déjà évoqués par d'autres institutions, une évolution notable est à remarquer sur ce que ces comités estiment éthique de faire ou de ne pas faire en matière d'intervention sur le génome humain transmissible. En effet, jusqu'alors les positions institutionnelles étaient unanimement contre la possible validation en clinique de technique d'édition du génome transmissible pour des raisons de sécurité sanitaire (notamment la prise en charge des effets dits *off target*) mais également morales¹²⁵, ces principes pouvant être réévalués en fonction des connaissances scientifiques (dans le cadre d'un moratoire par exemple, voir *infra*). On aurait pu penser que, justement, cette réévaluation se ferait essentiellement à partir de l'évolution des connaissances sur les questions de sécurité sanitaire, or le premier pas qui a été franchi porte sur un assouplissement des principes moraux puisque les trois comités d'éthique estiment « qu'il pourrait se présenter des cas où l'application clinique de l'édition du génome transmissible pourrait être moralement permise. Ainsi, ils ne considèrent pas que la lignée germinale humaine soit catégoriquement inviolable »¹²⁶. Et de poursuivre, que l'usage des techniques d'édition du génome transmissible serait ainsi acceptable « pour prévenir la transmission de maladies héréditaires graves », tout en reconnaissant à chacun des comités des fondements spécifiques pour élaborer une telle « permission »¹²⁷. Une porte est ainsi ouverte vers la possibilité, une fois que tous les obstacles scientifiques seront levés, que soit réalisée une validation en clinique (dans une visée procréative) de l'édition du génome transmissible. Reste à savoir quels seront les critères qui seront appliqués dans chaque Etat alors même que les pistes évoquées par cet avis commun montrent d'ores et déjà des divergences¹²⁸ (uniquement finalité médicale, porte ouverte vers l'amélioration humaine etc.).

Ainsi, il apparaît qu'un certain nombre d'organisations, principalement scientifiques en dehors des organisations régionales « classiques », s'intéressent aux questions soulevées par l'édition du génome humain et apportent des éléments de réflexion et/ou des recommandations face à un cadre juridique incomplet et mis en cause, notamment au niveau européen. Il découle de ces différentes prises de position une forme de fragmentation des solutions proposées à l'échelle européenne, dont on peut légitimement interroger la cohérence. Dès lors, il apparaît nécessaire de réfléchir à une approche globale des enjeux de la gouvernance éthique de l'édition du génome humain.

B) Approche critique de la gouvernance éthique de l'édition du génome humain

¹²⁵ A titre d'exemple de la diversité des principes éthiques fondant les avis des comités, nous pouvons citer la solidarité et la justice sociale pour le Nuffield Council of Bioethics, la bienfaisance et la non-malfaisance pour les comités français et allemand, et la dignité humaine, la protection de la vie et son intégrité, la liberté, la naturalité et la responsabilité pour le Deutscher Ethikrat.

¹²⁶ Déclaration Commune Éthique et modification ciblée du génome humain transmissible à la descendance, *op. cit.*

¹²⁷ Chacun des comités a choisi de mettre en évidence des principes propres pour l'encadrement de l'édition du génome humain transmissible (interdiction formelle de l'édition du génome humain transmissible dans une vision transhumaniste pour le CCNE, évaluation au cas par cas pour le Deutscher Ethikrat, pas de catégorisation morale pour le Nuffield mais une approche responsable).

¹²⁸ *Ibid.*

Si l'ensemble des acteurs de la gouvernance européenne de l'édition du génome humain reconnaissent la nécessité de prendre en compte les risques sociétaux au-delà des seuls risques sanitaires liés à l'édition du génome humain, la diversité des recommandations nécessite de prendre du recul pour discuter des solutions et des limites apportées par les outils de gouvernance proposés (1) et des principes éthiques à mobiliser (2).

1) Les solutions et les limites des modes de gouvernance proposés

Les différentes prises de position et solutions proposées par les organisations européennes susmentionnées reposent sur le recours à différents outils. Il convient donc d'examiner les modes de gouvernance utilisés concernant l'édition du génome humain.

Tout d'abord, on peut noter la flexibilité des propositions émanant, dans l'ensemble, d'organisations non productrices de droit au sens strict, qu'il s'agisse notamment du Groupe Européen d'éthique, du Comité bioéthique du Conseil de l'Europe, de la FEAM, l'EASAC, l'ESHG ou l'ESHRE. Tant la représentativité démocratique limitée de ces organisations, qui, par nature, représentent des communautés particulières ou un domaine particulier, ici l'éthique, que les incertitudes liées au domaine mouvant de l'édition génomique justifient une telle flexibilité. Celle-ci ressort dans l'emploi récurrent du conditionnel, le caractère temporaire et l'évolution prévue des recommandations.

Par ailleurs, la majorité de ces organisations appellent tant un débat public que des discussions impliquant toutes les parties intéressées (non seulement les législateurs, agences de régulation, chercheurs, patients, et même les compagnies d'assurance mentionnées par l'EGAN). Il s'agit en effet d'impliquer toutes ces parties dans des choix de société importants, et de gagner ainsi à la fois leur adhésion et leur confiance, notamment dans les choix juridiques en cours et à venir.

Ensuite, certaines organisations sont même optimistes quant à l'obtention d'un « consensus sociétal » (EASAC) ou d'un « consensus large » au sein de l'Union (FEAM), à tout le moins concernant l'édition génomique des cellules somatiques, ou appellent un cadre juridique commun (Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe) ou une supervision réglementaire européenne (FEAM et EASAC). L'appel à coordination au niveau supranationale, ici européen, est donc bien présent, mais reste à savoir qui pourrait opérer juridiquement et légitimement une telle coordination. Le Conseil de l'Europe pourrait avoir une certaine avance pour cela au regard de la Convention d'Oviedo, mais le manque de signature et/ou de ratification de cette Convention en limite considérablement l'impact. L'Union européenne déjà présente dans plusieurs domaines influençant le développement des techniques d'édition du génome humain (financement des recherches, essais cliniques, médicaments de thérapie innovante, brevetabilité des inventions biotechnologiques) pourrait aussi avoir un rôle plus affirmé dans la coordination des enjeux soulevés par ces techniques. Mais le problème principal provient ici du partage constitutionnel des compétences entre l'Union européenne et ses Etats membres, et souvent de la volonté de ces derniers à conserver certaines prérogatives au niveau national. Peut-être qu'une nouvelle organisation spécifiquement dédiée à la gouvernance de l'édition du génome humain, ou plus largement à la génomique, pourrait être créée. Mais ne constituerait-elle pas encore une organisation supplémentaire, confrontée aux mêmes enjeux juridiques que le Conseil de l'Europe ou l'Union européenne ?

Quant à l'outil que constitue le moratoire, interdiction temporaire de l'édition du génome germlinal, il a été proposé par plusieurs organisations comme le GEE ou par des groupes de scientifiques¹²⁹, et il est imposée par plusieurs législations nationales sous la forme d'une interdiction. En effet, une étude sur le paysage réglementaire international de la modification

¹²⁹ Par exemple : Lander E et al. (2019). Adopt a moratorium on heritable genome editing Comment in Nature, 567 :165-168.

génétique de la lignée germinale a montré que sur 39 pays considérés, 25 l'interdisent par voie d'acte législatif, 4 l'interdisent sur la base de lignes directrices, 9 sont ambigus, et un pays à une approche restrictive¹³⁰. En dehors des intérêts moratoires bien connus des juristes, l'interdiction temporaire que constitue le moratoire en tant qu'outil ne semble être utilisée que dans le domaine de la bioéthique et en dehors du droit au sens strict. Le droit connaît l'interdiction ou la prohibition. Seuls les comités d'éthique, les groupes de scientifiques, les politiques parfois, utilisent le terme « moratoire ». Le moratoire est donc une interdiction temporaire émanant d'un groupe ou d'une organisation non juridique pour des raisons éthiques, morales, ou sociales, indépendamment de l'existence ou non d'une interdiction juridique. Il constitue un outil de la gouvernance, complémentaire du droit, puisqu'en l'absence d'interdiction juridique contraignante, un groupe tel un groupe de scientifiques, peut décider de s'auto-interdire la pratique d'une technique, ici l'édition du génome germinale, pour des raisons éthiques par exemple.

Les objectifs du moratoire sont controversés en ce que certains y voient seulement l'antichambre d'une législation permissive¹³¹. Or, le moratoire s'inscrit aussi dans une approche de précaution qui caractérise une situation d'incertitude. « Quant à l'expression « principe de précaution », rappelons aussi que celle-ci implique la reconnaissance du concept de précaution en qualité de principe de droit international. Cette dernière expression est plus propice à la justification du moratoire comme mesure par excellence de la prévention du risque biotechnologique. »¹³² Sur ces bases, il nous semble que le moratoire est plus qu'une mesure de précaution. En effet, le moratoire participe à un exercice de construction de la confiance montrant au public que les scientifiques se comportent dans leur pratique de façon éthiquement responsable¹³³, qu'ils avancent prudemment¹³⁴.

Or, tant l'existence de moratoires ou d'appels à moratoire que la multiplicité des études, prises de position ou recommandations émanant d'organisations particulières renforcent la nécessité de s'intéresser, sur le fond, à l'ensemble des recommandations émanant de la gouvernance européenne de l'édition du génome humain. Ces prises de position ne remplacent pas un réel débat public indispensable. Comme l'ont montré les débats sur le nucléaire ou les OGM, les efforts de la communauté scientifique pour centrer les discussions sur la spécificité des risques techniques n'ont pas fonctionné ; ils ont même affaibli la légitimité de la science¹³⁵. De même, si l'on se souvient de la conférence d'Asilomar de 1975 réunissant des scientifiques du monde entier pour discuter des avancées, des risques et de la sécurité des expériences dans le domaine, alors naissant, du génie génétique, selon Jasanoff et al., l'erreur a été de considérer

¹³⁰ Araki, M., & Ishii, T., International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization, *op.cit.*

¹³¹ Par exemple : « [n]’ayant pas les moyens d’empêcher l’action, l’éthique ne peut prétendre qu’à la différer. C’est pourquoi ‘moratoire’ est devenu le mot clé d’une éthique honteuse d’elle-même qui n’ose plus poser d’interdits » Jacques Testart et Christian Godin, *Au bazar du vivant : biologie, médecine et bioéthique sous la coupe libérale*, Saint-Amand-Montrond, Seuil, 2001, spéc. p. 127 ; « Here, the moratorium has always been only the means for enforcing the mentioned interests which, in the time period after the moratorium, have moved onto other aspects like f. ex. the introduction of “gene-technology-free regions”. » Simon, Jürgen. « Chapitre 5. The impact of national and international debate in the European Union on the moratorium on the release of GMO into the environment: the debate in Germany – Germany and the moratorium », *Journal International de Bioéthique*, vol. 17, no. 3, 2006, pp. 95-105, spéc. p. 104.

¹³² Manga, Sylvestre-Jose-Tidiane, Quand Principe de Précaution ne Rime Pas avec Moratoire: Vers la Consolidation d'une Norme de Biosécurité aux Allures Commerciales, *Cahiers de Droit*, vol. 52, no. 2, Jan 2011, pp. 273-314.

¹³³ Guttinger, S., Trust in science: CRISPR–Cas9 and the ban on human germline editing. *Science and Engineering Ethics* 2018, 24(4), 1077-1096.

¹³⁴ Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, Corn JE, Daley GQ, Doudna JA, Fenner M, Greely HT, A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification, *Science* 2015, 348 (6230), pp. 36- 38.

¹³⁵ Sarewitz D, CRISPR: Science can’t solve it, *op.cit.*

que les problèmes posés par les risques pourraient être résolus par des experts scientifiques techniques et que les responsabilités de leur gouvernance étaient ainsi réglées¹³⁶. En effet, la conférence d'Asilomar a manqué de reconnaître les vertus de l'ambivalence sociale comme une ressource pour la construction et la reconstruction de la solidarité entre la science et la société en réarticulant continuellement les normes et les aspirations pour guider un futur technologique qui s'ouvre¹³⁷. Gregorowius et al. considèrent cependant que l'objectif de cette conférence était seulement de trouver des solutions techniques au regard des risques pour la santé, et non de décider si ces risques étaient acceptables ou non, en ce qu'il ne s'agit pas d'une question scientifique mais d'une question normative¹³⁸. Toujours est-il qu'en donnant plus d'attention aux risques physiques et biologiques qu'aux risques liés aux relations sociales et aux valeurs culturelles, l'approche n'était pas cohérente avec les idéaux de démocratie, et elle s'est montrée contre-productive dans les débats sociétaux sur l'ingénierie génétique¹³⁹. Les intérêts commerciaux auraient également grandement influencé le développement rapide du domaine de l'ingénierie génétique¹⁴⁰.

Ainsi, les délibérations ne doivent pas être réduites à des « conversations chorégraphiées sur des problèmes prédéterminés par des experts » limitant le débat et présument que la « carte d'entrée dans la démocratie délibérative est de parler le bon langage, celui de la rationalité scientifique »¹⁴¹. En ce sens, le processus de compréhension des risques en démocratie devrait reposer sur une révision constante, à travers la délibération, des risques encadrés et des questions posées¹⁴². Par conséquent, si le droit européen actuel est, d'une certaine manière, complété par les éléments de gouvernance susmentionnés, il ne devrait pas être influencé par ceux-ci au point d'en oublier les résultats d'un débat public nécessaire. Ce dernier, actuellement limité¹⁴³ voire absent, constitue le ciment nécessaire à la complémentarité de la gouvernance et du droit applicable dans le domaine de l'édition du génome humain dans les sociétés démocratiques.

L'appréhension des risques sociaux en plus des risques sanitaires techniques, requiert également de s'interroger sur les risques concernant les équilibres budgétaires, le fonctionnement des systèmes de santé, les conséquences pour les autres pays, en particulier ceux les plus pauvres. Elle implique également de s'interroger sur les liens entre l'appréhension des risques liés à l'édition du génome humain par la gouvernance et le droit avec l'encadrement d'autres domaines, comme le diagnostic pré-implantatoire ou le don et l'utilisation d'ADN mitochondrial¹⁴⁴ par exemple. Devrait-on privilégier l'édition génomique somatique par rapport au diagnostic génétique préimplantatoire si ces techniques peuvent être considérées comme des alternatives sûres et efficaces dans le cas d'une maladie particulière ? Est-il

¹³⁶ Jasanoff S, Hurlbut JB, Saha K, CRISPR democracy: Gene editing and the need for inclusive deliberation, *Issues in Science and Technology*, 2015, 32 (1).

¹³⁷ *Ibid.*

¹³⁸ Gregorowius, D., Biller-Andorno, N., & Deplazes-Zemp, A., The role of scientific self-regulation for the control of genome editing in the human germline: The lessons from the Asilomar and the Napa meetings show how self-regulation and public deliberation can lead to regulation of new biotechnologies. *EMBO Reports* 2017, 18(3), pp. 355-358.

¹³⁹ *Ibid.*

¹⁴⁰ N. Rasmussen, DNA technology: "moratorium" on use and Asilomar conference, Wiley Online Library, First published 27 January 2015.

¹⁴¹ Jasanoff S, Hurlbut JB, Saha K, CRISPR democracy: Gene editing and the need for inclusive deliberation, *Issues in Science and Technology*, 2015, 32, 1, 37.

¹⁴² *Ibid.*

¹⁴³ Gregorowius, D., Biller-Andorno, N., & Deplazes-Zemp, A., The role of scientific self-regulation for the control of genome editing in the human germline: The lessons from the Asilomar and the Napa meetings show how self-regulation and public deliberation can lead to regulation of new biotechnologies, *op. cit.*

¹⁴⁴ Ishii T, Potential impact of human mitochondrial replacement on global policy regarding germline gene modification, *Reprod Biomed Online* 2014, 29 (2): 150-155.

préférable de modifier par édition du génome germlinal ou de sélectionner par diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) ? Hammerstein et al. ont montré que l'édition du génome germlinal devrait être considérée, au moins, aussi acceptable moralement que la sélection des génomes sur la base du DPI, en comparant quatre problèmes : la violation de la dignité humaine, le non-respect de l'autonomie et de l'intégrité physique de l'enfant à naître, la discrimination des personnes vivant avec un handicap, et la peur d'un glissement vers une utilisation immorale de la technologie¹⁴⁵. De même, l'enjeu de l'impossibilité d'obtenir le consentement de l'enfant à naître dans le cas de l'édition du génome germlinal pourrait-il être résolu par comparaison avec la fécondation *in vitro* où le consentement des futurs parents avec un projet parental peut suffire sur le plan éthique ?¹⁴⁶ Enfin, il semble important de considérer que des modifications de structures non génétiques de la lignée germinale, comme les modifications épigénétiques, peuvent avoir des effets similaires à l'édition du génome germlinal s'agissant de transmission aux générations futures¹⁴⁷.

2) Les principes éthiques à mobiliser

En l'absence d'un cadre juridique explicite dans le domaine de la génomique au niveau de l'Union européenne, plusieurs institutions ou organisations européennes ont adopté des recommandations concernant l'usage de l'édition du génome humain basées sur des principes fondamentaux de protection de la personne mais également de l'humanité. Bien évidemment la mise en lumière des principes éthiques applicables reflète logiquement la distinction entre cellules somatiques et cellules germinales, en mettant l'accent sur ces dernières. La majorité des positions de ces organisations et de la littérature montre la nécessité de dépasser la seule dimension de sécurité sanitaire, que nous avons développée plus haut, et d'y adosser une analyse éthique basée d'une part, sur la nature des cellules et, d'autre part, sur la nature des risques encourus. L'édition du génome appliquée aux cellules somatiques n'est pas totalement exclue du débat puisque leur usage soulève non seulement des problématiques d'évaluation des risques, déjà évoquées pour la thérapie génique et les essais cliniques¹⁴⁸, mais également des enjeux plus larges d'information des patients, de prescription et d'accès à ces futures thérapies¹⁴⁹ ainsi que de distribution¹⁵⁰. Concernant l'édition génomique de cellules embryonnaires, les enjeux éthiques le plus souvent avancés, concernent des enjeux discutés « classiquement » autour de la recherche sur l'embryon, mais également de nouveaux enjeux de dimension plus collective. L'usage de l'embryon en recherche pose des questions éthiques

¹⁴⁵ Hammerstein V, Lenia A, Eggel, M., & Biller-Andorno, N., Is selecting better than modifying? an investigation of arguments against germline gene editing as compared to preimplantation genetic diagnosis. BMC Medical Ethics 2019, 20(1), p. 83-96; Ranisch, R., Germline genome editing versus preimplantation genetic diagnosis: Is there a case in favour of germline interventions? Bioethics 2020, 34(1), pp. 60-69. Sur cet aspect, voir également: Ranisch, R., Germline genome editing versus preimplantation genetic diagnosis: Is there a case in favour of germline interventions? Bioethics 2020, 34(1), 60-69.

¹⁴⁶ Araki, M., & Ishii, T., International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization, *op.cit.* ; Ranisch, R., Germline genome editing and the functions of consent. The American Journal of Bioethics 2017, 17(12), pp. 27-29.

¹⁴⁷ Lewens, T., Blurring the germline: Genome editing and transgenerational epigenetic inheritance. Bioethics 2020, 34(1), 7-15.

¹⁴⁸ *Supra*, quelles lignes directrices appliquer ? Comment évaluer les effets « off target » ? etc.

¹⁴⁹ Howard HC, van El CG, Forzano F, et al. One small edit for humans, one giant edit for humankind? Points and questions to consider for a responsible way forward for gene editing in humans, Eur J Hum Genet 2018;26(1):1-11.

¹⁵⁰ Jeremy Sugarman, Supriya Shivakumar, Martha Rook, Jeanne F. Loring, Christoph Rehmann-Sutter, Jochen Taupitz, Jutta Reinhard-Rupp & Steven Hildemann (2018) Ethical Considerations in the Manufacture, Sale, and Distribution of Genome Editing Technologies, The American Journal of Bioethics, 2018:8, 3-6, DOI: 10.1080/15265161.2018.1489653.

depuis le développement des techniques de procréation et notamment celle de sa possible instrumentalisation. Un pas a été franchi lors de la naissance des deux bébés en Chine à l'automne 2018 puisque les nouvelles techniques de l'édition du génome de l'embryon ont la capacité, maintenant avérée, de faire naître un être humain vivant et viable issu de cette technique. Ainsi, le débat éthique ne concerne plus uniquement l'embryon comme « objet » d'une nouvelle technologie mais également comme « sujet ». Dès lors qu'ont vu le jour des humains, dont le génome transmissible a été modifié, cela implique que notre génome partagé peut évoluer sous le coup de ces modifications génétiques. Il convient dès lors de se préoccuper des enjeux liés à la lignée humaine et au génome de notre espèce.

Les enjeux éthiques de l'édition génomique des cellules humaines s'inscrivent ainsi dans une continuité d'arguments déjà largement discutés tout en conduisant à de nouvelles interrogations. Dans ce contexte, deux figures distinctes semblent être interrogées. D'une part, l'intervention sur le gène (édition somatique) se rattachant de manière naturelle aux interventions médicales (telles que la thérapie génique et cellulaire) qui interroge les problématiques éthiques d'ordre individuel largement débattues (sécurité sanitaire, autonomie y compris des enfants à naître¹⁵¹, ou encore la dignité). D'autre part, le génome dont la dimension collective a été reconnue¹⁵² s'invite dans le débat de manière inédite. En effet, c'est bien ce que l'édition du génome pourrait faire à la collectivité qui en fait sa singularité enjoignant juristes, éthiciens et législateurs à se positionner sur des catégories nouvelles dont il n'est pas, *a priori*, naturel de se saisir en matière de (droit de la) santé. Hérités des débats en matière d'environnement et de clonage, plusieurs jalons ont déjà été posés en matière de protection de l'humanité¹⁵³ ou de l'espèce humaine¹⁵⁴ qui pourraient être mobilisés dans le champ de l'édition du génome. Ces différents textes ont en commun de s'adresser à une nouvelle catégorie de titulaire de droits, de proposer des mécanismes de protection et de sanction spécifiques et d'opérer dans une visée internationale. Ainsi, dès 2002 plusieurs auteurs¹⁵⁵ ont plus précisément proposé d'utiliser ces concepts d'humanité et d'espèce humaine dans l'objectif de sanctionner des comportements leur portant atteinte par l'usage de techniques de clonage et de modifications transmissibles du génome. Cette dynamique s'est poursuivie par la proposition en 2015 d'une Déclaration Universelle des droits de l'humanité¹⁵⁶ dont certains des principes pourraient trouver à s'appliquer en matière d'édition du génome. Cette Déclaration fait également référence à une autre catégorie de nouveaux titulaires de droits très largement mobilisée en matière d'édition du génome que sont les générations futures. Les risques que nos actes d'aujourd'hui pourraient produire sur la génération de demain sont une

¹⁵¹ Sur ce point en particulier, voir Feinberg J. The Child's Right to an Open Future, in *Whose Child? Children's Rights, Parental Authority, and State Power*. 1980: Totowa NJ: Rowman and Littlefield ; Mills C. The Child's right to an open future ? *J Soc Phil*. 2003 ; 34(4).

¹⁵² UNESCO, Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, 11 novembre 1997 article 1 « Le génome humain sous-tend l'unité fondamentale de tous les membres de la famille humaine, ainsi que la reconnaissance de leur dignité intrinsèque et de leur diversité. Dans un sens symbolique, il est le patrimoine de l'humanité ».

¹⁵³ Ce concept a été mobilisé à de nombreuses reprises en droit international ou en droit de l'environnement, voir [C. Lepage et al., Déclaration Universelle des droits de l'humanité, rapport remis au Président de la République, 25 sept. 2015](#)

¹⁵⁴ La notion d'espèce apparaît dans notre droit en France en matière de santé en 2014 dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique qui crée une nouvelle catégorie de crimes dans le code pénal « Des crimes contre l'espèce humaine », articles 214-1 et s., visant spécifiquement l'eugénisme et le clonage reproductif.

¹⁵⁵ George J. Annas, Lori B. Andrews and Rosario M. Isasi, Protecting the Endangered Human: Toward an International Treaty Prohibiting Cloning and Inheritable Alterations, *American Journal of Law & Medicine*, 28 (2002): 151-178.

¹⁵⁶ Déclaration Universelle des droits de l'humanité, 2015 disponible à <http://droitshumanite.fr/declaration/>. Ce texte est incitatif en ce qu'il n'est à ce jour adopté par aucune organisation internationale mais signé par plusieurs organismes dans le monde.

des préoccupations majeures discutée par la doctrine en matière d'édition du génome¹⁵⁷. Le glissement du droit de l'environnement vers le droit de la santé a débuté avec les problématiques liées à l'épigénétique¹⁵⁸, et les solutions proposées pourraient ainsi être remobilisées en matière de risques pour l'édition du génome. On le voit donc, les problématiques liées à l'édition du génome renouvellent nos conceptions de ce qu'il est possible de faire à l'aune de ce qui est moralement acceptable. Gageons que les futurs débats s'inscriront non plus uniquement dans une dimension technique mais bien plus dans leur dimension sociétale¹⁵⁹.

Conclusion

Qu'il s'agisse de l'édition du génome humain à des fins de recherche ou à des fins thérapeutiques, le droit de l'Union est bel et bien présent, de façon plus (thérapie) ou moins (recherche) prégnante, de façon différente aussi (la recherche et la thérapie constituant en elles-mêmes des finalités différentes mais particulièrement liées). Dans les deux cas, les risques sanitaires sont encadrés par le droit de l'Union et l'accent est mis sur les modifications génétiques du point de vue technique plus que sur le génome dans son ensemble. C'est en effet, principalement à partir du matériel biologique (cellules, tissus, gènes), de son origine (somatique, germinale, embryonnaire) et du produit (cellules et tissus, médicament de thérapie innovante, OGM) que sont envisagés les risques et que les règles sont établies. Cependant, les techniques d'édition du génome humain, impliquent une acception plus large des risques pour le génome, la personne, ou sa descendance ; ceux-ci relevant davantage des risques sociétaux liés au procédé. Certes, l'interdiction des essais de thérapie génique aboutissant à des modifications de l'identité génétique du participant aux essais peut être considérée comme une approche du point de vue du procédé (modifications de l'identité génétique transmissible à la descendance) et des risques pour la société (donc modification du génome de notre espèce). Mais elle est malgré tout circonscrite par l'approche du point de vue du produit, puisque seuls les essais de thérapie génique sont visés. Dès lors, le droit de l'Union ne tient que rarement compte de la spécificité des techniques d'édition du génome humain (seulement dans certaines lignes directrices en cours de révision et *a minima* faute de recul). Les règles applicables sont historiquement centrées sur les produits comme marchandises destinées à circuler librement au sein de l'Union, alors que les procédés, telles les techniques d'édition du génome humain, soulèvent de nouveaux enjeux de société. Ainsi, ces techniques correspondent mal aux catégories existantes définies en termes de produits comme le montre les incertitudes liées à la distinction entre médicaments de thérapie génique et médicaments de thérapie cellulaire ou à l'étendue de l'interdiction concernant les modifications de l'identité génétique.

De plus, encadrer les techniques d'édition du génome humain nécessite d'appréhender les risques pour la société au-delà des seuls risques de sécurité sanitaire, comme l'ont reconnu de multiples acteurs de la gouvernance européenne dans ce domaine. En effet, de nombreuses organisations européennes contribuent à l'identification de ces risques sociétaux et des principes éthiques associés allant même, pour certaines d'entre elles, jusqu'à prendre position sur ces enjeux particuliers. Pourtant, l'analyse de la diversité des recommandations émises montre que la gouvernance européenne actuelle des techniques d'édition du génome humain présente tout à la fois des solutions (flexibilité, contribution au débat, volonté de consensus et de coordination à l'échelle européenne, adoption ou appel à moratoire) et des limites (objectifs

¹⁵⁷ Voir notes 145 et 146.

¹⁵⁸ Dupras C., Joly Y., Rial-Sebbag E., Human rights in the postgenomic era: Challenges and opportunities arising with epigenetics, *Social Science Information*, 2020, Volume: 59 issue: 1, page(s): 12-34.

¹⁵⁹ C'est d'ailleurs cette dynamique qui est soutenue par le Geneva Statement : Andorno, Roberto et al., Geneva Statement on Heritable Human Genome Editing: The Need for Course Correction, *Trends in Biotechnology*, 2020, Volume 38, Issue 4, 351 – 354.

du moratoire, étendue d'un débat public et démocratique, liens entre gouvernance et droit notamment au regard du DPI). Cette gouvernance des risques sociétaux liés à l'édition du génome humain doit également mobiliser des principes éthiques (principes fondamentaux de protection de la personne mais également de l'humanité) pour répondre à des enjeux bien connus (évaluation des risques, information des patients, prescription et accès à ces futures thérapies, distribution, instrumentalisation de l'embryon) mais aussi à des enjeux nouveaux. L'encadrement de l'édition du génome humain appelle en effet à dépasser les problématiques éthiques d'ordre individuel déjà débattues (sécurité sanitaire, autonomie y compris des enfants à naître, ou encore la dignité) dans le cadre de l'édition génomique somatique pour s'intéresser à la dimension collective singulière du génome (enjeux liés à la lignée humaine et au génome de notre espèce). A ce titre, les jalons posés en matière d'environnement, de clonage et d'épigénétique concernant la protection de l'humanité ou de l'espèce humaine devraient également être mobilisés concernant l'édition du génome de la lignée germinale.

Face à ces enjeux, une approche globale ou écosystémique¹⁶⁰ visant la complémentarité entre le droit de l'Union et la gouvernance éthique devrait permettre d'encadrer tant les risques de sécurité sanitaire que les risques sociétaux liés aux techniques d'édition du génome humain.

¹⁶⁰ Charo, R. A. (2019). Rogues and regulation of germline editing. *The New England Journal of Medicine*, 380(10), 976-980.