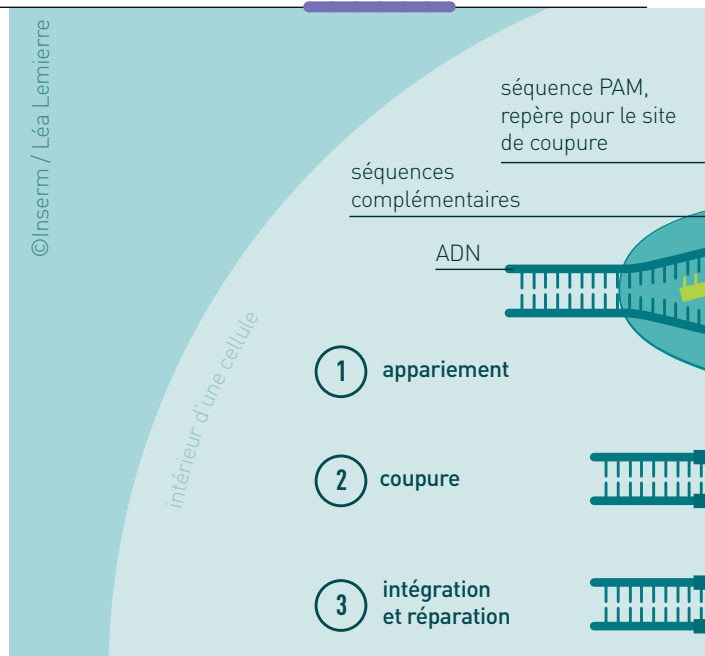


GÈNE GÉNÉTOUE

CRISPR-Cas9 bouscule l'éthique

En quatre ans, la technique de manipulation génétique CRISPR-Cas9 s'est diffusée dans le monde entier tant elle est facile à mettre en œuvre et peu coûteuse. Source d'espoir pour la recherche fondamentale et thérapeutique, elle pousse aussi chacun à s'interroger : quelles sont les limites à ne pas franchir ?

© Inserm / Léa Lemierre



CE QUI FAIT DÉBAT

En décembre 2015, les académies des sciences des États-Unis, du Royaume-Uni et de Chine organisaient à Washington une rencontre internationale sur CRISPR-Cas9 : faut-il un moratoire, ou de nouveaux garde-fous, si la technique permet de modifier l'embryon humain, voire toute une lignée, facilement et à bas coût ? Les pays de ces trois instances n'ont cependant pas signé la Convention d'Oviedo, qui interdit de créer un embryon humain à des fins de recherche et d'intervenir sur le génome pour modifier la descendance humaine. Une équipe de recherche chinoise vient même de tenter d'immuniser des embryons humains contre le VIH en manipulant leur ADN par CRISPR-Cas9, avec peu de succès toutefois. En France, où cette convention a été ratifiée, le comité d'éthique de l'Inserm, l'Académie des sciences et le Comité consultatif national d'éthique se sont saisis du sujet. Trois spécialistes nous livrent ainsi un point de vue scientifique, éthique et réglementaire sur cette technique controversée.

Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, 4 avril 1997



Carine Giovannangeli,

biologiste moléculaire, unité 1154 Inserm/CNRS – Muséum national d'histoire naturelle, Structure et instabilité des génomes

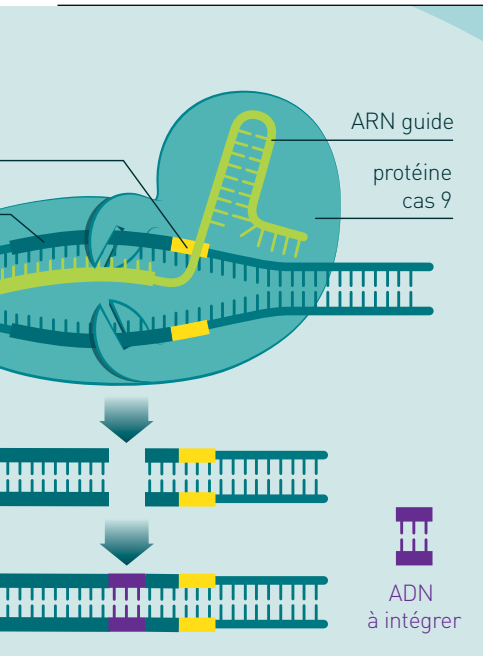
C'est une véritable révolution technologique et scientifique. Depuis les débuts de l'ingénierie génétique, on cherche à modifier l'ADN exactement où et comme on le désire : c'est le Graal ! Depuis les années 2000, on sait faire une coupure ciblée d'ADN en associant des enzymes de restriction, capables de couper la séquence, et des protéines aptes à la reconnaître. Le système CRISPR-Cas9, décrit en 2012, appartient, lui, à un mécanisme de défense propre aux bactéries. Celles-ci intègrent dans leur génome, au niveau de séquences appelées CRISPR (Clustered, Regularly Interspaced, Short, Palindromic Repeats), des fragments d'ADN étranger, comme souvenirs d'infections passées. Ces derniers sont transcrits en ARN, qui peut guider l'enzyme Cas9 jusqu'à l'ADN intrus

« Pour éviter les dérives, le respect des bonnes pratiques et des réglementations en vigueur est indispensable »

quand il se représente pour l'éliminer. Sur ce principe, il est très facile d'obtenir un complexe CRISPR-Cas9 spécifique pour couper et modifier une séquence. Ce qui devrait faire massivement progresser la compréhension des mécanismes biologiques fondamentaux du vivant, la thérapie génique ou les biotechnologies. Pour éviter les dérives, le respect des bonnes pratiques et des réglementations en vigueur est indispensable. De plus, la technique n'est pas infaillible : l'ARN associé à Cas9 se trompe parfois de cible. Au moins pour cette raison, elle ne doit pas encore être utilisée pour transmettre une modification à la descendance humaine. En Europe, d'ailleurs, de tels travaux ne seraient ni publiés, ni brevetés – c'est un garde-fou efficace ! Je pense néanmoins que les recherches devraient porter sur une grande diversité de systèmes, sans exclure les cellules germinales (♀) ou les embryons, pour notamment permettre les améliorations nécessaires aux applications futures les plus larges possibles, au bénéfice de tous.

Cellules germinales

À l'origine de la formation des gamètes, leurs gènes sont transmis à la descendance.



CRISPR-Cas9, système de défense immunitaire bactérien, est détourné pour modifier les gènes avec précision.

Jean Claude Ameisen,

président du Comité consultatif national d'éthique (CCNE)

Des applications possibles de la technique CRISPR-Cas9 posent des problèmes éthiques. Le CCNE n'ayant pas encore rendu ses conclusions, je ne fais ici que quelques remarques personnelles. Si la thérapie génique vise les cellules somatiques (♀), le problème principal est le manque de spécificité lié aux effets « hors cible » : l'ARN peut, en effet, s'apparier avec une séquence d'ADN imprévue. La thérapie génique germinale pose des problèmes d'une tout autre nature, qui ont

Un moratoire sur ce type de traitement me semble nécessaire, au moins par sécurité,

qui cible des gènes spécifiques. Un moratoire sur ce type de traitement me semble nécessaire, au moins par sécurité. La recherche doit, elle, être encouragée. Une troisième application de CRISPR-Cas9 concerne le vivant non humain. L'absence de traçabilité et le *gene-drive* – la diffusion forcée d'une modification génétique dans l'ensemble de la descendance – posent des problèmes majeurs en termes de sécurité et d'écologie, et une régulation internationale sera d'autant plus difficile à établir que la technique est peu coûteuse et facile à réaliser. Sur toutes ces questions, une réflexion et une délibération collectives sont indispensables. Et le CCNE y apportera sa contribution.



© INSERM/FRANÇOIS GUÉNÉT

♀ Cellules somatiques

Toutes les cellules qui constituent le corps d'un organisme multicellulaire, excepté celles qui forment les gamètes dites germinales.

♀ Mitochondrie

Organite intracellulaire qui joue un rôle crucial dans le métabolisme des cellules en assurant la production d'énergie, et qui possède son propre ADN, transmis par la mère.



© EUROPEAN MEDICINE AGENCY

Agnès Saint-Raymond,

responsable du Programme *Design Board* de l'Agence européenne des médicaments

L'Europe a déjà autorisé, depuis 2012, la mise sur le marché de deux médicaments de thérapie génique. L'un contre le déficit en lipoprotéine

lipase, une maladie rare qui touche le métabolisme des lipides et l'autre, depuis fin mai, contre le déficit en adénosine-désaminase, où le développement et le fonctionnement des lymphocytes est affecté.

CRISPR-Cas9 ouvre-t-il de nouveaux enjeux de régulation ? Nous l'ignorons : aucune demande de mise sur le marché n'a été faite. Les essais menés en Chine et aux États-Unis contre le VIH et la bêta-thalassémie montrent que tout n'est pas encore maîtrisé, même si les recherches avancent vite. En Europe, certains pays autorisent la création d'embryons

Les principes éthiques doivent éclairer plutôt que contraindre,

pour la recherche, tels le Royaume-Uni ou la Belgique, qui n'ont pas signé la Convention d'Oviedo. L'Institut Francis Crick, à Londres, vient de lancer des recherches génétiques sur la fertilité et l'implantation de l'embryon. Parmi les pays qui s'interdisent de modifier les cellules germinales, certains, comme la France, réalisent des recherches sur des embryons sans projets parentaux. La Commission européenne est donc réticente à financer toute recherche génétique sur l'embryon tant les divergences sont profondes. Reste que le train a déjà quitté la gare : le débat n'est plus de savoir s'il faut un moratoire sur cette technique prometteuse. Les bonnes pratiques et l'évaluation du rapport efficacité/sécurité guident toute autorisation. Et les principes éthiques doivent éclairer plutôt que contraindre. Pour certains parents, transmettre une maladie

génétique à leurs enfants est une très lourde charge. Y aurait-il un intérêt médical à l'éviter, en intervenant sur les cellules germinales ? Dans un contexte incertain, modifier l'espèce semble très aventureux, mais le débat n'appartient pas aux seuls médecins : la société civile toute entière doit pouvoir y participer !

Propos recueillis par Nicolas Rigaud