



2018 états généraux

aujourd'hui
le Crispr-Cas9

Semaine 1/3 Nouveaux enjeux

Pendant trois semaines, « La Croix » examine les questions qui seront débattues tout au long des états généraux de la bioéthique lancés en janvier par le Comité consultatif national d'éthique (CCNE).



MG-stock.adobe.com

Corriger les gènes?

— Depuis 2012, un outil baptisé Crispr-Cas9 permet de modifier tout type de génome. Cette possibilité technique ouvre d'innombrables questions éthiques.

C'est la technique qui met les laboratoires du monde entier en ébullition. « Révolution », « saut technologique », « immenses espoirs », « innovation majeure du XXI^e siècle » : quand ils en parlent, les scientifiques et les observateurs rivalisent de qualificatifs. L'objet de leur admiration ? Un outil d'un

nouveau genre mis au point en 2012. Baptisé Crispr-Cas9 (prononcer « Crispeur-Cas neuf »), il permet de corriger une portion très précise d'un gène. Des scientifiques ont découvert comment programmer cette paire de ciseaux moléculaires ultraprécise pour cibler une séquence d'ADN, la découper et la remplacer, ou non, par la séquence de

son choix. Ce que l'on appelle « éditer le génome ». Ce nouveau procédé est peu cher (quelques dizaines de dollars) et très facile à mettre en œuvre. Depuis deux ans, les revues scientifiques du monde entier ont publié des milliers d'articles relatant des expérimentations impliquant cette technique dans tous les domaines du vivant.

« Crispr-Cas9 permet de modifier le génome de tous les êtres vivants, aussi bien dans les domaines végétal et animal qu'humain. Et sa simplicité a généré une explosion de créativité dans les laboratoires », explique, enthousiaste, le professeur Jean-Louis Mandel, titulaire de la chaire de génétique humaine au Collège de

Suite page 26. ●●●

Bioéthique, le grand débat

le Crispr-Cas9

ce que dit la loi

●●● Suite de la page 25.

France. « Le passage à la clinique sera très rapide. Il est probable que les malades de cancer accepteront rapidement son utilisation, surtout si c'est le dernier traitement possible », prévoit Bernard Baertschi, professeur de philosophie morale et d'éthique des biotechnologies à l'Université de Genève. Celui qui est aussi membre du comité d'éthique de l'Inserm plaide pour une utilisation clinique de cette technique sur l'homme, après en avoir pesé les bénéfices et les risques. « Lorsque la finalité est uniquement thérapeutique, comme lorsqu'il s'agit d'intervenir sur des cellules somatiques pour combattre un cancer, je ne pense pas que cela soit contestable. »

Mais c'est précisément parce qu'elle est facile à mettre en œuvre que cette technique inquiète. En janvier 2016, des biologistes britanniques ont ainsi proposé de « forcer » le génome d'une espèce de moustiques afin de les rendre incapables de porter des maladies comme le paludisme ou le virus Zika. Mais que se passera-t-il lorsque des grenouilles ingéreront cet insecte au génome modifié ? Ces craintes sont démultipliées dans le domaine humain.

C'est précisément parce qu'elle est facile à mettre en œuvre que cette technique inquiète.

Aujourd'hui, si la convention internationale d'Oviedo et la loi française de 1994 interdisent toute modification germinale du génome, c'est-à-dire transmissible à la descendance, certains n'ont pas attendu pour mener ces expérimentations. C'est le cas de chercheurs chinois qui ont annoncé en avril 2015, puis en février 2016 et avril 2017, avoir modifié le génome d'embryons. Ceux-ci n'ont pas été réimplantés. Mais si c'était le cas, les enfants qui naîtraient porteraient en eux des modifications génétiques irréversibles, et surtout transmissibles à leur descendance. Le risque est pris au sérieux par la communauté scientifique internationale, qui s'est réunie lors d'un sommet international sur la question spécialement convoqué à Washington fin 2015. Les recherches sur l'édition du génome y ont été justifiées, à condition qu'elles n'aboutissent pas à la conception ou à la naissance de bébés génétiquement

L'article 16 du code civil dispose que « nul ne peut porter atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine ». Un principe gravé dans le marbre en 1994 et qui aboutit à une interdiction de fait de toute modification de l'espèce humaine, même pour l'améliorer. Cette notion comprend – mais la dépasse – celle de patrimoine génétique.

La loi prohibe ainsi les « pratiques eugéniques tendant à l'organisation de la sélection des personnes ». Le clonage, comme duplication d'un organisme ou d'un être vivant, est passible de 7,5 millions d'euros d'amende et de 30 ans de réclusion. Quant à

la thérapie génique germinale, qui consiste en une modification génétique pratiquée sur un embryon, un spermatozoïde ou un ovocyte, et donc transmissible à la descendance, elle est également interdite.

Au niveau international, la convention d'Oviedo, ratifiée par 29 pays dont la France mais non par les États-Unis, le Royaume-Uni ni la Chine, interdit également toute modification sur la lignée germinale. En octobre 2017, l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a adopté une recommandation visant à interdire la modification intentionnelle du génome humain.

ce qui pourrait changer

Il n'existe pas aujourd'hui de demande spécifique explicite et immédiate, en France, pour lever l'interdiction de modifier génétiquement les cellules humaines germinales. Dans des recommandations publiées en 2016, l'Inserm conseille par exemple de « respecter l'interdiction de toute modification du génome nucléaire germinale à visée reproductive dans l'espèce humaine ».

Mais l'organisme scientifique n'exclut pas pour autant définitivement cette technique, puisqu'il indique « n'appuyer aucune demande de modification des conditions légales avant que les incertitudes concernant les risques ne soient clairement évalués ».

Dans l'autre sens, la plupart des scientifiques sont très opposés à l'adoption d'un moratoire sur l'utilisation de Crispr-Cas9.

ce que dit l'Église

Dans son « Instruction Dignitas personae – Sur certaines questions de bioéthique », publiée en 2008, la Congrégation pour la doctrine de la foi distingue les implications éthiques de la thérapie génique somatique et germinale. Dans le premier cas, les interventions génétiques, « parce qu'elles entendent rétablir la configuration génétique normale du sujet ou compenser les dommages causés par des anomalies génétiques ou par d'autres maladies qui leur sont liées », sont « moralement licites ».

En revanche, l'Église estime qu'« il n'est pas moralement admissible, dans l'état actuel de la recherche, d'agir en courant le risque que les dommages potentiels liés à l'intervention génique puissent se transmettre à la progéniture ». Une position adoptée en raison des risques « importants et non contrôlables ». Par ailleurs, l'Église rappelle dans ces lignes qu'elle s'oppose à la fécondation in vitro, qui est le cadre technique d'une éventuelle thérapie génique germinale.

modifiés, ce type de projet étant jugé « irresponsable ».

« Il faut continuer à pouvoir faire de la recherche, demande Jean-Louis Mandel. Certaines sont nécessaires, comme celles menées récemment en Grande-Bretagne où des chercheurs ont travaillé sur les premiers jours de l'embryon, qui permettent de mieux comprendre ce qui est important au tout début de ce développement. » Au-delà de ces travaux de recherche, le généticien plaide aussi pour que les scientifiques puissent corriger, lorsque cela sera possible, des anomalies portées par les spermatozoïdes ou les ovules et qui provoquent certaines maladies comme la chorée de Huntington ou encore des pathologies mitochondriales. « Les applications seraient extrêmement limitées, il s'agirait de répondre à une situation très particulière, et non de modifier l'humanité. Cela apporterait des solutions à des situations dramatiques. »

Le philosophe Bernard Baertschi est également plutôt favorable à une modification de la lignée germinale s'il s'agit d'éradiquer une maladie : « Si l'on avait la possibilité de supprimer une maladie génétique dans une descendance entière, ce serait mieux que de l'éliminer chez les individus un par un. »

Observateur très attentif du déploiement de Crispr-Cas9, le sociologue Jean-Hugues Déchaux, chercheur au Centre Max-Weber (Lyon), confirme qu'il existe une forte pression scientifique en ce sens, encouragée par une compétition entre chercheurs et par des enjeux financiers considérables. « Les trois chercheurs qui revendiquent la paternité de Crispr ont tous créé leurs propres start-up et engagé des alliances avec des groupes pharmaceutiques. Et si, sur le plan éthique, les pays occidentaux sont tenus par des cadres, ce n'est pas le cas partout. Aussi un certain nombre de généticiens font-ils pression pour que les législations puissent changer, de peur de se faire doubler par leurs homologues asiatiques », explique-t-il.

Ainsi, en février 2017, aux États-Unis, l'Académie nationale des sciences a autorisé les essais cliniques en matière d'édition du génome sur tous types de cellules, qu'elles soient germinales ou somatiques. « Ces demandes s'appuient sur un courant intellectuel qui se réclame de l'utilitarisme moral. Par exemple pour des parents, il s'agit de doter les enfants du meilleur équipement génétique possible », poursuit le sociologue. Une philosophie qui a le vent en poupe dans le monde anglo-saxon et est à contre-courant de la tradition éthique de plusieurs pays continentaux, attachés à la notion de dignité humaine. Cet utilitarisme aboutit selon lui à l'effritement de la frontière entre thérapie et amélioration : « On n'est donc plus dans le traitement d'une maladie. »

« Cette méthode n'est pas encore au point », insiste quant à elle Alexandra Henrion-Caude. Cette

directrice de recherche à l'institut Imagine de l'hôpital Necker, qui dépend de l'Inserm, fait partie des généticiens qui appellent à la plus grande prudence dans l'utilisation de Crispr-Cas9 : « Que ce soit chez l'homme ou dans d'autres espèces, on ne maîtrise absolument pas les conséquences de cette technique. » Il n'est en effet pas à exclure que les conséquences d'une modification génétique puissent apparaître une ou deux générations après. Cette chercheuse, membre du conseil scientifique de la Fondation Jérôme-Lejeune, décrit une communauté scientifique qui « s'émeut et tremble ». « Il y a un mélange de fascination et de crainte que je n'avais pas vu depuis le clonage », commente-t-elle. Signe de cette fascination : la création récente d'« embryons chimères » contenant des cellules souches humaines et porcines, qui pourrait constituer un premier pas vers le développement d'organes humains dans des animaux.

Les recherches sur l'édition du génome ont été justifiées, à condition qu'elles n'aboutissent pas à la conception ou à la naissance de bébés génétiquement modifiés, ce type de projet étant jugé « irresponsable ».

Qu'en est-il du rêve de certains d'augmenter l'homme au-delà de ses capacités naturelles, par exemple en modifiant le génome d'un embryon pour augmenter le QI de l'enfant qui en naîtrait ? La Genome-Wide Association (1) tente actuellement d'identifier des caractéristiques génétiques de personnes ayant un QI très élevé. D'autres laissent miroiter la possibilité de créer des individus étrangers à la douleur ou ayant besoin de très peu de sommeil. « Si l'on voulait se lancer là-dedans, il faudrait pratiquer plusieurs centaines de mutations », répond Jean-Louis Mandel. Je ne vois pas comment l'on pourrait améliorer l'homme par la génétique : il faudrait pour cela lui conférer des caractéristiques qui n'ont jamais été testées par l'évolution humaine. » Selon lui, « cela relève d'un complet fantasme ».

Loup Besmond de Senneville

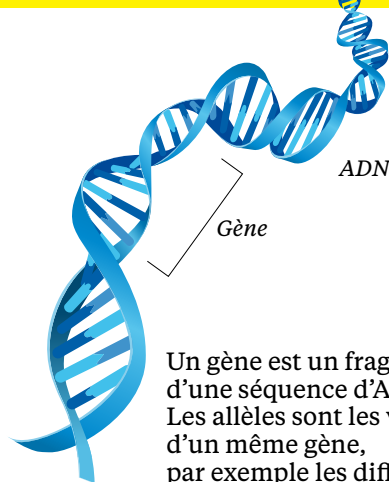
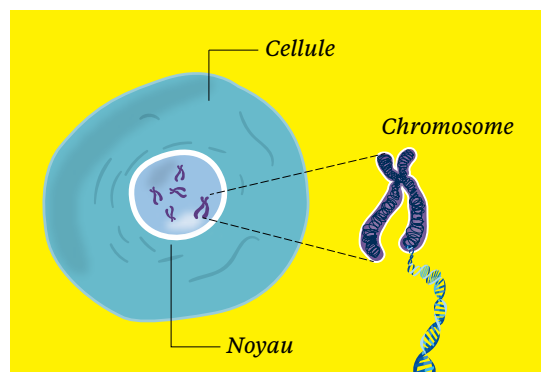
(1) Association américaine qui rassemble des publications scientifiques sur le génome.

Demain Légaliser la gestation pour autrui ?

Comprendre l'ADN et Crispr-Cas9

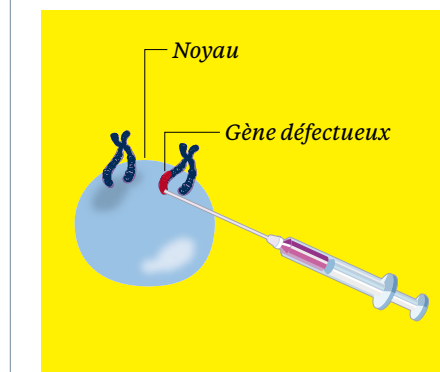
● L'ADN

(acide désoxyribonucléique) est composé de deux brins enroulés en hélice.



Un gène est un fragment d'une séquence d'ADN. Les allèles sont les versions d'un même gène, par exemple les différents groupes sanguins.

● Crispr-Cas9 (les ciseaux génétiques)



1

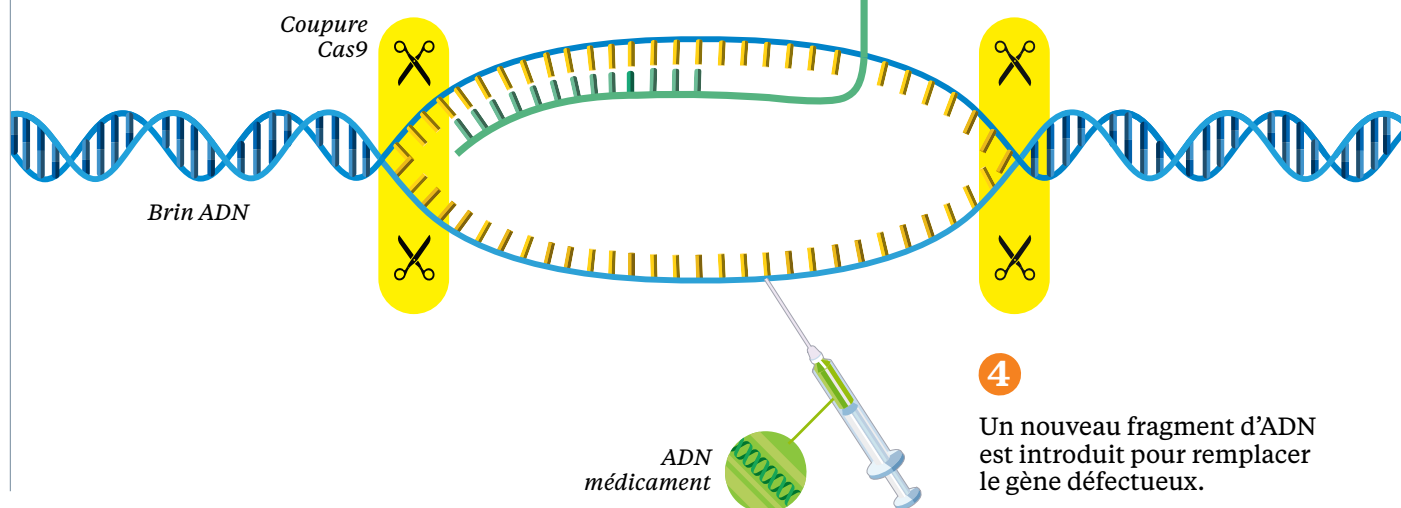
L'outil Crispr-Cas9 est introduit dans le noyau d'une cellule.

3

La protéine Cas9 coupe les deux brins de l'hélice d'ADN au niveau où s'est placé l'ARN guide.

2

Un brin d'ARN, support intermédiaire des gènes, guide la séquence Crispr et vient se placer au niveau du gène défectueux que l'on souhaite couper.



4

Un nouveau fragment d'ADN est introduit pour remplacer le gène défectueux.

LA CROIX IDIX

vu de Corée du Sud

Les généticiens sud-coréens à la pointe

— Des chercheurs sud-coréens ont réussi à modifier un gène spécifique sur 140 embryons humains. — Cette avancée spectaculaire ne suscite étrangement aucun débat dans le pays.

Séoul (Corée du Sud)
De notre correspondant

Le 2 août 2017, dans une étude publiée par la revue *Nature*, des chercheurs révèlent avoir pour la première fois réussi à « corriger » un gène sur 140 embryons humains. En utilisant la méthode dite Crispr-Cas9, ils ont remplacé un gène porteur d'une mutation qui provoque une maladie cardiaque par un gène « sain ». Parmi ces généticiens se trouve une équipe sud-coréenne dirigée par Jin-Soo Kim, de l'Institut des sciences fondamentales de Corée. Un institut à la pointe des recherches sur ce nouvel outil : toujours en 2017, une de ses équipes a

mis au point une thérapie génique utilisant Crispr-Cas9 pour soigner chez des souris la cécité provoquée par l'âge.

La publication de ces travaux sur les embryons humains a suscité une vague d'inquiétude dans le monde entier : certains y ont vu un premier pas vers de futurs « designer babies » – des bébés aux traits génétiques choisis à l'avance par leurs parents. Mais en Corée du Sud, elle n'a guère soulevé de débats. Le pays n'est pourtant pas étranger aux controverses liées à la bioéthique. En 2005, le généticien Hwang Woo-suk avait réussi le premier clonage d'un chien et affirmé avoir obtenu des cellules souches à partir d'embryons humains clonés. Mais il s'est avéré que ses résultats avaient été falsifiés, et ses méthodes pour obtenir les ovocytes nécessaires à ses recherches ont été très critiquées. À la suite de ce scandale, la Corée du Sud a durci sa loi sur la recherche génétique,

rendant presque impossible toute expérimentation sur les embryons humains.

L'équipe de Jin-Soo Kim n'a ainsi pu travailler que sur des extraits d'ADN. Ses expérimentations sur les embryons eux-mêmes ont eu lieu aux États-Unis. D'autres généticiens coréens sont obligés de travailler avec des laboratoires étrangers. Ces chercheurs font aujourd'hui pression pour assouplir la loi. Dans un article publié par *Nature* en septembre, Jin-Soo Kim rappelle que Crispr-Cas9 pourrait soigner de nombreuses maladies, mais que pour cela, « des expérimentations cliniques sur des embryons sont nécessaires ».

Ainsi, le seul débat qui agite la Corée concerne la législation, jugée trop stricte : « C'est la Chine qui bénéficie le plus des technologies d'édition du génome développées en Corée du Sud et aux États-Unis », regrette ainsi un article du site BusinessKorea, qui rappelle que sur dix essais

Crispr-Cas9 pourrait soigner de nombreuses maladies, mais pour cela, « des expérimentations cliniques sur des embryons sont nécessaires ».

cliniques liés à Crispr-Cas9, neuf ont eu lieu en Chine, où la loi est beaucoup moins regardante. Comment expliquer que le recours à cette technique ne suscite pas plus de discussions sur le fond ? « Les biotechnologies n'attirent l'attention des médias et du gouvernement sud-coréens que lorsqu'elles ont un impact en termes de développement et d'économie », répond le sociologue Chang Kyung-

sup, professeur à l'Université nationale de Séoul. « Les Coréens ordinaires, à l'exception peut-être des catholiques fervents, semblent indifférents à ces questions éthiques et philosophiques. Ils ne s'intéressent qu'aux résultats qui pourraient concerner leur propre santé. »

Aucun débat non plus parmi les 20 % de Coréens protestants évangéliques : « Dans ce système (religieux) de pensée pragmatique, capitaliste et autolégitimant, la manipulation de la vie est implicitement soutenue, tant qu'elle permet de faire avancer le désir égoïste de vivre plus longtemps », observe Chang Kyung-sup.

Un tel désintérêt peut laisser craindre de dangereuses dérives commerciales, quand ces outils seront maîtrisés et bon marché. Ainsi Hwang Woo-suk, le scientifique déchu, ne travaille plus sur les embryons humains ; il a créé une discrète et lucrative entreprise de clonage commercial de chiens.

Frédéric Ogardias