

CRISPR-Cas9 : « Une réflexion éthique s'impose »

Depuis sa mise au point en 2012, l'outil de génétique CRISPR-Cas9 se répand à une telle vitesse et dans des domaines si variés qu'il soulève de nombreuses inquiétudes.



Patrick GAUDRAY, généticien, directeur de recherche au CNRS, est membre du Comité consultatif national d'éthique.

Entretien avec Patrick Gaudray

Mis en évidence chez la bactérie et adapté pour qu'il soit transposable à toute espèce, le système CRISPR-Cas9 permet de modifier une ou plusieurs régions précises du génome de n'importe quelle cellule. Partout dans le monde, des équipes s'emparent de ce nouvel outil et explorent ses possibilités sur des plantes et animaux toujours plus nombreux. Récemment, une équipe de l'université Sun Yat-sen, à Guangzhou en Chine, l'a même testé dans des embryons humains non viables. Comment éviter les dérives ? Toutes les recherches sont-elles acceptables d'un point de vue éthique ? L'éclairage de Patrick Gaudray, généticien du CNRS à l'université François-Rabelais, à Tours, spécialiste de l'instabilité génomique dans les cancers et membre du Comité consultatif national d'éthique.

POUR LA SCIENCE

La technique CRISPR-Cas9 est-elle sûre ?

PATRICK GAUDRAY : En biologie, rien n'est sûr à 100%. Cette technique présente des risques, comme toute technique. Même si les chercheurs perfectionnent leurs protocoles pour limiter les erreurs, il y aura toujours un risque de créer des mutations dans d'autres endroits

du génome, de perturber les interactions du génome avec l'environnement ou d'altérer involontairement des fonctions biologiques. Mais si on se limite à la question « Y a-t-il un risque ? Est-il équilibré par un bénéfice attendu plus important ? », on ne va pas bien loin dans la réflexion éthique. Lorsque Alain Fisher a lancé en 2000 la thérapie génique sur les enfants-bulles à l'hôpital Necker, il savait qu'il y avait un risque. Ce risque a été évalué par de nombreuses personnes qui ont donné des autorisations pour que les expérimentations puissent être faites, et puis il y a eu des problèmes. Sur neuf enfants traités, quatre ont eu une leucémie. Mais les problèmes ont été identifiés, et l'approche a été améliorée et étendue à d'autres maladies. Quelle est la bonne réponse dans ce cas-là ? Fallait-il ne rien tenter à cause du risque ?

PLS

Au-delà du débat bénéfices-risques, où commence vraiment la réflexion éthique sur CRISPR-Cas9 ?

P.G. : CRISPR-Cas9 est un outil extraordinaire qui doit être utilisé, cela ne fait aucun doute. La vraie question est : dans quel contexte ? Il en est un sur lequel nous pouvons nous

mettre d'accord : il faut profiter de cette technique dans la recherche fondamentale, qui permet l'acquisition de connaissances nouvelles et qui nous enrichit intellectuellement. Contrairement à certains, je ne pense pas qu'il y ait de tabous dans la connaissance. La technologie CRISPR-Cas9 permet d'accélérer et d'améliorer notre connaissance des mécanismes vivants. Les risques de la technique eux-mêmes peuvent être étudiés pour améliorer la connaissance, notamment sur son fonctionnement. Ensuite, dans certains cas, on peut envisager des applications, notamment sur l'homme. Mais là commencent les problèmes.

PLS

Dans le cas des embryons humains, il est difficile de ne pas imaginer les applications potentielles, thérapeutiques (correction d'une anomalie génétique responsable d'une maladie), mais aussi eugénistes. Faut-il proscrire ces recherches, possibles dans des pays tels la Chine et les États-Unis ?

P.G. : On a fait des procès d'intention à l'équipe de Junjiu Huang, qui a testé CRISPR-Cas9 sur des embryons humains. Son article, pourtant, n'engage pas à grand-chose. Les

expériences ont été faites *in vitro*, sur des embryons non viables. Elles ont d'ailleurs montré que l'outil CRISPR-Cas9 est, dans l'utilisation faite ici, beaucoup moins performant qu'on ne le pensait. Le ciblage et la modification du gène ciblé n'ont pas été aussi efficaces qu'espéré. Le protocole était loin d'être idéal, mais en l'améliorant, on pourrait mieux comprendre ce qui se passe quand on modifie un embryon humain.

Il y a certes une part de provocation dans cette publication, mais l'équipe chinoise a le mérite de vouloir faire de la recherche fondamentale. Ce n'est pas avec un procès d'intention qu'on fera avancer ni la réflexion éthique ni la science. Les barrières ne sont d'ailleurs pas forcément mises au bon endroit. En France, l'expérimentation sur les embryons humains est interdite, mais il sera bientôt possible de transformer des cellules somatiques (non reproductrices) en cellules germinales (reproductrices) en les reprogrammant. Peut-on donc tout faire avec des cellules parce qu'elles ne sont pas, au départ, reproductrices ? La réflexion éthique doit être vigilante et pertinente, sans être un frein aux avancées scientifiques, une réflexion de valeur, utile et fondée afin que les développements technologiques ne soient pas mis en application dans n'importe quelles conditions.

PLS

Dans quel cas serait-il éthiquement acceptable de modifier des embryons humains ?

P.G. : La réponse ne peut être que le fruit d'un débat. Est-il éthiquement admissible de modifier des embryons ? Certains, tel le comité d'éthique britannique – l'Autorité britannique sur la fécondation humaine et l'embryologie (HFEA) –, soutiennent que non. Pourtant, l'organisme a quand même émis un avis, aujourd'hui décliné dans la loi anglaise, qui permet, pour résoudre des problèmes médicaux correspondant à des maladies mitochondriales, de faire un transfert de mitochondries. Les mitochondries sont des petites structures cellulaires contenant de l'ADN. L'ADN mitochondrial de l'embryon provient intégralement de l'ovule, donc de la mère. Pour la HFEA,

AVEC L'OUTIL DE GÉNÉTIQUE CRISPR-CAS9, il devient possible, pour toute espèce, de modifier l'ADN d'un embryon (ici un embryon humain au stade quatre cellules) et, ce faisant, le patrimoine génétique de l'individu et de sa descendance.

quand on change l'ADN mitochondrial, on ne modifie pas génétiquement l'embryon ni le patrimoine génétique des générations futures, alors qu'objectivement c'est ce qui est fait. On ignore encore tellement de choses sur les relations fonctionnelles entre l'ADN mitochondrial et l'ADN nucléaire ! La HFEA a considéré que le problème médical à résoudre était le plus important, mais on peut ne pas être d'accord.

En fait, dès qu'on commence à vouloir toucher au patrimoine génétique d'espèces vivantes, la question se pose. Et peut-être plus encore avec CRISPR-Cas9 qui, par exemple, permet de modifier les plantes en laissant peu ou pas de traces, contrairement à la transgénèse actuellement utilisée pour produire les plantes génétiquement modifiées, où l'on introduit un ou plusieurs gènes étrangers.

PLS

En avril dernier, Valentino Gantz et Ethan Bier, de l'université de Californie à San Diego, ont montré qu'il est possible de combiner, chez la mouche drosophile, l'outil CRISPR-Cas9 à une technique (*gene-drive*) qui accélère la propagation, dans la descendance, de la mutation produite. Même si les modifications restaient traçables, leur accélération ne risque-t-elle pas d'altérer les écosystèmes, si elles se répandent dans la nature ?

P.G. : Altérer, je ne sais pas, mais modifier, c'est certain. Nous le faisons depuis que nous « domestiquons » la nature. Cela interroge notre réflexion sur notre responsabilité

dans l'utilisation que nous en faisons et sur les conditions dans lesquelles elle se fait.

PLS

Qu'est-ce qui pourrait faire avancer les choses ?

P.G. : Il faut des débats publics permanents qui ne soient pas confisqués par des scientifiques, technologues, économistes ou financiers, ni même par ceux qui se prétendent éthiciens. Arrêtons de prendre les gens pour des idiots. Ils ont tout le bagage de réflexion nécessaire pour poser de vraies questions. Le débat public devrait d'ailleurs être appris dès l'école.

Je ne pense pas que des instances de régulation extérieures au monde scientifique ou, pire encore, internes, puissent prendre en compte l'intégralité de la réflexion nécessaire sur la place à donner à telle technologie. Lors du sommet international de bioéthique BEINGS 2015, en mai dernier, il y a eu un consensus des scientifiques sur CRISPR-Cas9 pour dire que c'est un outil formidable avec lequel on ne va faire que des bonnes choses tant qu'on ne touche pas à la lignée germinale humaine. Pourtant, la situation n'est pas aussi simple. Même si on s'interdit de modifier cette lignée, rien ne certifie que des expériences ne la changeront pas quand même. Et on ne peut faire l'impasse sur les nombreux enjeux financiers et économiques de cette nouvelle technologie. ■

*Propos recueillis
par Marie-Neige CORDONNIER*