

> des cas à un cancer du côlon. Le traitement préventif est une ablation totale du côlon. Pour les cancers du sein, une mutation de *BRCA 1* porte le risque à 75% et celle de *BRCA 2* à 50-60%. Pour d'autres gènes moins inducteurs, on retrouve l'effet du hasard: la mutation augmente dans des proportions variables la probabilité de survenue d'un cancer.

En conséquence, que penser de la mise en vente libre de ces tests ?

Axel Kahn : Le problème, complexe, est plus éthique que scientifique. D'un point de vue purement médical, personne ne devrait avoir accès à cette information sans être en relation de confiance avec un spécialiste (généticien, médecin...) accompagnant. Donc le mieux, et c'est ce vers quoi s'oriente la France, est de n'autoriser ces tests que sur prescription médicale. Cependant, sur un plan purement philosophique, comment, à partir du moment où une technique existe, interdire à quelqu'un, au détriment de sa liberté, d'accéder à cette information ?

L'information en elle-même peut difficilement être présentée comme appartenant plus au médecin qu'à l'individu d'où elle est tirée. Le problème est aussi économique, car ces tests coûtent fort cher.

Nous avons été confrontés à cela dans le cadre de la préparation de la révision des lois de bioéthique. Les généticiens dans l'ensemble, et j'étais d'accord, étaient favorables à une extension du diagnostic préconceptionnel: un couple craignant de transmettre à son enfant un gène pathologique, lié au cancer ou non, aurait accédé, seul, à ce type de test.

Cependant, Agnès Buzyn, la ministre des Solidarités et de la Santé, s'inquiète des risques de dérive génique. À raison, car la diffusion du diagnostic préconceptionnel aboutira sans doute à des décisions relevant au sens propre de l'eugénisme. Au final, les généticiens n'ont pas été entendus, la loi sera plus prudente qu'ils ne le préconisaient.

Le rôle du hasard, l'absence de déterminisme, l'importance de l'épigénétique, notre hétérogénéité génétique... n'interrogent-ils pas la notion de normalité ?

Axel Kahn : La frontière entre le normal et le pathologique a toujours été en réalité très large. C'est un problème de moyenne autour de laquelle on peut définir une zone du normal. Quand on s'en éloigne, on entre dans l'anormalité.

À partir d'une courbe de Gauss, continue, vous pouvez décider que 95% des situations correspondent à la normalité et les 2,5% de part et d'autre représentent l'anormalité. Il y a forcément une part d'arbitraire. Deux situations situées de chaque côté de la frontière seront en fait très similaires. Comment trancher ?

La situation est parfois plus simple. Un fémur normal est solide et d'un seul tenant. Un même os en deux parties sera évidemment dans l'anormalité. D'autres cas sont plus délicats, comme l'obésité, un sujet ô combien important. On est déclaré maigre ou en surpoids selon la valeur d'un indicateur, l'IMC, mais sur quelle base ?

Autre révolution en génétique, que peut-on dire de CRISPR-Cas9 ?

Axel Kahn : Cet outil est avant tout une révolution technique, pas conceptuelle. Généticien moléculaire, j'ai commencé, avec mon équipe, à recombinaison de l'ADN au tout début des années 1980,

transhumanisme, illustré par les jumelles chinoises dont l'ADN a été modifié grâce à CRISPR-Cas9 par He Jiankui, généticien à l'université des sciences de Shenzhen, en Chine. Il aurait désactivé le gène *CCR5* codant une protéine indispensable à l'entrée du VIH dans une cellule pour éviter, dit-il, une infection, sachant que le père est séropositif.

Que doit-on en penser ?

Axel Kahn : D'abord, ça ne sert à rien, car ces petites filles n'étaient nullement menacées. Des pères séropositifs peuvent avoir des enfants sans risque, par exemple, après un lavage de leurs spermatozoïdes. Le sida se transmet par voie sexuelle ou sanguine, un père séropositif n'est donc pas un danger pour sa progéniture. La motivation avancée par le généticien n'est qu'un alibi assez grossier.

Dans les faits, il a modifié un génome pour les générations futures issues de ces premières petites filles. Or les transhumanistes veulent créer des individus

En créant des jumelles transgéniques, l'objectif des généticiens chinois n'était-il pas de créer des lignages aux potentialités intellectuelles améliorées ?

puis j'ai fait des souris transgéniques dont un gène était inactivé (des souris KO)... L'idéal du généticien a tout de suite été de modifier à façon, sûrement et rapidement l'ADN, voire de le réécrire en partie. Les techniques se sont progressivement améliorées jusqu'à l'avènement de CRISPR-Cas9 et de toutes les techniques d'édition de précision des génomes. Le rêve est devenu réalité.

La technique est radicalement inédite en ce qu'elle est performante, facile d'utilisation et pas si chère. Des problèmes nouveaux se posent, non pas parce qu'ils sont nouveaux, mais parce qu'avant la maîtrise de cet outil, ils ne relevaient pas de la réalité. C'est par exemple le

impermeables à toutes les maladies: la résistance au sida est une première étape de ce point de vue là.

Imaginez ce qu'auraient été les objectifs d'un He Jiankui dans les années 1950 s'il avait déjà maîtrisé ces outils ? Il aurait rendu des lignées résistantes à la variole ou à la polio, des maladies qui ne sont plus des menaces aujourd'hui. Préparer des générations futures aux dangers d'un environnement viral dont on ne sait rien, et qui a toutes les chances d'évoluer, est une totale absurdité.

Il y a peut-être une arrière-pensée moins avouable derrière la naissance de ces premières petites filles transgéniques conçues dans un objectif de

transhumanisme. En effet, des études sur la souris ont montré que l'inactivation du gène *CCR5* augmente les capacités cognitives. Les généticiens de Shenzhen connaissaient-ils ces travaux? Leur véritable objectif n'était-il pas plutôt de créer des lignages aux potentialités intellectuelles améliorées? On se rapprocherait alors encore plus du cœur du fantasme transhumaniste.

Sachant qu'un gène ne fonctionne qu'au cœur d'un réseau d'interactions, l'idée de vouloir le modifier en un point précis n'est-elle pas un peu vaine? Toutes les promesses associées à CRISPR-Cas9 ne sont-elles pas un miroir aux alouettes?

Axel Kahn : Oui et non. Si cette modification répare une mutation responsable d'une maladie grave, bien sûr, on supprime la maladie. Le gros problème est que l'on présente CRISPR-Cas9 comme un moyen de traiter les maladies génétiques au niveau de l'embryon. Or il y a peu d'indications, et les promoteurs de cette technique se sont rarement appesantis sur ce point. Pour quelles raisons? Pour une thérapie génique germinale, il faut d'abord repérer les embryons porteurs d'une mutation pathologique lors d'un diagnostic préimplantatoire. Mais dans l'immense majorité des cas, les médecins généticiens disposent de plusieurs embryons parmi lesquels certains deviendront un enfant malade, d'autres se développeront en un individu sain. Dans l'optique d'une assistance médicale à la procréation, plutôt que de prendre un embryon «malade» et de le «réparer» avec CRISPR-Cas9, avec des risques d'échec que cela suppose, avant de l'implanter dans un utérus, le mieux reste de faire du tri et de choisir un «bon» embryon.

Aucun avocat de la thérapie génique germinale avec CRISPR-Cas9 ne peut l'ignorer. Je pense qu'ils ont surtout en tête l'amélioration germinale des caractéristiques de l'individu, c'est-à-dire le transhumanisme.

Puisque le cancer résulte avant tout de mutations, ne peut-on pas imaginer utiliser CRISPR-Cas9 pour les réparer?

Axel Kahn : C'est vrai, mais dans ce cas, il faut le faire au niveau de l'embryon, car autrement vous avez tellement de cellules à traiter que cela devient quasi impensable. Une stratégie basée sur la modification génétique oblige à être

Le microbiote intervient dans le développement des tumeurs, le rythme de ce développement, l'efficacité des immunothérapies...

absolument certain de corriger les génomes de 100% des cellules porteuses de la mutation. On ne sait absolument pas comment surmonter cette difficulté. Qui plus est, on devrait tenir compte de la diversité génétique intratumorale.

Par contre, CRISPR-Cas9 peut-être utile pour fabriquer des CAR T cells, l'une des voies explorées par l'immunothérapie. Ce sont des cellules chimériques, génétiquement modifiées, conçues à partir des lymphocytes de l'individu à traiter, de façon à ce qu'elles reconnaissent directement des protéines présentes à la surface des cellules tumorales. Avec ce genre de traitement, on obtient des résultats extraordinaires contre des leucémies par exemple. J'ignore si des équipes l'ont déjà utilisé en ce sens, mais CRISPR-Cas9 serait un excellent outil pour élaborer des CAR T cells.

Un autre domaine d'investigation est celui des liens du microbiote avec notre santé, et notamment le contrôle de l'inflammation. Que peut-on en dire?

Axel Kahn : Ces liens sont l'une des préoccupations majeures de la Ligue contre le cancer. Rappelons que les principaux facteurs de risque d'un cancer sont, dans l'ordre décroissant du nombre de morts, le tabac (45 000 décès), l'alcool (15 000) et enfin l'obésité (3 500). Notre prochaine campagne sera axée sur la malbouffe et l'obésité comme une addiction cancérogène. Demain, l'obésité pourrait devenir le principal agent favorisant les cancers. La Ligue, avec ses partenaires, lancera un programme de recherche autour du cancer et l'alimentation, et en particulier l'obésité.

Celle-ci déclenche des cancers de trois façons interdépendantes. La première est une inflammation qui sollicite des mécanismes intervenant aussi dans la tumorigenèse, comme l'angiogenèse. La deuxième c'est une modification du métabolisme, par exemple une

hypersécrétion d'insuline. Le thème métabolisme et cancer est d'ailleurs en train d'exploser. On redécouvre que le métabolisme de la cellule cancéreuse diffère de celui d'une cellule normale. Chez les individus obèses, les adipocytes sécrèteraient de nombreuses substances créant une inflammation locale et des anomalies métaboliques.

Enfin, le troisième levier est le microbiote intestinal, dont le rôle dans l'obésité est très important. Pour preuve, on arrive à juguler des obésités en modifiant le microbiote intestinal.

Les études n'en sont qu'à leurs débuts, mais sur des animaux qui permettent de faire de la cancérologie expérimentale, on commence à avoir des données assez robustes indiquant que la composition du microbiote intestinal intervient sur le développement des tumeurs, le rythme de ce développement et l'efficacité des chimiothérapies et des immunothérapies.

Comment décririez-vous la situation de la génétique aujourd'hui? Quelle place y tient l'ADN?

Axel Kahn : Elle n'est pas très différente de l'idée qu'en avaient les gens sensés avant il y a vingt-cinq ans. Les propriétés d'une cellule sont liées fondamentalement à deux types de phénomènes, le potentiel codant des gènes et la modulation de leur fonctionnement. Le premier relève du domaine de la génétique; le second de l'épigénétique. Les deux restent vrais. On a néanmoins appris, nous l'avons dit, que l'opposition entre génétique transmissible et épigénétique non transmissible n'est pas tout à fait vraie.

On a désormais une vision où tout est inné et tout est acquis: génétique et épigénétique interagissent en permanence, l'épigénétique intervenant même dans des phénomènes comme la spéciation.

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN