



Note à l'adresse des délégués de la Convention sur la diversité biologique

Le forçage génétique : le génie génétique perd la tête





Construction des capacités
internationales pour
l'évaluation et la gouvernance
de la biologie synthétique



TWN
Third World Network

Note à l'adresse des délégués de la Convention sur la diversité biologique Le forçage génétique : le génie génétique perd la tête

2018

A propos du Centre africain pour la biodiversité (ACB, African Centre for Biodiversity) : Le Centre Africain pour la Biodiversité (ACB) s'engage à démanteler des inégalités dans les systèmes alimentaires et agricoles en Afrique, à notre conviction du droit des peuples à jouir d'une alimentation saine et culturellement adaptée, produite grâce à des méthodes écologiques et durables, ainsi qu'au droit des peuples à définir leurs propres systèmes alimentaires et agricoles. (Veuillez noter : Le 7 avril 2015, le Centre africain pour la biosécurité a officiellement été rebaptisé pour devenir le Centre africain pour la biodiversité (<http://acbio.org.za/en>). Ce changement a été convenu après consultation au sein de l'ACB pour refléter la façon dont la portée de notre travail a évolué ces dernières années. Nous préserverons notre ancien nom d'African Centre for Biosafety pour toute publication antérieure à cette date ; ces publications doivent être référencées en tant que telles.)

A propos du Groupe ETC : Le Groupe ETC (www.etcgroup.org) travaille pour aborder les problèmes socio-économiques et écologiques liés aux nouvelles technologies qui pourraient avoir un impact sur les populations les plus marginalisées au monde. Il opère au niveau politique mondial et travaille en étroite collaboration avec des organisations de la société civile (OSC) et avec les mouvements sociaux, en particulier en Afrique, en Asie et en Amérique Latine. Le Groupe ETC est basé à Val David, au Canada et à Davao, aux Philippines, avec des bureaux à Mexico et à Guelph, au Canada.

A propos du Réseau Tiers-Monde, TWN, Third World Network : Third World Network (www.twn.my) est un réseau international indépendant à but non-lucratif qui rassemble des organisations et des individus impliqués dans des enjeux relatifs au développement durable, aux Pays du Sud et aux relations Nord-Sud. TWN vise à approfondir la compréhension de dilemmes liés au développement ainsi que des défis auxquels font face les pays en voie de développement afin de contribuer à des changements en matière de politiques publiques pour un développement juste, équitable et écologiquement durable. Le Secrétariat international de TWN est basé à Penang, en Malaisie avec des bureaux à Kuala-Lumpur, en Malaisie et à Genève, en Suisse. Nos chercheurs sont basés à Beijing, Delhi, Jakarta, Manille et New York. Le Secrétariat régional d'Amérique Latine est quant à lui situé à Montevideo, en Uruguay et le Secrétariat régional africain se trouve à Accra, au Ghana.

Ce document a été élaboré dans le cadre du projet BICSBAG de **Construction internationale de capacités pour l'évaluation et la gouvernance de la biologie synthétique** (en anglais Building International Capacity on Synthetic Biology Assessment and Governance). Les partenaires du BICSBAG tiennent à remercier Swedbio du Centre de résilience de Stockholm pour son soutien financier et Frontier Co-op Foundation et CS Fund pour l'élaboration de ces documents.

Pour de plus amples informations, consulter www.synbiogovernance.org

Maquette : Cheri Johnson

Traduction en français : Amandine Semat



Construction des capacités internationales pour l'évaluation et la gouvernance de la biologie synthétique

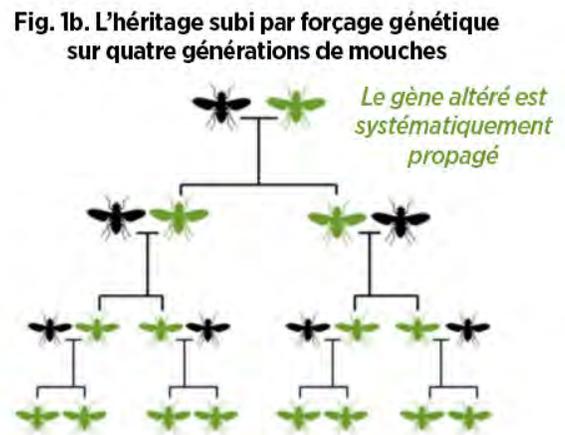
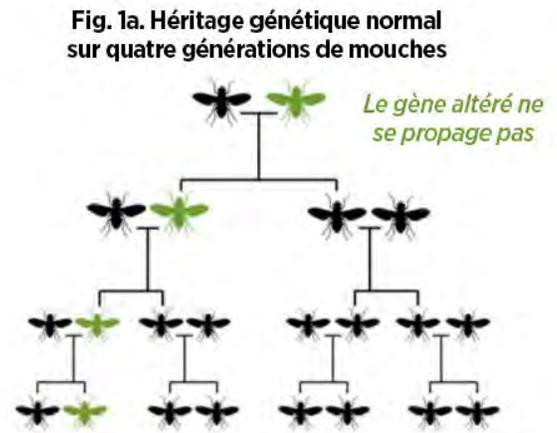
Note à l'adresse des délégués de la Convention sur la diversité biologique. Le forçage génétique : le génie génétique perd la tête

Qu'est-ce que le forçage génétique ?

Le forçage génétique (*gene drive* en anglais) est une technique visant à altérer génétiquement des populations entières. Un *gene drive* est une séquence génétique destinée à s'imposer (via reproduction sexuelle) sur une population d'organismes pour transmettre un caractère génétique particulier à toute (ou à la plus grande partie) de la descendance d'une population voire d'une espèce, contrevenant ainsi aux règles d'hérédité Mendélienne où un trait nouveau se dilue d'ordinaire au fil du temps (Figure 1).

Il se peut que des mécanismes similaires au forçage génétique existent dans la nature. Cependant, l'avènement de nouvelles techniques d'édition génomique permet à l'être humain d'utiliser le forçage génétique pour propager délibérément un nouveau trait génétiquement modifié à des populations entières, même en ne libérant qu'une petite poignée d'organismes modifiés. Certains projets avançant très rapidement proposent aujourd'hui d'utiliser le forçage génétique de synthèse pour altérer des populations sauvages et domestiques d'insectes, de mammifères, de nématodes, de poissons et d'autres espèces, ce qui pourrait affecter les écosystèmes et la biodiversité, ainsi que l'agriculture, la sécurité des êtres humains et les pratiques de conservation.

FIGURE 1. Si un organisme ayant subi un forçage génétique est conçu pour rendre les mouches drosophiles jaunes, une fois qu'il est introduit dans l'insecte, il forcera toute sa descendance à hériter du gène « jaune » et à ce que ce gène soit exprimé puis transmis de manière fiable à toutes les générations suivantes de mouches. Avec le temps, le gène conférant la couleur jaune se propagera à toute la population de mouches.



Introduction

Alors que la Convention sur la diversité biologique (CDB) est confrontée aux implications de la biologie synthétique, l'un des domaines touchés les plus controversés et se développant rapidement est celui du forçage génétique. A ce jour, aucun organisme ayant subi un forçage génétique n'a été, à ce que l'on sache, délibérément relâché dans l'environnement. Cependant, une série d'expérimentations réussies et faisant « démonstration de faisabilité » suggère que les généticiens pourraient détenir les outils permettant d'altérer délibérément des populations naturelles entières[1]. Avec la perspective d'utilisation prochaine des techniques de forçage génétique, les questions éthiques liées à la pratique du génie génétique passent à un autre niveau : il est en effet aujourd'hui possible de remanier — voire même d'exterminer — des populations naturelles entières par voie de bio-ingénierie, en modifiant génétiquement non seulement les organismes dans les laboratoires, mais aussi ceux qui sont présents dans la nature.

De nombreux chercheurs et décideurs politiques ont réagi avec méfiance à ces nouvelles possibilités, en appelant à des contrôles stricts et à la mise en place de moratoires sur le forçage génétique du fait des bouleversements écologiques et sociaux que cette technologie pourrait déclencher[2]. D'autres considèrent le forçage génétique comme une solution technologique permettant de faire face à de vieux enjeux en matière de santé publique, de conservation et d'agriculture. Des planificateurs militaires sont également désireux de comprendre cette technologie et de l'exploiter potentiellement à des fins militaires[3].

Aujourd'hui, des centaines de millions de dollars sont investis dans la toute récente technologie de forçage génétique et les possibilités d'applications à court-terme influencent déjà les entreprises, les organisations philanthropiques et les gouvernements. Dans le cycle actuel des négociations de la Convention sur la diversité biologique, les gouvernements du monde entier doivent faire face à ces technologies pour protéger au mieux le monde naturel et garantir la conservation, l'utilisation durable de la biodiversité ainsi que le partage juste et équitable de ses ressources.

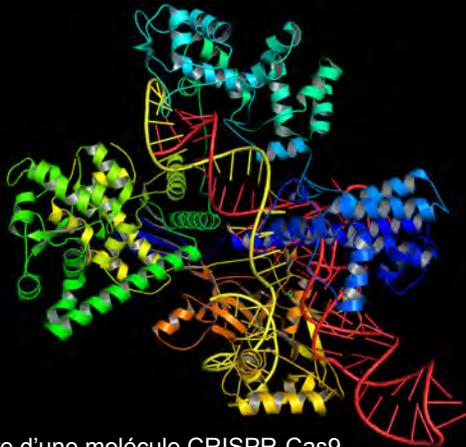
Qu'est-ce que le forçage génétique ? Un bref historique

Durant une cinquantaine d'années, une petite communauté de chercheurs a discuté de la possibilité de délibérément « forcer » un trait génétique bénéfique au sein d'une population naturelle, pour contrer certaines maladies ou certaines espèces envahissantes[4]. En 2003, le généticien de l'évolution Austin Burt a été le premier à proposer l'utilisation d'éléments génétiques dits « égoïstes », les *homing endonucleases*, pour concevoir des organismes modifiés ayant subi un forçage génétique[5].

Mais ce n'est qu'à la fin de l'année 2014 que deux équipes étasuniennes de généticiens (de Boston et de San Diego) ont réussi chacune de leur côté à créer des organismes ayant subi un forçage génétique fonctionnels et autonomes à l'aide de la toute nouvelle plateforme d'édition génétique CRISPR-Cas9[6]. Ces équipes ont conçu un système CRISPR-Cas9 qui se copie lui-même dans le génome d'un organisme, et qui est toujours hérité et exprimé par la génération suivante ; ce système transporte avec lui des gènes qui modifient les organismes, transmettant ainsi des caractères génétiquement modifiés d'une génération à l'autre.

Lorsque le Docteur Ethan Bier de l'Université de Californie de San Diego, accompagné de son étudiant Valentino Gantz, a réussi pour la première fois à rendre une population de mouches drosophiles jaunes en utilisant la technique CRISPR-Cas9, il a reconnu combien cela perturbait l'hérédité classique: « Nous étions stupéfaits », dit Bier, « C'était comme si le soleil se levait à l'Ouest et non pas à l'Est[7] ». Il a appelé sa technique la « réaction en chaîne mutagène » : en effet, un seul changement génétique au sein d'une génération peut déclencher une réaction en chaîne sur les suivantes[8]. Il a aussi surnommé ce champ de recherche la « génétique active » (active genetics). Pendant ce temps, le Docteur Kevin Esvelt de l'Institut de Technologie du Massachussetts déposait un brevet sur le forçage génétique combiné aux technologies CRISPR[9]. Le brevet couvrait un large éventail d'utilisations agricoles, de gestion de maladies vectorielles et de conservation, et précisait les multiples implications de la technique brevetée. Depuis que ces brevets ont été rendus publics début 2015, des douzaines d'équipes du monde entier ont commencé à développer des applications génétiques utilisant le forçage génétique basé sur la technique CRISPR.

Concepts clés



Structure d'une molécule CRISPR-Cas9

Trait : En biologie, le terme « trait » renvoie à une caractéristique physique (comme la taille, la couleur, le comportement) que l'on pense être contrôlée en partie par une séquence génétique ou par l'environnement ou par l'interaction de deux.

Extinction génétique et biocontrôle génétique (*Genetic Extinction and Genetic Biocontrol*) :

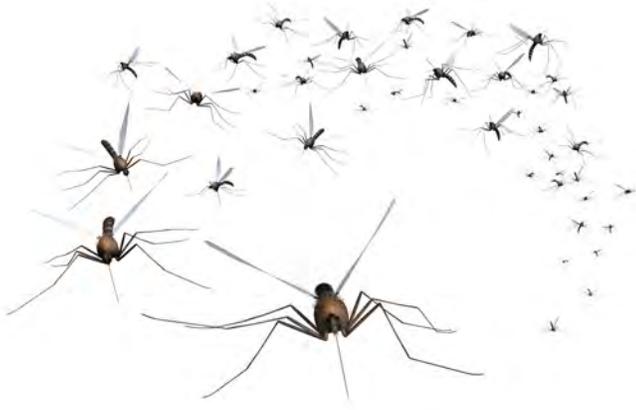
les techniques de forçage génétique ont été surnommées « Technologies génétiques d'extinction » car elles permettent de supprimer ou d'éliminer une espèce entière, que ce soit intentionnellement ou accidentellement[10]. Les promoteurs de ces techniques préfèrent quant à eux parler de « biocontrôle génétique » pour désigner ces stratégies de forçage génétique menant à l'élimination de certaines espèces[11].

CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, en français Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées) : CRISPR est une approche courante « d'édition génétique » basée sur un système naturellement présent dans les bactéries. Ce système a été adapté pour éditer n'importe quel brin d'ADN. En utilisant un ARN « guide », une enzyme Cas9 coupe l'ADN et « édite » ce dernier en y causant une coupure sur un site bien précis. Le système de réparation propre à la cellule répare alors cette coupure et peut ainsi supprimer ou retirer certains gènes, modifier la séquence d'ADN ou ajouter de nouvelles séquences.

Forçage génétique local ou global (*Local and Global Drives*) : Etant donné que les organismes ayant subi un forçage génétique peuvent se répandre agressivement dans l'environnement, certains de leurs promoteurs supposent que l'on pourrait limiter, contrôler ou guider leur propagation en créant des organismes « locaux » encore appelés organismes « à propagation limitée » — le « Daisy Drive » de Kevin Esvelt est ainsi censé ne plus se propager au bout d'un certain nombre de générations[12]. Ces organismes ayant subi un forçage génétique « local » n'en sont actuellement qu'au stade théorique. Quant à ceux qui ont subi un forçage génétique dont la propagation n'est pas limitée, ils sont surnommés « globaux » ou encore « capable de s'auto-perpétuer » (*self-perpetuating* en anglais[13]).

L'hérédité de Mendel et l'hérédité biaisée : Selon les lois de Mendel, ou de l'hérédité ordinaire, il y a 50 % de chances pour qu'un trait se transmette sur la génération suivante. Ce qui signifie qu'avec le temps, il est fort probable que ce trait se dilue dans une population (voir Figure 1). Le forçage génétique vise à manipuler l'hérédité pour obtenir pratiquement 100 % de chances que le gène se transmette : un gène transmis via reproduction sexuée augmentera donc au sein d'une population, au lieu de diminuer.

Résistance au forçage génétique (*Gene Drive Resistance*) : depuis le développement des techniques de forçage génétique, on a pu observer que la propagation de génération en génération du système de forçage génétique pouvait être tempérée, voire même stoppée, par un phénomène de résistance à ce forçage génétique[14]. Bien que ces mécanismes de résistance ne soient pas encore très clairs, il est fort probable que les processus naturels de mutation ayant lieu dans le génome d'un organisme puissent interrompre le fonctionnement approprié du forçage génétique ou de ses traits et fassent en sorte qu'il cesse de « forcer » la dissémination. Il semblerait donc que le forçage génétique ne soit pas aussi efficace que ce que l'on prétend.



Comment fonctionne la technique CRISPR de forçage génétique ?

La technique de forçage génétique basée sur CRISPR fonctionne en introduisant directement dans l'ADN à un endroit bien défini une nouvelle séquence d'ADN, appelée construction de forçage génétique. Cette séquence d'ADN est d'abord introduite chez un individu. Elle permet alors de générer les enzymes CRISPR et un ARN « guide » qui définit exactement l'endroit où intervenir sur la molécule d'ADN. Ces enzymes coupent l'ADN sur les deux allèles des chromosomes de l'organisme puis insèrent la construction de forçage génétique qui encode la machinerie CRISPR. La construction génétique se retrouve alors sur les deux allèles de l'organisme et est donc toujours transmise à la génération suivante. La construction de forçage génétique contient également une sorte de gène « cargo » qui est également transmis à la génération suivante. Le gène « cargo » encode le trait requis pour qu'il se transmette aux générations suivantes. Et c'est ainsi que la construction génétique accompagnée de son gène « cargo » se transmettent d'une génération sur l'autre.

D'autres approches de forçage génétique de synthèse

Les systèmes CRISPR-Cas9 sont les systèmes de forçage génétique les plus connus, mais il n'existe pas qu'une seule technologie de forçage génétique. Nous exposons ci-après d'autres approches de forçage génétique, actuellement développées :

Sous-dominance provoquée : il s'agit d'un système de génie génétique conçu pour rendre la progéniture homozygote plus apte que la descendance hétérozygote ; le trait génétique que l'on veut privilégier est ainsi transmis à la descendance homozygote et peut se répandre à travers une population[15].

Forçage génétique méiotique (*Meiotic drive*) : ce processus assure qu'à l'issue de la méiose un certain allèle soit surreprésenté, et par conséquent préférentiellement sélectionné — contrevenant ainsi aux lois de Mendel[16].

« **Système destructeur de l'X** » : cette modification désactive un chromosome X au cours de la méiose, de telle sorte que seule la descendance XY (mâle) survit[17].

L'état actuel de la technologie de forçage génétique

Plus de trois ans se sont écoulés depuis la première publication scientifique des travaux sur les systèmes de forçage génétique basés sur CRISPR utilisant la levure et les drosophiles[18]. Ces systèmes ont depuis été introduits avec succès (en laboratoire) dans d'autres insectes, en particulier des moustiques[19], et des équipes de chercheurs en construisent également pour des souris[20], des rats et des vers nématodes (*Caenorhabditis elegans*[21]). Des approches similaires au forçage génétique sont testées sur des poissons[22], et des chercheurs travaillent sur des éléments ciblant les ravageurs agricoles[23]. Tout cela sans que n'aient été développés des mécanismes de surveillance indépendants.

L'une des caractéristiques importantes d'un forçage génétique réussi est qu'il ne peut fonctionner que dans des organismes hôtes à reproduction

sexuée et ayant un cycle reproductif court. Le cycle reproductif des êtres humains et autres mammifères (qui ne se reproduisent qu'au bout d'une vingtaine d'années) est trop lent pour que la propagation soit efficace en pratique, mais les chercheurs pourraient tenter d'utiliser ces techniques pour « corriger » certains traits hérités. A ce jour, aucun forçage génétique n'a été signalé chez les plantes, les reptiles ou les mammifères, bien que cela reste théoriquement possible.

Propositions d'applications du forçage génétique

Jusqu'à présent, l'intérêt pour le forçage génétique et les financements qui lui sont alloués proviennent aussi bien de la recherche universitaire, de la philanthropie ou de l'armée ; ils s'attachent à des applications destinées à combattre des maladies à transmission vectorielle ainsi qu'à des approches de conservation. Il est cependant largement reconnu que dans le futur, les utilisations du forçage génétique concerneront surtout l'agriculture, la pêche, la foresterie et d'autres secteurs économiques qui reposent sur la gestion de la nature[24].

Agriculture

L'agriculture est le domaine où le forçage génétique finira le plus probablement par être appliqué et bien que les entreprises agroalimentaires n'admettent pas publiquement qu'elles financent le développement de cette technologie, elles s'impliquent de façon très active dans les discussions y ayant trait[25]. Les efforts actuels pour utiliser le forçage génétique de synthèse en agriculture s'attachent à l'éradication des nuisibles. Le Cherry Board de Californie finance des recherches sur le forçage génétique pour éliminer la mouche *Drosophila suzukii*, un ravageur qui s'en prend aux fruits mûrs sucrés[26]. A l'université A&M du Texas, des équipes de chercheurs développent des souris manipulées par forçage génétique pour éviter qu'elles ne détériorent les grains stockés[27]. D'autres ont proposé d'utiliser cette technique pour empêcher des criquets de proliférer[28], le tribolium rouge de la farine d'attaquer les semences, les teignes des crucifères (*plutella xylostella*) de s'en

prendre aux cultures de brassicacées[29] ou encore pour faire en sorte que les abeilles améliorent la pollinisation[30].

Un brevet très important sur le forçage génétique basé sur CRISPR[31] décrit en détail plusieurs façons d'exploiter commercialement le forçage génétique :

- Certaines espèces de « mauvaises » herbes pourraient subir un forçage génétique pour devenir plus sensibles aux herbicides communs, dans le but de maîtriser la résistance accrue des monocultures aux herbicides — comme dans le cas de l'Amaranthe qui est en train de développer en Amérique du Nord une résistance au glyphosate, le désherbant de Monsanto (RoundUp[32]).
- Le forçage génétique pourrait être utilisé pour accélérer la conception de nouveaux traits dans les cultures — qui pourraient par exemple être modifiées pour se développer dans des environnements sous-optimaux grâce à l'introduction rapide de gènes « climato-intelligents » tolérants aux stress environnementaux ou résistants aux virus[33].
- En théorie, certaines espèces de mauvaises herbes et de nuisibles pourraient aussi être rendues plus sensibles à des substances moins toxiques ou biologiquement inertes qui agiraient comme de futurs pesticides.
- Certains ravageurs pourraient être « reprogrammés » pour ne pas s'attaquer aux cultures humaines ou encore être attirés, dans le cas des pollinisateurs, par certaines cultures, pour améliorer les services écosystémiques de pollinisation dans les champs des agriculteurs[34].
- Le forçage génétique pourrait également être utilisé pour l'élevage, pour ajouter plus rapidement de nouveaux traits à certaines races de bétail[35].
- Il a été affirmé que le forçage génétique pouvait, en théorie, servir à éliminer la capacité des animaux à ressentir de la douleur — il est alors présenté comme une technique permettant une production de viande sans douleur et sans cruauté pour les animaux[36].



« Dans le futur, le forçage génétique pourrait devenir une technique de gestion courante pour le secteur agroalimentaire, pour éditer le génome des êtres vivants qui freinent la productivité. Vu le manque de modélisation fiable, on peut supposer que la normalisation de l'utilisation des techniques de forçage génétique CRISPR pourrait mener à une cacophonie écologique: chaque groupe d'intérêt de l'industrie agroalimentaire éditerait le génome de ce qu'il considère comme ravageur, propageant diverses mutations par le biais du forçage génétique, et entraînant à long terme des effets sur les dynamiques écologiques des écosystèmes — ainsi que sur les populations humaines qui en dépendent[37] ».

Les maladies à transmission vectorielle

Les promesses les plus attrayantes du forçage génétique sont celles qui prétendent supprimer ou éliminer les espèces porteuses de maladies humaines et animales. Les maladies à transmission vectorielle telles que le paludisme, la dengue, le Zika, la maladie du sommeil, ou encore la maladie de Lyme sont en général transmises par des insectes qui piquent (acariens, moustiques, tiques...). Les généticiens réalisent des expériences de forçage génétique pour modifier ces organismes

hôtes en perturbant le cycle de transmission de la maladie. Certains projets de forçage génétique, comme ceux menés par Target Malaria de l'Imperial College au Royaume-Uni, tentent de supprimer ou d'éradiquer des populations naturelles de moustiques vecteurs du paludisme[38]. Celui du Docteur Anthony James de l'Université de Californie de Riverside, vise quant à lui à manipuler des moustiques pour qu'ils ne puissent plus être porteurs du parasite du paludisme[39]. D'autres enfin espèrent réussir à faire en sorte que des insectes vecteurs soient rebutés par l'odeur des êtres humains[40]. Le forçage génétique peut être utilisé pour combattre les maladies à transmission vectorielle strictement humaines mais aussi les maladies zoonotiques qui touchent les animaux sauvages et domestiques (comme dans le cas de l'élimination de la lucilie bouchère qui s'en prend au bétail[41]).

Conservation

Certaines organisations de conservation défendent agressivement l'utilisation hasardeuse du forçage génétique à des fins de conservation. Elles affirment que ce dernier pourrait servir à éliminer ou supprimer les espèces envahissantes ou encore être introduit chez des espèces qui sont sur le point de s'éteindre pour les aider à survivre aux stress environnementaux et engendrés par les maladies. Le projet GBIRD (Biocontrôle génétique des rongeurs invasifs) prévoit de libérer, sur des îles, des souris manipulées par forçage génétique pour ne pas engendrer de souris femelles, afin d'exterminer les populations de souris envahissantes qui s'alimentent des œufs des oiseaux ou chassent d'autres espèces de la faune locale[42]. A Hawaï, on travaille à explorer l'utilisation du forçage génétique pour contrer le moustique Culex, porteur d'un parasite responsable du paludisme aviaire, une maladie qui est en train d'anéantir l'honeycreeper, un passereau endémique très important culturellement, rare et menacé[43]. L'éradication par forçage génétique vise également les serpents bruns arboricoles sur l'île de Guam ou la carpe asiatique et autres espèces invasives de poissons en Australie et dans la région des Grands Lacs aux Etats-Unis[44].

Types de forçage génétique

Les développeurs du forçage génétique ont imaginé plusieurs types d'applications de forçage génétique. Notons que la quasi-totalité de ces applications n'en est qu'au stade théorique[45].

Forçage génétique global (Global Drive) : continue à se propager jusqu'à toucher une espèce dans son ensemble.

Forçage génétique local (Local Drive) : n'agit que sur une temporalité limitée, un endroit circonscrit ou un nombre de générations restreint.

Forçage génétique de réversion (Reversal Drive) : est propagé pour annuler les effets d'un forçage génétique précédent.

Forçage génétique de sensibilisation (Sensitizing drive) : rend un organisme plus sensible à un produit chimique ou à un stress externe.

Forçage génétique de suppression (Suppression drive) : réduit le nombre d'individus d'une population.

Forçage génétique à seuil (Threshold drive) : est efficace lorsqu'un certain nombre d'organismes ayant subi un forçage génétique sont disséminés dans une population.

Forçage génétique de masculinisation : cible les populations qui affichent une variation génétique spécifique.

Forçage génétique de masculinisation, « sans filles » (« Daughterless » ou sex-limiting gene drive) : ne fait naître que des descendants mâles afin de masculiniser une population et provoquer son anéantissement.

Qui dirige (et finance) le forçage génétique ?

Des courriels récemment publiés par des chercheurs de l'Université A&M du Texas et de l'Université d'Etat de Caroline du Nord révèlent qu'actuellement, deux grands acteurs structurent et dirigent financièrement le champ des recherches sur le forçage génétique : la fondation Bill & Melinda Gates et la DARPA, l'Agence étasunienne pour les projets de recherche avancée de défense[46]. Par ailleurs, d'importants organismes philanthropiques influent sur les développements du forçage génétique, comme The Tata Trusts[47], The Open

Philanthropy Project (financé par Dustin Moskovitz, le cofondateur de Facebook) et la Fondation pour les instituts nationaux de la santé (FNIH[48]). Paul Allen, le cofondateur de Microsoft, est également un bailleur de fonds non négligeable[49]. Les financeurs se concentrent surtout aux Etats-Unis, à l'exception de The Tata Trusts qui investit néanmoins dans la recherche étasunienne. Les fonds alloués au développement du forçage génétique s'élèvent actuellement à plus de 250 millions de dollars[50].

Tableau 1. Financement pour la recherche en forçage génétique

Financier	Destinataire	Valeur en dollars US
DARPA	Plusieurs projets, y compris « Safe Genes »	65-100 millions
Fondation Bill et Melinda Gates	Target Malaria	75 millions
Tata Trusts	Centre pour la génétique active	70 millions
Open Philanthropy Project	Target Malaria	17,5 millions
Fondation Bill et Melinda Gates	Fondation pour les instituts nationaux de la santé	9,43 millions
Fondation Bill et Melinda Gates	General Hospital Corporation du Massachusetts	2,587 millions
Open Philanthropy Project	NEPAD/Union Africaine	2,35 millions
Fondation Bill et Melinda Gates	Société Emerging Ag	1,6 million
Groupe Frontiers de Paul G. Allen	Centre pour la génétique active	1,5 million
California Cherry Board	Université de Californie de Riverside	Environ 500 000 jusqu'à présent
Maxmind	MIT et Université Georges Washington (pour la bilharziose)	100 000

Financements destinés à la recherche en forçage génétique, par ordre de valeur décroissante

Des problèmes épineux soulevés par le forçage génétique

Des risques écologiques et en matière de biosécurité : la biodiversité en péril

Les organismes ayant subi un forçage génétique sont destinés à être disséminés dans l'environnement : ils comportent donc les mêmes risques, si ce n'est plus, en matière de biosécurité que les autres organismes conçus génétiquement (du fait de leurs comportements, traits et effets inattendus). Les développeurs des premiers OGM avaient affirmé que leurs organismes novateurs ne perdureraient pas, qu'ils ne se répandraient pas au-delà d'une utilisation contrôlée et qu'ils ne causeraient pas de changements importants dans les écosystèmes sauvages. Les organismes ayant subi un forçage génétique sont en revanche expressément conçus pour se propager et occasionner des changements à grande échelle au sein des populations sauvages, ainsi que pour affecter des écosystèmes entiers. Une étude réalisée par Kevin Esvelt, l'un des principaux développeurs du forçage génétique, a analysé les résultats de projets de forçage génétique existants et en a conclu que ce type d'organismes est susceptible d'envahir les populations sauvages ; Esvelt et son coauteur ont écrit : « Ce qu'il faut retenir, c'est que la création d'un système CRISPR standard capable de s'autopropager équivaut probablement à celle d'une nouvelle espèce, particulièrement invasive. Tous deux sont susceptibles de se répandre au sein de n'importe quel écosystème dans lequel ils seraient viables, et peuvent provoquer des changements d'ordre écologique[51] ».

Contrairement aux OGM agricoles qui obligent les cultivateurs à acquérir de nouvelles semences chaque saison, les organismes issus du forçage génétique sont censés perdurer dans le temps et transmettre leurs modifications sur plusieurs générations d'espèces sauvages ; les écosystèmes dans lesquels ils opèreraient sont encore très peu compris et présentent des différences géographiques et écologiques potentiellement importantes. Il n'est pas possible d'évaluer les

impacts de ce type d'organismes sur les différents « environnements récepteurs », ni de prévoir la façon dont les mutations pourraient créer des traits inattendus qui continueraient également à se répandre.

Si les organismes de synthèse ayant subi un forçage génétique exploitent le système d'édition génomique CRISPR, pour lequel on a observé l'apparition d'effets hors-cible, il y a de bonnes raisons de s'inquiéter de l'apparition de changements et de mutations inattendus — un risque qui réapparaîtra à chaque génération car le système CRISPR sera continuellement répété, et pas seulement dans un laboratoire, mais dans la nature[52].

Aujourd'hui, de nombreux projets de forçage génétique visent à éradiquer certaines espèces. Pour certains, la possibilité d'éliminer un ravageur pourrait sembler intéressante, mais ces derniers ont aussi leur place dans la chaîne alimentaire. L'éradication d'une espèce pourrait mener à l'expansion imprévisible d'autres espèces pouvant transmettre des maladies, affecter la pollinisation ou menacer autrement la biodiversité. Même le fait d'éliminer le vecteur d'une maladie (comme une espèce de moustiques) peut pousser cette maladie à s'installer chez d'autres hôtes, ce qui entraînerait des effets sanitaires et écologiques néfastes. Les expérimentations de « biocontrôle » qui ont déjà eu lieu doivent servir de mise en garde. Les développeurs du forçage génétique ont remarqué que si il se propage trop bien, il peut devenir une espèce invasive à part entière[53].

Les implications en matière de sécurité alimentaire

Si la technologie de forçage génétique n'est pas bien maîtrisée et régulée, elle pourrait prendre énormément d'ampleur dans les systèmes agricoles et avoir des impacts sur la sécurité alimentaire, la nutrition, les droits fonciers et la souveraineté des agriculteurs. Si un organisme ayant subi un forçage génétique pénètre dans la production d'un agriculteur et se propageait (intentionnellement ou pas), les conséquences sur les récoltes, les pollinisateurs, les réseaux

trophiques et la biodiversité de la ferme pourraient être fâcheuses. Ce type d'organismes pourrait même être intentionnellement conçu pour supprimer la production alimentaire, provoquant cette fois des famines, des violations des droits des êtres humains et empêchant la bonne marche d'une agriculture écologique durable. Les changements dans le réseau trophique (y compris la suppression des pollinisateurs ou leur orientation artificielle) peuvent également avoir des effets négatifs sur la productivité agricole. Il semblerait que les firmes de l'agroalimentaire, petites et grandes (y compris Monsanto, Dow et Cibus) s'intéressent de très près au forçage génétique[54], tout comme les éleveurs[55]. Il ne serait donc pas surprenant que ces technologies soient exploitées pour renforcer les monopoles du secteur agricole, entraînant encore une fois des effets négatifs pour les petits agriculteurs et les paysans.

De fausses solutions en matière de santé et de conservation

Les propositions de forçage génétique, en particulier lorsqu'elles sont appliquées à des fins de conservation — comme l'éradication d'espèces invasives— s'inscrivent dans le cadre d'une démarche plus vaste en quête de solutions technologiques simplistes — des découvertes capitales, des remèdes miracles — à des problèmes souvent liés à des causes sociales, culturelles, juridiques et économiques beaucoup plus profondes. L'introduction d'espèces invasives pourrait par exemple résulter de politiques commerciales, de l'exclusion des communautés traditionnelles de la gestion de leurs terres ancestrales ou de l'utilisation non-durable de la biodiversité par les acteurs de l'industrie. Les solutions réelles aux enjeux de la biodiversité reposent souvent sur les efforts de conservation et de développement menés par les communautés autochtones et paysannes qui cultivent des savoirs traditionnels pour construire la résilience culturelle et économique, dans le même temps qu'elles restaurent les écosystèmes[56]. Le forçage génétique illustre tout à fait la façon dont les changements systémiques requis sont malmenés, perpétuant ainsi les déséquilibres de pouvoir en place ; il ne provient pas des systèmes de

connaissances traditionnelles de gestion écologique mais de systèmes de connaissances patronnés par les monopoles, à l'instar de la biologie synthétique.

Une technologie à double usage. La militarisation du forçage génétique

En 2017, le groupe militaire secret JASON a mené une étude classée secrète sur le forçage génétique pour comprendre les « menaces potentielles que cette technologie pourrait représenter si elle tombait dans les mains d'un adversaire[57] ». La Convention sur les armes biologiques (CAB) a également exploré les implications de cette technologie à double usage[58]. Les utilisations potentielles d'organismes ayant subi un forçage génétique à des fins de guerre biologique vont de l'attaque de sources alimentaires à l'utilisation d'insectes transformés en armes biologiques. La DARPA est l'un des principaux promoteurs du développement du forçage génétique : elle contribue à hauteur de 65 à 100 millions de dollars au financement de certains des principaux développeurs dans le cadre d'un projet appelé Safe Genes (Gènes sûrs)[59] et prétend que ce projet n'est que purement défensif — qu'il vise simplement à identifier et à désactiver les organismes hostiles ou nocifs ayant subi un forçage génétique. Cependant, il est inquiétant de voir que la technologie soit développée et menée depuis un contexte militarisé. Les propositions les plus inquiétantes sont celles ayant trait au « forçage génétique de précision » qui attaque les « allèles locaux fixés » (mutations spécifiques présentes dans 100 % des individus d'une population locale et absentes des autres populations) ou encore au « forçage génétique local » qui pourrait être utilisé comme arme biologique pour cibler certaines populations, certains systèmes agricoles ou des écosystèmes particuliers [60].

Le forçage génétique et la Convention ENMOD

L'expression « Techniques de modification de l'environnement » désigne toute technique ayant pour objet de modifier — grâce à une manipulation délibérée de processus naturels — la dynamique, la composition ou la structure de la Terre, y compris ses biotes ». Convention ENMOD de 1977 sur l'interdiction d'utiliser des techniques de modification de l'environnement à des fins militaires ou toutes autres fins hostiles[61].

Puisqu'ils peuvent restructurer les écosystèmes, les organismes ayant subi un forçage génétique pourraient relever de la Convention ENMOD (Modification de l'environnement) de 1977. Bien que ce traité interdise uniquement « l'utilisation hostile » de modifications de l'environnement, il n'existe pas d'orientations claires indiquant ce que sont ces utilisations hostiles — par exemple, le fait de disséminer un organisme ayant subi un forçage génétique dans une population sans son consentement et entraînant des impacts négatifs sociaux, économiques, culturels ou sur la biodiversité pourrait-il être considéré comme quelque chose d'hostile?

Droits de l'Homme : des territoires autochtones et souverains

Le forçage génétique peut représenter une menace importante pour les droits des Nations, des peuples autochtones et des communautés locales à déterminer leurs propres territoires et leur biodiversité. Les organismes ayant subi un forçage génétique sont conçus pour se propager dans la nature et ne reconnaissent donc pas les frontières nationales ou autres délimitations territoriales. L'Article 32.1 de la Déclaration des Nations Unies sur les droits des peuples autochtones déclare ce que suit :

« Les États consultent les peuples autochtones concernés et coopèrent avec eux de bonne foi par l'intermédiaire de leurs propres institutions représentatives, en vue d'obtenir

leur consentement, donné librement et en connaissance de cause, avant l'approbation de tout projet ayant des incidences sur leurs terres ou territoires et autres ressources[62] ».

La dissémination d'organismes ayant subi un forçage génétique et pouvant se propager sur les territoires autochtones est susceptible d'affecter ces territoires et exigera donc le consentement préalable, libre et éclairé de tous les peuples dont les territoires pourraient être touchés. Si ce n'était pas le cas, les droits de ces peuples seraient enfreints.

Ethique : quelle équité pour l'évolution du génie génétique ?

La question du forçage génétique soulève d'importantes controverses en matière d'équité et de justice puisqu'elle confronte plusieurs groupes de gens et que ses effets peuvent s'étendre sur des générations. Le forçage génétique est une technologie très puissante en ce sens qu'une seule dissémination délibérée ou accidentelle effectuée par un individu ou un groupe de gens dans un endroit donné peut remodeler les écosystèmes et la biologie à travers de nombreuses géographies et au fil du temps. Il s'agit donc d'un exercice de pouvoir pour lequel des développeurs d'écosystèmes revendiquent le droit de rediriger le cours de l'évolution. Si l'élimination ou l'altération d'une espèce devait avoir des effets néfastes sur l'écologie ou sur d'autres aspects après plusieurs générations, les personnes qui subissent des pertes dues au forçage génétique n'auront aucun moyen de réclamer des réparations et celles qui occasionnent ces dommages n'en assumeront pas la responsabilité. En outre, une question éthique beaucoup plus profonde se pose : les êtres humains ont-ils le droit d'intervenir délibérément sur les processus d'évolution ? Pour de nombreuses cultures et visions du monde, en particulier parmi les sociétés traditionnelles et autochtones, il est hors de question de jouer avec la nature et la protection des équilibres écologiques est considérée comme un devoir sacré.



Des questions urgentes

Le champ du développement du forçage génétique de synthèse est encore trop jeune, et même les questions de base ayant trait à la technologie ne sont pas réglées :

Les organismes ayant subi un forçage génétique peuvent-ils être rappelés ou cesser leur fonction de « forçage » une fois qu'ils sont disséminés dans l'environnement ?

Etant donné que les systèmes CRISPR peuvent continuer à se transmettre de génération en génération, une question urgente se pose : peut-on mettre un terme aux mécanismes de forçage génétique dans la nature ? Actuellement, aucune méthode ayant fait ses preuves ne permet la création d'organismes « locaux » que l'on puisse contrôler, ou désactiver après les avoir libérés dans la nature. Certaines propositions hasardeuses suggèrent de relâcher des « organismes ayant subi un forçage génétique de réversion » (reversal drives) : un second organisme destiné à désactiver le premier. Ces propositions ont soulevé de nombreuses inquiétudes[63]. L'un des objectifs du projet « Safe genes » de la DARPA est d'explorer l'existence de moyens techniques de limiter ou de

désactiver le forçage génétique mais cette tâche n'en est qu'à un stade précoce[64].

Peut-on tester le forçage génétique synthétique sur le terrain en toute sécurité ?

Certains promoteurs affirment que les organismes ayant subi un forçage génétique qui sont actuellement développés au laboratoire peuvent être testés sur le terrain grâce à une « approche en plusieurs étapes » : les tests prévoient différents niveaux de confinement et d'échelles d'essai et peuvent être interrompus (avec la possibilité de rappeler les organismes) à tout moment, si un problème venait à survenir. Malheureusement, cette approche en plusieurs étapes pourrait être sévèrement compromise au moment de la dissémination dans l'environnement : les organismes ayant subi un forçage génétique étant conçus pour se propager, la distinction entre dissémination à « petite » ou « grande » échelle n'a pas lieu d'être puisqu'une « petite » dissémination pourrait se muer en une « grande » dissémination.

Le confinement de ce type d'organismes est-il possible ?

A l'heure actuelle, il n'existe pas de protocoles internationaux ayant trait au confinement



d'organismes ayant subi un forçage génétique, même si certaines autorités (Pays-Bas[66], Australie[67]) ont commencé à insister sur la nécessité de niveaux de bioconfinement pour ce type d'organismes. Cependant, il se pourrait que d'autres recherches soient menées avec des niveaux de confinement moindres. Un confinement rigoureux pourrait exiger un isolement total pour éviter que les organismes ayant subi un forçage génétique ne se dispersent dans l'environnement et supposerait également qu'il n'y ait pas de « seuil » limite de sécurité en cas de dispersion. Certains défenseurs du forçage génétique soutiennent qu'il est possible d'isoler géographiquement ces organismes — par exemple, sur des îles ou dans des écosystèmes où l'on ne trouve pas d'espèces sauvages auxquelles le trait génétique pourrait être transmis. Mais, pour de nombreuses espèces à l'étude, l'isolement géographique n'est absolument pas sûr. Par exemple, les insectes tels que les moustiques peuvent être transportés à des kilomètres à la ronde par des courants météorologiques ou des êtres humains et les rats et les souris se déplacent souvent d'île en île (entre autres du fait du trafic maritime) — c'est d'ailleurs de cette façon que les espèces invasives atteignent le plus souvent des endroits réputés « isolés ».

Les organismes ayant subi un forçage génétique peuvent-ils être transmis à d'autres espèces ?

Il est possible qu'un organisme ayant subi un forçage génétique se propage par flux génique chez d'autres espèces apparentées (croisement d'espèces voisines[68]) — ainsi, une construction de forçage génétique présente dans une carpe asiatique pourrait être transmise à une autre espèce de carpe. Aujourd'hui, il est difficile de savoir si les constructions de forçage génétique pourraient se transmettre d'une espèce à une autre par d'autres moyens, comme le transfert horizontal de gènes. Ce phénomène requiert des études plus approfondies et pourrait survenir à un taux bien trop faible pour permettre sa détection. Une autre question à examiner est celle de savoir si le forçage génétique pourrait agir sur des espèces non-ciblées, et si oui, de quelle manière.

Le forçage génétique fonctionnera-t-il ? Entraînera-t-il des résistances ?

Il se pourrait que le forçage génétique ne fonctionne pas avec toute l'efficacité et la précision initialement souhaitées par ses défenseurs. Comme tout

organisme vivant qui évolue, les organismes ayant subi un forçage génétique muteront et changeront avec le temps. Un an à peine après l'invention du système de forçage génétique basé sur CRISPR, les chercheurs travaillant sur des moustiques ont constaté l'émergence de résistances au forçage génétique : l'évolution sélectionne en effet des mutations qui inhibent ou altèrent le forçage génétique[69]. Une récente étude de Genetics concluait « qu'il est pratiquement inévitable que la résistance aux approches standard de forçage génétique basé sur CRISPR évolue au sein de la plupart des populations naturelles », à moins que ne soient développées des stratégies spécifiques pour venir à bout de ces résistances[70]. Les chercheurs essaient maintenant de concevoir des moyens de contourner ces résistances en rendant le forçage génétique plus puissant et plus invasif[71]. Les mutations des constructions de forçage génétique pourraient également modifier la nature du trait qui est « forcé » dans une population.

La gouvernance du forçage génétique de synthèse. La controverse s'accélère

Compte tenu de l'impact que le forçage génétique de synthèse peut avoir sur la biodiversité, la sécurité alimentaire et la paix, il n'est pas surprenant que l'invention récente de cette technologie se soit vue accompagnée d'un intense débat politique. Moins de trois ans après les premières expériences, le problème de la gouvernance du forçage génétique est rapidement arrivé au centre des négociations internationales sur la biodiversité ; plus de 170 organisations ont lancé un appel à un moratoire sur la dissémination et l'expérimentation de ce type d'organismes[72]. Des courriels diffusés en vertu de lois relatives à la liberté d'information montrent que les principaux financeurs investissent actuellement des millions de dollars dans des campagnes de relations publiques et de lobbying offensives pour éviter un moratoire[73] ; on sait aussi que plus de 2,35 millions de dollars ont été alloués au NEPAD de l'Union Africaine pour « la promotion de l'utilisation du forçage génétique[74] ».



Les lacunes en matière de gouvernance : l'argument en faveur d'un moratoire

Les organisations internationales de la société civile recommandent que la CDB des Nations Unies impose immédiatement un moratoire sur la recherche appliquée, le développement et la dissémination d'organismes ayant subi un forçage génétique (y compris pour les essais de terrain[75]). Ils soutiennent la nécessité de faire face à de graves lacunes en matière de gouvernance :

L'incapacité à réguler les mouvements transfrontières

Il n'existe pas, au niveau international, de processus pour une gouvernance efficace des effets transfrontaliers de la dissémination des organismes ayant subi un forçage génétique. Puisque ces derniers sont susceptibles de se propager et de traverser des frontières politiques, les lacunes en matière de gouvernance sont très importantes[76]. La CDB a précédemment reconnu les risques environnementaux, culturels et sanitaires posés par les organismes vivants génétiquement modifiés (OVM). Le Protocole de Carthagène sur la prévention des risques biotechnologiques[77] a établi le principe de consentement préalable, libre et éclairé en ce qui concerne les mouvements transfrontaliers effectués par les OVM disséminés dans l'environnement : un Parti exportant un OVM se voit ainsi dans le devoir d'obtenir le

consentement préalable donné librement et en connaissance de cause du pays de destination. Les procédures sont conçues pour couvrir les mouvements délibérés à travers les frontières d'une nation et sont donc clairement inadaptées aux flux non restreints d'organismes ayant subi un forçage génétique, conçus pour se répandre dans la nature sans respect aucun des frontières. Puisque ces organismes visent délibérément à modifier ou à éliminer des espèces, et que ces dernières peuvent s'étendre au-delà des frontières politiques, les effets transfrontières toucheront sûrement plusieurs pays. En cas de dissémination d'organismes ayant été créés au moyen d'un forçage génétique, tous les pays susceptibles d'être affectés devraient alors être soumis à un processus d'examen conjoint préalable obéissant à de nouvelles procédures, qui n'existent pas encore.

Confinement

Les organismes ayant subi un forçage génétique sont conçus pour perdurer dans le temps et se propager. Bien que leurs développeurs affirment qu'il pourrait y avoir, dans le futur, des moyens techniques et géographiques de les confiner efficacement, ces allégations et hypothèses doivent être rigoureusement analysées et testées[78]. Des règles strictes de manipulation et de confinement en laboratoire pour toute recherche sur le forçage génétique doivent faire l'objet d'accords internationaux et être mises en pratique avant que d'autres recherches n'aient lieu, et ce même en laboratoire.

Surveillance, évaluation et responsabilité

La mise au point de procédures internationales de surveillance et d'évaluation des impacts du forçage génétique est essentielle à toute proposition de dissémination ; des instruments permettant de suivre la propagation de ce type d'organismes dans l'environnement sont également nécessaires. Tout ceci implique la mise en place de moyens pratiques de détecter ces organismes dans les populations sauvages, d'accords quant à la portée des effets à surveiller et aux méthodologies à utiliser. Il devrait également y avoir des moyens précis d'éliminer et

de rappeler les organismes ayant subi un forçage génétique libérés dans la nature. Si l'on ne mène pas de recherches détaillées sur ces sujets, il n'est pas judicieux, dans la pratique, de commencer à formuler des accords. Des recherches doivent également être menées sur la façon de répartir les responsabilités en matière de coûts de surveillance et sur la façon de réglementer les responsabilités, y compris en ce qui concerne l'élimination de ces organismes et la vérification de leur élimination effective.

Consentement préalable, libre et éclairé

Outre les dispositions du Protocole de Carthagène qui exigent que les Parties obtiennent le consentement préalable, libre et éclairé avant que n'aient lieu des mouvements transfrontières d'OVM disséminés dans la nature, des obligations supplémentaires sont imposées aux Etats qui pourraient affecter les terres et les territoires des peuples autochtones et des communautés locales en entraînant l'invasion d'organismes ayant subi un forçage génétique. Le concept de consentement préalable, libre et éclairé est l'un des aspects fondamentaux de la Déclaration des Nations Unies sur les droits des peuples autochtones (voir ci-dessus).

Le Groupe spécial d'experts techniques sur la biologie synthétique de la CDB a explicitement signalé la nécessité d'obtenir ce consentement préalable, libre et éclairé pour les projets de recherche sur le forçage génétique :

Etant donné les incertitudes subsistant concernant le forçage génétique, une approche de précaution et une coopération entre tous les pays et les parties prenantes susceptibles d'être concernés, tenant compte de la nécessité d'un consentement préalable, libre et éclairé des peuples autochtones et communautés locales, seront peut-être nécessaires dans le cadre du développement et de la dissémination d'organismes ayant subi un forçage génétique, y compris des disséminations expérimentales, afin d'éviter des effets néfastes significatifs et irréversibles potentiels sur la diversité biologique. (Paragraphe 25) [79]

Chronologie des politiques en matière de forçage génétique

Juillet 2014	L'article de Oye <i>et al.</i> (2014) sur la « régulation du forçage génétique » publié dans la revue <i>Science</i> soulève les enjeux politiques du forçage génétique six mois avant que ne soient développés les premiers organismes ayant subi un forçage génétique[80].
Mars 2015	Gantz et Bier (2015) publient le premier article démontrant le fonctionnement de la technique CRISPR[81].
Mars 2015	La Série Technique n° 82 de la CDB des Nations Unies sur la biologie de synthèse avertit que « l'utilisation de systèmes de « forçage génétique » peut entraîner des conséquences indésirables[82] ».
Juillet 2015	La NASEM étasunienne (Académie nationale des Sciences, de l'ingénierie et de la médecine) annonce son étude sur la recherche en forçage génétique pour les organismes non-humains.
Septembre 2015	Le Groupe spécial d'experts techniques (GSET) sur la biologie synthétique de la CDB considère le forçage génétique à la fois comme un risque et comme un bénéfice potentiel pour la biodiversité[83].
Février 2016	Le RIVM (Institut National néerlandais pour la santé et l'environnement) publie un rapport sur le forçage génétique, dans lequel il signale une évaluation des risques insuffisante, la nécessité d'une approche internationale en matière de gouvernance ainsi que d'une nouvelle législation pour prévenir d'éventuels accidents causés par le forçage génétique[84].
Juin 2016	Publication du rapport de la NASEM « Forçage génétique à l'horizon » qui conclut que les organismes ayant subi un forçage génétique ne sont pas prêts à être disséminés dans l'environnement et énonce une série de recommandations stratégiques[85].
Septembre 2016	L'Union internationale pour la conservation de la nature (UICN) adopte une résolution appelant à examiner les implications du forçage génétique et de s'abstenir de soutenir ou d'appuyer la recherche — y compris les essais sur le terrain — jusqu'à ce que cette évaluation ait eu lieu[87].
Septembre 2016	L'Union internationale pour la conservation de la nature (UICN) adopte une résolution priant d'examiner les implications du forçage génétique et de s'abstenir de soutenir ou d'appuyer la recherche — y compris les essais sur le terrain — jusqu'à ce que cette évaluation ait eu lieu[87].
Décembre 2016	170 organisations de la société civile lancent un appel en faveur d'un moratoire sur la dissémination des organismes ayant subi un forçage génétique[88].
Décembre 2016	Le langage utilisé dans la décision de la COP 13 de la CDB est particulièrement précautionneux, et affirme que les décisions sur la biologie synthétique s'appliquent aux organismes ayant subi un forçage génétique[89].
Février 2017	Le conseil consultatif norvégien sur la Biotechnologie recommande l'adoption d'un moratoire sur l'utilisation des organismes ayant subi un forçage génétique jusqu'à ce que soient établies des réglementations internationales en matière de gestion et d'évaluation des risques. Le conseil est divisé sur la question de la pertinence des essais sur le terrain mais convient de la nécessité d'un contrôle international officiel[90].
Mai 2017	L'Académie des Sciences australienne publie un document de travail intitulé « Le forçage génétique de synthèse en Australie : les implications des technologies émergentes » qui souligne la nécessité de « multiples mesures rigoureuses de confinement » pour la recherche sur le forçage génétique[91].
Décembre 2017	Le réseau Gene Drive Funders publie les principes proposés pour la recherche sur le forçage génétique dans la revue <i>Science</i> [92]
Décembre 2017	Le Groupe spécial d'experts techniques sur la biologie synthétique de la CDB émet un rapport très prudent sur le forçage génétique. Il note que des recherches et des directives supplémentaires sont nécessaires avant de considérer la dissémination d'organismes ayant subi un forçage génétique dans l'environnement, y compris sur les terres et territoires des peuples autochtones et des communautés locales. Il souligne également la nécessité d'adopter une approche de précaution, de prendre en compte le consentement préalable, libre et éclairé, la consultation, des règles de confinement ainsi que d'autres aspects[93].

Références

- 1 Valentino M. Gantz et Ethan Bier, "The Mutagenic Chain Reaction: A Method for Converting Heterozygous to Homozygous Mutations", *Science*, vol. 348, n° 6233, 24 avril 2015, pp. 442-444. URL: science.sciencemag.org/content/348/6233/442
- 2 Groupe ETC, "170 organisations mondiales appellent à un moratoire sur le forçage génétique obtenu par génie génétique", Communiqué de presse, 5 décembre 2016. URL: <http://www.etcgroup.org/fr/content/160-organisations-mondiales-appellent-un-moratoire-sur-le-forçage-genetique-obtenu-par-genie>
- 3 DARPA, "Safe Genes". URL: <https://www.darpa.mil/program/safe-genes>
- 4 Christopher Curtis, "Possible use of translocations to fix desirable genes in insect populations", *Nature*, vol. 218, n° 5129, 1968, pp. 368-369.
- 5 Austin Burt, "Site-Specific Selfish Genes as Tools for the Control and Genetic Engineering of Natural Populations", *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 270, n° 1518, 7 mai 2003, pp. 921-928.
- 6 Valentino M. Gantz, Nijole Jasinskiene, Olga Tatarenkova, Aniko Fazekas, Vanessa M. Macias, Ethan Bier, et Anthony A. James, "Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 49, n° 112, 8 décembre 2015. URL: <http://www.pnas.org/content/112/49/E6736>
- 7 John Bohannon, "'Chain reaction' spreads gene through insects", *Science*, 19 mars 2015. URL: <http://www.sciencemag.org/news/2015/03/chain-reaction-spreads-gene-through-insects>
- 8 Valentino M. Gantz et Ethan Bier, "The Mutagenic Chain Reaction: A Method for Converting Heterozygous to Homozygous Mutations", *Science*, vol. 348, n° 6233, 24 avril 2015, pp. 442-444. URL: science.sciencemag.org/content/348/6233/442
- 9 Esvelt *et al.*, "Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations", *eLife*, vol. 3, 2014. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4117217/>
- 10 Groupe ETC, "170 organisations mondiales appellent à un moratoire sur le forçage génétique obtenu par génie génétique", Communiqué de presse, 5 décembre 2016. URL: <http://www.etcgroup.org/fr/content/160-organisations-mondiales-appellent-un-moratoire-sur-le-forçage-genetique-obtenu-par-genie>
- 11 Voir <http://www.geneticbiocontrol.org/>
- 12 Kevin Esvelt, "Daisy Drives", Sculpting Evolution. URL: <http://www.sculptingevolution.org/daisydrives>
- 13 Kevin Esvelt, "Gene Drive FAQ", Sculpting Evolution. URL: <http://www.sculptingevolution.org/genedrives/genedrivesfaq>
- 14 Tina Seay, "Resistance to CRISPR gene drives may arise easily", *Science News*, 20 juillet 2017. URL: <https://www.sciencenews.org/article/resistance-crispr-gene-drives-may-arise-easily>
- 15 R. Guy Reeves, J. Bryk, P. M. Altrock, J. A. Denton, F. A. Reed, "First Steps towards Underdominant Genetic Transformation of Insect Populations", *PLOS ONE*, vol. 9, n° 5, 20 mai 2014. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097557>
- 16 John M. Marshall, Anna Buchman, Héctor M. Sánchez C. et Omar S. Akbari, "Overcoming evolved resistance to population-suppressing homing-based gene drives", *Scientific Reports*, vol. 7, n° 3776, 2017. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-02744-7>
- 17 Jackson Champer, Anna Buchman et Omar S. Akbari, "Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations", *Nature Reviews*, 2016. URL: <https://www.gene-drives.com/cheating-evolution.pdf>
- 18 Valentino M. Gantz et Ethan Bier, "The Mutagenic Chain Reaction: A Method for Converting Heterozygous to Homozygous Mutations", *Science*, vol. 348, n° 6233, 24 avril 2015, pp. 442-44. URL: science.sciencemag.org/content/348/6233/442
- 19 Heidi Ledford et Ewen Callaway, "'Gene drive' mosquitoes engineered to fight malaria", *Nature*, 23 novembre 2015. URL: <https://www.nature.com/news/gene-drive-mosquitoes-engineered-to-fight-malaria-1.18858>
- 20 Voir <http://www.geneticbiocontrol.org/>
- 21 Kevin M. Esvelt, "Gene Drive Systems in Nematode Worms", Sculpting Evolution. URL: <http://www.sculptingevolution.org/genedrives/current/nematodes>
- 22 PestSmart, "Daughterless Carp". URL: https://www.pestsmart.org.au/wp-content/uploads/2013/03/CPFS2_daughterless.pdf
- 23 Raul F. Medina, "Gene drives and the management of agricultural pests", *Journal of Responsible Innovation*, vol. 5, n° 1, 2017. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23299460.2017.1407913>
- 24 Virginie Courtier-Orgogozo, Baptiste Morizot, et Christophe Boëte, "Agricultural pest control with CRISPR-based gene drive: time for public debate", *Science and Society*, juin 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452019/>
- 25 Groupe ETC, "Gene Drive Files Expose Leading Role of US Military in Gene Drive Development", décembre 2017. URL: <http://genedrivesfiles.synbiowatch.org/2017/12/01/us-military-gene-drive-development/>
- 26 Antonio Regalado, "Farmers Seek to Deploy Powerful Gene Drive", *MIT Review*, décembre 2017. URL: <https://www.technologyreview.com/s/609619/farmers-seek-to-deploy-powerful-gene-drive/>
- 27 Caroline M. Leitschuh, Dona Kanavy, Gregory A. Backus, Rene X. Valdez, Megan Serr, Elizabeth A. Pitts, David Threadgill et John Godwin, "Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands", *Journal of Responsible Innovation*, vol. 5, sup. 1, 2017. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23299460.2017.1365232?scroll=top&needAccess=true>
- 28 Ed Ryder, "Knocking out odour receptor genes in locusts to prevent swarming", *Gene Editing*, 6 novembre 2016. URL: <https://www.gene-editing.org/single-post/2016/11/05/Knocking-out-odour-receptor-genes-in-locusts-to-prevent-swarming>
- 29 Kate Kelland, "Genetically modified diamondback moth offers pest control hope", *Reuters*, 15 juillet 2015. URL: <https://www.reuters.com/article/us-science-moths-gmo/genetically-modified-diamondback-moth-offers-pest-control-hope-idUSKCN0PQ00120150716>
- 30 Plan Bee. URL: <https://genedrive.wordpress.com/author/genedrivebees/>
- 31 Justia Patents. URL: <https://patents.justia.com/patent/20160333376>
- 32 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, "Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values", 2016. URL: <http://nas-sites.org/gene-drives/>
- 33 Groupe ETC, "Jouer au plus malin avec la nature ? La biologie synthétique et l'agriculture intelligente face au climat", Communiqué n° 114, 26 novembre 2015. URL: http://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/files/csa_us_fra_v8.pdf
- 34 Plan Bee. URL: <https://genedrive.wordpress.com/author/genedrivebees/>
- 35 Serap Gonen, Janez Jenko, Gregor Gorjanc, Alan J. Mileham, C. Bruce A. Whitelaw et John M. Hickey, "Potential of gene drives with genome editing to increase genetic gain in livestock breeding programs", *Genetics Selection Evolution*, 2017. URL: <https://gsejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12711-016-0280-3>
- 36 David Pearce, <https://www.gene-drives.com/>
- 37 Virginie Courtier-Orgogozo, Baptiste Morizot et Christophe Boëte, "Agricultural pest control with CRISPR-based gene drive: time for public debate", *Science and Society*, juin 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452019/>
- 38 Voir <https://targetmalaria.org/>

- 39 J.D Warren, "UC Riverside-led Team Wins \$14.9 Million to Battle Disease-carrying Mosquitoes", UCR Today, juillet 2017. URL: <https://ucrtoday.ucr.edu/48303>
- 40 Phys.org, "Genetic engineering alters mosquitoes' sense of smell". URL: <https://phys.org/news/2013-05-genetic-mosquitoes.html>
- 41 John Min, Andrea L. Smidler, Devora Najjar et Kevin M. Esvelt, "Harnessing gene drive", *Journal of Responsible Innovation*, décembre 2017.
- 42 Voir <http://www.geneticbiocontrol.org/>
- 43 Antonio Regalado, "The Plan to Rescue Hawaii's Birds with Genetic Engineering", *MIT Review*, mai 2016. URL: <https://www.technologyreview.com/s/601383/the-plan-to-rescue-hawaiis-birds-with-genetic-engineering/>
- 44 Revive and Restore. URL: <http://reviverestore.org/>
- 45 Kevin Esvelt, Gene Drive. FAQ. URL: <http://www.sculptingevolution.org/genedrives/genedrivesfaq>
- 46 Groupe ETC, "Gene Drive Files". URL: <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/>
- 47 Garby Robbins et Bradley J. Kijes, "India's Tata gives UCSD \$70M in hot area of genetics", *San Diego Union Tribune*, octobre 2016. URL: <http://www.sandiegouniontribune.com/news/science/sd-me-tata-gift-20161018-story.html>
- 48 "Foundation for the National Institutes of Health — Working Group on Malaria Gene Drive Testing Path", juillet 2016.
- 49 Sharon Begely, "Billionaire Paul Allen bets \$100 million on risky scientific research", mars 2016. URL: <https://www.statnews.com/2016/03/23/paul-allen-scientific-research/>
- 50 Groupe ETC, Gene Drive Files. URL: <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/>
- 51 Kevin M. Esvelt, Neil J. Gemmill, "Conservation demands safe gene drive", *PLOS Biology*, novembre 2017. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003850>
- 52 Réseau européen de scientifiques pour la responsabilité sociale et environnementale (ENSSER), "ENSSER Statement on New Genetic Modification Techniques: products of new genetic modification techniques should be strictly regulated as GMOs", 27 septembre 2017. URL: <https://ensser.org/topics/increasing-public-information/ngmt-statement/>
- 53 Kevin M. Esvelt, Neil J. Gemmill, "Conservation demands safe gene drive", *PLOS Biology*, novembre 2017. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003850>
- 54 Groupe ETC, Gene Drive Files, <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/>
- 55 Amy Harmon, "Open Season is seen in Gene Editing of Animals", *New York Times*. URL: <https://www.nytimes.com/2015/11/27/us/2015-11-27-us-animal-gene-editing.html>
- 56 Groupe ETC, "Avec le chaos climatique, qui nous nourrira? La chaîne alimentaire industrielle ou le réseau paysan?", octobre 2017. URL: <http://www.etcgroup.org/fr/content/avec-le-chaos-climatique-qui-nous-nourrira>
- 57 "DARPA Safe Genes Press Release", The Gene Drive Files. URL: <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/>
- 58 Kenneth A. Oye, "On Regulating Gene Drives: A New Technology for Engineering Populations in the Wild", Présentation à la Réunion d'experts des États Parties à la Convention sur les armes biologiques des Nations Unies. Session 4: Science and Technology Developments, août 2014. URL: [https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/\(httpAssets\)/AF55C5956B5C771DC1257D2C00554383/\\$file/B WC+MX+2014+-+Presentation+-+Regulating+Gene+Drives.pdf](https://www.unog.ch/80256EDD006B8954/(httpAssets)/AF55C5956B5C771DC1257D2C00554383/$file/B WC+MX+2014+-+Presentation+-+Regulating+Gene+Drives.pdf)
- 59 DARPA, "Safe Genes". URL: <https://www.darpa.mil/program/safe-genes>
- 60 Groupe ETC, Gene Drive Files. URL: <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/page/2/?s=locally+fixed+alleles>
- 61 "Convention sur l'interdiction d'utiliser des techniques de modification de l'environnement à des fins militaires ou toutes autres fins hostiles". URL: <https://ihl-databases.icrc.org/dih-traites/INTRO/460>
- 62 Déclaration des Nations Unies sur les droits des peuples autochtones, p.13. URL: http://www.un.org/esa/socdev/unpfi/documents/DRIPS_fr.pdf
- 63 Michael Vella *et al.*, "Evaluating Strategies for reversing CRISPR-Cas9 gene drives", *Scientific Reports*, vol. 7, n° 11038, 2017. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-10633-2>
- 64 DARPA, "Building the Safe Genes Toolkit", Site internet, juillet 2017. URL: <https://www.darpa.mil/news-events/2017-07-19>
- 65 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, "Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values", 2016. URL: <http://nas-sites.org/gene-drives/>
- 66 J. Westra *et al.*, "Gene Drives: Policy Report", Rapport 2016-0023 du RIVM, National Institute for Public Health and the Environment, 2016. URL: <https://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/596002/3/2016-0023.pdf>
- 67 Australian Academy of Science, "Synthetic Gene Drives in Australia: Implications of Emerging Technologies", Document de travail, mai 2017. URL: <https://www.science.org.au/files/userfiles/support/documents/gene-drives-discussion-paper-june2017.pdf>
- 68 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, "Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values", 2016. URL: <http://nas-sites.org/gene-drives/>
- 69 Ewen Callaway, "Gene drives thwarted by emergence of resistance organisms", *Nature News*, 31 janvier 2017. URL: <https://www.nature.com/news/gene-drives-thwarted-by-emergence-of-resistant-organisms-1.21397>
- 70 RL Unckless *et al.*, "Evolution of Resistance Against CRISPR/Cas9 Gene Drive", *Genetics*, vol. 205, n° 2, février 2017, pp. 827-841. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941126/>
- 71 John M. Marshall *et al.*, "Overcoming evolved resistance to population-suppressing homing-based gene drives", *Scientific Reports*, vol. 7, 19 juin 2017. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-02744-7>
- 72 Groupe ETC, "170 organisations mondiales appellent à un moratoire sur le forçage génétique obtenu par génie génétique". URL: <http://www.etcgroup.org/fr/content/160-organisations-mondiales-appellent-un-moratoire-sur-le-forçage-genetique-obtenu-par-genie>
- 73 Groupe ETC, Gene Drive Files, <http://genedrivefiles.synbiowatch.org/>
- 74 "Towards Zero Malaria by 2030: Biological control of mosquitoes", NEPAD, mai 2017. URL: <http://www.nepad.org/content/towards-zero-malaria-2030-biological-control-mosquitoes>
- 75 Groupe ETC, "170 organisations mondiales appellent à un moratoire sur le forçage génétique obtenu par génie génétique". URL: <http://www.etcgroup.org/fr/content/160-organisations-mondiales-appellent-un-moratoire-sur-le-forçage-genetique-obtenu-par-genie>
- 76 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, "Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values", 2016. URL: <http://nas-sites.org/gene-drives/>
- 77 Voir <https://bch.cbd.int/protocol>
- 78 Kevin Esvelt, "Daisy Drive", Sculpting Evolution. URL: <http://www.sculptingevolution.org/daisydrives>
- 79 Report of The Ad Hoc Technical Expert Group On Synthetic Biology, Montreal, Canada, 5-8 décembre 2017, p. 5. <https://www.cbd.int/doc/c/aa10/9160/6c3fcedf265dbec686715016/synbio-ahteg-2017-01-03-en.pdf>
- 80 Oye *et al.*, "Regulating Gene Drives", *Science*, juillet 2014. URL: <http://science.sciencemag.org/content/early/2014/07/16/science.1254287/tab-pdf>

- 81 Valentino M. Gantz et Ethan Bier, "The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations", *Science*, vol. 348, n° 6233, décembre 2015. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687737/>
- 82 Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique, *Synthetic Biology*, Montréal, Série technique de la CDB n° 82, 2015. URL : <https://www.cbd.int/doc/publications/cbd-ts-82-en.pdf>
- 83 Rapport du Groupe spécial d'experts techniques sur la biologie synthétique, Montréal, Canada, 21-25 septembre 2015. URL : <https://www.cbd.int/doc/meetings/synbio/synbioahteg-2015-01/official/synbioahteg-2015-01-03-en.pdf>
- 84 J. Westra *et al.*, "Gene Drives: Policy Report", Rapport 2016-0023 du RIVM, National Institute for Public Health and the Environment, 2016. URL: <https://rivm.openrepository.com/rivm/bitstream/10029/596002/3/2016-0023.pdf>
- 85 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, "Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values", 2016. URL: <http://nas-sites.org/gene-drives/>
- 86 Groupe ETC, "30 Environmental Leaders say 'No!' to Gene Drives in Conservation", Communiqué de presse, 1^{er} septembre 2016. URL: <http://www.etcgroup.org/content/30-environmental-leaders-say-no-gene-drives-conservation>
- 87 Synbiowatch.org, "Genetic Extinction Technology rejected by international group of scientists, conservationists and environmental advocates", Communiqué de presse, 1^{er} septembre 2016. URL: <http://www.synbiowatch.org/gene-drives-iucn-pr/>
- 88 Groupe ETC, "170 organisations mondiales appellent à un moratoire sur le forçage génétique obtenu par génie génétique", Communiqué de presse, 5 décembre 2016. URL : <http://www.etcgroup.org/fr/content/160-organisations-mondiales-appellent-un-moratoire-sur-le-forcage-genetique-obtenu-par-genie>
- 89 Groupe ETC, "Four Steps Forward, One Leap Back on Global Governance of Synthetic Biology", Communiqué de presse, 19 décembre 2016. URL: <http://www.etcgroup.org/content/four-steps-forward-one-leap-back-global-governance-synthetic-biology>
- 90 The Norwegian Biotechnology Advisory Board, "Statement on Gene Drives", 14 février 2017. URL: <http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2017/02/Statement-on-gene-drives.pdf>
- 91 Australian Academy of Science, "Synthetic Gene Drives in Australia: Implications of Emerging Technologies", Document de discussion, mai 2017. URL: <https://www.science.org.au/files/userfiles/support/documents/gene-drives-discussion-paper-june2017.pdf>
- 92 Claudia Emerson *et al.*, "Principles for Gene Drive Research", *Science*, vol. 358, n° 6367, 1^{er} décembre 2017. URL: <http://science.sciencemag.org/content/358/6367/1135>
- 93 Pour consulter le rapport du GSET sur la biologie synthétique, voir <https://www.cbd.int/doc/c/aa10/9160/6c3fcedf265dbee686715016/synbio-ahteg-2017-01-03-en.pdf?download>