

ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT FORCÉS: UNE AUTRE DIMENSION DU GÉNIE GÉNÉTIQUE

Applications, risques et réglementation

TABLE DES MATIÈRES

01

Que sont les organismes génétiquement forcés?	03
Reproduction 'égoïste'	04
CRISPR/Cas9 rend le forçage génétique possible	05

02

Applications possibles des organismes génétiquement forcés	09
Le forçage génétique pour éliminer les vecteurs de maladies	10
Paludisme	10
Maladie de Lyme	11
Le forçage génétique pour lutter contre les espèces invasives	13
Le débat sur le forçage génétique à l'UICN	13
Le forçage génétique en agriculture	14
Les brevets pour des applications en agriculture	14
Exemples d'applications du forçage génétique en agriculture	17
La drosophile à ailes tachetées	17
Les psylles	17
La lucilie bouchère	17
Questions ouvertes au sujet d'applications aux plantes	21
Le forçage génétique comme arme biologique	21

03

Risques écologiques	23
Incontrôlabilité	24
Irréversibilité	26
Le croisement entre espèces voisines	26
Effets non attendus de CRISPR/Cas9	27
Résistances	27
Incidences imprévisibles sur les écosystèmes	27

04

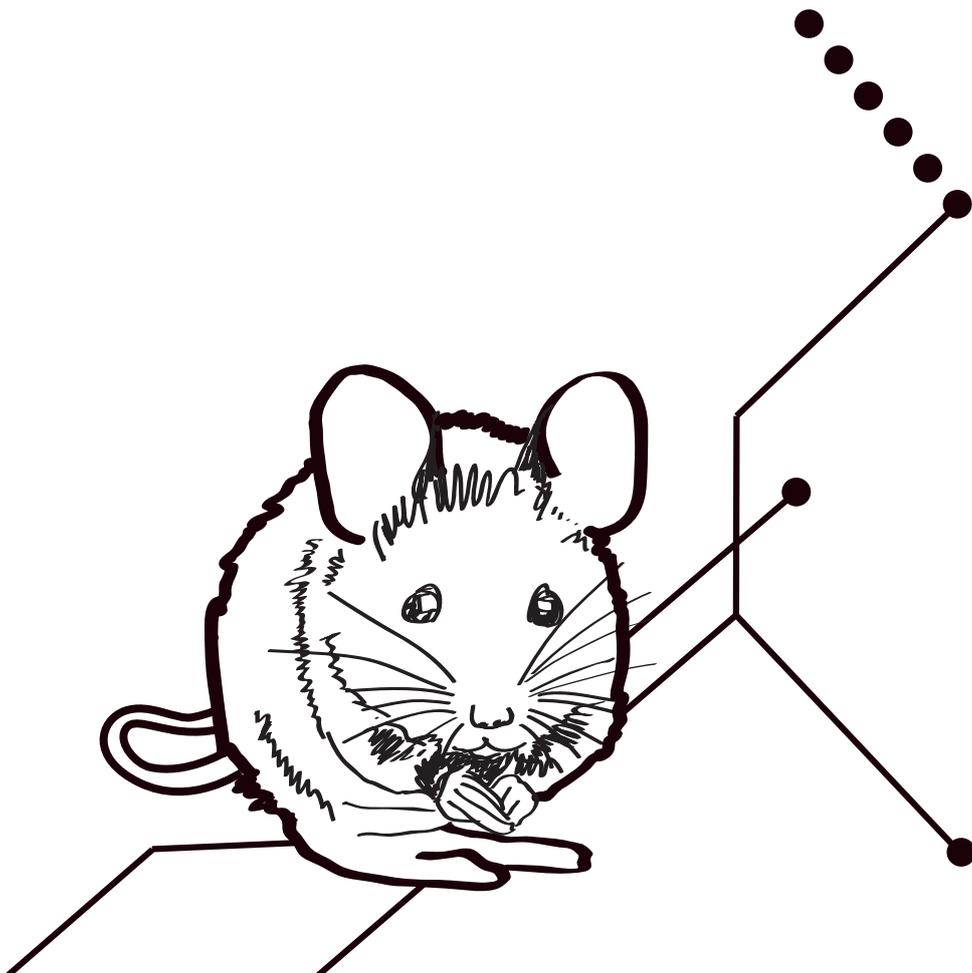
Régulation du forçage génétique	29
Règlementation des organismes génétiquement forcés en Allemagne	30
Ordonnance sur la sécurité du génie génétique: normes de sécurité pour la recherche sur le forçage génétique	30
Position du Parlement allemand	31
Position des Etats Fédéraux allemands	31
Position du Ministère Fédéral allemand de l'environnement	31
Processus au sein du Parlement allemand	31
Position des partis politiques allemands	32
Projet de recherche sur l'évaluation des risques et sur le suivi des organismes génétiquement forcés pour l'Agence Fédérale allemande pour la Conservation de la Nature (BfN)	32
Règlementation des organismes génétiquement forcés à l'échelle européenne	32
La législation européenne sur le génie génétique	33
Interprétation juridique de la directive EU 2001/18 concernant les organismes génétiquement forcés	33
Évaluation des risques par l'EFSA	34
Recommandation: renforcer le principe de précaution dans l'évaluation des risques des organismes génétiquement forcés dans l'UE par le biais de critères tranchés	35
Règlementation des organismes génétiquement forcés au niveau international	37
Discussions sur les organismes génétiquement forcés à la Convention pour la Diversité Biologique (CBD) des Nations Unies	37
Dispositions relatives aux organismes génétiquement forcés dans le cadre du Protocole de Cartagena	38
Dispositions relatives aux organismes génétiquement forcés dans le cadre du Protocole Additionnel de Nagoya-Kuala Lumpur au Protocole de Carthagène sur la Responsabilité et la Réparation	39
Réglementation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	39
Dispositions de la Convention des Nations Unies sur les Armes Biologiques	39

05

Recommandations générales	42
Un moratoire mondial sur la dissémination des organismes génétiquement forcés	43
Exigences en matière de réversibilité et de contrôlabilité des OGF	44
Un processus mondial de prise de décision sur la dissémination des OGF	44
Un système intégré pour estimer, évaluer et gérer les risques des OGF pour l'environnement et la santé	44
Concepts pour des évaluations internationales et participatives des technologies des OGF	44
Des règles mondiales contraignantes et spécifiques pour la responsabilité et la réparation des dommages causés par les OGF	45
Rapport mondial obligatoire sur la recherche sur les OGF en systèmes confinés et sur les normes de sécurité homogènes applicables à la recherche sur le forçage génétique	45
Une interdiction du développement d'OGF ayant une potentielle utilisation militaire	45
Liste des abréviations	46
Liste des références bibliographiques	47
Mentions légales	57

01

QUE SONT LES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT FORCÉS?



Grâce à de nouvelles techniques d'ingénierie génétique telles que CRISPR/Cas9, des techniques dites de "forçage génétique" ont été mises au point ces dernières années pour permettre aux humains de disséminer de nouveaux gènes dans le génome de populations animales sauvages. Le forçage génétique permet de "forcer" l'héritage des gènes nouvellement introduits chez tous les descendants, même si cela réduit les chances de survie de l'espèce concernée. Dans le cas le plus extrême, la technologie du forçage génétique pourrait conduire une espèce entière à l'extinction ou remplacer les populations sauvages par des organismes génétiquement modifiés.

Reproduction "égoïste"

Dans la nature, le processus d'évolution est lent: il faut de nombreuses générations avant que des changements hérités ne s'installent. Dans la reproduction sexuée, le matériel génétique se recombine à chaque génération. Les nouveaux traits sont en compétition constante avec les anciens. Cependant, seul l'un des deux est transmis à la descendance. Et c'est le hasard qui détermine lequel d'entre eux dominera. Selon les règles de Mendel, la probabilité qu'un nouveau caractère soit transmis à la descendance est de 50 %. En règle générale, un taux d'hérédité plus élevé ne se produit que si les traits présentent des avantages pour la survie de l'espèce.

Cependant, tous les traits génétiques naturels ne suivent pas ces règles mendéliennes d'hérédité. Chez les plantes, les animaux et les humains, il existe des éléments génétiques qui se copient dans d'autres parties du génome à l'aide d'enzymes, se propageant de manière indépendante et augmentant ainsi la fréquence de leur transmission. Ce phénomène est souvent désigné comme du forçage génétique naturel et ces gènes ont été qualifiés de gènes "égoïstes" car ils peuvent se répandre dans le génome sans profiter à l'espèce. Les "gènes sauteurs" (transposons) en sont un exemple.

Au cours de l'évolution, les plantes, les animaux et les humains ont trouvé un moyen de traiter ces éléments génétiques: certains ont donné naissance à d'importantes unités fonctionnelles, généralement régulatrices. Dans de nombreux autres cas, des mécanismes ont été mis au point pour réduire au silence les "gènes-sauteurs" dans le génome (pour plus d'informations, voir l'encadré).

Le forçage génétique repose sur un principe similaire. En 2003, le chercheur britannique Austin Burt a formulé l'idée que les gènes peuvent se propager rapidement s'ils écrasent les variants concurrents. Le processus naturel d'évolution ne s'applique, dès lors, plus¹.

Avec le forçage génétique, les humains peuvent modifier la composition génétique d'organismes sauvages et propager de nouvelles caractéristiques qui ne servent que les intérêts humains.

CRISPR/Cas9 rend le forçage génétique possible

La réalisation de l'idée de Burt qui consiste à utiliser et à réaffecter des éléments génétiques "égoïstes" afin de servir des intérêts humains, a longtemps échoué en raison d'obstacles techniques. Cela a changé en 2012, lorsque Jennifer Doudna et Emanuelle Charpentier, aujourd'hui toutes deux lauréates du prix Nobel, ont accredité le potentiel du système CRISPR/Cas9 pour la biotechnologie.² Chez les bactéries, il peut servir comme une sorte de système immunitaire pour assurer une protection contre les virus: la séquence CRISPR dans le génome des bactéries reconnaît l'envahisseur et active des enzymes qui attaquent le virus et découpent son génome.

Ces deux chercheuses ont été les premières à découvrir que la combinaison des séquences CRISPR et Cas9 pouvait être utilisée pour modifier spécifiquement le génome de nombreux organismes vivants et introduire de nouveaux segments dans leur ADN. Il s'agissait de l'outil manquant pour transformer l'idée de Burt en réalité.³ En 2015, un forçage génétique CRISPR/Cas9 opérationnel chez la mouche à fruits a été rendu public pour la première fois.⁴ Dans les années qui ont suivi, des essais sur des moustiques⁵ et des souris⁶ ont également été couronnés de succès.

Les chercheurs pensent désormais que presque toutes les espèces animales pourraient être manipulées par forçage génétique.

La différence entre des variants "gène-égoïste", gènes forcés "naturellement" et gènes forcés par ingénierie génétique

Des éléments génétiques dits "égoïstes" se trouvent dans le génome de presque tous les êtres vivants. Leur reproduction semble être sans conséquence à court terme. Cependant, ils jouent un rôle important dans les périodes plus longues de l'évolution. Ils contribuent à l'émergence de nouveaux variants de gènes et pourraient bien faciliter l'adaptation à des conditions environnementales changeantes. De nombreux mécanismes de protection limitent la multiplication incontrôlée de ces éléments dans le génome et limitent les dommages pour l'être vivant.

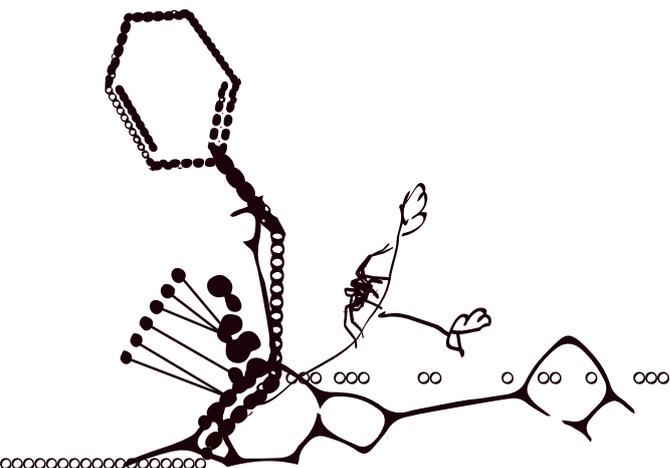
Les transposons sont parmi les éléments "égoïstes" les plus courants.⁷ Ils consistent essentiellement en une enzyme qui fait des copies du transposon et les insère ailleurs dans le génome. C'est de là que vient l'expression "gènes sauteurs". Ils ont été découverts par Barbara McClintock qui a reçu le prix Nobel en 1983.

Chez les bactéries, une variété particulière d'éléments "égoïstes" appelés endonucléases de homing⁸ a été découverte. Elles aussi ne sont constituées que d'une seule enzyme et peuvent s'insérer précisément dans des séquences d'ADN spécifiques. Le forçage artificiel de gène par homing fondé sur CRISPR/Cas9 a été conçu suivant ce processus.

Les gènes conçus par forçage génétique, quant à eux, sont des éléments génétiques artificiels qui ont des fonctions et des objectifs spécifiques déterminés par l'Homme. Ils n'ont pas évolué et ne se sont pas adaptés par le biais de processus d'évolution. Ils sont conçus pour servir les intérêts humains. Les mécanismes établis par l'évolution qui contrôlent la propagation des "gènes sauteurs" sont souvent inefficaces dans ce cas. Le forçage génétique artificiel ou du génie génétique déclenche ainsi une "réaction en chaîne mutagène"⁹, dont les conséquences ne peuvent être maîtrisées.

Certaines publications font référence à la bactérie *Wolbachia* comme à un forçage génétique "naturel". Ce n'est pas tout à fait exact: *Wolbachia* est une infection bactérienne des insectes qui est transmissible au fil des générations.¹⁰

La bactérie *Wolbachia* est présente naturellement dans les cellules de certains insectes, comme les mouches à fruits. Elles réduisent la capacité de reproduction des insectes infectés. Ainsi, dans l'espoir de lutter contre la dengue, des moustiques de l'espèce *Aedes aegypti* ont été infectés par la bactérie *Wolbachia* en laboratoire. Il a été découvert que certaines bactéries *Wolbachia* peuvent bloquer la transmission de la dengue aux humains.¹¹ Les premiers essais sur le terrain avec des moustiques infectés par la *Wolbachia* ont eu lieu en 2011 en Australie.¹² Contrairement au forçage génétique artificiel, cette approche n'utilise pas le génie génétique. Cela signifie que dans les interventions avec la *Wolbachia*, il n'y a pas de risques d'effets secondaires génétiques associés au génie génétique, par le biais de croisements et d'interactions avec les populations sauvages.



Une autre dimension: la différence entre les organismes génétiquement modifiés et les organismes génétiquement forcés

Depuis plusieurs années, des expériences de lâchers d'insectes génétiquement forcés dans l'environnement ont eu lieu à des fins de recherche. Par exemple, depuis 2011, la société Oxitec au Brésil a relâché à plusieurs reprises des moustiques génétiquement modifiés de l'espèce *Aedes aegypti*. Leur modification génétique avait pour but de rendre la progéniture des moustiques incapable de se reproduire.¹³ L'objectif de ces lâchers était de réduire considérablement la population des moustiques porteurs de maladies tropicales. La question de savoir si cet objectif a été atteint est discutable.¹⁴ Quoi qu'il en soit, aucune des disséminations passées n'a impliqué d'insectes qui héritent de gènes par forçage génétique.

Mais quelle est la différence entre les organismes génétiquement modifiés (OGM) et les organismes génétiquement modifiés qui héritent d'un gène, ce qui en fait des organismes génétiquement forcés (OGF)? La nouvelle dimension de la modification génétique des populations sauvages par forçage génétique contraste fortement avec les objectifs, stratégies et possibilités antérieurs du génie génétique.

Jusqu'à présent, les organismes génétiquement modifiés n'étaient pas censés produire une progéniture viable, ne devaient pas survivre longtemps dans la nature ou étaient privés de la capacité de s'accoupler avec des congénères sauvages. Ainsi, jusqu'à présent, la propagation des OGM devait rester limitée dans l'espace ou le temps lorsqu'ils étaient en dehors du laboratoire. Ni ces organismes génétiquement modifiés ni leurs gènes modifiés n'étaient censés persister dans la nature.

L'approche du forçage génétique rompt radicalement avec ces considérations. Contrairement aux OGM classiques, les OGF ont pour but de diffuser dans les populations sauvages des gènes synthétisés en laboratoire ou d'éliminer des gènes naturels. Et ils le font même si cela nuit à l'espèce ou ne lui offre aucun avantage pour sa survie, raison pour laquelle ces gènes ne s'imposeraient pas par sélection naturelle.

Le forçage génétique déplace le lieu de la modification génétique du laboratoire de génie génétique vers la nature: dans le cas du forçage de gène par homing fondé sur CRISPR/Cas9, le mécanisme de génie génétique (CRISPR/Cas9) se copie dans le génome de la progéniture sauvage chaque fois qu'un OGF se reproduit - sur plusieurs générations. L'héritage "forcé" de gènes, même nocifs, déclenché par le forçage génétique met en marche une "réaction en chaîne mutagène" théoriquement inarrêtable.¹⁵

Ainsi, grâce au forçage génétique, les modifications génétiques induites par les humains peuvent se propager dans les populations sauvages beaucoup plus rapidement que ne l'auraient fait les OGM conventionnels par des mécanismes de sélection naturelle.

Jusqu'à présent, toutes les expériences avec des gènes génétiquement modifiés par forçage génétique ont eu lieu exclusivement en laboratoire ou dans des milieux fermés. Mais les techniques de forçage génétique sont en fait destinées à être utilisées dans la nature. Elles sont conçues pour introduire de nouveaux gènes dans le génome de populations sauvages, même si ceux-ci réduisent les chances de survie de l'espèce concernée.¹⁶

Donc, via le forçage génétique, les modifications génétiques introduites par l'homme se propagent dans les populations sauvages, beaucoup plus vite que pourraient le faire les OGM conventionnels, basés sur les mécanismes de la sélection naturelle.

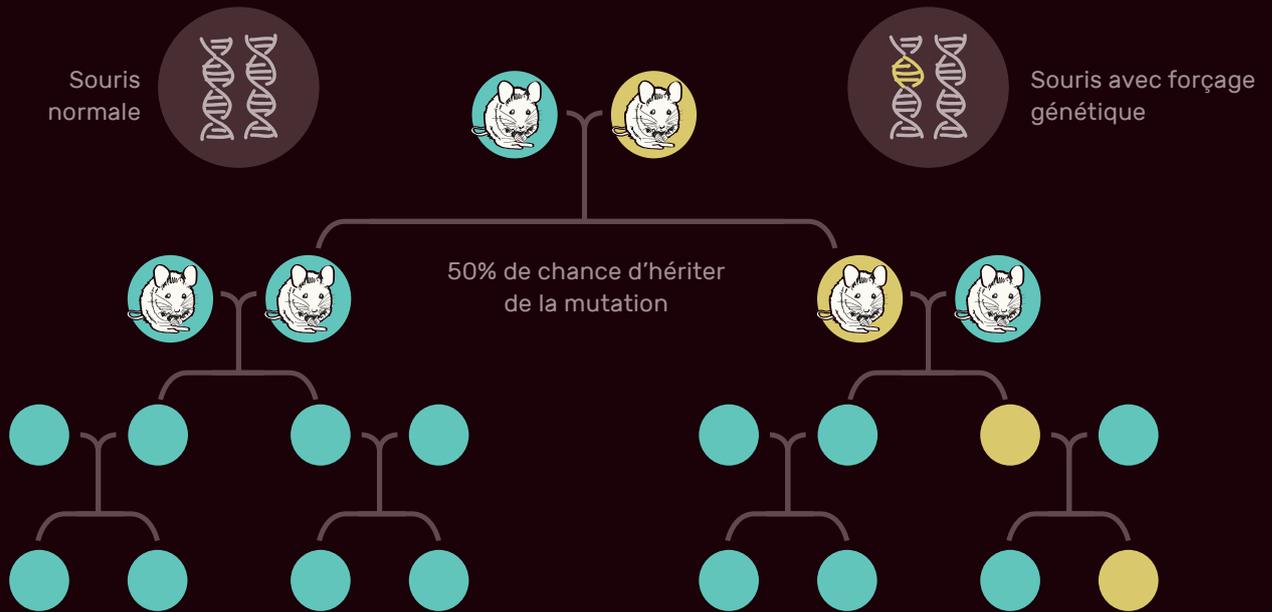
L'objectif de leur utilisation dans la nature peut être de remplacer la totalité de la population sauvage par des OGF ou de la réduire fortement. Dans le cas le plus extrême, le déploiement pourrait conduire une espèce entière à l'extinction.

Les premiers essais sur le terrain avec des moustiques génétiquement forcés pourraient être réalisés au Burkina Faso dès 2024.¹⁷ Il s'agirait d'une expérience sans aucun garde-fou: les mécanismes permettant de contrôler efficacement un transfert de gènes dans la nature n'existent qu'en théorie.

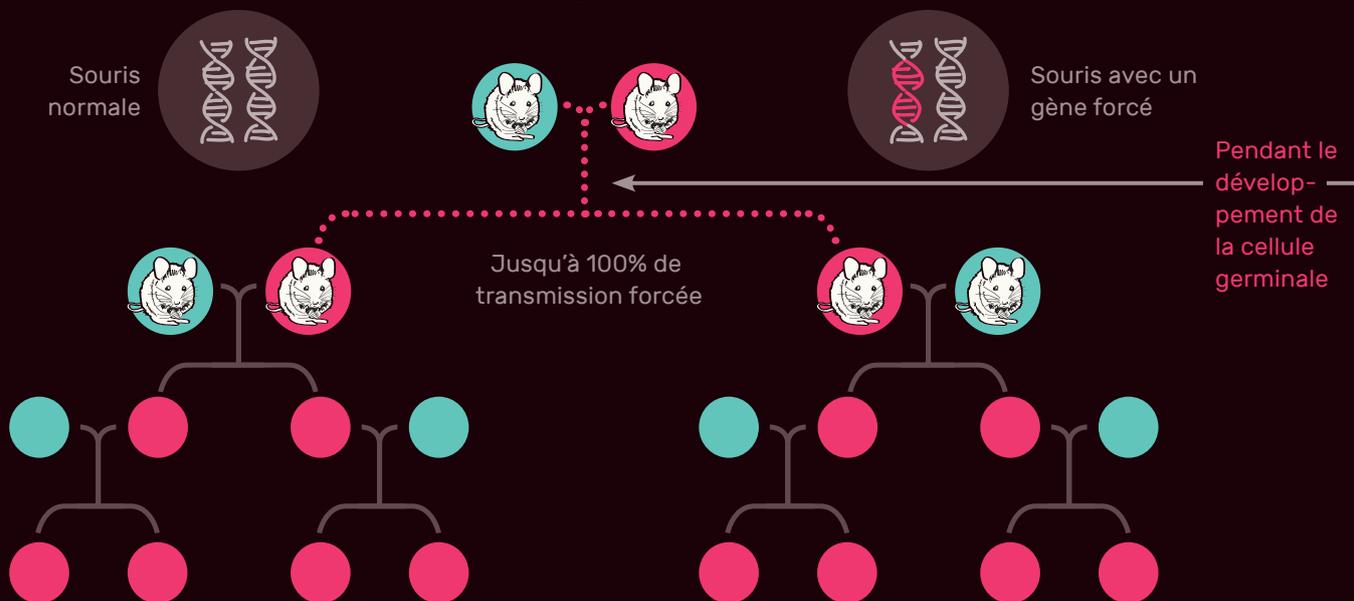
Dans l'état actuel de la science, le résultat d'une telle expérience ne serait rapidement plus contrôlable par les humains. Toutes les manipulations de ce type sur des animaux, des plantes et des écosystèmes entiers seraient irréversibles.

Comment fonctionne le forçage de gène par homing avec CRISPR/Cas9?

Transmission naturelle



Transmission avec le forçage génétique



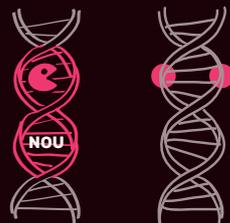
Transmission forcée avec le forçage génétique

Souris normale Souris avec un gène forcé

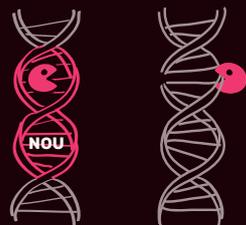


1. CRISPR identifie la séquence ciblée

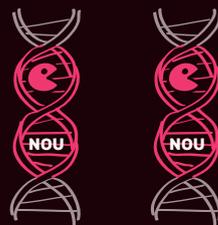
Forçage génétique { CRISPR Cas9
nouveau gène potentiellement introduit en plus



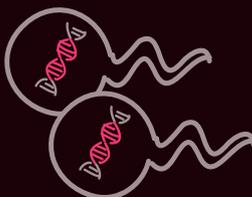
2. Cas9 crée une coupure double brin



3. Il est fort probable que le mécanisme de réparation de la cellule copie le gène forcé à l'endroit de la coupure sur le chromosome opposé.



4. Presque toutes les cellules germinales sont porteuses du gène forcé (ici par exemple les spermatozoïdes).



Comment fonctionne le forçage génétique par homing fondé sur CRISPR/Cas9?

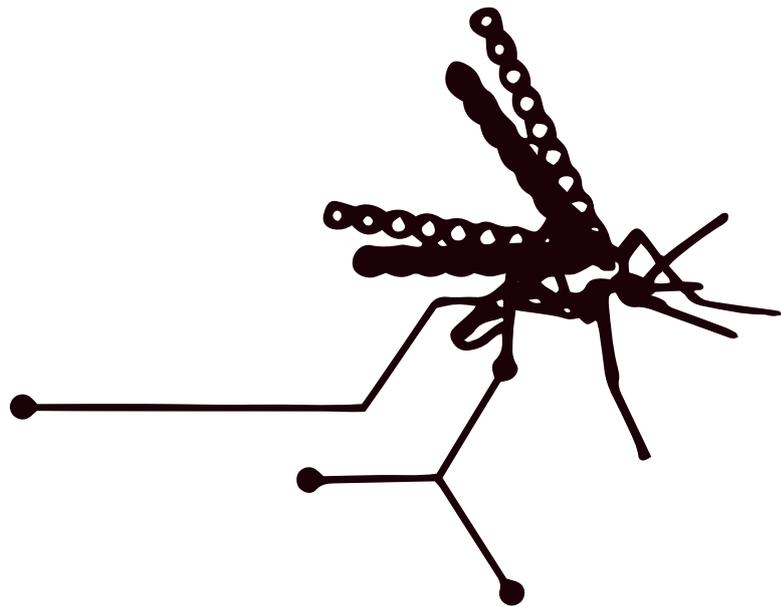
La technique ainsi nommée de forçage génétique par homing fondé sur CRISPR/Cas9 est la variation la plus commune du forçage génétique de synthèse. Un tel forçage génétique se compose d'au moins deux éléments: les "ciseaux" génétiques Cas9 et une molécule de messenger. En outre, un gène nouveau ou modifié peut être introduit.

Le gène forcé est d'abord introduit dans le génome de l'organisme cible, par exemple une souris, en laboratoire. Ce gène forcé devient actif après la fécondation de l'ovule et identifie une séquence cible dans le chromosome non manipulé à l'aide de la molécule de messenger. Là, Cas9 induit une coupure double brin. Les mécanismes de réparation naturels de la cellule endommagée tentent alors de réparer la coupure à l'aide d'une matrice. Le gène forcé du chromosome génétiquement modifié sert de matrice: il a de grandes chances d'être copié intégralement et incorporé dans la séquence cible sur le chromosome non manipulé auparavant. Ce processus de ciblage est appelé "homing". En plus de l'intégration des "ciseaux" génétiques à l'endroit ciblé, des séquences génétiques existantes peuvent être désactivées et/ou de nouvelles séquences peuvent être ajoutées.

Ce processus aboutit finalement à ce que toute la progéniture hérite d'une copie du gène forcé. Le mécanisme du forçage génétique est réactivé à chaque reproduction - et dans toutes les générations suivantes. Il ne s'arrête théoriquement que lorsque la séquence ciblée a disparu de toute la population.

02

LES APPLICATIONS POSSIBLES DES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT FORCÉS



Le forçage génétique pourrait être appliqué dans de nombreux domaines. Actuellement, la recherche se concentre sur trois domaines: le contrôle des vecteurs de maladies, l'élimination des espèces invasives des écosystèmes sensibles et le contrôle de ce que l'on appelle les nuisibles en agriculture.

LE FORÇAGE GÉNÉTIQUE POUR L'ÉLIMINATION DES VECTEURS DE MALADIES

Des maladies infectieuses telles que le paludisme, la dengue et la maladie de Lyme sont transmises à l'humain par des moustiques ou des tiques. Le contrôle de ces vecteurs fait depuis longtemps partie de la prévention des maladies. Les techniques de forçage génétique sont supposées permettre de franchir une nouvelle étape dans ces efforts.

Paludisme

L'agent pathogène du paludisme est propagé par plusieurs espèces de moustiques Anophèles. Un programme mondial concerté de lutte contre le paludisme à l'aide de moustiquaires, d'insecticides et de médicaments a permis de faire reculer la maladie dans de nombreuses régions du monde, réduisant les décès environ de moitié entre 2000 et 2015.¹⁸ En 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a identifié 21 pays susceptibles d'atteindre l'objectif de zéro cas de paludisme indigène d'ici 2020.

Dans le cadre de ce processus, 39 pays ont déjà été certifiés exempts de paludisme, les plus récents étant le Sri Lanka (2016), le Paraguay (2018), l'Algérie (2019) et le Salvador (2021).¹⁹ La Chine, la Malaisie et l'Iran

sont également en bonne voie pour atteindre l'objectif de trois ans d'exemption de paludisme requis pour la certification. Parmi les autres facteurs de réussite du contrôle de la maladie figurent avant tout une forte volonté politique, un système de santé qui fonctionne, une bonne formation du personnel médical, des programmes nationaux d'éducation et d'actions de prévention, des programmes de surveillance médicale, des diagnostics et traitements rapides et corrects, et des réponses rapides aux épidémies qui se produisent.²⁰

Mais il reste 87 pays où ces mesures n'ont pas été mises en œuvre de manière adéquate. En 2017, plus de 200 millions de personnes ont contracté le paludisme, et plus de 400 000 personnes en sont mortes. L'Afrique subsaharienne est la plus touchée, avec une mortalité particulièrement élevée chez les enfants de moins de cinq ans.²¹ Le forçage génétique vise à remédier à cette situation en réduisant massivement le nombre de moustiques Anophèles en Afrique et donc aussi la transmission du paludisme.

Target Malaria, un consortium international de recherche, joue un rôle de premier plan dans le développement de tels gènes forcés. Le consortium dispose d'un budget d'environ 100 millions de dollars américains, dont la majeure partie provient de la Fondation Bill & Melinda Gates et de l'Open Philanthropy Project.^{22 23}

Les plans de Target Malaria ont déjà atteint lorsque les premiers projets modèles ont été lancés au Burkina Faso, au Mali, au Ghana et en Ouganda.

Pour contrôler les populations de moustiques, Target Malaria utilise deux approches différentes:

La première vise à créer des moustiques Anophèles femelles stériles en modifiant un gène appelé Doublesex. Un forçage génétique CRISPR/Cas9 sera utilisé pour diffuser cette modification génétique dans la population sauvage. En 2018, des expériences menées dans de grandes cages ont montré que cette approche fonctionne en principe: le forçage génétique a provoqué l'effondrement de la population après une dizaine de générations.²⁴

La deuxième approche de Target Malaria consiste à manipuler la répartition des sexes des moustiques afin que seuls les moustiques mâles naissent. Cette approche est testée dans le cadre d'un projet au Burkina Faso en trois phases différentes, le forçage génétique ne sera utilisé que dans la troisième phase.

Dans la première phase, les moustiques mâles ont été rendus incapables de se reproduire par une technique de génie génétique.²⁵ Des essais sur le terrain avec ces moustiques stériles ont été réalisés au Burkina Faso en 2019.²⁶ Selon Target Malaria, ces essais préliminaires visent à acquérir une expérience de terrain et à familiariser la population du Burkina Faso avec de tels essais. Bien que Target Malaria affirme avoir impliqué la population locale dans le processus de prise de décision, ces expériences ont provoqué des oppositions tant au Burkina Faso qu'au niveau international.^{27 28}

Dans la deuxième phase, les moustiques doivent être génétiquement modifiés de manière à produire une progéniture majoritairement masculine.²⁹ La modification génétique introduite par le biais d'un "broyeur X" (voir encadré) serait transmise selon les règles mendéliennes. Il ne s'agit donc pas encore d'un forçage génétique à ce stade. Pour réduire la population de moustiques avec ces lâchers, les moustiques génétiquement modifiés produits en laboratoire devraient être lâchés de manière répétée et en grande quantité.

Le but de Target Malaria dans la troisième phase est de produire des moustiques qui portent le "broyeur-X" sur le chromosome Y, ce qui rendrait toute la progéniture mâle porteuse du "broyeur-X" pendant des générations. La modification génétique se propage alors comme un forçage génétique dans toute la population.³⁰

Alors que Target Malaria se concentre sur la réduction du nombre de moustiques, les développeurs de forçage génétique de l'Université de Californie à San Diego adoptent une approche différente. Grâce à une

subvention de plusieurs millions de dollars de la fondation indienne Tata³¹, ils cherchent un moyen de créer une résistance chez les moustiques Anophèles qui tue l'agent pathogène du paludisme et empêche l'infection des humains.³² Cependant, de tels organismes génétiquement forcés (OGF) se sont avérés n'avoir qu'une viabilité limitée dans les premières expériences en cage.³³

La maladie de Lyme

Dans les pays tempérés, on commence à penser à l'utilisation du forçage génétique. Aux États-Unis, la maladie de Lyme s'est propagée rapidement en 2018, affectant environ 300.000 personnes par an.³⁴ En Allemagne, selon une étude de 2017, le nombre de nouveaux cas est estimé à 100.000 par an.³⁵

La maladie est due à la bactérie *Borrelia* qui infeste souvent les souris sauvages et est transmise aux humains par les tiques. Si la maladie n'est pas détectée à temps, il peut s'ensuivre une maladie chronique difficile à traiter.

Sur deux îles du Nord-Est des États-Unis, un projet a été lancé en 2016. La cible de la manipulation génétique n'était pas les tiques vecteurs mais les souris à pattes blanches indigènes qui sont les hôtes les plus importants pour la *Borrelia* dans ces régions. On suppose qu'une intervention sur le système immunitaire pourrait rendre les souris résistantes et interrompre la chaîne de transmission de la *Borrelia*. Selon un sondage dans les îles de Nantucket et Martha's Vineyard au Massachusetts, USA, une majorité de sondés rejette l'usage du forçage génétique. Malgré tout, le lancement de souris génétiquement modifiées est envisagé. Elles sont supposées s'unir avec leurs congénères sauvages et transmettre une résistance à la maladie de Lyme dans la population naturelle. Quoiqu'il en soit, avant que les essais puissent être planifiés à grande échelle dans le futur, l'utilisation de souris forcées génétiquement doit être débattue.³⁶

Il y a plusieurs stratégies alternatives pour éviter la transmission de la maladie de Lyme aux humains, en dehors du forçage génétique et autres techniques génétiques. On peut déjà éviter l'infection avec des moyens simples: porter des vêtements adaptés, utiliser des traitements anti-tiques et inspecter le corps régulièrement. Pendant un court laps de temps, dans le passé, un vaccin de la compagnie GlaxoSmithKline (GSK) a été facilement disponible, mais il fut retiré du marché, en raison du manque d'intérêt.

Comment fonctionne le forçage génétique, avec le broyeur-X?

On suppose que les moustiques génétiquement modifiés porteur d'un broyeur-X, ne produisent que des descendants mâles.

Pendant la formation des cellules germinales des moustiques, il y a production d'une enzyme qui coupe le chromosome X et le détruit. Par conséquent, seules les cellules germinales qui ont le chromosome Y sont produites. Plus de 95 % de la descendance est donc mâle et peut transmettre le broyeur-X dans la population.³⁷

Broyeur-X variant 1 - sans forçage génétique - si le broyeur-X est inséré dans un chromosome qui ne détermine pas le sexe, il n'est pas transmis selon les règles de Mendel, et ne se retrouve probablement plus dans le matériel génétique de la population en peu de générations.

Broyeur-X variant 2 - forçage génétique - Le broyeur-X devient un gène issu du forçage génétique uniquement quand il est inséré dans un chromosome Y. Théoriquement, il peut alors se répandre dans toute la population avec autant d'agressivité qu'un gène "Homing" issu du forçage génétique basé sur CRISPR/Cas. Cependant, le développement d'un tel variant rencontre des obstacles biologiques: la régulation épigénétique de l'expression génétique des moustiques empêche l'activation du broyeur-X sur le chromosome Y.³⁸

Broyeur-X variant 3 - forçage génétique - Il est également possible de combiner le broyeur-X, (variant 1), avec le forçage génétique basé CRISPR/Cas. On parle alors de Forçage Génétique Déformeur de Sexe ((SDGD): si une femelle s'accouple avec des mâles porteurs de forçage génétique CRISPR/Cas couplé avec X-Shredder, le forçage génétique est intégré dans le gène Doublesex qui empêche le développement de femelles fertiles. L'intégration additionnelle de broyeur-X a pour résultat de couper le chromosome X lors de la formation des cellules germinales. Le résultat total est la prédominance de la descendance mâle.³⁹ Dans la combinaison de forçage génétique alliant CRISPR/Cas et broyeur-X, les deux systèmes se sauvegardent mutuellement l'un l'autre; si un système est défaillant, l'autre fonctionnera. Selon les calculs du modèle, le nombre de femelles de moustiques piqueurs devrait diminuer plus vite avec le Sex Distorter Gène Drive qu'avec uniquement un forçage génétique CRISPR/Cas.

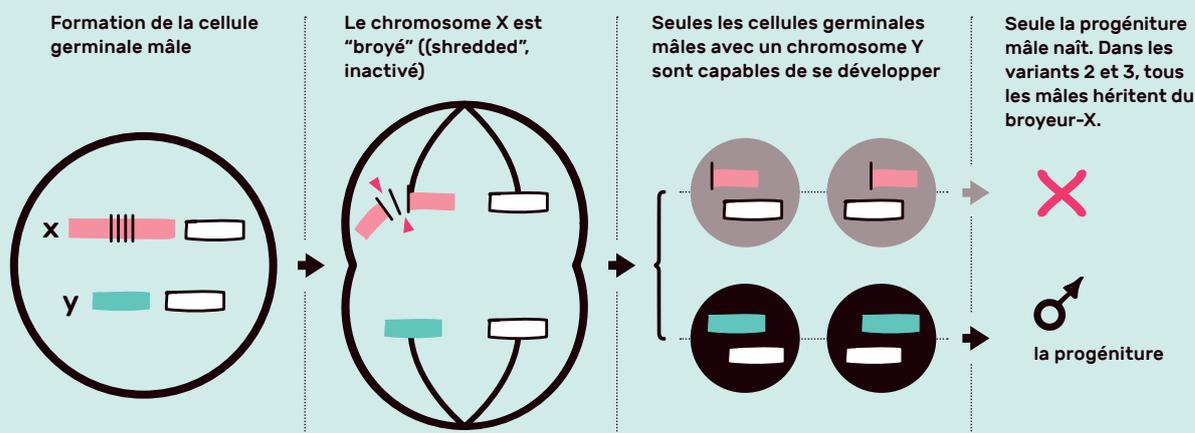


Illustration basée sur l'illustration dans: Galizi, R., Doyle, LA, Menichelli, M., Bernardini, F., Deredec, A., Burt, A., Windbichler, N., Crisanti, A., 2014. Un sexe synthétique système de distorsion de rapport pour le contrôle du moustique du paludisme humain. Nat. Commun. 5, 3977. <https://doi.org/1038/ncomms4977>

L'UTILISATION DU FORÇAGE GÉNÉTIQUE POUR LUTTER CONTRE LES ESPÈCES INVASIVES

Les hommes ont transporté de nombreuses espèces dans des îles et continents étrangers où elles sont devenues un sérieux problème pour la flore et la faune indigènes. D'importants problèmes sont causés, par exemple, par les rats et les souris qui réduisent significativement des populations d'animaux plus petits et d'oiseaux indigènes. Les mesures conventionnelles telles que la chasse, la trappe ou les appâts empoisonnés ont pu réguler les espèces invasives sur de petites régions. Sur des régions plus grandes, ces mesures ont atteint leurs limites. Les gènes issus du forçage génétique sont censés apporter une alternative dans ce cas.

Le projet de contrôle biogénétique des rongeurs invasifs (GBIRd), soutenu par sept universités, autorités publiques et organisations non gouvernementales, aux États Unis et en Australie, s'intéresse à cette approche.

GBIRd vise à poser la question de savoir quelles souris doivent être éradiquées avec le forçage génétique et sous quelles conditions cette intervention serait acceptable. Le plus gros du projet est financé par l'Agence de Financement de Projets de Recherche de la Défense militaire U.S (DARPA) avec une dotation de 6.4 millions de dollars.⁴⁰

Parmi les membres les plus actifs du GBIRd, il y a la petite organisation de conservation, Island Conservation. Elle s'est consacrée depuis 25 ans à la protection des oiseaux marins et dit qu'elle a déjà débarrassé 63 îles des rongeurs. Jusque là, cela a été fait avec des méthodes conventionnelles mais Island Conservation croit que pour progresser, il faudra pouvoir utiliser le forçage génétique.⁴¹

Les premières étapes dans ce sens ont été réalisées à l'Université de Californie de San Diego, USA, quand des gènes issus de forçage génétique pour des souris ont été développés pour la première fois en 2019.⁴² Cependant les expérimentateurs ont découvert un phénomène inexplicable: CRISPR/Cas9 était capable de couper les brins d'ADN chez tous les animaux tests mais le mécanisme de réparation qui propage rapidement les nouveaux segments d'ADN dans le génome fonctionnait seulement chez les femelles. Le forçage génétique réussissait alors seulement sur un

des deux sexes et encore, il n'était efficace qu'à 70 %. Le forçage génétique n'est sans doute pas utilisable sous cette forme pour manipuler les populations de mammifères sauvages.

Le précédent gouvernement de Nouvelle-Zélande avait aussi montré un intérêt pour l'utilisation du forçage génétique. La flore et la faune uniques de ce pays subissent de gros dommages depuis l'introduction de rats, d'hermines et du renard rouge australien. Avec le programme Zéro Prédateur en 2050, le gouvernement néo-zélandais se donne pour but d'éradiquer tous les prédateurs d'ici 2050. Les mesures ont déjà rencontré un succès sur plus de 100 petites îles. L'utilisation du forçage génétique est d'ores et déjà envisagée pour atteindre le même succès sur tout le territoire.

Au regard de la considération de l'utilisation du forçage génétique pour l'éradication des espèces invasives en Nouvelle-Zélande, deux chercheurs sur le forçage génétique ont publié un article en 2017 mettant en garde contre des lâchers précipités et l'utilisation d'organismes génétiquement forcés sur la conservation.⁴³

Depuis le changement de gouvernement cette même année en Nouvelle-Zélande, il y a eu de plus grandes restrictions de ce point de vue. Avant que le programme Zéro Prédateur ne redevienne d'actualité, les nombreuses considérations techniques, sociales et éthiques, et les contraintes réglementaires doivent d'abord être explorées et développées.⁴⁴

Le débat sur le forçage génétique à l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN)

Au vu de la possibilité d'utiliser le forçage génétique pour éliminer les espèces invasives introduites dans les écosystèmes sensibles, l'UICN, connue aussi sous le nom de l'Union Mondiale pour la Conservation, a aussi débattu de cette technologie depuis 2015.

Lors de son assemblée générale à Hawaii en septembre 2016, l'UICN a adopté une résolution⁴⁵ qui, entre autres, mandate l'UICN pour préparer un rapport scientifique sur les conséquences de la biologie synthétique et du forçage génétique pour la conservation de la biodiversité. Partant de ce rapport scientifique, l'UICN au départ, propose de définir sa position sur le rôle de la technologie de forçage génétique

par rapport à la conservation de la nature, lors de sa prochaine assemblée générale en 2020.

En partie à cause des protestations publiques et de l'urgence des éclairages globaux sur la conservation⁴⁶, l'UICN préconisait dans sa résolution de 2016 de s'abstenir de toute aide ou adhésion à la recherche, essais en champ, ou usage de la technologie du forçage génétique, jusqu'à ce que ce rapport soit disponible.

Le rapport, intitulé Frontières Génétiques pour la Conservation⁴⁷ fut publié en mai 2019 et confronté à de rudes critiques, aussi bien de membres de l'UICN que d'organisations de conservation et de développement à travers le monde.

Une analyse conduite par le groupe ETC, organisation de recherche et de plaidoyer⁴⁸ a conclu qu'une majorité des auteurs du rapport étaient connus comme parties prenantes dans l'ingénierie génétique et n'auraient pas dû être engagés par l'UICN, en partie à cause de leur propre intérêt économique à développer les technologies étudiées. À la suite d'une lettre ouverte signée par 231 organisations de la société civile et plusieurs scientifiques, le rapport fut critiqué comme étant "un regrettable point de vue unique", "biaisé" et "inapproprié pour la discussion de politique publique à laquelle il était destiné".

Ce rapport, disaient-ils, ne correspond pas avec les considérations de prévention de la résolution d'Hawaï.

Les organisations signataires ont appelé l'UICN à commissionner un autre rapport scientifique basé sur une analyse préventive des risques de la technologie, et d'attendre jusqu'à ce qu'un tel contre-rapport soit disponible avant de prendre une décision par la suite.⁴⁹

Une lettre de requête adressée au conseil de l'UICN, par 23 membres de l'UICN, en octobre 2019, allait dans le même sens. Selon ces signataires, il faut plus de temps pour un débat de fond, compréhensible, basé sur le principe de précaution, avec un gros investissement des membres de l'UICN, avant que toute décision soit prise par l'UICN.⁵⁰

Confronté à ces critiques, le Conseil de l'UICN a retiré l'intention d'adopter une position lors de son assemblée des membres, prévue en juin 2020. A la place, les principes⁵¹ d'un débat sur le sujet furent définis par une consultation ouverte aux membres.

Ils devraient être proposés au vote lors du Congrès du Conservatoire Mondial de l'UICN en 2021 et devraient servir de base pour un débat sur le positionnement qui sera voté à la prochaine Assemblée des membres.

LE FORÇAGE GÉNÉTIQUE EN AGRICULTURE

Sur le long terme, l'agriculture pourrait devenir le plus important champ d'application du forçage génétique, un fait qui n'a presque pas été débattu en public jusqu'à présent. Des brevets de forçage génétique basé sur CRISPR/Cas listent des centaines d'animaux et de plantes dont le contrôle ou l'élimination pourraient augmenter les rendements en agriculture. Cependant, un certain nombre d'obstacles devront être surmontés tout au long du parcours.

Les brevets pour des applications agricoles

Au moins six brevets sur les gènes issus du forçage génétique se réfèrent à des applications en agriculture. L'accent est mis sur le contrôle des nuisibles et des mauvaises herbes, et le renversement de la résistance aux herbicides.

Deux propositions d'applications émanent des principaux développeurs de forçage génétique basé sur CRISPR/Cas, les groupes de recherche menés par Kevin Esvelt⁵² et Ethan Bier⁵³. De nombreuses demandes sont aussi classées dans un brevet par le groupe de Bruce Hay⁵⁴. La majorité de ces demandes est générale, mais un des brevets contient déjà des buts et des méthodes qui permettent un usage commercial.

Cependant, la commercialisation de gènes issus du forçage génétique rencontre un problème fondamental: leur extension ne peut pas encore être maîtrisée, que ce soit dans l'espace ou dans le temps. Des lâchers individuels pourraient conduire à une dissémination sans borne de GDO dans les écosystèmes environnants pendant des décennies. Le business model classique de l'agrobusiness, qui est basé sur la vente continue des produits, serait difficile à appliquer dans ces conditions.

En théorie, cet usage semble commercialement intéressant selon deux scénarii: un forçage génétique pourrait éliminer les résistances naturelles acquises par les plantes sauvages contre les herbicides habituels. L'agrobusiness pourrait alors profiter d'une augmentation de la vente d'herbicides puisqu'ils seraient de nouveau utilisables. Un autre scénario serait de voir de nombreuses associations agricoles financer le forçage génétique dont tous les membres associés pourraient profiter.

Nombre de demandes de brevet pour des applications possibles du forçage génétique en agriculture



WO 2015 / 105928 A1

Titre: Forçages génétiques guidés par ARN

Attributaires: Président et confrères du Harvard College

Inventeurs: Kevin Esvelt, Andrea Smidler

Date de publication internationale: 16 juillet 2015



12 ravageurs du maïs



9 ravageurs du coton



13 ravageurs du petit grain



10 parasites du soja mentionnés "dans le cadre de la présente divulgation"



11 parasites du raisin



13 ravageurs du palmier



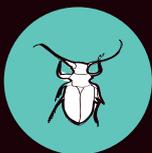
16 les ravageurs des cultures de solanacées, notamment les poivrons, les tomates, les aubergines, le tabac, les pétunias, les pommes de terre



14 parasites de fruits à noyaux



8 espèces de nématodes à kyste



24 espèces de scolytes



11 ravageurs de mollusques



11 ravageurs des espèces de mites



27 noms d'agro-industries



112 variétés de mauvaise herbe nuisible (**19** espèces de mauvaise herbe aquatiques, **5** espèces d'adventices parasites, **88** espèces d'adventices terrestres)



52 "mauvaises herbes supplémentaires dans le cadre de la présente divulgation" (par exemple, herbe à poux, herbe à puce, verge d'or)

186 noms de marques d'herbicides



46 espèces de pesticides i.e: atrazine, glyphosate, naphtalene, hydroxyde de cuivre.



WO 2017/049266 A2

Titre: Méthodes d'édition autocatalytique du génome et de neutralisation de l'édition autocatalytique du génome et compositions correspondantes

Attributaires: Les membres du conseil d'administration de l'Université de Californie

Inventeurs: Ethan Bier, Valentino Gantz, Stephen Hedrick

Date de publication internationale: 23 mars 2017



301 insectes nuisibles à l'agriculture



20 acariens ravageurs agricoles



96 nématodes nuisibles à l'agriculture



68 nématodes phytopathogènes



48 insectes vecteurs d'agents pathogènes des plantes



27 insectes ravageurs des plantes ornementales



6 mollusques nuisibles



18 ravageurs de la vigne



6 ravageurs des fraises



8 ravageurs de l'abeille domestique



34 mentionnent des mauvaises herbes résistantes aux pesticides ou aux herbicides



Exemples d'applications du forçage génétique en agriculture.

L'utilisation de gènes issus du forçage génétique pourrait se concevoir pour presque toutes les cultures de plein champ, des nombreux animaux de ferme et des 'nuisibles'. Dans ces trois cas, il y a déjà des projets concrets.

La drosophile à ailes tachetées

Originaire du Sud-Est asiatique, la drosophile à ailes tachetées (*Drosophila suzukii*) est une mouche du fruit qui s'est répandue partout dans le monde et cause des pertes significatives dans la récolte de nombreuses espèces de fruits. Elle dépose ses œufs sur les fruits sains à peau fine presque mûrs. En 2008, la drosophile à ailes tachetées est arrivée en Californie et a causé plus de 35 millions de dollars de dommages sur les vergers de cerises, ces toutes dernières années. Selon les calculs, ces pertes pourraient atteindre les 500 millions de dollars annuellement dans l'ouest des États-Unis.⁵⁵ Depuis 2011, elle est aussi apparue en Europe, mettant en péril les récoltes de cerises, raisin, framboises, mûres et fraises.⁵⁶

En 2013, le Californian Cherry Board, une association de producteurs de cerises, a commencé à financer la recherche sur le forçage génétique avec 100.000 dollars par an.⁵⁷ Un groupe de chercheurs de l'Université de San Diego, USA, a développé un dénommé Medea Drive.

La descendance des mouches n'est pas viable, cela peut affecter un ou les deux sexes. (pour de plus amples informations, consulter l'encadré).

Dans les premières expérimentations au laboratoire, un grand nombre de mouches modifiées fut nécessaire pour établir le Medea Drive dans la population. De plus, beaucoup de mouches dans la nature avaient des résistances naturelles, ce qui a probablement gravement entravé l'extension du Medea Drive. Les chercheurs ont alors supposé qu'il faudrait lâcher un très grand nombre de mouches du fruit à ailes tachetées pour installer le Medea Drive dans la population sur plusieurs années. Aucun test en plein champ n'a été encore planifié.⁵⁸ Le brevet obtenu en 2017 sur ce Medea Drive s'applique aussi à d'autres espèces de fruits tropicaux, aussi bien qu'à des moustiques des genres Anophèle et Aedes qui transmettent la malaria et de nombreuses maladies virales.⁵⁹

Les psylles

Les psylles sont d'autres organismes cibles potentiels pour le forçage génétique. En 2005, pour la première fois aux USA, on a découvert une bactérie qui infecte les citronniers et rend les fruits immangeables. Elle s'est propagée suite à l'introduction du psylle asiatique du citronnier (*diaphorina citri*) qui ingère la bactérie en suçant la sève de la plante et peut ainsi infecter d'autres arbres. En moins de trois ans, la maladie appelée Huanglongbing s'est répandue à travers la plupart des régions de culture de Floride, avec une dégringolade de la production de citrons de 70 %.⁶⁰ L'Europe a été jusque-là épargnée par la maladie, mais l'extension n'est pas à exclure.⁶¹

Les producteurs de citrons de Californie envisagent l'utilisation du forçage génétique pour protéger leurs plantations.⁶² Une option serait de relâcher des psylles manipulées par forçage génétique qui ne pourraient pas transmettre la bactérie. Un projet de recherche dans ce sens a été terminé en 2017 et a identifié un nombre de gènes pouvant prévenir la transmission.⁶³ Mais le forçage génétique n'a toujours pas été mis en œuvre.

La lucilie bouchère du Nouveau Monde

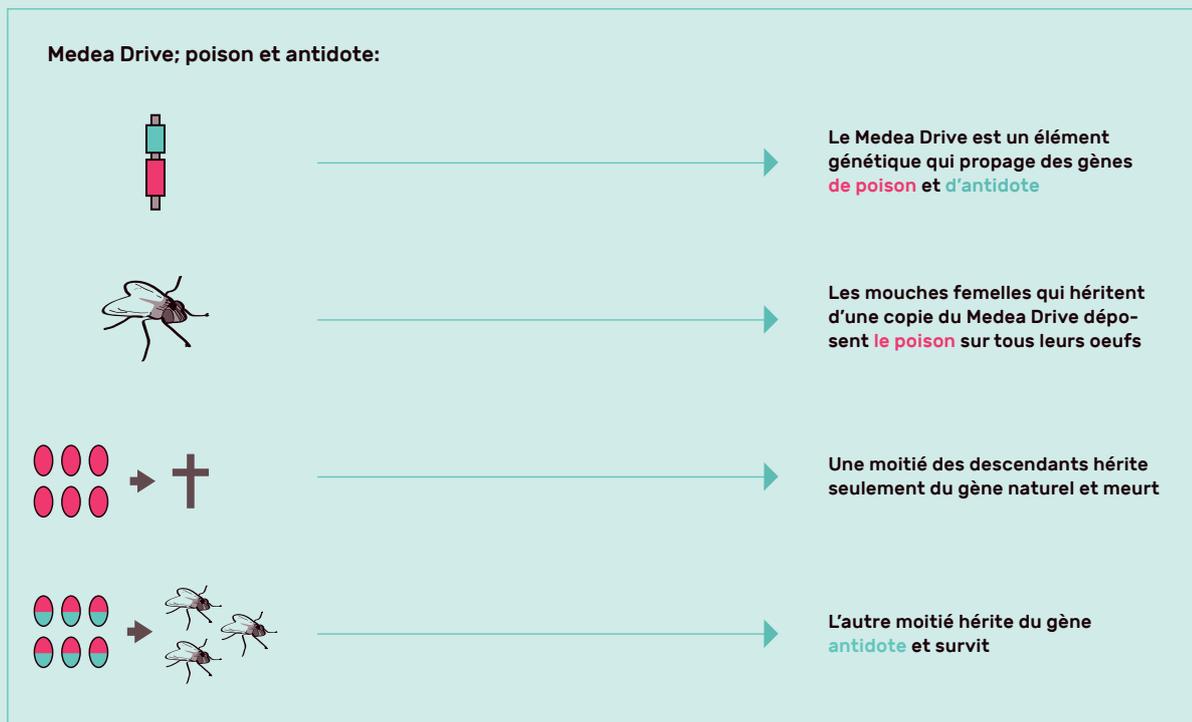
La lucilie bouchère du Nouveau Monde (*Cochliomyia hominivorax*) ou mouche à viande, est originaire des Amériques et dépose ses œufs près de cavités, ou ouvre des blessures, sur le corps des mammifères et des oiseaux. Le foyer d'éclosion des larves s'enfonce dans les tissus des animaux infestés et cause de graves inflammations. La lucilie bouchère infeste aussi le bétail tels que bovins, moutons et chèvres qui, sans soins vétérinaires, peuvent mourir de l'inflammation.⁶⁴ La lucilie bouchère a été éradiquée des États Unis et d'Amérique Centrale dans les années 60, en relâchant des mouches mâles stériles. Pour éviter une nouvelle introduction depuis l'Amérique du Sud, une zone de protection a été établie au Panama, mais est très coûteuse à maintenir.

Des scientifiques de l'Université de Caroline du Nord, USA, ont alors proposé d'utiliser le forçage génétique.⁶⁵ Cela pourrait aussi être utilisé pour éradiquer la mouche en Amérique du Sud. En 2019, un groupe international de chercheurs a été capable, pour la première fois, d'appliquer CRISPR/Cas 9 sur la lucilie bouchère, en altérant un gène de la mouche crucial pour son développement sexuel. Le résultat fut que les femelles avaient des caractéristiques mâles et étaient probablement stériles.⁶⁶

Cette intervention est un premier pas vers le développement d'un forçage génétique basé sur CRISPR-Cas qui pourrait éradiquer complètement la lucilie bouchère.

Comment fonctionne un Medea Drive?

Le but d'un Medea Drive peut être de remplacer ou décimer une population d'insectes sauvages. Le Medea Drive consiste en deux composants génétiques fonctionnant selon le principe de poison et antidote. Un nouveau gène variant peut être inséré comme le troisième composant, dont hérite toute la descendance survivante. Les mâles et les femelles peuvent hériter tous les deux du Medea Drive. Mais la toxine n'est produite que par la mère et déposée sur tous les œufs. L'antidote, d'autre part, n'est pas déposé sur les œufs, mais est produit dans les embryons fertilisés. Pour que les embryons se développent dans les œufs empoisonnés, l'information génétique pour la production de l'antidote doit aussi être ancrée dans leur génome. Les descendants ne sont alors viables que s'ils transportent dans leur génome le Medea Drive qui produit aussi l'antidote. Si la femelle transporte une seule copie du Medea Drive, alors seulement la moitié de sa descendance hérite du Medea Drive. Donc, seulement la moitié de la descendance peut produire l'antidote. Le Medea Drive est valable avec ou sans le forçage génétique basé sur CRISPR/ Cas "Homing".⁶⁷ Le forçage génétique sans CRISPR/Cas se propage probablement de façon moins invasive.⁶⁸



Source: Volker Henn. https://www.wissensschau.de/synthetische_biologie/gene_drive_medea_daisy_x-shredder.php

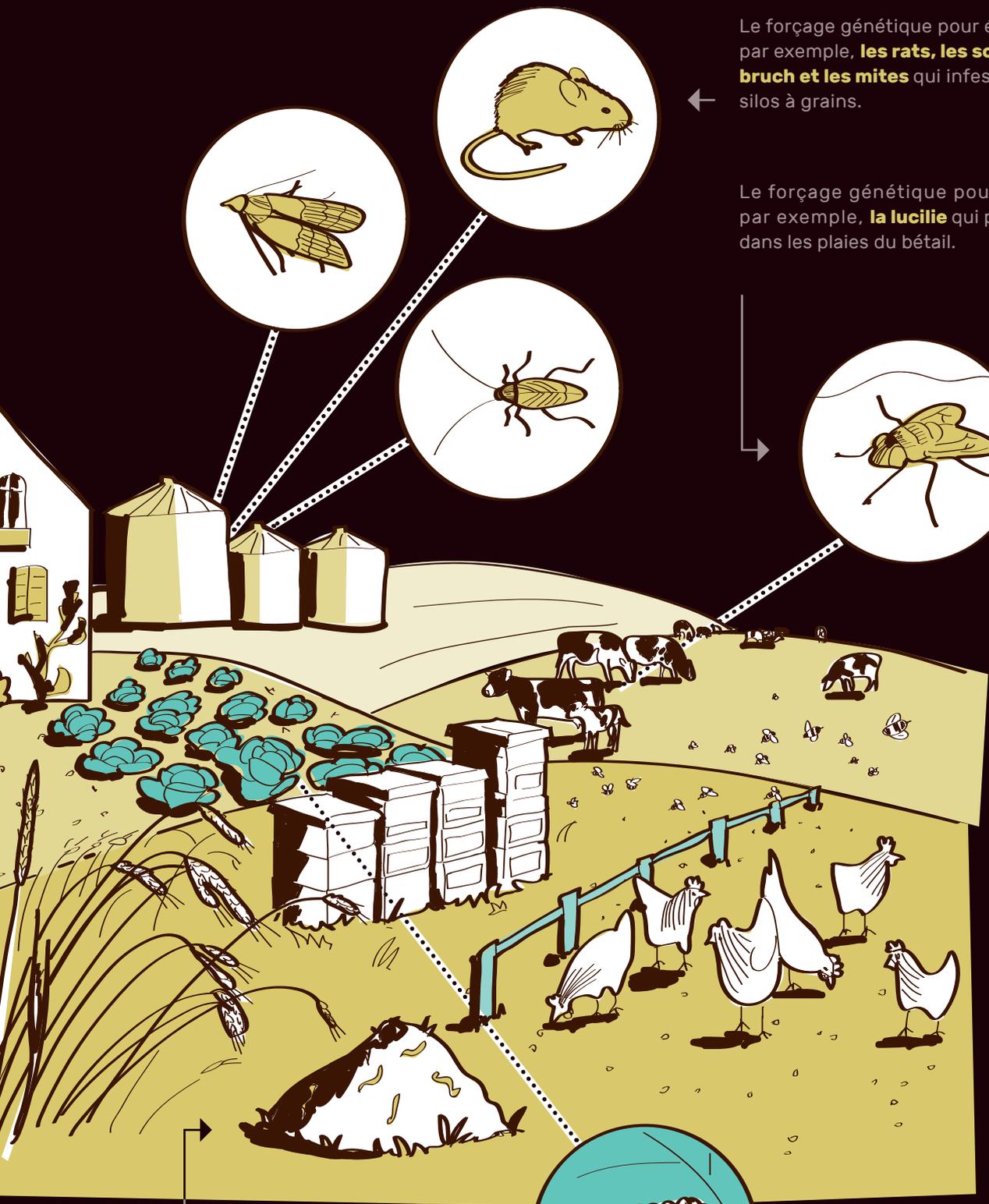
Le forçage génétique à la ferme

Cette image illustre les domaines dans lesquels les organismes génétiquement forcés peuvent être développés ou envisagés pour un usage agricole.



Le forçage génétique pour éradiquer, par exemple, **les psylles** qui propagent la maladie du verdissement des agrumes (Huanglongbing en chinois) dans les agrumes.

Le forçage génétique pour éradiquer **la drosophile à ailes tachetées**, une mouche des fruits qui pond ses œufs dans les fruits mûrs, comme les cerises.



Le forçage génétique pour éradiquer, par exemple, **les rats, les souris, le bruch et les mites** qui infestent les silos à grains.

Le forçage génétique pour éradiquer, par exemple, **la lucilie** qui pond ses œufs dans les plaies du bétail.

L'entraînement des gènes pour éradiquer **les nématodes** qui provoquent des maladies des plantes.

Le forçage génétique pour décimer **les piérides** du chou.

Questions ouvertes au sujet des applications dans les plantes

Théoriquement, le forçage génétique pourrait aussi être utilisé sur les plantes. L'Académie Nationale des Sciences US, a identifié la queue de renard *Amaranthus palmeri*⁶⁹ qui est devenue une semence super résistante aux États-Unis, depuis les années 90, en raison de l'usage excessif d'herbicides tels que le glyphosate.⁷⁰

Amaranthus palmeri est une plante dioïque qui produit des fleurs soit mâles, soit femelles. Les chercheurs ont identifié un gène qui contrôle la formation de fleurs femelles.⁷¹ S'il était possible d'éteindre ce gène au moyen du forçage génétique, il ne se produirait que des fleurs mâles, ce qui rendrait la reproduction naturelle impossible.

Une autre possibilité théorique serait de renverser la résistance aux pesticides que des douzaines d'espèces de plantes ont développée, ce qui pose des problèmes majeurs à l'agriculture industrielle. Ces résistances sont causées par des changements génétiques qui sont souvent très recherchés et pourraient théoriquement être renversées par forçage génétique.⁷²

Plusieurs obstacles techniques doivent être surmontés avant d'appliquer le forçage génétique sur les plantes.

Les coupures dans le double brin occasionnées par CRISPR/Cas9 dans le génome des plantes sont souvent réparées par des mécanismes prédisposés aux erreurs.⁷³ Cela empêche le forçage génétique de prendre le contrôle des plantes. Pour transmettre le gène issu du forçage génétique à toute la descendance, un autre mécanisme de réparation devrait réparer la coupure du double brin à l'aide d'un modèle. En plus, de nombreuses plantes ont des temps de génération significativement plus longs que les insectes. L'efficacité d'un gène forcé pourrait se manifester après plusieurs années.

Et finalement, les graines de quelques plantes pourraient persister dans le sol pendant des années, retardant significativement l'avancée du forçage génétique.⁷⁴

L'ajout d'un gène forcé dans les plantes n'est pas encore possible en l'état actuel des connaissances.

Le forçage génétique comme arme biologique

Un lâcher d'organismes génétiquement forcés pourrait, en théorie, avoir des effets négatifs sur les écosystèmes et les sociétés à grande échelle et sur le long terme. Le lâcher d'organismes génétiquement forcés à des fins civiles pourrait ensuite causer des conflits ou conduire à des abus. Le développement d'organismes génétiquement forcés qui seraient ciblés vers des projets hostiles est aussi concevable.⁷⁵

Une façon d'utiliser les organismes génétiquement forcés comme arme biologique serait de leur faire éradiquer des insectes bénéfiques importants pour l'agriculture dans une région particulière.

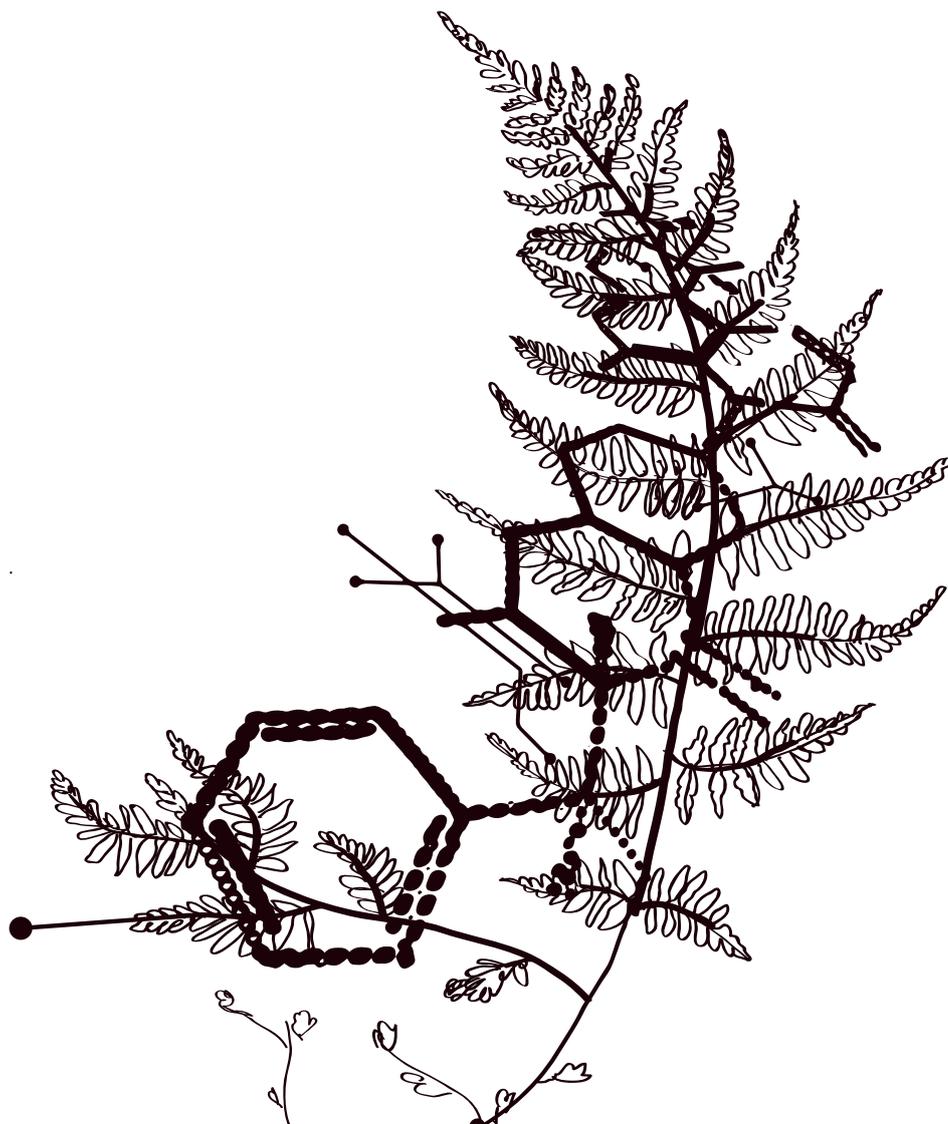
Quoi qu'il en soit, tant que les organismes génétiquement forcés et leurs effets nocifs ne sont pas limités à la fois dans le temps ou dans l'espace, il n'y a que peu de scénarii convaincants pour diriger des programmes d'armes biologiques par forçage génétique.⁷⁶

En dépit de ces défis, **l'Agence pour les Projets de Recherche Avancés de la Défense militaire U.S (DARPA) est un des plus grands financeurs de la recherche sur le forçage génétique et est financièrement impliquée dans presque tous les projets de recherche sur le forçage génétique.⁷⁷**

Le programme de recherche de la DARPA, intitulé Safe Genes, projette de contrôler, limiter ou découvrir des GDO dans l'environnement.⁷⁸ Il y a de nombreuses zones grises allant des effets négatifs non étudiés des organismes génétiquement forcés dans la nature, jusqu'à leur mauvais usage, et le développement délibéré du forçage génétique à des fins hostiles.

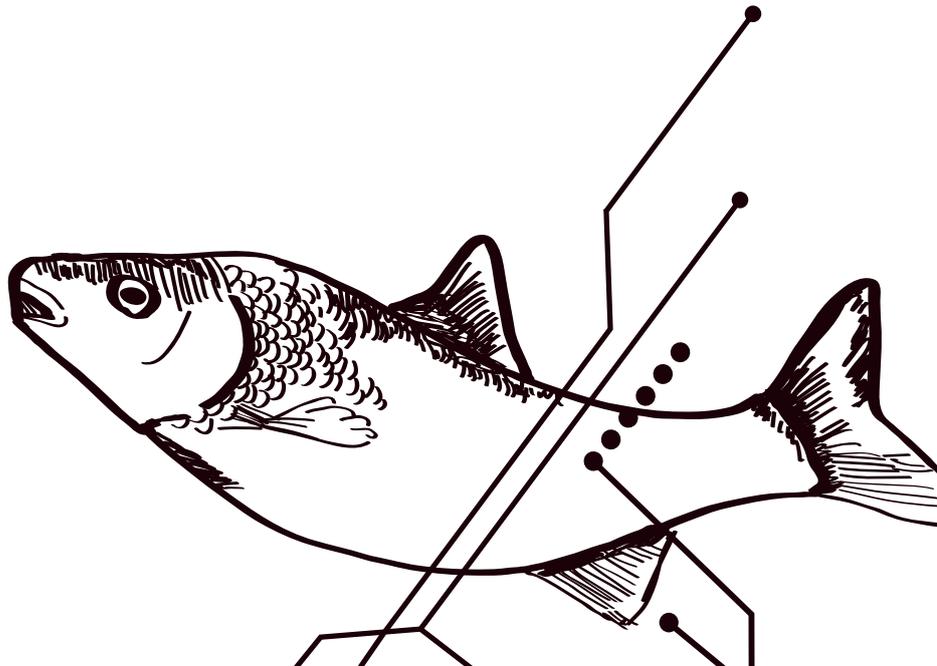
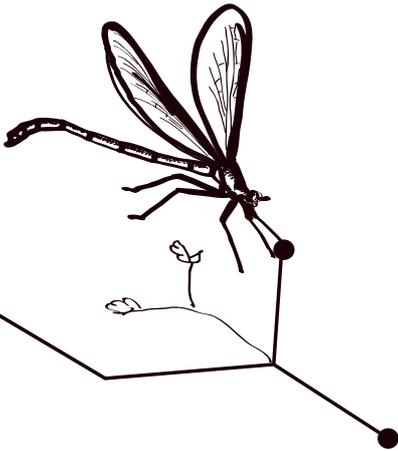
Alors que les effets des organismes génétiquement forcés peuvent être considérés comme positifs dans une région particulière, leurs conséquences peuvent être considérées comme indésirables ou négatives dans une autre région affectée, conduisant à des insurrections ou des conflits.

Un conflit relatif à l'usage de la technologie du forçage génétique dans l'environnement pourrait aussi être déclenché par un manque de consensus du public (ou international) pour un lâcher d'organismes génétiquement forcés, dans son propre pays ou les pays voisins. Des dommages collatéraux tels que perte de récolte, perte de biodiversité, ou des effets inattendus sur la santé, la société ou l'économie, peuvent conduire à des conflits s'il n'y a pas de compensation adéquate. Même la présence involontaire d'un GDO dans un pays qui n'a pas accepté son lâcher peut conduire à un conflit entre États ou à des crises diplomatiques.⁷⁹ Pour ces raisons, les experts de la Convention sur les Armes Biologiques de l'UN (UN Biological Weapons Convention) ont surveillé et discuté cette éventualité pendant des années.⁸⁰



03

RISQUES ÉCOLOGIQUES



Les gènes issus du forçage génétique sont à un stade précoce de développement. La discussion sur les conséquences possibles et les risques est donc toujours grandement spéculative. Cependant de nombreux points cruciaux émergent déjà et doivent être pris en compte avant d'envisager un lâcher.

Incontrôlabilité

La grande diversité d'habitats naturels et d'écosystèmes affectés pourrait rendre les prédictions et les contrôles de risques potentiels beaucoup plus difficiles.

En 2016, l'Académie des Sciences U.S recommandait que les organismes génétiquement forcés soient d'abord testés sur des petites îles éloignées.⁸¹ Cependant, des calculs utilisant des modèles ont montré que cela ne donnait pas un confinement suffisant, car des individus GDO pourraient atteindre d'autres régions par l'eau, le vent ou un transport fortuit, et répandre le forçage génétique plus loin.⁸² En outre, des GDO pourraient être disséminés délibérément.

Un groupe de chercheurs conduit par le développeur du forçage génétique Kevin Esvelt, de l'Institut de Technologie du Massachusetts (MIT), travaille sur un forçage génétique variant qui puisse être limité dans son expansion spatiale. Ils appellent ce forçage génétique Daisy Chain Drive.⁸³ Jusqu'à présent, donc, ce variant existe seulement en théorie. (Pour de plus amples informations voir l'encadré).

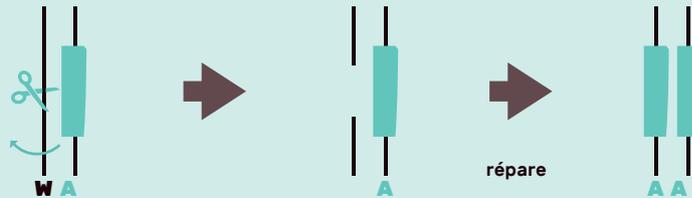
Une fois relâché dans la nature, un organisme génétiquement modifié par forçage génétique se propage activement dans les populations sauvages et peut se répandre rapidement sur de longues distances.

Qu'est ce qu'un Daisy Chain Drive?

Le Daisy Chain Drive est un variant du forçage génétique basé sur CRISPR/Cas9 qui n'a pas encore été mis en œuvre. En théorie, le forçage génétique basé sur CRISPR/Cas9 consisterait en éléments individuels localisés sur différents chromosomes.⁸⁴ L'élément C est constitué du "ciseau" génétique et d'un fléchage vers l'élément B. L'élément B est constitué de l'élément "ciseau" génétique Cas9 et d'un fléchage vers l'élément C. L'élément C est la cible du forçage génétique, un gène essentiel qui est éjecté par la cassure du double brin d'ADN et remplacé par un nouveau gène, si nécessaire. Le composant C est transmis selon les règles de Mendel. Par conséquent, le procédé devrait s'arrêter de lui-même à un certain moment, ce qui devrait limiter sa propagation spatiale et temporelle.

Forçage génétique standard:

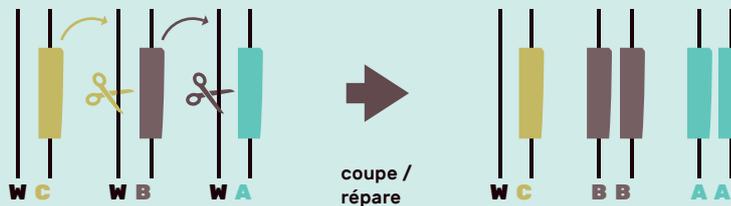
A conduit à hériter de A



Daisy Chain Drive:

C conduit à hériter de B

B conduit à hériter de C



Irréversibilité

Un forçage génétique crée une modification génétique permanente dans le matériel génétique qui est transmise à toutes les générations suivantes. Même si un gène issu du forçage génétique rencontre des résistances et ne peut pas se propager par lui-même, ces changements peuvent continuer à être transmis selon les règles de Mendel et persister longtemps dans le génome des populations. C'est seulement si le gène désactivé issu du forçage génétique nuit gravement à la survie des individus que le mécanisme de sélection naturelle se réactive et élimine le changement dans les populations naturelles.

Dès 2014, une discussion a débuté sur la nécessité de ce qu'on appelle le Reversal Drive, qui servirait à supprimer les changements dus à un gène issu du forçage génétique dans les populations manipulées. En principe, il s'agit d'une version modifiée du forçage génétique original qui écrase les manipulations génétiques précédentes et empêche leur propagation. Toutefois, même un tel mécanisme de réversion forcée ("Reversal Drive") ne peut pas rétablir l'état génétique initial de la population, mais seulement introduire de nouvelles modifications génétiques dans le génome de ces populations.

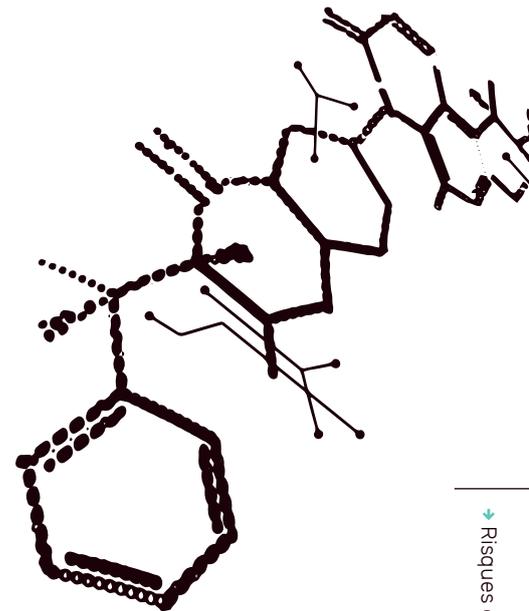
Dans une étude sur les mouches à fruits, des éléments génétiques conçus pour désactiver ou supprimer complètement du génome les gènes forcés par CRISPR/Cas ont été présentés, et des signaux spécifiques des "ciseaux génétiques" CRISPR/Cas9 ont été utilisés pour mettre fin à la réaction en chaîne d'un forçage génétique par CRISPR/Cas. Résultat: les "ciseaux à gènes" se paralysent. Les résultats des expériences en cage montrent que ces éléments peuvent subsister pendant 10 générations. Cependant, les éléments génétiques synthétiques restent dans le génome et sont hérités selon les règles mendéliennes. En outre, des modifications involontaires du génome se produisent. Il est difficile d'estimer comment ces modifications génétiques restantes se comporteront à long terme dans les populations sauvages et si elles seront influencées par des facteurs externes.⁸⁵

Dans l'état actuel des connaissances, toute diffusion d'un gène génétiquement forcé comporte le risque de modifier de manière irréversible et incontrôlable le matériel génétique d'une population naturelle.⁸⁶

Le croisement entre espèces voisines

Les gènes issus du forçage génétique sont faits pour une seule espèce, mais dans de nombreux cas le croisement entre espèces voisines pourrait être inévitable. Par exemple, le moustique *Anopheles gambiae* qui transporte la malaria appartient à un complexe de sept sous-espèces génétiquement très similaires et qui peuvent produire une descendance fertile les unes avec les autres.⁸⁷ Un gène issu du forçage génétique par Target Malaria, vise la perturbation du gène Doublesex, qui n'a subi que de petits changements au cours de l'évolution des espèces de moustiques. Cette approche pourrait conduire les sept espèces de moustiques apparentés vers la disparition, alors qu'au moins une des espèces ne transmet pas la malaria.⁸⁸

Un risque identique existe avec les mouches du fruit du genre *Drosophile*, qui ont joué un rôle central dans le développement et les applications du forçage génétique. On sait depuis plus de 90 ans que différentes espèces de drosophiles peuvent se croiser et avoir une descendance fertile.⁸⁹ Des centaines d'autres espèces de plantes et d'animaux font des hybrides naturels, donc la propagation du forçage génétique ne se limiterait pas à une seule espèce mais pourrait aussi atteindre ses plus proches voisins.



Les effets inattendus de CRISPR/Cas9

De nombreuses techniques de forçage génétique utilisent CRISPR/Cas9 pour créer une coupure double brin à des endroits définis du génome. Cependant, cet outil ne fonctionne pas parfaitement.⁹⁰

CRISPR/Cas9 peut modifier l'activité du gène cible de manière imprévisible, augmenter le taux de mutation dans le génome, entraîner des mutations inattendues ou être perturbé dans sa fonction par des résistances émergentes. Par exemple, de plus en plus de rapports font état d'effets dits "hors cible", c'est-à-dire de modifications involontaires de séquences non ciblées qui peuvent se produire lorsque le système CRISPR/Cas est appliqué.⁹¹

En outre, les modifications génétiques n'affectent pas seulement la région cible, mais souvent aussi d'autres régions du génome.⁹² L'une des raisons tient à ce que, dans les populations sauvages, il y a plus de séquences du génome auxquelles CRISPR/Cas9 peut s'arrimer que les programmes informatiques utilisés à cet effet n'ont pu en déterminer en laboratoire. Le forçage génétique peut donc conduire au développement d'organismes aux caractéristiques imprévisibles.⁹³

Résistances

Le forçage génétique basé sur CRISPR/Cas recherche une séquence d'ADN clairement définie à laquelle il peut couper le matériel génétique. Même des mutations uniques de cette séquence peuvent donc rendre la cible méconnaissable pour le forçage génétique. L'organisme devient ainsi résistant au forçage génétique. Une telle résistance peut survenir si la cassure double brin de l'ADN générée par CRISPR/Cas9 est mal réparée par la cellule et altère la séquence cible. Cependant, la résistance peut également survenir naturellement, notamment dans les populations à forte diversité génétique.

Si un forçage génétique rencontre une résistance, il s'interrompt à ce point-là et ne modifie qu'une partie de la population. Sa disparition complète dépend toutefois du nombre d'individus déjà modifiés et des désavantages que le forçage génétique apporte à leur survie. Il est donc tout à fait possible que le forçage génétique persiste longtemps dans une espèce animale malgré la résistance.

Incidences imprévisibles sur les écosystèmes

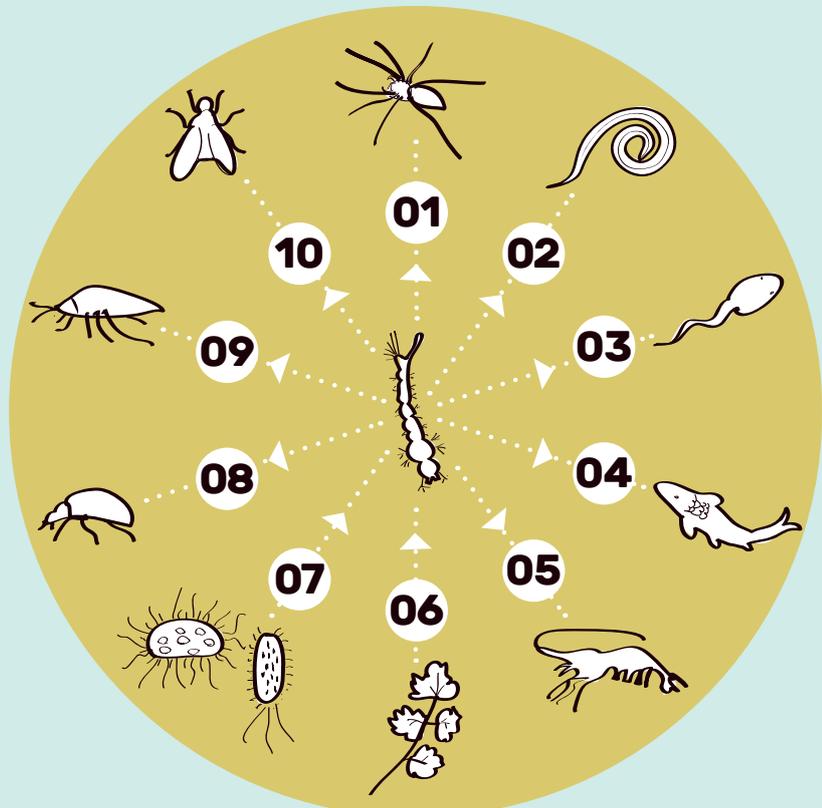
Chaque être vivant, même s'il semble dangereux ou nuisible pour l'homme, accomplit des tâches importantes dans son habitat. L'extinction ou même la manipulation d'une espèce aura donc des conséquences sur l'ensemble de l'écosystème.

L'exemple des moustiques illustre bien ce phénomène. Au cours de leur cycle de vie, ils constituent d'importantes sources de nourriture pour divers animaux. Par exemple, les larves de moustiques vivant dans l'eau sont une source de nourriture pour les punaises d'eau, les coléoptères, les mouches, les araignées, les vers plats, les têtards, les poissons et les crustacés. On suppose que 95 % des larves du moustique africain *Anopheles gambiae* sont mangées avant de devenir adultes.⁹⁴ Les moustiques adultes sont également une source importante de nourriture, et sont consommés par les libellules, les araignées, les chauves-souris et les oiseaux, entre autres. En Camargue, une réserve naturelle du sud de la France, la réduction des populations de moustiques à l'aide d'un agent de contrôle biologique a également entraîné une réduction du nombre et de la diversité des oiseaux et des libellules.⁹⁵ On ne peut pas non plus exclure un rôle dans la pollinisation des plantes, car les moustiques adultes se nourrissent notamment de nectar.⁹⁶ Le rôle des moustiques dans leur écosystème n'a guère été étudié jusqu'à présent, de sorte que les conséquences d'une éventuelle extinction ne sont pas prévisibles.

Ces conséquences peuvent également toucher l'homme: Si une espèce de moustique est supplantée, d'autres espèces, qui peuvent transmettre des maladies encore plus dangereuses, peuvent se propager plus largement. De tels scénarios de risque sont connus en ce qui concerne la lutte contre le moustique de la fièvre jaune (*Aedes aegypti*), qui transmet la dengue, en Amérique du Nord et au Brésil, et qui est en concurrence avec le moustique tigre d'Asie (*Aedes albopictus*), une espèce envahissante.⁹⁷ Si le moustique de la fièvre jaune disparaît, cela pourrait favoriser la propagation du moustique tigre, qui n'est pas moins dangereux et transmet également la dengue.⁹⁸

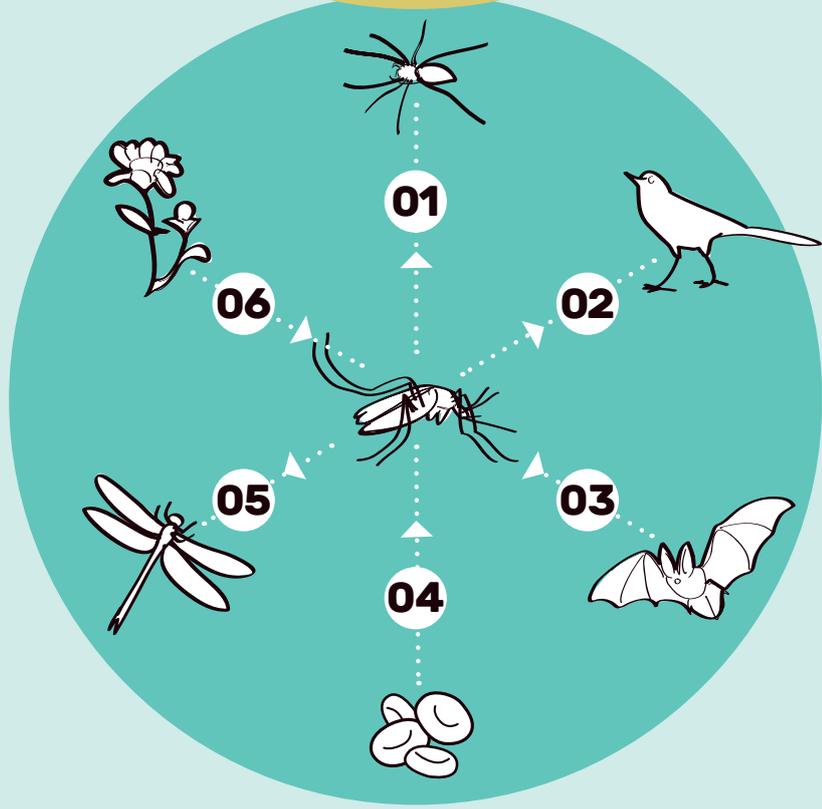
Mais même si une espèce n'est pas éradiquée, le forçage génétique comporte des risques considérables: si les caractéristiques des organismes changent involontairement, ils peuvent, par exemple, modifier leur comportement, transmettre davantage de maladies, voire perturber ou détruire l'habitat d'autres espèces. Les espèces concernées étant étroitement liées à leurs écosystèmes, les effets d'une propagation incontrôlée ne peuvent être prédits de manière fiable.⁹⁹

Réseau alimentaire de la larve de moustique et du moustique



Larve de moustique

1. araignées
2. vers plats
3. têtards
4. poissons
5. crustacés
6. débris en décomposition
7. micro-organismes aquatiques
8. coléoptères
9. insectes aquatiques
10. mouches

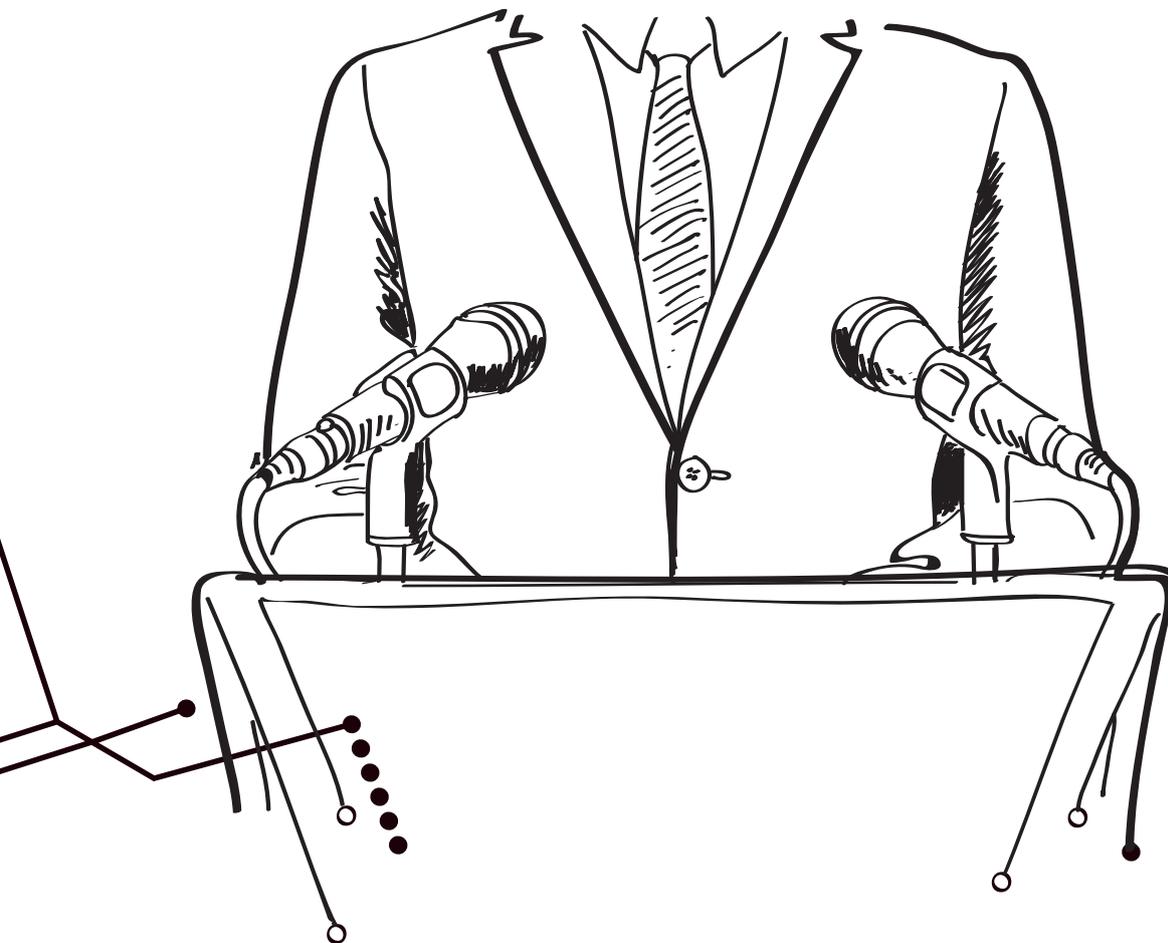


Moustique

1. araignées
2. oiseaux
3. chauves-souris
4. sang (uniquement les moustiques femelles)
5. libellules
6. nectar

04

LA RÉGULATION DU FORÇAGE GÉNÉTIQUE



Le débat politique sur la réglementation de la technologie du forçage génétique en est encore à ses débuts, tant en Allemagne et en Europe qu'au niveau international. Il n'existe pas de réglementation spécifique et contraignante pour gérer cette nouvelle technologie.

RÉGLEMENTATION DES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT FORCÉS EN ALLEMAGNE

En Allemagne, le débat politique et la réglementation du forçage génétique en sont encore à leurs débuts. Le gouvernement allemand n'a pas de position officielle sur l'évaluation et la réglementation des organismes génétiquement forcés.

Ordonnance sur la sécurité du génie génétique: normes de sécurité pour la recherche sur le forçage génétique

En mars 2021, les organismes génétiquement forcés ont été inclus pour la première fois dans la législation fédérale sur le génie génétique. L'ordonnance sur la sécurité du génie génétique (GenTSV) fixe des normes de sécurité pour la manipulation des OGM dans les laboratoires de recherche.

Dans ce contexte, les travaux de laboratoire avec des organismes génétiquement modifiés sont assignés à l'un des quatre niveaux de sécurité en fonction de leur potentiel de danger pour les humains, les animaux et l'environnement. Le niveau de sécurité 1 s'applique aux travaux sans danger potentiel, tandis que le niveau

4 de sécurité s'applique aux travaux présentant un potentiel de danger élevé. Selon le niveau de sécurité, différentes mesures de sécurité doivent être respectées pendant les expériences.

Selon la loi sur le génie génétique (GenTG), l'approbation d'un projet de recherche avec des OGM, sa classification par niveau de sécurité et le contrôle des exigences de sécurité relèvent de la responsabilité des autorités régionales. Selon ce processus et le §10 alinéa 7 de la GenTG, ces autorités sont tenues d'obtenir un avis de la Commission centrale de sécurité biologique (Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit, ZKBS).

En 2016, en l'absence d'une réglementation uniforme par l'ordonnance sur la sécurité du génie génétique, la ZKBS avait défini le niveau de sécurité 2 comme suffisant pour les travaux sur le forçage génétique en laboratoire.¹⁰⁰ Cela a été modifié lorsque la nouvelle version du GenTSV est entrée en vigueur le 1er mars 2021.

Dans la version révisée de l'Ordonnance sur la sécurité du génie génétique, le travail en laboratoire avec des organismes génétiquement modifiés à base de forçage génétique relève du niveau de sécurité 3 par mesure de précaution.¹⁰¹ Cela garantit que chaque projet de recherche impliquant le forçage génétique est signalé à une autorité de surveillance et qu'une évaluation des risques au cas par cas est effectuée par le ZKBS avant le début des expériences. Afin d'empêcher de manière sûre la fuite et la propagation des OGF dans les populations sauvages, l'article 1, §11, 6 stipule que le ZKBS doit recommander des mesures de sécurité spécifiques pour l'autorité régionale. Sur la base de cette recommandation, l'autorité régionale peut alors procéder à l'autorisation des expériences et est même autorisée à modifier de son propre chef le niveau de sécurité requis.¹⁰²

Ces modifications avaient été demandées par le Bundesrat (un organe constitutionnel fédéral qui représente les États fédéraux allemands dans la prise de décision fédérale) à l'été 2019. Le gouvernement fédéral allemand n'avait initialement envisagé qu'une classification des projets de forçage génétique dans le niveau de sécurité 2. La nécessité de modifications avait été portée à l'attention des États fédéraux allemands par le biais d'une lettre ouverte d'organisations environnementales et agricoles¹⁰³, arguant que le niveau 2 de sécurité n'était pas suffisant pour le risque potentiel posé par les OGF sur la biodiversité.

Position du Parlement Allemand

Dans sa résolution sur la modification de l'ordonnance sur la sécurité du génie génétique de juin 2019, le Bundesrat (organe constitutionnel fédéral qui représente les Länder allemands dans le processus décisionnel fédéral) reconnaît que la dissémination d'organismes issus du forçage génétique comporte le risque de "modifier de manière irréversible ou d'anéantir des populations entières de plantes ou d'animaux." En outre, il se réfère à la déclaration du Réseau des régions sans OGM du 7 septembre 2018, qui exprime "les plus grandes réserves à l'égard de la dissémination de ce que l'on appelle des "organismes génétiquement forcés" qui visent à modifier les caractéristiques génétiques de populations entières de plantes et d'animaux " et appelle à "prendre toutes les mesures nécessaires pour empêcher la dissémination de ces organismes dans notre environnement¹⁰⁴". "Dans ce contexte, le Bundesrat demande au gouvernement allemand d'adopter le principe de précaution et d'accorder une importance particulière à la conservation de la nature lors de la conception future des spécifications pour l'évaluation des risques et la classification de la sécurité des organismes génétiquement modifiés.¹⁰⁵

Positionnement des États fédéraux allemands

Lors de sa 9e conférence en septembre 2018, le réseau européen des 64 régions sans OGM de l'époque, dont 11 États fédéraux allemands, a adopté une déclaration qui appelle les gouvernements nationaux et l'Union européenne à interdire la dissémination des organismes génétiquement forcés dans l'Union européenne et à plaider au niveau international, dans le cadre de la Convention des Nations unies sur la diversité biologique (CDB) et de l'UICN, pour un moratoire sur la dissémination des organismes génétiquement forcés.¹⁰⁶

Lors de la conférence des ministres de l'agriculture (AMK) de septembre 2019, les ministres de l'agriculture des Länder allemands ont demandé au gouvernement allemand de remettre les organismes génétiquement forcés à l'ordre du jour de la conférence des parties à la convention des Nations unies sur la diversité biologique (CDB) et à son protocole sur la biosécurité lors de la COP 15 en Chine, à l'occasion des 6 mois de présidence du Conseil de l'UE au second semestre 2020.¹⁰⁷

Positionnement du ministère fédéral allemand de l'Environnement

Le ministère fédéral allemand de l'environnement est critique sur l'utilisation de la technologie du forçage génétique dans la nature. En réponse à une lettre ouverte des organisations de protection de l'environnement et de la nature à l'approche de la COP 14 de la CDB, un haut fonctionnaire du ministère a répondu en septembre 2018 **que le ministère s'efforcera d'empêcher la dissémination d'organismes génétiquement forcés en Allemagne ou en Europe tant que des effets négatifs sur l'environnement ne pourraient être exclus.** En outre, le ministère plaiderait pour l'application du principe de précaution dans les négociations internationales dans le cadre de la CDB. Le fonctionnaire a également constaté un grand besoin de recherche en ce qui concerne l'évaluation des risques environnementaux des organismes génétiquement forcés.¹⁰⁸

Processus au sein du Parlement allemand

Le Bundestag (le parlement allemand) a chargé son bureau d'évaluation des technologies (Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag, TAB), sur une base multipartite, d'évaluer les questions écologiques, éthiques et réglementaires ouvertes concernant les risques et les options d'action ainsi que les alternatives à la technologie du forçage génétique. Le rapport est attendu pour la fin 2021, et est censé aider le Bundestag allemand à trouver une position sur le sujet.¹⁰⁹

Positionnement des partis allemands

À la demande d'une alliance d'associations environnementales et agricoles au printemps 2019, le Parti social-démocrate d'Allemagne (SPD)¹¹⁰, Bündnis 90/

Die Grünen (le parti des Verts)¹¹¹ et Die Linke (parti de gauche)¹¹² ont déclaré leur soutien à un moratoire international sur le forçage génétique. L'Union chrétienne-démocrate d'Allemagne (CDU)¹¹³ a jugé cette idée digne d'intérêt. Le Parti libéral démocrate (FPD) et l'Alternative pour l'Allemagne (AfD) n'ont pas pris position à ce sujet.

Projet de recherche sur l'évaluation des risques et la surveillance des organismes génétiquement forcés pour le compte de l'Agence Fédérale Allemande de Conservation de la Nature (BfN)

Les plans d'évaluation des risques et de surveillance de la dissémination d'organismes génétiquement modifiés dans la nature, qui incluent les organismes génétiquement forcés, sont basés sur les lois, principes, procédures et exigences de l'Union européenne. Toutefois, la mise en œuvre de l'autorisation et l'exécution de la surveillance relèvent des États membres de l'UE.

C'est pourquoi l'Agence fédérale allemande pour la conservation de la nature (BfN), qui est responsable de l'évaluation des risques environnementaux des OGM en Allemagne, a lancé fin 2018 un projet de recherche visant à identifier les risques potentiels et les défis fondamentaux pour l'évaluation des risques des organismes génétiquement forcés avant que les premières expériences sur le terrain avec ces OGF n'aient lieu. Le projet de recherche mené à l'Université des ressources naturelles et des sciences de la vie appliquées de Vienne vise à identifier, entre autres, les nouveaux défis que la technologie du forçage génétique pose à l'évaluation des risques et la manière dont les conséquences écologiques du forçage génétique peuvent être enregistrées et évaluées. À cette fin, le projet examinera également dans quelle mesure les transferts génétiques peuvent être contenus dans l'espace et dans le temps et quel rôle la modélisation informatique peut jouer dans l'évaluation des risques environnementaux. En outre, le projet analysera comment la surveillance des OGM mandatée par l'UE pour les "organismes génétiquement forcés" devrait être adaptée pour saisir et évaluer leur impact environnemental après une dissémination. Les résultats du projet devraient être disponibles à l'automne 2021.¹¹⁴

RÉGLEMENTATION DES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT FORCÉS AU NIVEAU EUROPÉEN

Le débat politique autour de la réglementation de la technologie du forçage génétique au niveau européen ne fait que commencer.

En juillet 2018, la Commission européenne a chargé le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (GEE) d'élaborer un avis et des recommandations politiques autour des implications éthiques, sociales et juridiques des nouvelles techniques de génie génétique (édition du génome) sur les humains, les animaux et les plantes.¹¹⁵ Il a été publié en mars 2021.¹¹⁶ En préparation, une table ronde a été organisée à Bruxelles en octobre 2019, au cours de laquelle des participants scientifiques, l'industrie, la politique et la société civile ont discuté des questions éthiques liées aux nouvelles applications du génie génétique, y compris le forçage génétique.¹¹⁷

Étant donné que les applications environnementales concrètes de l'utilisation du forçage génétique dans l'UE sont encore à venir, le débat politique s'est jusqu'à présent concentré sur le positionnement de l'UE dans les négociations de la Convention des Nations unies sur la diversité biologique (CDB). Avant la 14e Conférence des parties (COP) à la CDB en Égypte, le Conseil des ministres de l'UE a reconnu les "effets négatifs potentiels sur la biodiversité" des organismes génétiquement modifiés, et a estimé qu'il était nécessaire d'appliquer l'approche de précaution de la Convention.¹¹⁸

En janvier 2020, le Parlement européen a adopté une résolution demandant à la Commission européenne et au Conseil des ministres de l'UE de plaider en faveur d'un moratoire mondial sur le génie génétique lors de la prochaine Conférence des parties à la Convention des Nations unies sur la diversité biologique (COP 15) en Chine.¹¹⁹

En outre, les députés ont demandé que le nouveau cadre mondial pour la biodiversité après 2020 soit fondé sur les principes fondamentaux suivants: le principe de précaution, une approche fondée sur les droits pour impliquer les détenteurs de droits dans l'élaboration de la législation les concernant, et l'évaluation technologique préalable obligatoire des nouvelles technologies qui pourraient avoir un impact négatif sur la biodiversité. Ce faisant, les députés européens ont répondu à un appel conjoint de 50 ONG, experts et fondations européennes.¹²⁰

La législation européenne sur le génie génétique

Dans l'UE, la directive 2001/18 réglemente les conditions dans lesquelles les organismes génétiquement modifiés (OGM) peuvent être disséminés dans l'environnement.¹²¹ Il est incontestable que les organismes génétiquement modifiés sont des formes d'OGM.

La transposition des exigences de la directive européenne dans le droit national est obligatoire pour tous les États membres. Seules les institutions de l'UE peuvent apporter des modifications à la directive. Depuis 2015, les États membres ont toutefois la possibilité d'interdire la culture de plantes génétiquement modifiées sur leur territoire, même si une autorisation leur a été accordée au niveau de l'UE, appelée opt-out. En théorie, cela s'applique également aux organismes issus du forçage génétique.

La directive 2001/18 oblige les États membres à prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter des effets indésirables sur l'environnement et la santé humaine qui pourraient résulter de la dissémination d'OGM dans l'environnement.

Les deux objectifs de protection sont d'importance égale: Il n'est donc pas possible de 'troquer' des avantages pour la santé humaine contre des inconvénients possibles pour l'environnement. Le principe de précaution oblige les autorités compétentes à prendre des mesures pour prévenir les effets négatifs, même si l'on ne dispose pas encore de toutes les certitudes et connaissances scientifiques ou techniques.¹²²

Interprétation juridique de la Directive 2001/18 de l'UE concernant les organismes génétiquement modifiés

Selon la directive 2001/18 de l'UE sur le génie génétique, toute dissémination d'un OGM nécessite une autorisation. Celle-ci ne peut être accordée que s'il a été établi, sur la base d'une évaluation préalable des risques impliquant les États membres et la Commission européenne, que la dissémination n'aura pas d'effets négatifs sur la santé humaine ou l'environnement. La protection de l'environnement et de la santé humaine doit être assurée conformément au principe de précaution. La durée de validité de l'autorisation ne doit pas dépasser dix ans.

L'OGM disséminé et ses effets potentiels doivent être surveillés pendant toute la période selon un plan de surveillance à soumettre.

L'objectif de la directive 2001/18 est d'empêcher la dissémination incontrôlée d'OGM dans l'environnement et leur croisement avec d'autres organismes.

Dans ce contexte, même la dissémination d'un OGM dans l'environnement au-delà du site de dissémination prévu sera évaluée comme un effet négatif. S'il existe un risque pour l'environnement ou la santé humaine, l'autorisation de dissémination peut être refusée.

Le considérant 4 de la directive souligne la spécificité du problème de la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement: "Les organismes vivants disséminés dans l'environnement en grande ou petite quantité à des fins expérimentales ou sous forme de produits commerciaux peuvent se reproduire dans l'environnement et se propager au-delà des frontières nationales, affectant ainsi d'autres États membres. Les effets de ces disséminations peuvent être irréversibles."

Afin d'identifier et d'évaluer les risques pour l'environnement et la santé humaine, une évaluation des risques doit identifier tout nouveau risque avant toute dissémination d'un OGM dans l'environnement.¹²³

L'annexe II de la directive définit les exigences relatives à cette évaluation des risques. Elle exige que tous les effets intentionnels et non intentionnels, directs et indirects, immédiats et différés, à long terme et cumulatifs de la dissémination soient examinés.¹²⁴ Les effets cumulatifs à long terme comprennent, entre autres, les effets de l'OGM disséminé sur les chaînes alimentaires, la flore et la faune, et la biodiversité.

Les effets sur la modification de la dynamique des populations et de la diversité génétique des espèces cibles, ainsi que de leurs concurrents, proies, hôtes, symbiotes, prédateurs, parasites et pathogènes doivent également être couverts par l'évaluation des risques.¹²⁵

En outre, il est précisé que les éventuels effets négatifs ne doivent pas être exclus de l'évaluation des risques parce qu'il est peu probable qu'ils se produisent. En outre, il est précisé qu'il n'y a pas de distinction entre les effets négatifs importants et les autres effets négatifs (négligeables).¹²⁶

La directive prescrit donc un scénario du pire comme base de l'évaluation des risques et exige que l'on suppose que chaque effet négatif potentiel se produira effectivement.

Pour des raisons de sécurité, la directive recommande que la dissémination d'un OGM se fasse étape par étape et que chaque étape suivante ne soit franchie que si l'évaluation des étapes précédentes n'a pas révélé d'effets négatifs sur la santé humaine ou l'environnement. Toutefois, une procédure par étapes ne sera pas possible en raison de la nature des organismes génétiquement forcés. Une preuve suffisamment fiable de l'innocuité d'un OGF ne peut être fournie que si cet OGF a été libéré dans l'environnement et qu'il n'y a eu aucune preuve de danger pour l'environnement ou la santé humaine sur plusieurs générations. Cependant, la dissémination d'un petit nombre d'OGF peut entraîner leur propagation irréversible dans l'environnement. Selon l'état actuel de la recherche, une fois que les OGF ont été libérés, leur propagation ne peut être limitée ou récupérée avec certitude, et leurs effets dans la nature ne peuvent être inversés.

Afin de tenir compte du risque particulier que représente une propagation spontanée dans l'environnement, l'autorisation d'un OGM peut être accordée pour une durée maximale de 10 ans. Après cette période, elle doit être renouvelée ou elle expire. Une fois l'autorisation expirée, l'OGM ne doit plus se trouver dans l'environnement. On ne voit pas comment cette disposition serait respectée en ce qui concerne les OGF.¹²⁷

La directive 2001/18 a été conçue et promulguée pour réglementer la dissémination des cultures génétiquement modifiées. Elle part du principe que l'effet et la propagation des OGM dans la nature peuvent être limités dans l'espace et dans le temps. Cependant, selon l'état actuel de la recherche, cette hypothèse n'est pas valable pour les organismes génétiquement forcés.

Conclusion: La dissémination d'organismes génétiquement modifiés est peu susceptible d'être autorisée par la législation européenne actuelle de l'UE.

L'objectif des organismes génétiquement forcés est de se propager de manière autonome dans l'environnement, de se croiser avec des congénères sauvages et de transmettre leurs gènes modifiés à un maximum de descendants afin de les répandre dans toute la population d'une espèce.

Comme cela est clairement contraire aux dispositions actuelles de la directive 2001/18 relative à la protection de l'environnement, il n'est pas possible d'autoriser la dissémination d'un organisme forcé génétiquement dans l'environnement en vertu du droit européen.

Les États membres de l'UE sont donc légalement tenus de veiller à ce qu'aucun OGF ne se trouve à l'intérieur de leurs frontières politiques. L'article 4 de la directive 2001/18 exige également que "dans le cas d'une dissémination non autorisée (...) l'État membre concerné veille à ce que les mesures nécessaires soient prises pour mettre fin à la dissémination ou à la mise sur le marché, pour engager des contre-mesures si nécessaire et pour informer le public de l'État membre concerné, la Commission et les autres États membres".

Pour cette raison, il est dans l'intérêt de l'UE et de tous les États membres de l'UE d'empêcher la dissémination d'OGF qui peut arriver sur leur territoire, y compris le territoire hors de l'UE.

Évaluation des risques par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)

L'évaluation des risques, qui est effectuée dans le cadre de l'examen d'approbation d'un OGM, est réalisée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Elle élabore des lignes directrices spécifiques pour sa mise en œuvre.

Les lignes directrices relatives à l'évaluation des risques pour l'environnement¹²⁸ et celles relatives à l'évaluation des risques pour les animaux génétiquement modifiés¹²⁹ sont toutes deux pertinentes pour les organismes génétiquement forcés. Si les plantes devaient également être modifiées par forçage génétique, les lignes directrices pour l'évaluation des risques des denrées alimentaires et des aliments pour animaux provenant de ces plantes OGF seraient également pertinentes. Pour les plantes génétiquement modifiées uniquement, il existe également des lignes directrices sur la surveillance environnementale après la mise sur le marché (PMEM) qui régissent les stratégies de gestion et de surveillance des plantes génétiquement modifiées libérées.¹³⁰

Au moment où cette publication a été mise sous presse, aucun animal génétiquement modifié ou produit dérivé n'avait été approuvé pour la commercialisation dans l'UE. Il n'y a pas eu non plus de demande d'autorisation. Néanmoins, il existe des lignes directrices pour l'évaluation des risques liés aux animaux génétiquement modifiés afin de faciliter les applications futures.

Ces lignes directrices pour l'évaluation des risques liés aux animaux génétiquement modifiés, publiées par l'EFSA en 2013, contenaient déjà des considérations sur le transfert horizontal de gènes par les systèmes de forçage génétique dans la section sur les insectes.¹³¹

Depuis 2013, plusieurs organismes scientifiques se sont penchés sur l'évaluation des risques liés aux applications de la biologie de synthèse et ont constaté la nécessité d'agir en ce qui concerne le forçage génétique.¹³² Le comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) français a rendu un avis en mai 2017 indiquant que les critères d'évaluation des risques de la directive 2001/18 s'appliquaient aussi aux organismes génétiquement forcés. Toutefois, il a noté que les OGM introduisent de nouveaux éléments et objectifs qui nécessitent une adaptation de l'évaluation des risques existante.¹³³ En juin 2018, la Commission européenne a chargé l'EFSA d'examiner si les orientations existantes en matière d'évaluation des risques des animaux génétiquement modifiés étaient suffisantes pour identifier de nouveaux risques potentiels pour l'environnement, la santé humaine et animale, ou si elle devait être adaptée. Toutefois, ce mandat ne prévoyait pas l'élaboration de nouvelles lignes directrices pour l'évaluation des risques liés aux OGM. Néanmoins, l'expertise technique et scientifique sur l'évaluation des risques liés aux OGM, développée dans le cadre de ce mandat, est destinée à éclairer l'examen des lignes directrices pour l'évaluation des risques des organismes génétiquement forcés, dans le cadre de la Convention sur la diversité biologique et de son Protocole de Carthagène sur la biosécurité.¹³⁴

En mai 2019, l'EFSA a organisé un atelier pour les parties prenantes afin de discuter de ce sujet.¹³⁵ Le rapport final a été présenté en novembre 2020.¹³⁶ La composition du groupe de travail scientifique, qui avait été chargé de rédiger le rapport, a toutefois été critiquée pour sa partialité.¹³⁷ Selon des recherches menées par l'organisation non gouvernementale Corporate Europe Observatory (CEO), basée à Bruxelles, les six membres du groupe de travail ont tous des conflits d'intérêts liés au développement des OGM, car ils travaillent dans des entreprises ou des groupes de recherche dont les activités relèvent de la compétence de l'EFSA. Trois des experts ont des liens financiers avec des organisations développant le forçage génétique, notamment Target Malaria et l'agence militaire américaine DARPA.¹³⁸

Recommandation: Renforcer le principe de précaution dans l'évaluation des risques des organismes génétiquement forcés dans l'UE par le biais de critères tranchés.

Une contribution du Dr. Christoph Then

Le principe de précaution, tel qu'il est inscrit dans la directive européenne 2001/18, ne peut fonctionner que si des mesures efficaces peuvent effectivement être prises pour protéger l'environnement et la santé humaine dans les cas où cela semble nécessaire. La réversibilité (c'est-à-dire le contrôle dans le temps et l'espace) est une condition préalable essentielle à cet égard.

"Les États membres veillent, conformément au principe de précaution, à ce que toutes les mesures appropriées soient prises pour éviter les effets néfastes sur la santé humaine et l'environnement qui pourraient résulter de la dissémination volontaire ou de la mise sur le marché d'OGM" (directive européenne 2001/18, article 1). Dès qu'apparaissent des preuves d'un risque réel pour l'homme et l'environnement, des mesures d'urgence doivent être prises: "Les États membres veillent à ce que des mesures d'urgence, telles que la suspension ou l'arrêt de la mise sur le marché, soient prises en cas de risque grave [...]" (directive 2001/18, article 23). En outre, l'article 13 de la directive stipule que l'autorisation de mise sur le marché ne peut être accordée que pour dix ans. Par la suite, l'autorisation doit être réexaminée à nouveau sur la base de la surveillance. Si l'organisme génétiquement modifié perd son agrément, il doit être à nouveau retiré de l'environnement.

La dissémination ou la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés dont la propagation ne peut être contrôlée est fondamentalement contraire à ces dispositions. Si un OGM ne peut plus être retiré de l'environnement, l'application du principe de précaution devient impossible.

Dans ce contexte, le projet GeneTip, financé par le ministère fédéral allemand de l'éducation et de la recherche (BMBF), a été le premier projet de recherche en Allemagne à aborder l'évaluation technologique prospective des organismes génétiquement forcés.¹³⁹ L'un des résultats du projet est la recommandation d'introduire un nouveau mécanisme central pour l'évaluation des risques des OGM: la désignation et la définition de ce que l'on appelle les motifs de préoccupation (en termes simples, les risques justifiés par les faits). Ces motifs de préoccupation sont souvent identifiables à un stade précoce de la recherche et du développement et pourraient conduire à la caractérisation d'un OGM comme "particulièrement préoccupant".

A cette fin, les auteurs proposent, entre autres, ces critères permettant d'identifier des motifs de préoccupation:

- » Impossibilité de faire des prévisions fiables
- » Interventions dans des systèmes particulièrement critiques pour la santé humaine
- » Interférence avec des systèmes écologiques qui sont pré-stressés ou ont des points de bascule
- » Manque de maturité technique et de fiabilité
- » Extension particulièrement large, jusqu'à la dissémination mondiale et irréversible des OGM
- » La capacité de se propager dans les populations naturelles

Selon le rapport du projet GeneTip, une caractérisation en tant qu'“OGM ou construction extrêmement préoccupante” pourrait entraîner les mêmes conséquences que celles prévues respectivement pour les substances réglementées par la législation européenne sur les produits chimiques REACH et sur les pesticides. Dans ce cas, l'estimation de la complexité spatio-temporelle ou de la contrôlabilité joue un rôle important.

Le règlement REACH stipule que “l'expérience au niveau international montre que les substances ayant des propriétés persistantes, bioaccumulables et toxiques ou ayant des propriétés très persistantes et très bioaccumulables, sont particulièrement préoccupantes”.¹⁴⁰ C'est pourquoi REACH a établi des critères appropriés pour définir les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques, ainsi que les substances qui sont particulièrement bioaccumulables et persistantes.

Le règlement européen sur l'autorisation des pesticides intègre ces critères pour les POP (polluants organiques persistants), les PBT (persistants, bioaccumulables, toxiques) et les vPvB (très persistants, très bioaccumulables) dans le processus décisionnel en tant que critères d'exclusion, ce qui signifie que l'autorisation peut être totalement refusée et le processus d'autorisation ne pas être poursuivi.¹⁴¹ Le facteur déterminant n'est pas seulement la toxicité d'une substance, mais aussi son comportement et son devenir dans l'environnement. Si une substance est classée comme vPvB, ce règlement européen l'empêche d'être autorisée, même si la preuve de dommages à long terme n'est pas apportée.

Selon le rapport final de GeneTip, ces critères de seuil pourraient également être utiles pour l'approbation des OGM et des organismes génétiquement forcés. Dans le cas où des organismes génétiquement modifiés échappent à la contrôlabilité spatio-temporelle parce

qu'ils peuvent se reproduire dans les populations naturelles sans contrôle efficace de leur persistance et de leur propagation, une évaluation suffisamment fiable des risques ne serait pas possible. Le processus d'approbation ne peut alors se poursuivre et on ne peut autoriser une dissémination de l'OGM.

Les résultats de GeneTip ont été pris en compte par le groupe d'experts (AHTEG) qui conseille la Conférence des parties à la Convention des Nations unies sur la diversité biologique. Parmi d'autres éléments, les effets imprévus qui ne se produisent qu'après plusieurs générations sont considérés comme un enjeu particulier pour l'évaluation des risques.¹⁴² A contrario, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ignore largement ces enjeux dans son rapport présenté en novembre 2020.



Dr Christoph Then, directeur de l'Institut pour l'Évaluation Indépendante de l'Impact des Biotechnologies (TestBiotech) et co-auteur du projet GeneTip. Testbiotech s'intéresse à l'évaluation de l'impact des biotechnologies, appelle et encourage la recherche indépendante, examine les conséquences éthiques et économiques et teste les risques pour l'homme et l'environnement. Testbiotech fournit une expertise indépendante de l'industrie et vise ainsi à renforcer la compétence décisionnelle de la société.

RÉGLEMENTATION DES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT FORCÉS AU NIVEAU INTERNATIONAL

Depuis le développement des premiers organismes génétiquement forcés en 2014 / 2015, le sujet du forçage génétique a été pris en compte dans le cadre d'accords internationaux. Des premières recommandations ont été adoptées dans le cadre de la Convention des Nations Unies sur la Diversité Biologique (CDB). Cependant, ces recommandations des Conférences des Parties à la Convention sur la Diversité Biologique ou même d'autres organisations internationales ne sont pas, d'un point de vue juridique, contraignantes pour les Parties à la convention ou pour les autres États. Les documents d'orientation ne sont pas non plus juridiquement contraignants. A cet égard, aucun accord international ni disposition internationale n'est actuellement juridiquement contraignant sur la dissémination des organismes génétiquement forcés dans l'environnement.

Discussions sur les organismes génétiquement forcés dans la Convention des Nations unies sur la Diversité Biologique (CDB)

Les organismes génétiquement forcés font l'objet de discussions depuis 2015 au sein de la Convention des Nations unies sur la Diversité Biologique dans le cadre de ses travaux sur la biologie de synthèse et dans le contexte des discussions sur l'évaluation des risques liés aux organismes vivants modifiés (OVM) dans le cadre de son Protocole de Cartagène sur la Biosécurité. Le traité de la convention a été conclu en 1992 et est entré en vigueur en 1993. Actuellement, 195 pays sont parties prenantes de la convention, à l'exception notable des États-Unis. L'UE est devenue partie de la convention en 1993.¹⁴³ Tous les États membres de l'UE et le Royaume-Uni sont également des parties de la convention.

Lors de la 14e Conférence des parties à la Convention des Nations unies sur la Diversité Biologique (CDB COP 14) tenue fin 2018, les délégués ont discuté d'une décision sur la biologie de synthèse, qui devait également inclure des règles sur les organismes génétiquement forcés.¹⁴⁴ Certaines

parties ont introduit un appel à un moratoire sur la dissémination des organismes génétiquement forcés dans l'environnement.

En amont de la conférence, plus de 160 organisations de la société civile, principalement issues du mouvement de l'agriculture alternative et du Sud, avaient appelé dans une lettre ouverte à ce moratoire.¹⁴⁵ Cependant la proposition n'a pas obtenu le consensus nécessaire, car certains pays africains, conduits par le Nigeria et l'Afrique du Sud, se sont opposés à un tel moratoire.

L'analyse de documents (obtenus en vertu de la réglementation américaine sur la liberté d'information) a montré que ce vote était dû à l'influence de Target Malaria, un projet financé par la Fondation Bill & Melinda Gates. **Des correspondances internes et des documents publiés sous le nom de "Gene Drive Files" ont révélé que Target Malaria avait financé un cabinet de conseil en affaires publiques spécialisé dans l'agrobusiness, Emerging AG. Celui-ci a recruté et coordonné environ 65 scientifiques qui sont devenus membres de groupes d'experts (Forum ouvert sur la biologie de synthèse, en ligne / Groupe technique d'experts Ad Hoc (AHTEG)) de la CDB.**¹⁴⁶

La Décision 14/19 sur la biologie de synthèse, finalement adoptée lors de la COP 14¹⁴⁷ de la CDB, fait valoir la nécessité de recherches plus poussées sur le forçage génétique et l'utilité de développer des directives particulières pour l'évaluation des risques des organismes génétiquement forcés. De plus, la résolution indique que le "consentement préalable, libre et éclairé" des peuples autochtones et des communautés locales "peut être justifié" lors de l'examen de la dissémination d'organismes génétiquement forcés. En guise de compromis à l'appel d'un moratoire, les parties ont convenu de considérations de précaution non contraignantes liées à la dissémination des organismes génétiquement forcés dans l'environnement.¹⁴⁸

Pour tenir compte des incertitudes actuelles concernant le forçage génétique, la décision 14/19 appelle les parties et les autres gouvernements à appliquer une approche de précaution conforme aux objectifs de la convention.



Enfin, elle invite les parties et les autres gouvernements à n'envisager l'introduction d'organismes génétiquement forcés dans l'environnement, y compris à des fins d'expérimentation, de recherche et développement que si les conditions suivantes sont remplies:

- a) évaluations des risques scientifiquement robustes, au cas par cas**
- b) existence de mesures de gestion des risques pour le cas échéant, éviter ou atténuer les effets négatifs potentiels**
- c) obtention dans la mesure du possible et suivant le cas échéant, du "consentement préalable et éclairé", du "consentement libre, préalable et éclairé" ou de "l'approbation et la participation" des peuples autochtones et des communautés locales potentiellement affectés, conformément aux dispositions nationales et à la législation.¹⁴⁹**

En outre, la Décision 14/19 prend en compte les recommandations de l'Organe Subsidaire de la CDB chargé de fournir des Avis Scientifiques, Techniques et Technologiques (SBSTTA), sur la biologie de synthèse - y compris sur le forçage génétique - en vue de leur examen lors de la prochaine COP.

Dispositions relatives aux organismes génétiquement forcés dans le cadre du Protocole de Cartagena

Le protocole de Carthagène sur la Biosécurité est un protocole juridiquement contraignant dans le cadre de la CDB. Il a été ratifié par 170 pays, dont tous les États membres de l'UE, ainsi que par l'UE. Les États-Unis, l'Australie, le Canada et l'Argentine ne sont pas des parties du protocole.

Le protocole vise à garantir la sécurité de la manipulation, du transport et de l'utilisation des organismes vivants modifiés (correspondant largement à la définition des OGM par l'UE) et à réduire au minimum les effets négatifs sur la biodiversité et les risques pour la santé humaine. Les décisions du protocole doivent être transposées en droit national par les pays signataires.

L'article 17 du Protocole de Carthagène exige à présent de la part des signataires qu'ils informent le secrétariat de la CDB et tous les États affectés ou potentiellement affectés (parties et non-parties) de tout événement relevant de leur juridiction qui entraîne ou pourrait entraîner la dissémination transfrontalière involontaire d'organismes vivants modifiés (c'est-à-dire d'organismes

génétiquement modifiés, et donc aussi d'organismes génétiquement forcés).¹⁵⁰ C'est également ce qu'exige le règlement 1946/2003 de l'UE qui met en œuvre le Protocole de Carthagène.¹⁵¹ Il stipule que les États membres de l'UE doivent empêcher la dissémination transfrontalière involontaire d'OGM. L'UE va ainsi plus loin que les dispositions du Protocole de Carthagène, qui ne suggère dans un tel cas que l'ouverture de consultations mutuelles.

Lors de sa neuvième session, la conférence des parties du Protocole de Carthagène (COP-MOP9) a reconnu les effets négatifs potentiels des organismes génétiquement forcés sur l'environnement au paragraphe 3 de sa Décision 9/13 sur l'évaluation et la gestion des risques. Cette décision réitère la nécessité, avant toute dissémination de ces organismes dans l'environnement, de mener des recherches et d'évaluer (les risques) et de mesurer l'utilité d'instructions particulières pour mener une évaluation des risques au cas par cas. La coopération internationale, l'échange de connaissances et le renforcement des compétences devraient permettre de mieux évaluer les effets négatifs potentiels des organismes génétiquement forcés.¹⁵²

Lors de la dixième réunion du Protocole de Carthagène (COP-MOP 10), les parties membres discuteront de l'opportunité d'élaborer des orientations pour évaluer les risques liés aux organismes génétiquement forcés.

En amont de la réunion, un groupe d'experts appelé le groupe d'experts techniques ad hoc (AHTEG) de la CDB avait recommandé l'élaboration de ces documents d'orientation spécifiques. Suivant leur rapport, la dissémination d'organismes génétiquement forcés dans l'environnement a comme conséquences possibles des impacts irréversibles sur la biodiversité ce qui rend nécessaire d'évaluer les impacts des organismes génétiquement forcés sur les écosystèmes dans leur ensemble. Parmi d'autres questions, les défis posés à l'évaluation des risques des organismes génétiquement forcés tiennent à la contrôlabilité spatiale et temporelle ainsi qu'à l'émergence d'effets imprévus qui n'apparaissent que dans les générations suivantes.¹⁵³

Dispositions relatives aux organismes génétiquement forcés dans le cadre du Protocole Additionnel de Nagoya-Kuala Lumpur au Protocole de Carthagène sur la Responsabilité et la Réparation

Le Protocole Additionnel de Nagoya-Kuala Lumpur sur la responsabilité et la réparation est un sous-protocole du Protocole de Carthagène sur la Biosécurité. Il est entré en vigueur en 2018 et compte 46 signataires, dont 21 États membres de l'UE et l'UE. Le protocole prévoit des règles de responsabilité pour les cas où les dispositions du protocole de Carthagène n'ont pas été suivies. Comme le Protocole de Carthagène lui-même, ce protocole additionnel s'applique aux organismes génétiquement forcés. Toutefois, il n'existe actuellement aucune disposition spécifiquement adaptée aux organismes génétiquement forcés.

En vertu de l'**Article 3** du protocole, les dispositions relatives à la responsabilité et à la réparation s'appliquent lorsque des dommages résultent d'un mouvement transfrontalier d'organismes vivants modifiés (OVM), c'est-à-dire d'organismes génétiquement modifiés, qu'ils aient été introduits dans l'environnement de façon délibérée, inconnue ou illégale dans l'environnement.¹⁵⁴ Selon l'Article 2, un dommage est défini comme un effet négatif sur la conservation et l'utilisation durable de la biodiversité.

L'Article 2 précise également que des mesures d'intervention ne peuvent être prises que si le dommage est mesurable, observable et significatif. L'importance des dommages est mesurée par les critères suivants:¹⁵⁵

- Le fait qu'ils entraînent des changements à long terme ou permanents qui ne peuvent être réparés par la récupération naturelle dans un délai raisonnable.
- L'ampleur des changements qualitatifs ou quantitatifs qui affectent négativement les composantes de la biodiversité.
- Le fait qu'ils réduisent la capacité de la biodiversité à fournir des biens ou des services.
- L'importance des effets secondaires sur la santé humaine.¹⁵⁶

De manière problématique, aucune garantie financière n'est prévue par le protocole, ni aucun mécanisme d'exécution du protocole.

Réglementation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

En 2014, un groupe d'experts mis en place sous les auspices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

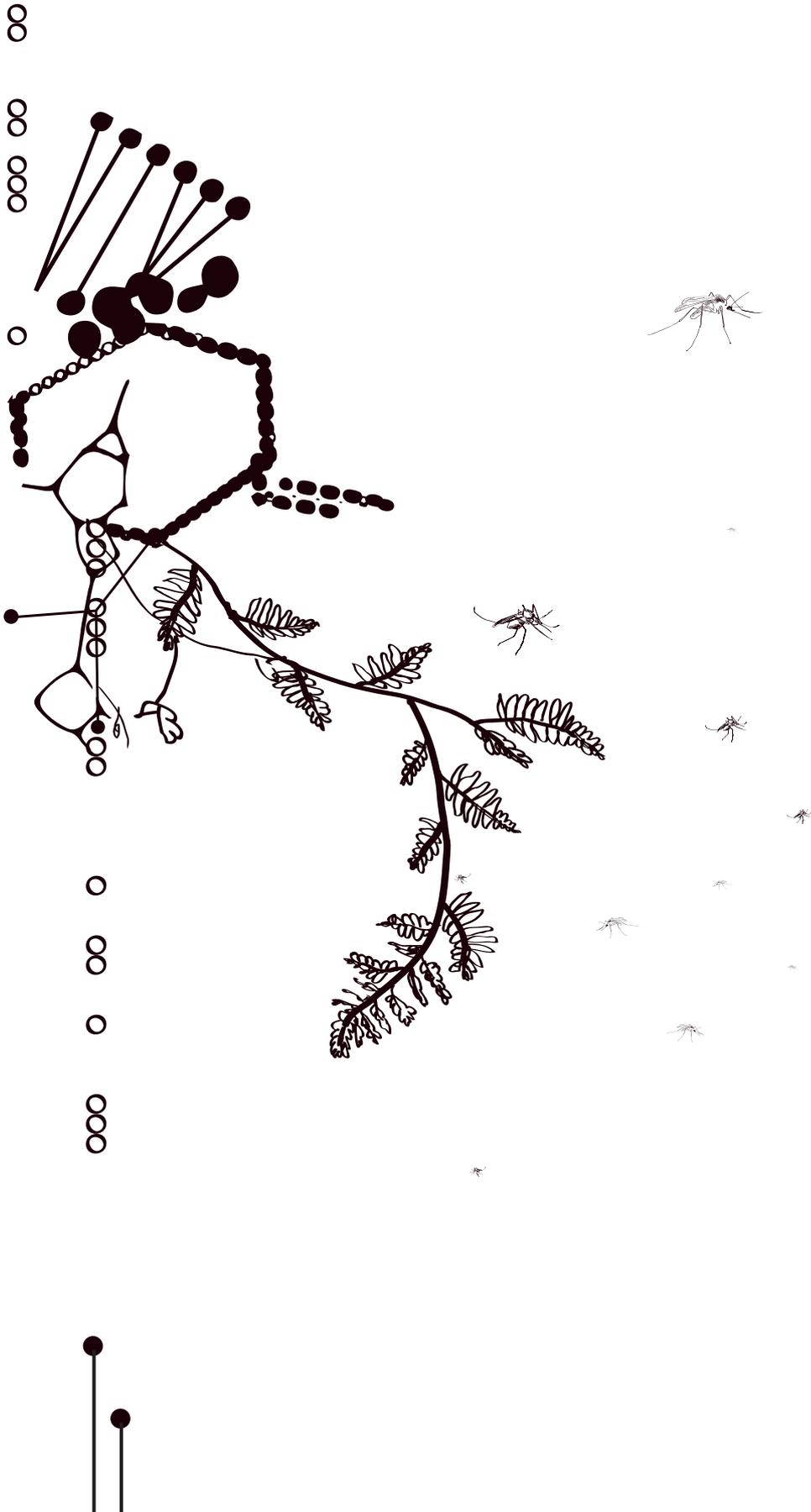
a publié un cadre d'orientation pour les essais de moustiques génétiquement modifiés.¹⁵⁷ Cependant, ce cadre d'orientation n'a jamais été approuvé ou adopté sous quelque forme que ce soit par l'OMS elle-même. Vu que les premières publications sur la technologie du forçage génétique ne sont pas apparues avant 2015, les questions liées à cette technologie n'ont pas été abordées dans ce guide. Une version révisée est attendue pour le printemps 2021, qui devrait également inclure des déclarations sur le forçage génétique. L'OMS a publié en octobre 2020 une déclaration qui clarifie sa position sur l'utilisation de moustiques génétiquement modifiés pour le contrôle des maladies vectorielles, y compris l'utilisation du forçage génétique.¹⁵⁸ Parallèlement, l'OMS a publié un guide sur l'éthique et les maladies vectorielles, qui comprend un chapitre sur les organismes génétiquement forcés.¹⁵⁹

Dispositions de la Convention des Nations Unies sur les Armes Biologiques

La Convention sur l'Interdiction de la Mise au point, de la Fabrication et du Stockage des armes Bactériologiques (Biologiques) ou à Toxines et sur leur Destruction interdit le développement, la production et le stockage d'armes biologiques à usage militaire. La convention a été adoptée par les États membres des Nations Unies en 1971 et est entrée en vigueur en 1975. 183 États parties ont signé la convention, s'engageant à détruire tous leurs stocks d'armes biologiques. Cependant, il n'existe aucun accord sur le contrôle de ces engagements. Les obligations de divulgation et les contrôles n'ont pas été encore intégrés par un protocole additionnel.

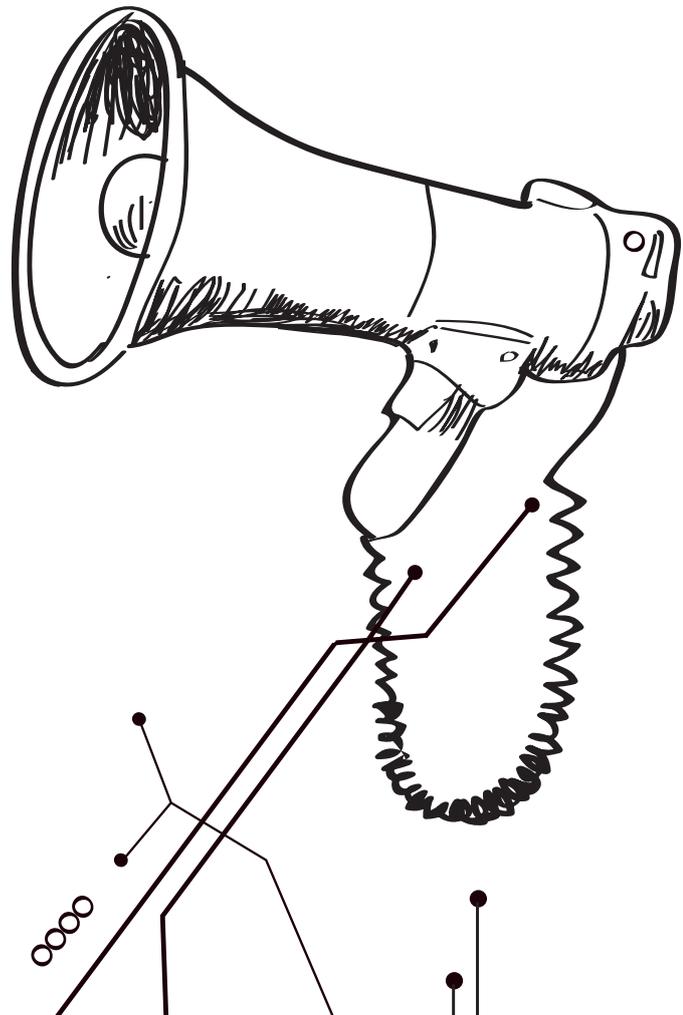
Les organismes génétiquement forcés sont interdits en vertu de l'article 1 de la Convention sur les armes biologiques s'ils sont utilisés à des fins hostiles. Ce serait également le cas, par exemple, s'ils étaient utilisés comme moyen d'acheminer des poisons ou des agents pathogènes.¹⁶⁰ De même, toute utilisation des organismes génétiquement forcés est également interdite si rien ne justifie leur utilisation à des fins pacifiques ou s'ils sont par ailleurs incompatibles avec les objectifs et les dispositions de la Convention des Nations Unies sur les armes biologiques.¹⁶¹

Cependant, les programmes d'armes utilisant le génie génétique proposent peu de scénarios convaincants, à moins que ces programmes et leurs effets nocifs ne puissent être localisés dans l'espace ou dans le temps.¹⁶²



05

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES



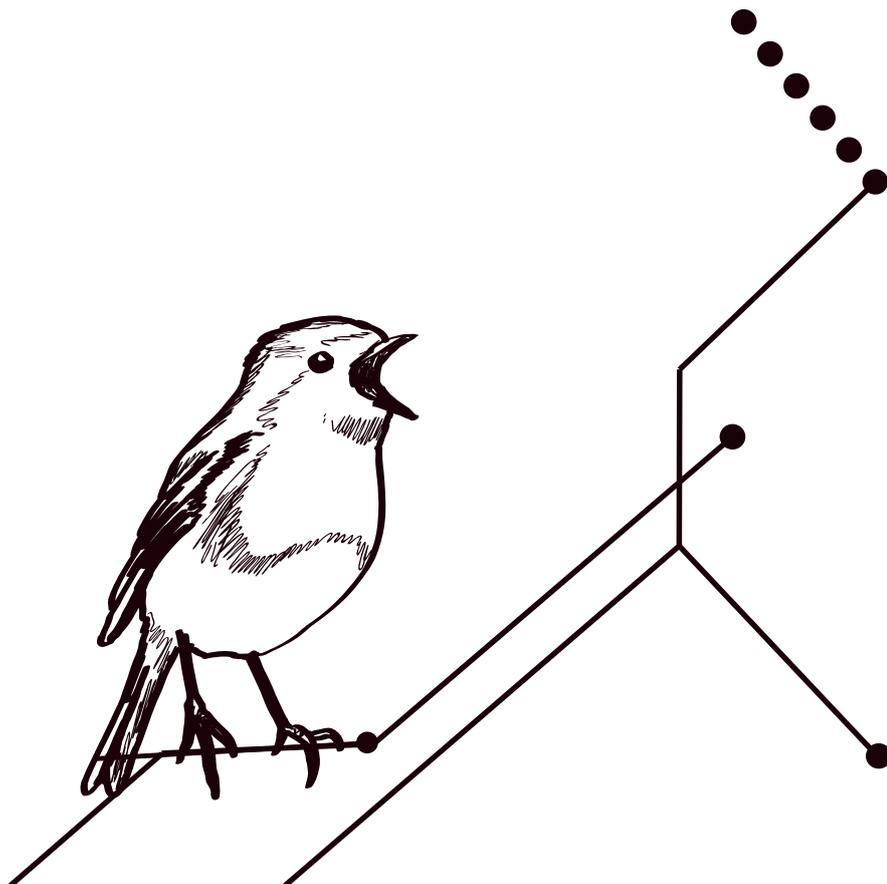
La recherche sur les organismes modifiés par forçage génétique (OGF, organismes génétiquement forcés) n'est à ce jour réglementée par aucun accord international contraignant. De la même façon, il n'existe aucune loi nationale ou supranationale. Néanmoins, le programme de lutte contre le paludisme "Target Malaria" pourrait commencer ses premières disséminations de moustiques modifiés par forçage génétique dès 2024.

A cette absence de réglementations internationales s'ajoute le manque de concepts et de méthodes scientifiquement validées pour estimer, évaluer et gérer les risques ainsi que pour contrôler la dissémination des OGF dans l'environnement. Il n'existe pas non plus de registre central de tous les projets de recherche et développement en cours dans le domaine du forçage génétique. Il manque aussi, pour évaluer la technologie utilisée, des concepts et des bases qui permettent d'aller au-delà de la simple évaluation des risques environnementaux.

La dissémination des OGF nécessite un débat de société sur les situations qui justifieraient,

rendraient éthiquement indispensables ou excluraient leur utilisation; or celui-ci n'a pas sérieusement commencé que ce soit au plan national comme international.

Face à ce constat, il paraît évident que la communauté mondiale doit prendre le temps nécessaire pour s'attaquer à ce nouveau défi global. C'est la condition préalable à la construction d'un consensus sur la façon d'aborder cette technologie, d'évaluer les conséquences écologiques, médicales, éthiques, culturelles, scientifiques et juridiques qu'elle soulève et de prendre une décision sur comment la réglementer.



C'EST POURQUOI "SAVE OUR SEEDS" RECOMMANDE:

“ Un moratoire mondial sur la dissémination des organismes génétiquement forcés

Lors de la 15e Conférence des Parties à la Convention des Nations unies sur la Diversité Biologique (CDB), l'Union européenne devrait plaider en faveur d'un moratoire mondial sur toute dissémination dans l'environnement d'OGF. Avant même cela, l'UE devrait préciser que de telles disséminations sont interdites par la législation actuelle de l'Union Européenne. L'UE devrait également signaler qu'elle prendra des mesures par tout moyen disponible contre toute dissémination d'OGF qui pourrait atteindre le territoire de l'UE.

De l'avis de Save Our Seeds, les exigences suivantes, qui devraient être examinées au cas par cas, sont des prérequis essentiels pour parvenir à un accord sur la levée du moratoire mondial. Bien entendu, ces critères pourraient changer au cours de la discussion puisqu'il s'agit d'un processus décisionnel ouvert impliquant toutes les parties prenantes. De ces critères en cours d'élaboration dépendent la réponse à la question de savoir si ce moratoire doit être transformé en une interdiction permanente et générale, ou si la dissémination d'OGF peut être justifiée ou même requise dans des cas particuliers.

“ Exigences en matière de réversibilité et de contrôlabilité des OGF

La condition préalable à toute dissémination d'OGF doit être l'existence d'une méthode suffisamment éprouvée permettant leur retrait de la nature. En outre, une méthode de contrôle temporel et spatial et donc une possibilité de limiter leurs effets et leur propagation dans la nature devraient être obligatoires avant d'envisager toute dissémination.

“ Un processus mondial de prise de décision sur la dissémination des OGF

En raison de la nature internationale des conséquences potentielles de la dissémination des OGF, celle-ci demande pour être approuvée des normes et des procédures internationales de prise de décision. L'inclusion et la participation égale de toutes les parties potentiellement concernées sont essentielles pour ce faire. Il s'agit en premier lieu des États, mais aussi plus spécifiquement des peuples autochtones et des communautés locales, tels que définis par la Déclaration 61/295 des Nations Unies sur les Droits des Peuples Autochtones et la Déclaration 73/165 sur les Droits des Paysans et des Autres personnes travaillant dans les zones rurales. Leur participation effective dans le cadre de la pleine application du principe du consentement préalable libre et éclairé doit être à la base de ces décisions.

“ Un système intégré pour estimer, évaluer et gérer les risques des OGF pour l'environnement et la santé

Compte tenu de leur caractère invasif et de l'impossibilité de contrôler ou récupérer les OGF dans la nature, les concepts et méthodes existants utilisés pour les OGM ne peuvent être utilisés pour l'évaluation et la modélisation des risques des OGF. Avant d'envisager toute dissémination d'OGM, il faut d'abord établir des procédures et des directives approuvées au plan international sur la façon dont les risques environnementaux liés aux OGF doivent être enregistrés et évalués de manière homogène. Les orientations relatives à l'évaluation des risques doivent mettre pleinement en œuvre le principe de précaution et doivent chercher à obtenir le consentement préalable libre et éclairé des peuples autochtones et des communautés locales potentiellement concernés. En outre, des procédures de surveillance et d'identification devraient être élaborées pour documenter et suivre la propagation et le comportement des OGF dans les différents écosystèmes. Dans ce contexte, la communauté internationale devrait s'engager à élaborer et à maintenir des plans de secours.

“ Concepts pour des évaluations internationales et participatives des technologies des OGF

Une évaluation exhaustive et prospective des technologies qui garantisse la participation effective de tous les États potentiellement concernés ainsi que des populations autochtones et des communautés locales, devrait aller au-delà de la simple recherche scientifique sur les aspects écologiques et sanitaires. Elle devrait jeter les bases d'un débat sur les questions éthiques, les conséquences socio-économiques, culturelles et sociétales, les défis et les processus décisionnels appropriés. Cet exercice devrait inclure, entre autres, l'évaluation des causes profondes de la question que cette technologie vise à résoudre, et de ses objectifs et une évaluation de la possibilité de traiter ces causes profondes par d'autres moyens. Des efforts supplémentaires devraient être déployés pour évaluer les coûts et les avantages pour des groupes précis de la société.

“ Des règles mondiales contraignantes et spécifiques pour la responsabilité et la réparation des dommages causés par les OGF

Que ce soit pendant un moratoire mondial sur la dissémination des OGF dans la nature ou en cas de levée justifiée du moratoire, il devrait exister des règles spécifiques et contraignantes au plan international en matière de responsabilité et de réparation. Ces règles devraient permettre de faire face aux disséminations involontaires ou illégales d'OGF et aux dommages subséquents.

“ Rapport mondial obligatoire sur la recherche sur les OGF en systèmes confinés et sur les normes de sécurité homogènes applicables à la recherche sur le forçage génétique

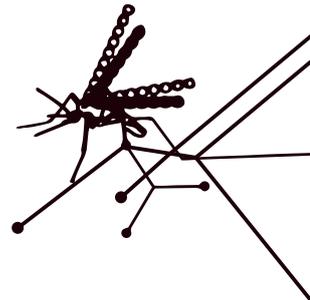
Étant donné que la propagation des OGF même spécifiques, disséminés involontairement, pourrait se faire de manière incontrôlable, à la fois dans le temps et sur le territoire, des normes de sécurité élevées pour la manipulation des OGF adaptées aux organismes respectifs sont d'une importance et d'une urgence mondiales. L'établissement d'un registre central de toutes les recherches sur le forçage génétique et les essais sur le terrain qui y sont liés, est une condition préalable essentielle à la mise en place de mesures de sécurité adaptées; il devrait inclure une description précise des organismes, des constructions de forçage génétique et des objectifs poursuivis.

“ Une interdiction du développement d'OGF ayant une potentielle utilisation militaire

Sachant l'interdiction déjà en vigueur sur l'utilisation d'armes biologiques dans le cadre de la Convention des Nations unies sur les armes biologiques, la preuve que les OGF mis au point n'ont aucun potentiel d'utilisation militaire est une condition préalable à la recherche sur le forçage génétique.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN:	Acide désoxyribonucléique
Afd:	Alternative für Deutschland / Alternative pour l'Allemagne
AHTEG:	Ad Hoc Technical Expert Group / Groupe d'Experts Techniques Ad Hoc
AMK:	Konferenz der Agrarminister*innen / Conférence des Ministres de l'Agriculture
BfN:	Bundesamt für Naturschutz / Agence Fédérale Allemande pour la Conservation de la Nature
BMBF:	Bundesministerium für Bildung und Forschung / Ministère Fédéral pour l'Education et la Recherche
BWC:	Bioweapons Convention / Convention sur les armes biologiques
CDB:	Convention on Biological Diversity / Convention sur la Diversité Biologique
CDU:	Christlich Demokratische Union Deutschlands / Union Démocratique Chrétienne d'Allemagne
CEO:	Corporate European Observatory / Observatoire européen des entreprises
COP:	Conference of the Parties / Conférence des Parties
CRISPR:	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / Courtes répétitions en palindrome groupées et régulièrement espacées
DARPA:	Defense Advanced Research Projects Agency / Agence pour les projets de recherche avancée de la défense
EFSA:	European Food Safety Authority / Autorité européenne de sécurité des aliments
EGE:	European Group on Ethics in Science and new Technologies / Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies
EGE:	European Group on Ethics in Science and new Technologies / Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies
FDP:	Freie Demokratische Partei / Parti Démocratique Libre
GBIRD:	Genetic Biocontrol of Invasive Rodents / Biocontrôle génétique des rongeurs envahissants
GenTG:	Gentechnikgesetz / Loi sur le Génie Génétique
GenTSV:	Gentechnik-Sicherheitsverordnung / Ordonnance sur la Sécurité du Génie Génétique
HCB:	Haut Conseil des Biotechnologies
IUCN:	International Union for Conservation of Nature / Union Internationale pour la Conservation de la Nature
NU:	Nations Unies
OGF:	Organisme Génétiquement Forcé
OGM:	Organisme Génétiquement Modifié
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
ONG:	Organisation Non Gouvernementale
OVM:	Organisme Vivant Modifié
PBT:	Persistent Bioaccumulative Toxic / Persistant Bioaccumulatif Toxique
PMEM:	Post Market Environmental Monitoring / Surveillance environnementale post-marché
POP:	Persistent Organic Pollutant / Polluant organique persistant
RDP:	Réunion des Parties
RE:	Réunion des Experts
REACH:	EU Regulation on Registration, Evaluation, Authorisation, and Restriction of Chemicals / Règlement de l'UE concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables
SBSTTA:	Subsidiary Body on Scientific, Technical and Technological Advice / Organe subsidiaire chargé de fournir des avis scientifiques, techniques et technologiques
SDGD:	Sex Distorter Gene Drive / Forçage génétique par distortion de sexe
SPD:	Sozialdemokratische Partei Deutschlands / Parti Social Démocrate Allemand
TAB:	Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag / Office d'évaluation des Technologies au Bundestag Allemand
UE:	Union Européenne
USA:	United States of America / États-Unis d'Amérique
VPVB:	Very persistent very bioaccumulative / Très persistant très bioaccumulatif
ZKBS:	Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit / Commission Centrale pour la sécurité biologique



RÉFÉRENCES

01

- 1 Burt A (2003).** Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proc Biol Sci* 270:921
- 2 Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E (2012).** A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science* 337:816
- 3 Esvelt KM, Smidler AL, Catteruccia F, Church GM (2014).** Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife* 17:e03401
- 4 Gantz VM, Bier E (2015).** The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348:442
- 5 Kyrou K, Hammond AM, Galizi R, Kranjc N, Burt A, Beaghton AK, Nolan T, Crisanti A (2018).** A CRISPR-Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nat Biotechnol* 36:1062
- 6 Grunwald HA, Gantz VM, Poplawski G, Xu XS, Bier E, Cooper KL (2019).** Super-Mendelian inheritance mediated by CRISPR-Cas9 in the female mouse germline. *Nature* 566:105
- 7 Werren JH (2011).** Selfish genetic elements, genetic conflict, and evolutionary innovation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108 Suppl 2:10863
- 8 Stoddard BL (2011).** Homing endonucleases: from microbial genetic invaders to reagents for targeted DNA modification. *Structure* 19:7
- 9 Gantz VM, Bier E (2015).** The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348:442
- 10 O'Neill SL, Giordano R, Colbert AM, Karr TL, Robertson HM (1992).** 16S rRNA phylogenetic analysis of the bacterial endosymbionts associated with cytoplasmic incompatibility in insects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 89(7):2699-702
- 11 Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery JA, Lu G, Pyke AT, Hedges LM, Rocha BC, Hall-Mendelin S, Day A, Riegler M, Hugo LE, Johnson KN, Kay BH, McGraw EA, van den Hurk AF, Ryan PA, O'Neill SL (2009).** A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. *Cell*.139(7):1268-78
- 12 Site web du Programme mondial contre les moustiques (2020)** About us. Our story. En ligne: <https://www.worldmosquitoprogram.org/en/about-us/our-story> [consulté le: 22.10.2020]
- 13 Site web d'Oxitec (2020).** Oxitec. Brazil. Abingdon. En ligne: <https://www.oxitec.com/brazil> [consulté le Oct. 22, 2020].
- 14 Wallace H, Jackson A, Li Ching L, Sirinathsinghi E, Mayet M (2019).** Oxitec's failed GM mosquito releases worldwide: Forewarnings for Africa and the Target Malaria project. En ligne: https://www.acbio.org.za/sites/default/files/documents/Oxitec_failed_GM_mosquito_releases_worldwide_Forewarnings_for_Africa_and_the_Target_Malaria_project.pdf [consulté le: 22.10.2020]
- 15 Gantz VM, Bier E (2015).** The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348:442
- 16 Simon S, Otto M, Engelhard M (2018).** Synthetic gene drive: between continuity and novelty: Crucial differences between gene drive and genetically modified organisms require an adapted risk assessment for their use. *EMBO Rep* 19 (5)
- 17 Van Woensel L, Van Steerteghem J (Scientific Foresight Unit (STOA) European Parliamentary Research Service Scientific Foresight Unit (EPRS, 2019).** The Science and ethics of gene drive technology. Case Study: Eradicating malaria. Working Breakfast: 2019 Mar 19; Parlement européen, Bruxelles, Belgique. p. 6. En ligne: <https://www.europarl.europa.eu/cmsdata/161962/1-Booklet.pdf> [consulté le: 22.10.2020]

02

- 18 World Health Organization, and the United Nations Children's Fund (2015).** Achieving the malaria MDG target: reversing the incidence of malaria 2000–2015. En ligne: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241509442/en/> [consulté le: 07.12.2020]
- 19 Site de l'Organisation Mondiale de la Santé (2019).** World Health Organisation. Countries and territories certified malaria-free by WHO. En ligne: <https://www.who.int/malaria/areas/elimination/malaria-free-countries/en/> [consulté le: 07.12.2020]
- 20 Global Malaria Programme, World Health Organization (2019).** The E-2020 initiative of 21 Malaria-eliminating countries. 2019 progress report. En ligne: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325304/WHO-CDS-GMP-2019.07-eng.pdf?ua=1> [consulté le: 07.12.2020]
- 21 World Health Organization (2018).** World Malaria Report 2018. World Health Organization. En ligne: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/> [consulté le: 07.12.2020]
- 22 Dunning H, Site web du Collège impérial de Londres (2017).** London: Imperial College London; c2020. Malaria elimination project wins \$17.5m funding boost. En ligne: <https://www.imperial.ac.uk/news/179689/malaria-elimination-project-wins-175m-funding/> [consulté le: 07.12.2020]
- 23 Regalado A, Site web de la MIT Technology Review (2016).** MIT Technology Review; c2020. Bill Gates Doubles His Bet on Wiping Out Mosquitoes with Gene Editing. En ligne: <https://www.technologyreview.com/s/602304/bill-gates-doubles-his-bet-on-wiping-out-mosquitoes-with-gene-editing/> [consulté le: 07.12.2020]
- 24 Kyrou K, Hammond AM, Galizi R, Kranjc N, Burt A, Beaghton AK, Nolan T, Crisanti A (2018).** A CRISPR-Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nat Biotechnol* 36:1062
- 25 Windbichler N, Papathanos PA, Crisanti A (2008).** Targeting the X chromosome during spermatogenesis induces Y chromosome transmission ratio distortion and early dominant embryo lethality in *Anopheles gambiae*. *PLoS Genet* 4 (12):e1000291
- 26 Diabate A, Site web de Target Malaria. (2019). Target Malaria; 2020.** Target Malaria proceeded with a small-scale release of genetically modified sterile male mosquitoes in Bana, a village in Burkina Faso. En ligne: <https://targetmalaria.org/target-malaria-proceeded-with-a-small-scale-release-of-genetically-modified-sterile-male-mosquitoes-in-bana-a-village-in-burkina-faso/> [consulté le: 07.12.2020]
- 27 Wallace H, Li Ching L, Mayet M, Site web du Centre africain pour la biodiversité (2018).** African Center for Biodiversity. Release of risky GM mosquitoes in Burkina Faso highly unethical. En ligne: <https://www.acbio.org.za/en/release-risky-gm-mosquitoes-burkina-faso-highly-unethical> [consulté le: 07.12.2020]
- 28 Fuhr L, Site web "Klima der Gerechtigkeit" (2018).** Heinrich-Böll-Stiftung e.V. Burkina Faso's Mosquito Controversy: Consent, awareness and risk assessment in Target Malaria's gene drive project. En ligne: <https://klima-der-gerechtigkeit.de/2018/11/20/burkina-fasos-mosquito-controversy-consent-awareness-and-risk-assessment-in-target-malarias-gene-drive-project/> [consulté le: 07.12.2020]
- 29 Galizi R, Doyle LA, Menichelli M, Bernardini F, Deredec A, Burt A, Stoddard BL, Windbichler N, Crisanti A (2014).** A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. *Nat Commun* 10:3977
- 30 Site web de Target Malaria (2020).** Our Work: Self-sustaining. En ligne: <https://targetmalaria.org/our-work/self-sustaining/> [consulté le: 22.10.2020]
- 31 Site web de Philanthropy News Digest (2016).** c2020. Tata Trust Awards \$70 Million to UC San Diego for Genetics Institute. En ligne: <https://philanthropynewsdigest.org/news/tata-trusts-awards-70-million-to-uc-san-diego-for-genetics-institute> [consulté le: 07.12.2020]
- 32 Gantz VM, Jasinskiene N, Tatarenkova O, Fazekas A, Macias VM, Bier E, James AA (2015).** Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 8:E6736
- 33 Pham TB, Phong CH, Bennett JB, Hwang K, Jasinskiene N, Parker K, Stillinger D, Marshall JM, Carballar-Lejarazú R, James AA (2019).** Experimental population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles stephensi*. *PLoS Genet*. 15:e1008440
- 34 Site web des Centers for Disease Control and Prevention (2019).** U.S. Department of Health & Human Services. Lyme Disease - Data and Surveillance. En ligne: <https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/index.html> [consulté le: 07.12.2020]

- 35 Site web de l'Institut Robert Koch (2018).** Institut Robert Koch. Maladie de Lyme – Réponses aux questions fréquemment posées sur la maladie de Lyme. En ligne: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Borreliose/Borreliose.html> [consulté le 07 décembre 2020].
- 36 Buchthal J, Evans SW, Lunshof J, Telford SR 3rd, Esvelt KM (2019).** Mice Against Ticks: an experimental community-guided effort to prevent tick-borne disease by altering the shared environment. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 374:20180105
- 37 Galizi R, Doyle LA, Menichelli M, Bernardini F, Deredec A, Burt A, Stoddard BL, Windbichler N, Crisanti A (2014).** A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. *Nat Commun* 10:3977
- 38 Alcalay Y, Fuchs S, Galizi R, Bernardini F, Haghghat-Khah RE, Rusch DB, Adrion JR, Hahn MW, Tortosa P, Papathanos PA (2019).** The potential for a released autosomal X-shredder becoming a driving-Y chromosome and invasively suppressing wild populations of malaria mosquitoes. *BioRxiv* <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/860551v2.abstract>
- 39 Simoni A, Hammond AM, Beaghton AK, Galizi R, Taxiarchi C, Kyrou K, Meacci D, Gribble M, Morselli G, Burt A, Nolan T, Crisanti A (2020).** A male-biased sex-distorter gene drive for the human malaria vector *Anopheles gambiae*. *Nat Biotechnol.* 38(9):1054–60
- 40 Site web du Guardian (2017).** Guardian News & Media Limited; c2020. US military agency invests \$100m in genetic extinction technologies. En ligne: <https://www.theguardian.com/science/2017/dec/04/us-military-agency-invests-100m-in-genetic-extinction-technologies> [consulté le: 07.12.2020]
- 41 Site web de Island Conservation (2017):** Gene Drive: A Potential Power-Tool for the Toolbox. En ligne: <https://www.islandconservation.org/gene-drive-karl-campbell/>[consulté le: 07.12.2020]
- 42 Grunwald HA, Gantz VM, Poplawski G, Xu XS, Bier E, Cooper KL (2019).** Super-Mendelian inheritance mediated by CRISPR-Cas9 in the female mouse germline. *Nature* 566:105
- 43 Esvelt KM, Gemmel NJ (2017).** Conservation demands safe gene drive. *PLoS Biol.* 15:e2003850
- 44 Murphy EC, Russel JC, Broome KG, Ryan GJ, Dowding JE (2019).** Conserving New Zealand's native fauna: a review of tools being developed for the Predator Free 2050 programme. *Journal of Ornithology* 160:883
- 45 Site Web de la bibliothèque de l'UICN (2016).** UICN, Union internationale pour la conservation de la nature, Résolution : c2020. COE-2016-Res-086 – Elaboration d'une politique de l'UICN sur la conservation de la biodiversité et la biologie de synthèse. Congrès mondial de la nature; 2016; Hawaii. En ligne: https://portals.iucn.org/library/sites/library/files/resrecfiles/WCC_2016_RES_086_FR.pdf [consulté le: 07.12.2020]
- 46 Site web de Synbiowatch (2016).** A Call for Conservation with a Conscience. No Place for Gene Drives in Conservation. En ligne: http://www.synbiowatch.org/wp-content/uploads/2016/09/letter_vs_genedrives.pdf [consulté le: 07.12.2020]
- 47 Redford KH, Brooks TM, Macfarlane NBW, Adams JS (2019).** Genetic frontiers for conservation: an assessment of synthetic biology and biodiversity conservation: technical assessment. IUCN Publication. En ligne: <https://portals.iucn.org/library/node/48408> [consulté le: 07.12.2020]
- 48 Site web du groupe ETC (2019).** ETC Group. Le forçage génétique sous influence? Un examen des données probantes sur les partis pris et les conflits d'intérêts dans le rapport de l'UICN sur la biologie de synthèse et les organismes génétiquement forcés En ligne: <https://etcgroup.org/fr/content/forçage-genetique-influence> [consulté le: 07.12.2020]
- 49 Site web de Gene Watch UK (2019).** GeneWatch UK. Open letter to the IUCN regarding the report Genetic Frontiers for Conservation. En ligne: http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/IUCN_let_16July2019.pdf [consulté le: 07.12.2020]
- 50 Site web de l'Institut pour la conservation de la nature Albanie (2019).** Instituti për Ruajtjen e Natyrës në Shqipëri. Open Letter by the undersigned IUCN Members to the IUCN Council. En ligne: <https://inca-al.org/sq/postimet/njoftime/open-letter-by-the-undersigned-iucn-members-to-the-iucn-council> [consulté le: 07.12.2020]
- 51 Site Internet du Congrès 2020 de l'UICN (2020).** IUCN; c2020. 075 - IUCN Principles on Synthetic Biology and Biodiversity Conservation. En ligne: <https://www.iucncongress2020.org/motion/075> [consulté le: 07.12.2020]
- 52 Esvelt KM, Smidler AL (2015).** Activateurs de gènes guidés par l'ARN. Brevet W02015105928. En ligne: <https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=W02015105928>
- 53 Bier E, Gantz V (2016).** Procédés pour l'édition autocatalytique d'un génome et la neutralisation de l'édition autocatalytique. Brevet W02016073559. En ligne : <https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=W02016073559>
- 54 Hay BA, Oberhofer G, Ivy TW (2018).** Forçage Génétique basé sur une modification de séquence d'ADN. Brevet W02018204722. En ligne : <https://patentscope.wipo.int/search/fr/detail.jsf?docId=W02018204722>
- 55 Walsh DB, Bolda MP, Goodhue RE, Dreves AJ, Lee J, Bruck DJ, Walton VM, O'Neal SD, Zalom FG (2011).** *Drosophila suzukii* (Diptera: Drosophilidae): invasive pest of ripening soft fruit expanding its geographic range and damage potential. *Journal of Integrated Pest Management* 2: G1
- 56 Site web du ministère fédéral allemand de l'alimentation et de l'agriculture (2019).** Ministère fédéral de l'alimentation et de la santé. L'agriculture. Mouche du vinaigre: origine et importance.En ligne: https://www.bmel.de/DE/Landwirtschaft/Pflanzenbau/Pflanzenschutz/_Texte/Kirschessigfliege_Management.html [consulté le 22 octobre 2020].
- 57 Site web de la MIT Technology Review (2017).** MIT Technology Review; c2020. Farmers Seek to Deploy Powerful Gene Drive. En ligne: <https://www.technologyreview.com/s/609619/farmers-seek-to-deploy-powerful-gene-drive/> [consulté le: 22.10.202020]

- 58 Buchman A, Marshall JM, Ostrovski D, Yang T, Akbari OS (2018).** Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. PNAS 115:4725
- 59 Akbari OS, Buchman A (2017).** Use of medea elements for biocontrol of *D. suzukii* populations. Patent No. WO 2017/132207
- 60 Citrus Research Board (2017).** CLB HLB external scientific review - Final report. 2017 Aug 14-18; Davis, California, USA. En ligne: http://citrusresearch.org/wp-content/uploads/HLB-External-Review_FINAL-Report.pdf [consulté le: 22.10.2020]
- 61 Pérez-Rodríguez J, Krüger K, Pérez-Hedo M, Ruíz-Rivero O, Urbaneja A, Tena A (2019).** Classical biological control of the African citrus psyllid *Trioza erytreae*, a major threat to the European citrus industry. Sci Rep 9:9440
- 62 Citrus Research Board (2017).** CLB HLB external scientific review - Final report. 2017 Aug 14-18; Davis, California, USA. En ligne: http://citrusresearch.org/wp-content/uploads/HLB-External-Review_FINAL-Report.pdf [consulté le: 22.10.2020]
- 63 Site web du ministère de l'agriculture des États-Unis, Citrus Research and Development (2017).** United States Department of Agriculture. Source: Citrus Research & Development Foundation (CRDF) submitted to Rear and Release Psyllids as Biological Control Agents - An Economical and Feasible Mid-Term Solution for Huanglongbing (HLB) Disease. En ligne: <https://reeris.usda.gov/web/crisprojectpages/0230893-rear-and-release-psyllids-as-biological-control-agents--an-economical-and-feasible-mid-term-solution-for-huanglongbing-hlb-disease.html> [consulté le: 22.10.2020]
- 64 Scott MJ, Concha C, Welch JB, Philips PL, Skoda SR (2017).** Review of research advances in the screwworm eradication program over the past 25 years. Entomologia Experimentalis et Applicata 164:226
- 65 Paulo DF, Williamson ME, Arp AP, Li F, Sagel A, Skoda SR, Sanchez-Gallego J, Vasquez M, Quintero G, Pérez de León AA, Belikoff EJ, Azeredo-Espin AML, McMillan WO, Concha C, Scott MJ (2019).** Specific Gene Disruption in the Major Livestock Pests *Cochliomyia hominivorax* and *Lucilia cuprina* Using CRISPR/Cas9. G3:Genes, Genomes, Genetics 9:3045
- 66 Paulo DF, Williamson ME, Arp AP, Li F, Sagel A, Skoda SR, Sanchez-Gallego J, Vasquez M, Quintero G, Pérez de León AA, Belikoff EJ, Azeredo-Espin AML, McMillan WO, Concha C, Scott MJ (2019).** Specific Gene Disruption in the Major Livestock Pests *Cochliomyia hominivorax* and *Lucilia cuprina* Using CRISPR/Cas9. G3:Genes, Genomes, Genetics 9:3045
- 67 Champer J, Lee E, Yang E, Liu C, Clark AG, Messer PW (2020).** A toxin-antidote CRISPR gene drive system for regional population modification. Nat Commun. 11(1):1082
- 68 Buchman A, Marshall JM, Ostrovski D, Yang T, Akbari OS (2018).** Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. PNAS 115:4725
- 69 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016).** Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values. Washington, DC: The National Academies Press.
- 70 Webster TM, Nichols RL (2012).** Changes in the prevalence of weed species in the major agronomic crops of the Southern United States: 1994/1995 to 2008/2009. Weed Science 60:145
- 71 Montgomery JS, Sadeque A, Giacomini DA, Brown JB, Tranel PJ (2019).** Sex-specific markers for waterhemp (*Amaranthus tuberculatus*) and Palmer amaranth (*Amaranthus palmeri*). Weed Science 67:412
- 72 Neve P (2018).** Gene drive systems: do they have a place in agricultural weed management? Pest Manag Sci 74:2671
- 73 Hahn F, Eisenhut M, Mantegazza O, Weber APM (2018).** Homology-Directed Repair of a Defective Glabrous Gene in *Arabidopsis* With Cas9-Based Gene Targeting. Frontiers in Plant Science 9:424
- 74 Barrett LG, Legros M, Kumaran N, Glassop D, Raghu S, Gardiner DM (2019).** Gene drives in plants: opportunities and challenges for weed control and engineered resilience. Proc Biol Sci. 286:20191515
- 75 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016).** Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values. Washington, DC: The National Academies Press. p. 161
- 76 Jeremias G (2019).** Governing the Conflict Potential of Novel Environmental Biotechnologies (NEBs). BWC Meeting of State Parties; 2019 Dec 3. En ligne: [https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/\(httpAssets\)/FABC68A345728CFFC12584C7006218F4/\\$file/Conflict+potentials+from+Gene+Drives2.pdf](https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/(httpAssets)/FABC68A345728CFFC12584C7006218F4/$file/Conflict+potentials+from+Gene+Drives2.pdf) [consulté le: 22.10.2020]
- 77 Site web des Gene Drive Files (2017).** Gene Drive Files. Gene Drive Files Expose Leading Role of US Military in Gene Drive Development. En ligne: <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/2017/12/01/us-military-gene-drive-development/> [consulté le: 22.10.2020] und: Gene Drive Files. AS notes on DARPA Safe Genes rollout San Diego May 2 2017. En ligne: <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/as-notes-on-darpa-safe-genes-rollout-san-diego-may-2-2017/> [consulté le: 22.10.2020]
- 78 Defense Advanced Research Projects Agency Website (2019).** Defense Advanced Research Projects Agency. Safe Genes Tool Kit Takes Shape - Successes in first two years of Safe Genes program establish technological foundations and ground truth in support of DARPA's emerging, adaptable resources for secure genome editing research. En ligne: <https://www.darpa.mil/news-events/2019-10-15> [consulté le: 22.10.2020]
- 79 Fries JL, Giese B, Rößling A, Jeremias G (2020).** Towards a prospective assessment of the power and impact of Novel Invasive Environmental Biotechnologies. S&F Sicherheit und Frieden. 29:35
- 80 Chair of the Meeting of Experts on Review of Developments in the Field of Science and Technology Related to the Convention (2018).** Meeting of Experts on Review of Developments in the Field of Science and Technology Related to the Convention: Reflections and proposals for possible outcomes. 2018 Meeting of the States Parties to the Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and on Their Destruction; 2018 Dec 4-7; Geneva, Switzerland. Online: [https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/\(httpAssets\)/327ACB8D34AFD3C8C12583930032B711/\\$file/CRP_3.pdf](https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/(httpAssets)/327ACB8D34AFD3C8C12583930032B711/$file/CRP_3.pdf) [consulté le: 22.10.2020]

03

- 81 National Academies of Science, Engineering and Medicine (2016).** Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values. Washington, DC: The National Academies Press. En ligne: <https://www.nap.edu/download/23405>
- 82 Noble C, Adlam B, Church GM, Esvelt KM, Nowak MA (2017).** Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations. *Elife* 7:e33423
- 83 Noble C, Min J, Olejarz J, Buchthal J, Chavez A, Smidler AL, DeBenedictis EA, Church GM, Nowak MA, Esvelt KM (2019).** Daisy-chain gene drives for the alteration of local populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:8275
- 84** Cf. *ibid.*
- 85 Xu X-RS, Bulger EA, Gantz VM, Klansack C, Heimler SR, Auradkar A, Bennett JB, Miller LA, Leahy S, Juste SS, Buchman A, Akbari OS, Marshall JM, Bier E (2020).** Active Genetic Neutralizing Elements for Halting or Deleting Gene Drives. *Molecular Cell*. 2020; 80(2):246-262.
- 86 Esvelt KM, Smidler AL, Catteruccia F, Church GM (2014).** Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife* 17:e03401
- 87 Coluzzi M, Sabatini A, Petrarca V, Di Deco MA (1979).** Chromosomal differentiation and adaptation to human environments in the *Anopheles gambiae* complex. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 73:483
- 88 Critical Scientists Switzerland (CSS), European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility (ENSSER), Vereinigung Deutscher Wissenschaftler (VDW) (2019).** Rapport sur le forçage génétique p 101. En ligne : <https://genedrives.ch/fr/rapport/> [consulté le: 22.10.2020]
- 89 Barbash DA (2010).** Ninety years of *Drosophila melanogaster* hybrids. *Genetics* 186:1
- 90 Kosicki M, Tomberg K, Bradley A (2018).** Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nat Biotechnol* 36:765
- 91 Kawall K, Cotter J, Then C (2020).** Broadening the GMO risk assessment in the EU for genome editing technologies in agriculture. *Environ Sci Eur*. 32(1):201
- 92 Fu Y, Foden JA, Khayter C, Maeder ML, Reyon D, Joung JK, Sander JD (2013).** High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat Biotechnol* 31:822
- 93 Lindholm AK, Dyer KA, Firman RC, Fishman L, Forstmeier W, Holman L, Johannesson H, Knief U, Kokko H, Larracuente AM, Manser A, Montchamp-Moreau C, Petrosyan VG, Pomiankowski A, Presgraves DC, Safronova LD, Sutter A, Unckless RL, Verspoor RL, Wedell T (2016).** The Ecology and Evolutionary Dynamics of Meiotic Drive. *Trends Ecol Evol*. 31:315-326
- 94 Collins CM, Bonds JAS, Quinlan MM, Mumford JD (2019).** Effects of the removal or reduction in density of the malaria mosquito, *Anopheles gambiae* s.l., on interacting predators and competitors in local ecosystems. *Med Vet Entomol* 33:1
- 95 Jakob C, Poulin B (2016).** Indirect effects of mosquito control using Bti on dragonflies and damselflies (Odonata) in the Camargue. *Insect Conservation and Biodiversity* 9:161
- 96 Foster WA (1995).** Mosquito sugar feeding and reproductive energetics. *Annu Rev Entomol* 40:443
- 97 Braks MAH, Honório NA, Lounibos LP, Lourenço-De-Oliveira R, Juliano SA (2004).** Interspecific Competition Between Two Invasive Species of Container Mosquitoes, *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae), in Brazil. *Annals of the Entomological Society of America*. 97(1):130-9.
- 98 Lwande OW, Obanda V, Lindström A, Ahlm C, Evander M, Näslund J, Bucht G (2020).** Globe-Trotting *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: Risk Factors for Arbovirus Pandemics. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 20(2):71-81
- 99 Then C, Kawall K, Valenzuela N (2020).** Spatiotemporal Controllability and Environmental Risk Assessment of Genetically Engineered Gene Drive Organisms from the Perspective of European Union Genetically Modified Organism Regulation. *Integr Environ Assess Manag*. Volume 16, Issue 5, 555:568

04

100 Site web de la Commission centrale pour la biosécurité allemande (ZKBS) (2016). Commission centrale pour la biosécurité; c2019. Déclaration du ZKBS sur la classification des travaux de génie génétique pour la production et l'utilisation d'organismes supérieurs recombinants utilisant des systèmes de forçage génétique En ligne: http://www.zkbs-online.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/01_Allgemeine%20Stellungnahmen/01_Allgemeine%20Themen/Bewertung_von_Gene-Drive_Systemen_2016.html;jsessionid=E2328C44965B2EFEF6859B095A4E88E0.2_cid350?nn=10944862#download=1 [consulté le: 10/22/2020].

101 Ordonnance sur les niveaux de sécurité et les mesures de sécurité pour les travaux de génie génétique dans les installations de génie génétique. (Ordonnance sur la sécurité du génie génétique - GenTSV). En ligne: <https://www.buzer.de/GenTSV.htm> [consulté le 10-03-2021]

102 ibid.

103 JanBen G, Weiger H, Potthof C, Gelinsky E, Härlin B, Then C (2019). Lettre à Behrendt D (Berlin). 11 avril 2019. La réglementation de la sécurité du génie génétique doit empêcher de manière fiable l'échappement d'organismes génétiquement forcés hautement invasifs! En ligne: https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/Verb%C3%A4nderbrief_an_L%C3%A4nder_GTSV_ohne_Signatur.pdf [consulté le : Oct 22, 2020].

104 Réseau européen des régions sans OGM (2018). Déclaration de Berlin 2018. 9e conférence européenne des régions sans OGM; 2018 Sep 7; Berlin, Allemagne. En ligne: https://umwelt.hessen.de/sites/default/files/media/hmuelv/deklaration_gentechnik_freier_regionen_.pdf [consulté le : 22 Oct 2020].

105 Bundesrat allemand (2019). Drucksache 137/19 (Beschluss) - Résolution du Bundesrat - Ordonnance sur la réorganisation de la loi sur les niveaux de sécurité et les mesures de sécurité pour les travaux de génie génétique dans les installations de génie génétique.p118. En ligne: [https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0101-0200/137-19\(B\).pdf?__blob=publicationFile&v=1](https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0101-0200/137-19(B).pdf?__blob=publicationFile&v=1) [consulté le: 22.10.2020]

106 Réseau européen des régions sans OGM (2018). Déclaration de Berlin 2018. 9e conférence européenne des régions sans OGM; 2018 Sep 7; En ligne: https://umwelt.hessen.de/sites/default/files/media/hmuelv/deklaration_gentechnik_freier_regionen_.pdf [consulté le: 22 Oct 2020].

107 Conférence des ministres de l'agriculture (2019). Conférence des ministres de l'agriculture le 27.09.2019 à Mayence. Compte rendu final des résultats, point 12, décision 4. En ligne: https://www.agrarministerkonferenz.de/documents/endgueltiges-ergebnisprotokoll-amk-mainz_1570787484.pdf [last access: 07.12.2020].

108 Ministère fédéral de l'environnement, de la protection de la nature et de la sécurité nucléaire (2019). Lettre à: Puis C (Munich). 2018 Sep 24. Lettre ouverte, 04 juillet 2018. En ligne: https://www.testbiotech.org/sites/default/files/Antwort%20BMU_Gene%20Drive_2018%20%281%29.pdf [consulté le : Dec 07, 2020].

109 Site web du Bureau de l'Évaluation des technologies au Bundestag allemand (TAB) (2019). Informations sur le projet. Gene drives - technologies permettant de propager des modifications génétiques dans l'ensemble des populations. En ligne: www.tab-beim-bundestag.de/de/untersuchungen/u50000.html [consulté le: 07.12.2020].

110 Parti social-démocrate d'Allemagne (SPD), le Comité exécutif du parti (2019). Lettre au Groupe de travail sur l'agriculture rurale (AbL) e.V. et aux autres grandes associations de l'agriculture, de l'environnement et de la société. 17 avril 2019. En ligne: https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904_Antwort_SPD_auf_Brief_EU_Spitzenkandidaten_bzgl_ngt_Gene_Drive_und_Patente.pdf [consulté le : Dec. 07, 2020].

111 Alliance 90 / Les Verts (2019). Lettre au Groupe de travail sur l'agriculture rurale (AbL) e.V. Réponses aux Questions du test électoral du Groupe de travail sur l'agriculture rurale (AbL) à l'occasion des élections européennes 2019. 2019 Avr. 3. En ligne: https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904_Antwort_Gr%C3%BCne_auf_Brief_EU_Spitzenkandidaten_bzgl_ngt_Gene_Drive_und_Patente.pdf [consulté le: 07 Dec. 2020].

112 La Gauche, Bureau Fédéral (2019). Lettre au Groupe de travail sur l'agriculture rurale (AbL) e.V (Lüneburg). Pierres de touche de l'élection au Parlement européen 2019. En ligne: https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904_Antwort_Die_Linke_auf_Brief_EU_Spitzenkandidaten_bzgl_ngt_Gene_Drive_und_Patente.pdf [consulté le: 07 Dec. 2020].

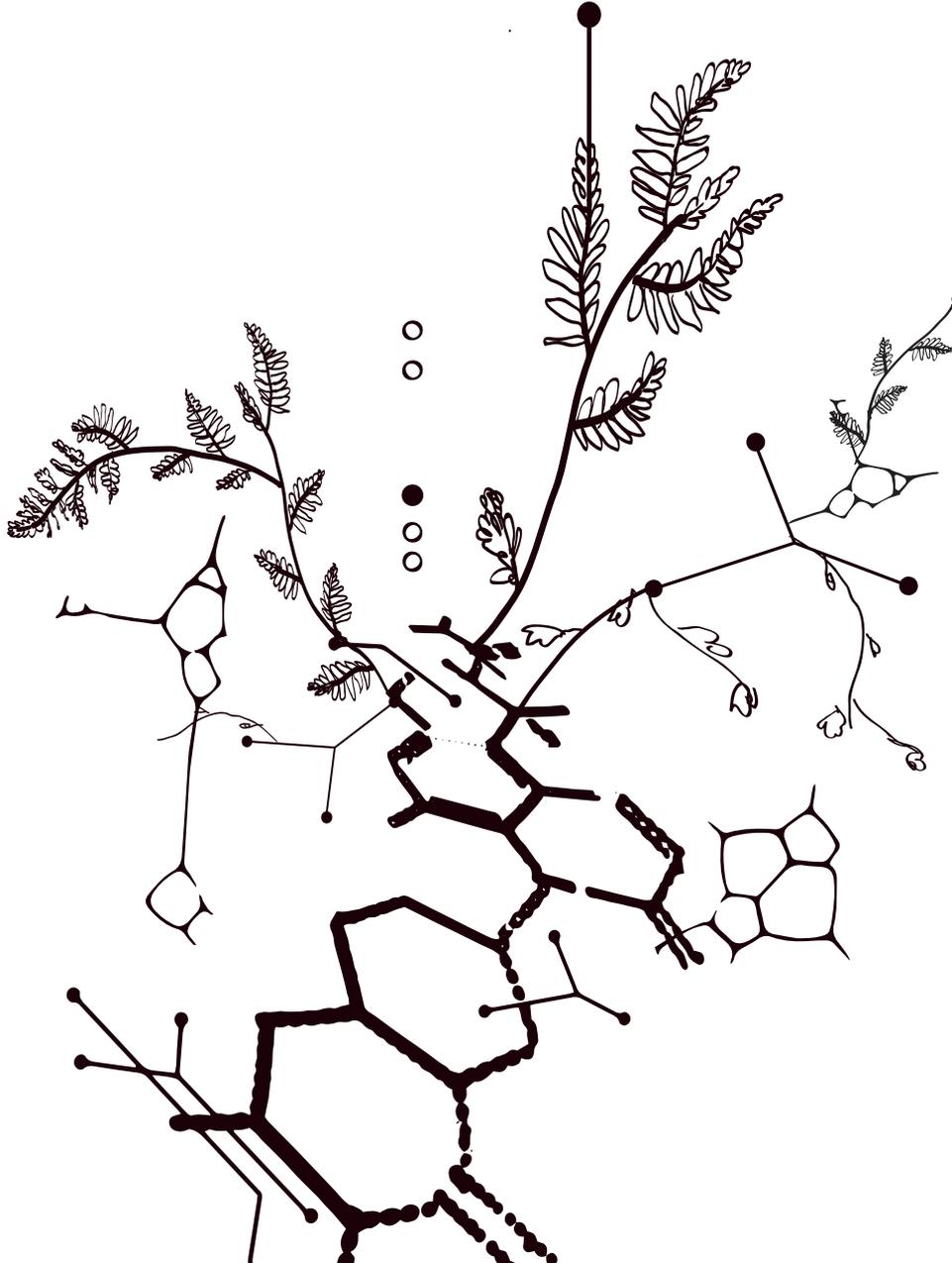
113 Union chrétienne-démocrate d'Allemagne (CDU) et Union chrétienne-sociale de Bavière (CSU) (2019). Lettre au Groupe de travail sur l'agriculture rurale (AbL). Réponses de l'Union chrétienne-démocrate d'Allemagne (CDU) et de l'Union chrétienne-sociale de Bavière (CSU) aux questions du Groupe de travail sur l'agriculture rurale (AbL) sur l'élection au Parlement européen 2019. En ligne: https://www.saveourseeds.org/fileadmin/pics/SOS/genedrives/201904_Antwort_CDU_auf_Brief_EU_Spitzenkandidaten_bzgl_ngt_Gene_Drive_und_Patente.pdf [consulté le: Dec 07, 2020].

- 114 Site Internet de l'Université des ressources naturelles et des sciences de la vie appliquées de Vienne (sans année).** Université des ressources naturelles et des sciences de la vie de Vienne; c2004-2020. Risques potentiels des systèmes de forçage génétique de synthèse et exigences de surveillance. En ligne: https://forschung.boku.ac.at/fis/suchen.projekt_uebersicht?sprache_in=de&menue_id_in=300&id_in=12617 [consulté le: 07.12.2020]
- 115 Moedas C (2018).** Lettre au Président du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies. 2018 juil. 10. Réf. Ares(2018)3713626 - 12/07/2018. En ligne: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/ege/letter_chair_of_the_ege_group.pdf [consulté le: 07.12.2020]
- 116 Site web de la Commission européenne (2021).** Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies sur l'éthique de l'édition du génome. En ligne: https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/strategy/support-policy-making/scientific-supporter-policies/ege_en [consulté le: 25.03.2021]
- 117 Service de streaming du site web de la Commission européenne (sans année).** Table ronde ouverte sur l'édition de gènes par le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies. 16. Oct. 2019. En ligne: <https://webcast.ec.europa.eu/open-roundtable-on-gene-editing-by-the-european-group-on-ethics-in-science-and-new-technologies#> [consulté le: 07.12.2020]
- 118 Conseil de l'Union Européenne (2018).** Résultat de la procédure. No. de doc. précédent: 12808/18. Sujet: Convention sur la diversité biologique (CDB). En ligne: <https://www.consilium.europa.eu/media/36621/st12948-en18.pdf> [consulté le: 07.12.2020]
- 119 Site web du Parlement Européen (2020).** Parlement Européen. Textes adoptés - Résolution du Parlement européen du 16 janvier 2020 sur la 15e réunion de la Conférence des parties (COP15) à la Convention sur la diversité biologique (2019/2824(RSP)). En ligne: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0015_FR.html [consulté le : Dec. 07, 2020].
- 120 Imken M (2020).** Lettre aux Membres du Parlement européen. Vote en plénière le 16 janvier: Proposition de résolution sur la 15e réunion de la Conférence des parties (COP15) à la Convention sur la diversité biologique (B9-0035/2020): Veuillez soutenir les amendements 20, 21, 22, 23 et 24. En ligne: https://www.saveourseeds.org/fileadmin/files/SOS/gene_drive/20200114_NGO_letter_to_all_MEPs_Call_to_support_amendments_on_gene_drive_organisms_in_EP_motion_for_a_resolution_on_COP_15_CBD.pdf [consulté le: 07.12.2020]
- 121 Site web EUR-Lex (2001).** Office des publications de l'Union européenne. 32001L0018. Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil 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 - Déclaration de la Commission. Journal officiel L 106, 17/04/2001 P. 0001 - 0039. En ligne: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0018&from=fr> [consulté le : 07/12/2020].
- 122** cf. ibid. EU Directive 2001/18: Article 4
- 123** cf. ibid. EU Directive 2001/18: Articles 6 (2) and 13 (2) and Annex 4.
- 124** cf. ibid. EU Directive 2001/18, Annex II C. 1.1
- 125** cf. ibid. EU Directive 2001/18, Annex II C.2.1
- 126** cf. ibid. EU Directive 2001/18, Annex II C.3.
- 127** cf. ibid. EU Directive 2001/18, Article 13
- 128 Groupe d'experts de l'EFSA sur les organismes génétiquement modifiés (OGM) (2013).** Guide pour l'évaluation des risques environnementaux des animaux génétiquement modifiés. EFSA Journal 11:5. En ligne: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2013.3200> [consulté le: 07.12.2020]
- 129 Groupe scientifique de l'EFSA sur les organismes génétiquement modifiés (OGM), la santé et le bien-être des animaux (AHAW) (2012).** Orientations sur l'évaluation des risques liés aux denrées alimentaires et aux aliments pour animaux provenant d'animaux génétiquement modifiés et sur les aspects liés à la santé et au bien-être des animaux. EFSA Journal 10:1. En ligne: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2501> [consulté le: 07.12.2020].
- 130 Groupe d'experts de l'EFSA sur les organismes génétiquement modifiés (OGM) (2011).** Guide de la surveillance environnementale après commercialisation (PMEM) des plantes génétiquement modifiées. EFSA Journal 9:8. En ligne: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2011.2316> [consulté le: 07.12.2020]
- 131 Groupe d'experts de l'EFSA sur les organismes génétiquement modifiés (OGM) (2013).** Guide pour l'évaluation des risques environnementaux des animaux génétiquement modifiés. EFSA Jour 11:5. p. 79. En ligne: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2013.3200> [consulté le: 07.12.2020]
- 132 Comité scientifique des risques sanitaires et environnementaux (SCHER), Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux (SCENIHR), Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (SCCS) (2015).** Avis sur la Biologie de Synthèse II Méthodologies d'évaluation des risques et aspects sur la sécurité. En ligne: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_048.pdf [consulté le: 07.12.2020]
- 133 Haut Conseil des Biotechnologies (2017).** Avis scientifique en réponse à la saisine du 12 octobre 2015 concernant l'utilisation de moustiques génétiquement modifiés dans le cadre de la lutte antivectorielle. En ligne: <http://www.hautconseil-des-biotechnologies.fr/fr/avis/avis-relatif-a-l'utilisation-moustiques-gm-dans-cadre-lutte-antivectorielle> [consulté le: 07.12.2020]

- 134 Site web de l'Observatoire de l'Europe des entreprises (2018).** Bruxelles: Observatoire de l'Europe des Entreprises Annexe - Mandat pour un avis de l'EFSA sur les organismes génétiquement modifiés (organismes génétiquement forcés) et leurs implications pour les méthodes d'évaluation des risques. En ligne : https://corporateeurope.org/sites/default/files/2019-06/2018-06-06%20EC%20EFSA_Mandate%20on%20gene%20drives_Background%20and%20Terms%20of%20Reference.pdf [consulté le: 07.12.2020]
- 135 Autorité européenne de sécurité des aliments (2019).** Workshop sur la formulation du problème de l'évaluation des risques environnementaux des insectes génétiquement forcés. 15 mai 2019; Bruxelles, Belgique. En ligne: <https://www.efsa.europa.eu/en/events/event/190515> [consulté le: 07.12.2020]
- 136 Groupe scientifique de l'EFSA sur les organismes génétiquement modifiés (OGM) (2020).** Evaluation de l'adéquation et de la suffisance des lignes directrices existantes de l'EFSA pour la caractérisation moléculaire, l'évaluation des risques pour l'environnement et la surveillance environnementale après commercialisation des insectes génétiquement forcés.. Journal de l'EFSA. En ligne: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2020.6297> [consulté le: 9.12.2020].
- 137 Autorité européenne de sureté des aliments EFSA (2020).** Groupe scientifique sur les organismes génétiquement modifiés. 15ème réunion du groupe de travail sur l'évaluation des risques environnementaux (ERA) des organismes génétiquement forcés (Gene Drive ERA). 2020 Jan 10; Télé-conférence. En ligne: <http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/wgs/gmo/wg-gene-drive-era.pdf> [consulté le: 07.12.2020]
- 138 Site web de l'Observatoire de l'Europe des entreprises (CEO)(2019).** Bruxelles: Corporate Europe Observatory. Le groupe de travail de l'EFSA sur le forçage génétique échoue au test d'indépendance. En ligne : <https://corporateeurope.org/en/2019/06/efsa-gene-drive-working-group-fails-independence-test> [consulté le: 07.12.2020]
- 139 Site web de Gene Tip (sans année).** Testbiotech e.V. Institut pour l'évaluation indépendante de l'impact de la biotechnologie. Étude pilote BioTip: Gene Drives at Tipping Points - Évaluation des technologies de précaution et de gouvernance des nouvelles approches en matière de populations animales et végétales génétiquement modifiées. En ligne: <https://www.genetip.de/en/biotip-pilot-study/> [consulté le : 07 décembre 2020].
- 140 Site web EUR-Lex (2006).** Office des publications de l'Union européenne. Règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n° 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission. En ligne: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1907&from=FR> [consulté le: 07.12.2020]
- 141 Site web EUR-Lex (2009).** Office des publications de l'Union européenne. Règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. En ligne: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex:32009R1107> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32003R1946&from=FR>[consulté le 07 décembre 2020].
- 142 Convention sur la diversité biologique (CDB).** Groupe Ad Hoc d'experts techniques sur l'évaluation des risques (2020). Rapport du Groupe ad hoc d'experts techniques sur l'évaluation des risques. CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/5. 15. Avril 2020, Montréal, Canada. En ligne: <https://www.cbd.int/doc/c/a763/e248/4fa326e03e3c126b9615e95d/cp-ra-ahteg-2020-01-05-en.pdf>
- 143 Site web EUR-Lex (1993).** Office des publications de l'Union européenne. Décision du Conseil du 25 octobre 1993 concernant la conclusion de la Convention sur la diversité biologique (93/626/CEE). En ligne: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993D0626:FR:HTML> [consulté le: 07.12.2020]
- 144 Convention sur la diversité biologique (2018a).** Décision adoptée par la Conférence des Parties à la Convention sur la diversité biologique. 14/19. Biologie de synthèse. 14e réunion de la Conférence des Parties à la Convention sur la diversité biologique. Diversité; 2018 Nov 17-29, Sharm El-Sheikh, Egypte. En ligne: <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-14/cop-14-dec-19-fr.pdf> [consulté le: 07.12.2020]
- 145 Site web du groupe ETC (sans année).** Groupe ETC. Un appel à la protection des systèmes alimentaires contre la technologie d'extinction génétique. Le mouvement mondial de l'alimentation et de l'agriculture dit NON à la diffusion de la technologie de forçage génétique. En ligne: https://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/files/forcing_the_farm_sign_on_letter_english_web.pdf [consulté le: 07.12.2020]
- 146 GSite web Gene Drive Files (2017).** Gene Drive Files. En ligne: <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/> [consulté le Dec. 07, 2020].
- 147 Convention sur la diversité biologique (2018a).** Décision adoptée par la Conférence des Parties à la Convention sur la diversité biologique. 14/19. Biologie de synthèse. 14e réunion de la Conférence des parties à la Convention sur la diversité biologique; 2018 Nov 17-29, Sharm El-Sheikh, Ägypten. p.2. En ligne: <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-14/cop-14-dec-19-fr.pdf> [consulté le: 07.12.2020]

- 148 Convention sur la diversité biologique (2018b).** Financement et sauvegardes de la biodiversité: Leçons apprises et propositions de lignes directrices. 12e réunion de la Conférence des parties à la Convention sur la diversité biologique; 2014 Oct 6-17, Pyeongchang, République de Corée. En ligne: <https://www.cbd.int/doc/meetings/cop/cop-12/information/cop-12-inf-27-fr.pdf> [consulté le: 07.12.2020]
- 149 Convention sur la diversité biologique (2018c).** Décision adoptée par la Conférence des Parties à la Convention sur la diversité biologique la diversité biologique. 14/19. Biologie de synthèse. 14e réunion de la Conférence des parties à la Convention sur la diversité biologique; Section 11 2018 Nov 17-29, Sharm El-Sheikh, Egypte. p.2. En ligne: <https://www.cbd.int/doc/decisions/cop-14/cop-14-dec-19-fr.pdf> [consulté le: 07.12.2020]
- 150 Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique (2000).** Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la diversité biologique: texte et annexes. Article 14 (1). En ligne: <https://www.cbd.int/doc/legal/cartagena-protocol-fr.pdf> [consulté le: 07.12.2020]
- 151 Site web EUR-Lex (2003).** Office des publications de l'Union européenne. 32003R1946 - Règlement (CE) n° 1946/2003 du Parlement européen et du Conseil du 15 juillet 2003 relatif aux mouvements transfrontières des organismes génétiquement modifiés (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). Journal officiel L 287, 05/11/2003 P. 0001 - 0010. En ligne: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32003R1946&from=FR> [consulté le : 07/12/2020].
- 152 Convention sur la diversité biologique (2018c).** Évaluation et gestion des risques (articles 15 et 16). 9e réunion de la Conférence des Parties à la Convention sur la diversité biologique siégeant en tant que Réunion des Parties au Protocole de Carthagène sur la biosécurité; 2018 17-29 nov. sur la biosécurité; 17-29 novembre 2018, Sharm El-Seikh, Égypte. En ligne: <https://www.cbd.int/doc/decisions/cp-mop-09/cp-mop-09-dec-13-fr.pdf> [consulté le: 07.12.2020]
- 153 Convention sur la diversité biologique. Groupe Ad Hoc d'experts techniques sur l'évaluation des risques (2020).** Rapport du Groupe Ad Hoc d'experts techniques sur l'évaluation des risques. CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/5. 15. Avril 2020, Montréal, Canada. En ligne: <https://www.cbd.int/doc/c/a763/e248/4fa326e03e3c126b9615e95d/cp-ra-ahteg-2020-01-05-en.pdf>
- 154 Site web de la Convention sur la diversité biologique (sans année).** Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique (SCBD); c2001-2016. Texte du Protocole additionnel de Nagoya-Kuala Lumpur sur la responsabilité et la réparation relatif au Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques. Biosécurité - Article 3.1.c. Champ d'application. En ligne: <http://bch.cbd.int/protocol/nkl/article3/> [consulté le: 07.12.2020]
- 155 Site web de la Convention sur la diversité biologique (sans année).** Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique (SCBD); c2001-2016. Texte du Protocole additionnel de Nagoya-Kuala Lumpur sur la responsabilité et la réparation relatif au Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques. Biosécurité - Article 2. Champ d'application. En ligne: <http://bch.cbd.int/protocol/nkl/article2/> [consulté le: 07.12.2020]
- 156 Site web de la Convention sur la diversité biologique (sans année).** Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique (SCBD); c2001-2016. Texte du Protocole additionnel de Nagoya-Kuala Lumpur sur la responsabilité et la réparation relatif au Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques. Biosécurité - Article 2. Champ d'application. En ligne: <http://bch.cbd.int/protocol/nkl/article2/> [consulté le: 07.12.2020]
- 157 Organisation mondiale de la santé au nom du programme spécial de recherche et de formation sur les maladies tropicales 2014 (2014).** Cadre d'orientation pour les essais de moustiques génétiquement modifiés. En ligne: https://www.who.int/tdr/publications/year/2014/Guidance_framework_mosquitoes.pdf [consulté le: 07.12.2020]
- 158 Organisation mondiale de la santé (2020).** Évaluation des moustiques génétiquement modifiés dans la lutte contre les maladies à transmission vectorielle. Prise de position. En ligne: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013155> [consulté le: 14.03.2021]
- 159 Organisation mondiale de la santé (2020).** Éthique et maladies à transmission vectorielle. Guide de l'OMS. En ligne: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240012738> [consulté le: 14.03.2021].
- 160 Nations Unies (2017).** La Convention sur les armes biologiques - Une introduction. Genf: Publication des Nations Unies. En ligne : <https://www.un.org/disarmament/publications/more/the-biological-weapons-convention-an-introduction/>
- 161 Nations Unies (1996).** Rapport du Comité plénier. BWC/CONF.IV/6. 4ème Conférence d'examen des Parties à la Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication et du stockage des armes bactériologiques (biologiques) ou à toxines et sur leur destruction; 1996 Nov 25 - Dec 6; Genf, Schweiz. En ligne: <https://www.un.org/disarmament/fourth-review-conferencethe-parties-to-the-convention-on-the-prohibition-of-the-development-production-and-stockpiling-of-bacteriological-biological-and-toxin-weapons-and-on-their-destruction> [consulté le: 01.05.2021].
- 162 Jeremias G (2019).** Governing the Conflict Potential of Novel Environmental Biotechnologies (NEBs). BWC Meeting of State Parties; 2019 Dec 3. <https://disarmament.ch/events/2019-meeting-of-the-states-parties-to-the-biological-weapons-convention/>

○ ○ ● ○ ○ ○ ○ ○



MENTIONS LÉGALES

Éditeurs:



Save Our Seeds / Foundation for Future Farming
Marienstr. 19-20
10117 Berlin / Allemagne
Téléphone: +49 30-28482326
Fax: +49-30-27590312
E-Mail: info@saveourseeds.org



Science Citoyennes
www.sciencescitoyennes.org



Pollinis
www.pollinis.org

Mise en page et graphisme:

Heide Kolling, Lars Bröckmann, Saskia Heyder
www.neonfisch.de

Auteurs:

Volker Henn, Mareike Imken

Idée et conception:

Benedikt Härlin, Mareike Imken

Conseil scientifique:

Katharina Kawall

Edition:

Selina Tenzer, Célia Mercier, Mathis Buis

Traduction en français et relecture:

Charlotte Coquard, Dany Neveu, Laurent Dianoux,
François Warlop (www.sciencescitoyennes.org)

Commandez cette publication sur:

stop-genedrives@saveourseeds.org

Dernière mise à jour:

May 2021

Sponsorisé par:



www.stop-genedrives.eu



