

Hervé Chneiweiss nous informe ici des progrès de la connaissance et de la thérapeutique attendus d'une nouvelle technique « d'ingénierie du génome » – le CRISPR¹ – mais aussi des difficiles questions d'ordre éthique qu'elle pose.

Le CRISPR, un *tsunami* technique en génétique humaine et animale

Hervé Chneiweiss

Hervé Chneiweiss est médecin et biologiste, il préside le Comité d'éthique de l'Inserm.

L'ingénierie du génome consiste à ajouter, enlever ou modifier l'un ou quelques-uns des éléments constitutifs de la molécule dépositaire de l'information génétique, l'ADN. Si la séquence moléculaire modifiée correspond à un gène fonctionnel, ladite fonction peut, selon le contexte, être modifiée (détériorée ou corrigée) ou complètement annihilée. Depuis longtemps on essaie de mettre au point des techniques permettant de cibler à cette fin des séquences spécifiques du génome. La raison de l'effervescence de la communauté biologique depuis deux ans est qu'une nouvelle technique, connue des spécialistes sous son sigle CRISPR, est venue détrôner toutes les autres approches, et cela pour quatre raisons : précision, rapidité, fiabilité et faible coût. C'est indiscutablement une « révolution » technologique, dont, en particulier, les

enjeux économiques sont énormes, ce qui ne manque pas d'induire de lourdes contraintes d'ordre éthique.

UN NOUVEL OUTIL FASCINANT

L'outil central de cette technique est en quelque sorte un ciseau moléculaire capable d'induire une cassure de la double hélice de l'ADN en un site choisi. En effet le « ciseau » ne suffit pas, il ne faut pas couper au hasard : il faut donc disposer aussi d'un « guide », en l'occurrence d'une molécule capable de reconnaître la séquence sur laquelle on veut agir soit en la rendant inactive (ce qui est assez facile) soit en modifiant sa fonction (ce qui est plus délicat).

Les applications de cette technique sont d'ores et déjà multiples. Elle est couramment utilisée aujourd'hui pour modifier le génome de cellules somatiques humaines ou

¹ Ce sigle quasi imprononçable est celui de l'appellation internationale de cette technique : *Clustered regularly interspaced short palindromic repeats*.

² Le virus responsable du Sida.

animales, c'est-à-dire de cellules non impliquées dans des processus de transmission à la descendance.

Un essai clinique est ainsi en cours chez l'homme dans l'infection par le VIH² : dans ce cas, la technique est utilisée pour « invalider », dans les lymphocytes T (encore non infectés) du patient, le gène codant pour un des récepteurs du VIH. L'autorité américaine chargée du contrôle de la qualité des médicaments (FDA) et la Chine ont aussi donné l'autorisation de débiter des essais cliniques pour la création de cellules capables de « tuer » les cellules malades dans certaines leucémies. Un autre domaine encore est celui des greffes effectuées à partir de tissu animal.

Les enjeux financiers associés à cette technique sont devenus considérables, se chiffrant déjà en centaines de millions d'euros investis. Plus d'une dizaine d'entreprises de biotechnologie ont mis sur le marché des produits ou services qui en dérivent. Une bataille économique-juridique se déroule actuellement sur la question de la priorité relative des brevets, qui réactive le questionnement sur la « brevetabilité du vivant » naguère soulevé par celle des gènes.

DES RISQUES TECHNIQUES ENCORE INSUFFISAMMENT MAÎTRISÉS...

Cinq risques au moins ont été identifiés. Le premier serait de faire l'inverse de ce que l'on souhaite obtenir : en l'occurrence réintroduire le gène déficient au lieu du gène corrigé. Le deuxième serait d'insérer le gène modifié à un autre endroit que prévu et de compromettre ainsi son efficacité, voire de submerger



© HOPITAL COCHIN, PARIS

la machinerie de « réparation » de l'ADN. Le troisième serait de n'arriver à cliver que l'un des deux brins de l'ADN et d'induire ainsi des effets incontrôlés. Le quatrième serait que la correction induite provoque des déséquilibres inattendus. Le cinquième, enfin, concerne les incertitudes sur les effets à long terme des modifications induites.

... ET DES QUESTIONS D'ORDRE ÉTHIQUE

Compte tenu des avantages techniques de la méthode et de sa très rapide diffusion, il s'agit aussi aujourd'hui d'évaluer où, quand et comment son usage pourrait poser un problème éthique. Il faut distinguer de ce point de vue trois domaines aux enjeux différents :

- 1) l'application à l'animal, en particulier aux espèces « nuisibles », qui soulève la question d'un éventuel transfert latéral de gènes et l'émergence de dommages irréversibles à la biodiversité ;

Embryon humain issu d'une fécondation *in vitro*. « Comment déterminer la balance bénéfices/risques d'une application thérapeutique [du CRISPR], y compris, éventuellement, sur des cellules germinales et l'embryon ? »



© 2016 IVOIRIENS DE L'ÉTRANGER

Moustique
Anopheles coluzzii,
un des vecteurs
majeurs du palu-
disme en Afrique
subsaharienne

- 2) l'application de cette technologie à l'homme, qui soulève essentiellement la question des modifications éventuelles de sa lignée germinale ;
- 3) les risques d'atteinte à l'environnement.

LE CONTRÔLE GÉNÉTIQUE DES ESPÈCES NUISIBLES

« Guider » l'héritage modifié de certains gènes a été proposé comme stratégie de lutte contre des organismes « nuisibles », tels les moustiques, ou pour contrôler des espèces végétales envahissantes ou encore pour éliminer des phénomènes de résistance aux herbicides ou aux pesticides. Ainsi a-t-il été suggéré que le « guidage » de gènes visant à stériliser les insectes pourrait être utilisé pour prévenir la transmission du paludisme. Des résultats récents d'une étude test menée au Panama en libérant des mâles infertiles semblent aller en ce sens. Mais ces premiers résultats, pour encourageants qu'ils soient, n'éliminent pas les questions essentielles suivantes :

- Y a-t-il risque d'inactivation d'un autre gène que le gène cible ?

- L'effet induit persiste-t-il sur de nombreuses générations ?
- La technique est-elle assez fiable pour qu'on puisse la diffuser à grande échelle ?
- Existe-t-il un système de secours pour arrêter la propagation d'un gène délétère dont on perdrait le contrôle ?
- N'y a-t-il aucun risque de transmission latérale dans des espèces qu'on ne souhaite pas modifier ?
- A-t-on suffisamment réfléchi à l'impact de l'éradication d'une population « nuisible » pour l'homme mais qui pourrait avoir un rôle important pour la biodiversité ?

Au lieu de viser à l'extinction d'une espèce considérée comme nuisible, une stratégie écologiquement moins inquiétante ne serait-elle pas de modifier le génome du « nuisible » de sorte qu'il ne puisse pas transmettre le pathogène qu'il porte à l'homme ?

En conséquence, les effets potentiellement indésirables du guidage de gène doivent être évalués avant toute utilisation hors du laboratoire, et cela en respectant des règles de confinement déjà développées pour d'autres modifications génétiques. De telles analyses nécessitent la constitution d'équipes pluridisciplinaires combinant des expertises allant de la biologie moléculaire à l'écologie et aux sciences sociales. Bien que certains chercheurs soutiennent que les réglementations en vigueur sont suffisantes, d'autres considèrent que la technique du CRISPR appelle des dispositions différentes, adaptées au fait qu'en cas d'utilisation du guidage de gène en conditions naturelles

les frontières des États n'existent évidemment plus et qu'il n'y a pas aujourd'hui de gouvernance internationale pleinement satisfaisante en ce domaine.

MODIFICATION DU GÉNOME AU STADE DE « ZYGOTE³ » CHEZ L'ANIMAL

Le principal objectif du recours à l'animal en génétique fonctionnelle est de créer des mutations dans son génome afin de modéliser des maladies humaines ou d'explorer la fonction d'un gène donné. À cette fin, des zygotes de plusieurs espèces ont été modifiés de façon efficace avec le système CRISPR depuis 2013 et transférés ensuite avec succès dans l'utérus de femelles. Les animaux, une fois nés, peuvent être croisés et leurs descendants sont porteurs de la mutation génomique induite. Le tout prend moins d'un mois chez la souris. Un article de février 2014 faisait état de la naissance de deux singes macaques tout à fait viables après une triple modification de leur génome par cette technique, confirmant qu'elle fonctionne parfaitement chez l'animal. Demeure la question éthique : jusqu'où se donne-t-on le droit d'aller en termes de modification de la « nature » ? Une question qui n'est bien sûr pas simplement d'ordre technique mais qui implique des dimensions socio-anthropologiques.

MODIFICATION DU GÉNOME DE LA LIGNÉE GERMINALE OU AU STADE DE ZYGOTE CHEZ L'HOMME

En avril 2015 un groupe chinois a publié un travail expérimental

utilisant la technique CRISPR pour étudier la possibilité de corriger le gène dont la mutation est responsable de la Beta-thalassémie en se servant de zygotes humains⁴, démontrant par là que cette technique est bien sûr directement et efficacement applicable à l'homme. Cela étant, une telle application conduirait inévitablement à rediscuter de l'interdiction de toute modification transmissible à la descendance du génome germinale humain, une interdiction explicite dans la convention d'Oviedo d'avril 1997 (signée par la plupart des pays européens mais ni par les USA ni par de nombreux autres pays dont la Chine), laquelle mentionne dans son article 13 : « Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise [...] que si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance ». La loi française de 1994 disait, de façon semblable, « qu'aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne ». La question éthique en la matière ne se limite évidemment pas à l'évaluation utilitariste des risques et des bénéfices !

UN POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE INDÉNIABLE MAIS NÉANMOINS PROBLÉMATIQUE

Compte tenu de la diffusion très rapide du CRISPR et du grand nombre de pays et d'équipes impliquées, le Comité d'éthique de l'Inserm a discuté de la mise en œuvre en la matière d'un principe de précaution bien compris. Comme le souligne de son côté la Commission Européenne :

³ Un « zygote » est un ovule fécondé par un spermatozoïde, donc au premier stade de la formation d'un nouvel être.

⁴ Dont il faut préciser qu'ils étaient « récupérés », non viables, de « surplus » de fécondations in vitro.

« La définition du principe doit également avoir un impact positif au niveau international, afin de garantir un niveau approprié de protection de l'environnement et de la santé dans les négociations internationales ». Le principe de précaution peut être invoqué lorsqu'un phénomène, un produit ou un procédé peut avoir des effets potentiellement dangereux, identifiés par une évaluation scientifique et objective, si cette évaluation ne permet pas de déterminer la nature et l'intensité des risques avec suffisamment de certitude. Ceci pourrait être le cas pour CRISPR en raison de :

- la « fulgurance » du développement de cette technique, et la concertation insuffisante entre les différents acteurs concernés ;
- l'incertitude actuelle sur les risques qu'elle est susceptible d'induire ;
- l'incertitude particulière sur toutes les conséquences des modifications d'un embryon sur son développement ultérieur et chez l'enfant ;
- les risques du glissement d'une justification de bénéfice thérapeutique à des utilisations médicalement non motivées et éventuellement à « l'amélioration de l'espèce humaine » !
- une insuffisante évaluation de la réalité du besoin d'utiliser ces techniques pour la correction génique de certaines maladies (celles qu'on désigne habituellement comme « rares ») ;
- les risques d'exploitation mercantile de cette technique ;
- l'argument dit « bioconservateur », selon lequel le génome humain est un élément du patrimoine de l'humanité qui doit

être impérativement respecté et protégé.

ENCOURAGER LA RECHERCHE, RESTER PRUDENT SUR LES USAGES HORS DU LABORATOIRE

Le potentiel de la technique CRISPR et la lame de fond économique qu'il induit ne permettent pas de proposer un moratoire de son utilisation : il ne récolterait sûrement pas le même consensus international que celui issu de la conférence d'Asilomar de 1975⁵ car il n'existe pas ici de questions de sécurité biologique qui n'auraient pas déjà été traitées pour des technologies antérieures. Il faut dès lors encourager une recherche dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la technologie CRISPR dans des modèles expérimentaux pouvant permettre, au cas par cas, de déterminer la balance bénéfices/risques d'une application thérapeutique, y compris, éventuellement, sur des cellules germinales et l'embryon, ou encore celle de la lutte contre les vecteurs de pathologies telles que le paludisme.

Il convient en cela de ne pas perdre de vue la question philosophique qui met en tension la plasticité du vivant avec notre représentation de la nature et de l'homme. Il faut à cette fin susciter une prise de conscience faisant la part de l'utopie et des contre-utopies que peuvent engendrer certaines promesses thérapeutiques ou environnementales pour le moment quelque peu aventurées. Le débat éthique en sciences du vivant participe de la nécessaire acculturation de nos concitoyens à la science, élément-clef de la culture actuelle de notre société. ☉

⁵ La conférence d'Asilomar a été organisée en 1974 par Paul Berg (futur prix Nobel de chimie en 1980). Elle en appelait à un moratoire sur les manipulations génétiques, afin d'éviter que des bactéries génétiquement modifiées puissent se disperser dans l'environnement.