

Billet du mois

CRISPR-Cas9 : un prix Nobel pour une avancée majeure vers un futur en questions

“C’est sans précédent dans l’histoire de la vie sur Terre. C’est au-delà de notre compréhension. Et cela nous force à une question impossible mais essentielle : qu’allons-nous, espèce querelleuse dont les membres ne peuvent se mettre d’accord sur grand-chose, faire de ce terrible pouvoir?”

~ Jennifer Doudna, 2017



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Le 7 octobre 2020, l’Académie royale des sciences de Suède a décerné le prix Nobel de chimie 2020 à deux chercheuses ayant contribué au développement d’une méthode d’édition du génome dénommée CRISPR-Cas9. Il s’agit de la Française Emmanuelle Charpentier, aujourd’hui directrice de l’Institut Max Planck pour la biologie des infections à Berlin, Allemagne, et de l’Américaine Jennifer Doudna, professeure à l’Université de Californie, Berkeley, États-Unis.

Encore relativement méconnue, cette technique est une véritable révolution en biologie car elle peut être utilisée en génie génétique pour modifier, à la fois rapidement, précisément et facilement, par rapport aux techniques préalablement disponibles, le génome des cellules animales et végétales.

L’attribution de ce prix est survenue relativement rapidement après la mise au point de cette technique dans le début des années 2010, ce qui semble témoigner de son importance. En effet, la révolution engendrée par cette méthode tient autant à la prouesse technologique qu’aux défis éthiques majeurs maintenant posés.

L’objectif de ce billet est de décrire en quoi cette technique constitue une révolution en biologie et en quoi elle pose des problèmes éthiques.

Mais avant, il est difficile de ne pas parler de ce qui aurait pu faire l’actualité du prix Nobel sous un certain angle... pas si éloigné que cela d’autres problèmes éthiques.

En 2020, le prix Nobel de chimie met une française à l’honneur et celui de médecine met des virologues à l’honneur... mais pas de virologue français

Pour beaucoup, il était évident que la mise au point de la technique CRISPR-Cas9 vaudrait à E. Charpentier et J. Doudna un prix Nobel. Les questions posées étaient simplement : quand ? lequel (médecine, chimie...) ? et l’auraient-elles seules ou avec d’autres chercheurs ?

En place du Nobel de chimie, elles auraient pu recevoir le Nobel de médecine mais celui-ci avait été attribué deux jours avant au monde de la virologie... anglo-saxonne,

I Billet du mois

en récompensant les découvreurs du virus de l'hépatite C, les Américains Harvey Alter et Charles Rice et le Britannique Michael Houghton.

Le fait qu'un prix Nobel de médecine ait été attribué à des virologues mais pas à un français a-t-il généré une déception à Marseille? On peut se poser la question sachant que Didier Raoult n'en doute pas puisqu'il avoue implicitement qu'il est nobélisable. Dans un commentaire qu'il a fait de la publication du *Lancet* sur l'hydroxychloroquine, il disait ainsi : "Si vous préférez publier des inconnus plutôt que des nobélisables, c'est que soit vous êtes un enfant de cœur, soit vous êtes aveuglés par un mélange de haine et de compromission" (cf. *Valeurs Actuelles*, 4 juin 2020, p. 22). En cela, il rejoint celui qui, pour lui, disait précocement la vérité sur le SARS-CoV-2. En effet, Didier Raoult affirmait le 17 février 2020, concernant la pandémie en cours, "La chose la plus intelligente qui ait été dite, c'est par Trump, qui a dit «au printemps, ça va disparaître»" (cf. *Science et pseudo-sciences*, juillet-septembre 2020, p. 44). Et comme les grands esprits se rencontrent, que disait Trump en parlant de... Trump, le 23 septembre 2019? "Je pourrais obtenir le prix Nobel pour beaucoup de choses s'ils l'attribuaient de manière honnête, mais ce n'est pas le cas." Trump, vous savez? 11 000 tweets envoyés entre le 20 janvier 2017 et l'automne 2019 dont 2 026 font l'éloge de... Donald Trump, 1 710 vantent des théories du complot et 1 308 attaquent les médias (cf. une analyse du *New York Times*, rapportée dans *Amérique Années Trump* de J. Cartillier et G. Paris, Gallimard, septembre 2020)... On remarquera la similitude rhétorique dans les deux propos, qui n'est pas sans rappeler les cours de récréation : je justifie un prix Nobel et, si je ne l'ai pas, c'est parce qu'en face, ils sont corrompus... Le monde est donc simple sous cet angle.

Avant de passer aux choses sérieuses, il est nécessaire de préciser qu'il aurait même été possible que Donald Trump

obtienne le prix Nobel de médecine. En tout cas, lui ne l'exclut pas, si la politique ne l'avait hélas pas ratrapé. En effet, le 7 mars 2020, Donald Trump visite le CDC à Atlanta et fait ce commentaire, censé démontrer qu'il maîtrise parfaitement la situation épidémique : "J'adore ce truc. Vous savez, mon oncle était un type formidable. Il était au MIT. Il a enseigné au MIT pendant un nombre d'années record. C'était un super-génie. Dr John Trump. J'adore ça. Je comprends vraiment le sujet. Les gens sont surpris. Tous les docteurs aujourd'hui disaient «Comment en savez-vous autant là-dessus?» J'ai peut-être un talent naturel, peut-être que j'aurais dû faire ça plutôt que d'être candidat à la Maison-Blanche."

■ Qu'est-ce que CRISPR-Cas9?

Schématiquement, la technique CRISPR-Cas9 peut être assimilée à un ciseau à ADN permettant de modifier le génome des cellules vivantes, animales ou végétales.

CRISPR est un acronyme anglais signifiant *Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats*, qui qualifie un composant du système immunitaire adaptatif ou mécanisme de défense de nombreux microorganismes unicellulaires comme les bactéries. Ce système permet à ces microorganismes de développer une résistance aux éléments génétiques étrangers provenant de plasmides (morceaux d'ADN qui peuvent se transmettre par transfert, de cellule en cellule) et de bactériophages (virus n'infectant que des bactéries).

Cas9 est aussi un acronyme anglais, signifiant *CRISPR associated protein 9*. Cette protéine est d'origine bactérienne, c'est une enzyme, une endonucléase qui a comme propriété de pouvoir couper l'ADN au niveau de séquences spécifiques. Elle coupe l'ADN en deux zones de coupe active, une pour chaque brin d'une double hélice.

Ainsi, la technologie développée et appelée CRISPR-Cas9 est une adaptation d'un mécanisme de défense naturel présent dans des bactéries. Certaines bactéries captent des brins d'ADN de virus et les stockent sous forme de segments d'ADN, des systèmes CRISPR, leur permettant de reconnaître le virus à l'avenir. En cas de nouvelle attaque, la bactérie libère une enzyme dénommée Cas qui coupe l'ADN du virus afin de le désactiver. CRISPR-Cas9 reproduit ce processus en créant une molécule de guidage qui possède la même séquence d'ADN que celle de la cible. La molécule de guidage est fixée à une enzyme Cas9 afin de créer l'outil CRISPR qui conduit l'enzyme Cas9 jusqu'à la séquence ADN correspondante, où l'enzyme coupe le brin du gène à l'endroit choisi. Cette technique permet donc de transformer l'ADN d'organismes vivants, plantes, animaux dont les êtres humains. Elle rend possible le retrait, l'ajout ou la substitution de segments d'ADN, notamment chez l'homme afin de modifier des traits physiques qui sont soit somatiques, c'est-à-dire n'affectant qu'un seul individu tout au long de sa vie, soit germinaux, c'est-à-dire susceptibles d'être transmis de génération en génération. Il s'agit donc, par la technique CRISPR-Cas9, de modifier le génome et donc, schématiquement, voire juridiquement, de créer des organismes génétiquement modifiés.

■ Contexte et histoire

Dès lors que l'on peut modifier le vivant, des questions ont émergé : qu'est-ce que le vivant? Comment est défini un organisme? À partir de quel type d'intervention devient-il génétiquement modifié? Ces définitions sont données par la directive européenne 2001/18/CE du 12 mars 2001 qui définit par organisme "toute entité biologique capable de se reproduire ou de transférer du matériel génétique". L'OGM est quant à lui "un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue

I Billet du mois

pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle”. La Cour de justice de l’Union européenne considère que les produits modifiés par nucléases doivent être considérés comme OGM...

Quoi que l’on pense des organismes génétiquement modifiés (OGM), que la définition s’applique ou non à l’homme, que la technique pour l’obtenir soit “naturelle”, traditionnelle ou hautement technologique, la modification du génome est consubstantielle à la vie, puisque l’ADN humain est composé d’une grande partie de génome d’origine virale et puisque cet ADN a été modifié par mutations et sélection naturelle. En ces temps de pandémie virale, il est utile de rappeler que nous sommes aussi des organismes génétiquement modifiés par des virus... Rien de nouveau sous le soleil. Mais il est souvent difficile de se rappeler que nous sommes aussi des animaux, du groupe des primates et des mammifères.

Quoi qu’il en soit, l’homme, de sa propre volonté a, lui-même, depuis les temps ancestraux, pratiqué sans le savoir la sélection génétique, en sélectionnant et croisant certains végétaux entre eux et certains animaux entre eux. Puis, le génie génétique, d’abord lourd et complexe, a été développé à partir des années 1970 permettant, dès 1978, de produire de l’insuline humaine à partir de bactéries au génome modifié. C’est un des marqueurs de l’anthropocène. Ce terme a été proposé pour désigner l’époque contemporaine marquée par le fait que les activités humaines ont une incidence globale significative sur l’écosystème terrestre (cf. *Origines, Comment l’histoire de la Terre a façonné l’humanité*, de Lewis Dartnell, Éditions JC Lattès, août 2020).

À ce titre, l’utilisation de microorganismes, modifiés ou non, va constituer une révolution technique, technologique, économique et écologique encore inimaginable aujourd’hui. Ainsi, dans un des livres de référence de microbiologie (*Introduction à la microbiologie*,

de Tortora, Funke et Case, éditions ERPI Sciences, Pearson, Québec, 2017), dès la page 5, un important chapitre est consacré à la façon de fabriquer un blue-jean à partir de microorganismes : une bactérie, *Gluconacetobacter xylinus*, pouvant produire du coton, un mycète, *Trichoderma*, pouvant produire une toile plus souple, *Pseudomonas putida* pouvant produire du colorant indigo et 25 bactéries pouvant produire un bioplastique, c’est-à-dire un plastique biodégradable, qui pourrait servir à l’emballage du blue-jean. Impossible donc d’imaginer ce que sera le futur.

Même si elle entre en phase exponentielle, l’histoire des interventions sur le génome est donc ancienne et celle du développement de CRISPR-Cas9 est le fruit de plusieurs travaux d’équipes différentes depuis le milieu des années 1980. De ce fait, certains ont regretté que ce prix Nobel de chimie de 2020 ne soit attribué qu’à deux seules chercheuses, mais toute recherche s’appuie sur des travaux antérieurs et il faut bien faire un choix. L’expression de ces regrets a toutefois le mérite de souligner l’apport des travaux antérieurs portant sur le même sujet.

Parmi les colauréats qui auraient potentiellement été aussi légitimes concernant l’attribution de ce prix Nobel figurent ainsi :

– Yoshizumi Ishino et son équipe, qui en 1987 ont remarqué qu’il y avait dans le génome des bactéries *E. coli*, des groupes de séquences répétées interrompues par de courtes séquences ;

– Francisco Mojica et son équipe, qui ont montré que des structures similaires étaient présentes dans d’autres organismes et ont proposé de les appeler CRISPR. Plus encore, en 2005, Mojica et d’autres équipes ont remarqué que les courtes séquences qui séparent ces répétitions sont dérivées de l’ADN viral. Il est par ailleurs dit que Francisco Mojica aurait pu découvrir tout le potentiel de la technique CRISPR-Cas9 s’il avait eu les financements nécessaires ;

– Kira Makarova, Eugene Koonin et leur équipe, qui ont proposé que CRISPR et

les gènes Cas associés agissent comme un mécanisme immunitaire ;

– Rodolphe Barrangou, qui en 2007 a confirmé cette hypothèse. Le modèle ainsi développé rend compte que le système CRISPR est responsable de l’acquisition et de l’insertion des séparateurs du génome utilisés comme mécanisme de défense ;

– Philippe Horvath, Zhang Feng et George Church, qui ont montré les applications technologiques de cette technique développées à partir de leur expérience des nucléases TAL ;

– Zhang Feng, lui-même, qui en 2014 a perfectionné la technique en montrant comment il est possible de l’utiliser sur des cellules humaines.

Alors, en quoi les travaux des deux lauréates du prix Nobel ont-ils été novateurs ? Elles sont les premières à avoir montré comment ce système peut être utilisé pour cibler des séquences précises d’ADN. Elles ont en effet montré que l’un des gènes associés à CRISPR, Cas9, code pour une protéine qui “coupe” l’ADN et que les séparateurs sont utilisés dans le cadre d’une structure à deux ARN qui dirige Cas9 pour faire une coupe à la séquence que ces séparateurs représentent. Surtout, elles ont rapidement conçu l’application pratique de cette découverte en montrant que cette structure pouvait être conçue comme un guide ARN qui, une fois manipulé, permettait au système Cas9 artificiel d’être programmé pour cibler n’importe quelle séquence d’ADN *in vitro*. En d’autres termes, à partir de ce moment, il était envisageable de cibler une partie spécifique d’un ADN pour la couper, la modifier ou la remplacer.

Ainsi, la technique CRISPR-Cas9 a changé le domaine du génie génétique en permettant de modifier les génomes *in vivo* avec une précision élevée, à moindre coût et avec facilité. Depuis, des milliers d’articles scientifiques ont été publiés chaque année sur cette technique, tant dans le domaine de la recherche fondamentale que dans les

applications qui en sont issues. PubMed répertorie ainsi plus de 3 000 articles en 2018, en 2019 et en 2020 rien qu'avec comme mot clef CRISPR-Cas9.

Et donc, malgré l'ensemble des travaux préalables sur lesquels ont reposé les travaux d'E. Charpentier et J. Doudna, à partir de ce prix Nobel 2020, ces deux chercheuses seront les personnes dont l'histoire retiendra le nom comme étant à l'origine de la technique.

■ Bataille juridique

Zhang Feng, cité plus haut, étant chercheur au MIT (Boston), cette institution a déposé et obtenu un brevet en 2014 pour la technique par le Bureau américain des brevets et des marques du commerce (USPTO). De son côté, l'Université de Californie (UC) employant Jennifer Doudna avait aussi, en juin 2012, déposé une demande de brevet mais auprès du Patent and Trademark Office dont la procédure n'était pas aboutie en 2014. Le MIT a donc obtenu le premier brevet sur la technique. Il avait gagné cette première bataille en payant pour obtenir une demande accélérée auprès de l'USPTO. Cela est à l'origine d'une importante bataille juridique entre le MIT et l'UC depuis 2014. La demande de l'UC est de pouvoir récupérer le brevet du MIT grâce à une procédure en interférence, disposition aujourd'hui disparue du droit américain. Outre les intérêts économiques, entrent en compte dans cette bataille plusieurs éléments juridiques : la date de dépôt d'un brevet, l'organisme auprès duquel il est déposé et surtout la nature du brevet. Et ce dernier élément éclaire les nuances entre démarche scientifique et juridique.

Ainsi, le brevet déposé par l'UC suite aux travaux des lauréates du prix Nobel concerne le principe de CRISPR-Cas9, développé à partir de manipulations sur des organismes procaryotes, des êtres unicellulaires dépourvus de noyau. Pour le MIT, si les travaux de Zhang Feng ont

de toute évidence été inspirés de ceux des deux lauréates, ils sont différents en ce sens que ses manipulations ont touché des cellules eucaryotes, c'est-à-dire pourvues de noyaux, d'une membrane, donc de cellules des organismes pluricellulaires et donc de l'homme. Le brevet du MIT, en étant validé, contribue donc à obtenir des rémunérations sur toutes les utilisations pratiques de la technique sur la plupart des êtres vivants.

Le 10 septembre 2018, la cour d'appel des États-Unis confirme la validation du brevet du MIT lui accordant la propriété intellectuelle sur l'objet du brevet et confirmant la décision préalable de l'USPTO. La cour d'appel a en effet jugé que les deux brevets sont suffisamment différents pour ne pas présenter d'interférence. Le MIT conserve donc le brevet portant sur l'usage de la technologie dans des cellules eucaryotes et donc aussi sur les cellules humaines. Cette décision est critiquée par de nombreux scientifiques, estimant qu'elle ne correspond pas à la pratique de la biologie moléculaire et reprend l'argument de l'UC qui argue que son brevet (obtenu alors) couvre en fait l'ensemble des applications de la technique, tant pour les procaryotes que les eucaryotes. Le MIT répond que les deux organismes étant différents, le brevet spécifique aux eucaryotes est parfaitement justifié. Suite à cette décision, l'UC annonce considérer d'autres recours légaux et continue, comme de multiples instituts ou entreprises, à déposer des brevets sur des aspects particuliers de la technique. En conséquence, la situation reste confuse et plusieurs acteurs de l'industrie des biotechnologies souhaitent utiliser cette technique aux États-Unis devront probablement obtenir une licence auprès des deux organismes pour les applications cliniques.

Là où les choses sont aussi complexes, c'est qu'alors que leurs institutions employeuses sont engagées dans une bataille juridique, Jennifer Doudna et Zhang Feng ont créé une start-up commune, Editas Medicine, qui s'al-

liera secondairement avec une société, Juno, spécialisée dans le traitement du cancer. Jennifer Doudna a quitté Editas Medicine en 2014 pour vendre ses droits à une autre société, Intellia, en lien avec le laboratoire Novartis qui ambitionne d'utiliser la technique dans le traitement du cancer et de certaines maladies hématologiques. En parallèle, E. Charpentier a aussi créé sa start-up, Crispr Therapeutics, et noué des partenariats avec diverses entreprises pharmaceutiques, notamment avec Sanofi pour lutter contre certaines maladies musculaires.

■ Applications

En 2013, des équipes dirigées par Zhang Feng et par George Church ont rapporté pour la première fois l'utilisation du système CRISPR-Cas9 pour l'édition du génome dans des cultures de cellules humaines. Le système a depuis été utilisé dans d'innombrables organismes, de la levure aux vaches, aux plantes et aux coraux, et est devenu l'outil génétique privilégié par des milliers de chercheurs. En effet, CRISPR-Cas9 a deux atouts majeurs : sa facilité d'utilisation et sa polyvalence.

La technique est de plus en plus utilisée en agro-alimentaire. Que ce soit en élevage, afin d'améliorer les caractéristiques de production ou la résistance aux maladies, ou en culture, pour améliorer les rendements, la qualité, la résistance aux maladies et la résistance aux herbicides.

CRISPR-Cas9 étant une technique permettant de couper un gène défectueux dans un brin d'ADN pour le remplacer par un gène non porteur de la maladie, elle est en cours d'évaluation dans certaines maladies génétiques, monogéniques et pour lesquelles il n'existe aucun traitement. L'évolution des encadrements juridiques de la technique a été à la fois rapide, controversée et différente selon les pays. Un des éléments les plus notables est qu'en juin 2016, l'Institut

I Billet du mois

national de la Santé (NIH) aux États-Unis a autorisé les essais cliniques chez l'homme, notamment dans le traitement du cancer.

Depuis et après extension des autorisations, l'apport de la technique est en cours d'évaluation chez l'homme dans des essais thérapeutiques couvrant de nombreux domaines comme la drépanocytose, la bêta-thalassémie et l'immunothérapie anticancéreuse. Le principe utilisé est de prélever des cellules somatiques chez les patients malades, de les modifier puis de les réintroduire. En 2020, cette technique a été utilisée pour le traitement de la cause la plus fréquente de cécité infantile héréditaire, l'amaurose congénitale de Leber. Le système CRISPR a été injecté directement dans l'œil d'un patient, près des cellules photoréceptrices.

Pour les cardiologues, l'actualité de la technique débute le 2 août 2017 lorsque paraissent dans la revue *Nature* les résultats d'un travail d'une équipe américaine ayant modifié avec succès le génome d'embryons humains porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique due à la mutation d'un seul gène, *MYBPC3*. Déjà en 2015, des études de ce type avaient été conduites sur des embryons non viables, mais la nouveauté de l'étude parue en 2017, outre le fait qu'elle concerne le domaine cardiologique, est qu'elle a été conduite sur des embryons viables. Ces embryons ont été détruits après l'expérience conformément à la réglementation en vigueur. Le principe de cette étude a été d'introduire le sperme porteur du gène défectueux et les ciseaux moléculaires en même temps dans des ovocytes sains. Une fois coupé par le système CRISPR associé, le gène a été réparé dans la majorité des cas en utilisant le "modèle" du gène sain de l'ovocyte et non l'ADN synthétique intégré avec CRISPR-Cas9. Le résultat de cette étude a été que, sur 58 embryons testés, 42 n'étaient plus porteurs du gène de la cardiomyopathie hypertrophique alors que, sans l'utilisation de la technique,

un embryon sur deux est porteur de la maladie. Plus encore, la technique a permis de ne réparer que le gène défectueux, sans effet de bord, c'est-à-dire sans coupure ou remplacement non souhaité d'autres gènes.

Parmi les problèmes posés par cette technique, il existe des effets collatéraux, c'est-à-dire une possibilité potentielle d'induire des cancers ou d'autres maladies, et l'imperfection conduisant à obtenir des organismes mosaïques contenant des gènes réparés et des gènes non réparés. Tout indique cependant que ces craintes seront progressivement levées par les perfectionnements de la technique permettant alors une application sans danger chez l'homme et donc une application potentiellement large aux cellules germinales.

Pour l'humanité, l'actualité débute le lundi 26 novembre 2018 lorsqu'une équipe chinoise basée à Shenzhen et dirigée par le Dr He Jiankui annonce la naissance de Lulu et Nana, les deux premiers bébés génétiquement modifiés à l'aide de la technologie CRISPR. Dans quel objectif? Afin de créer un variant naturel du gène *CCR5*, le variant *CCR5 Δ32*, destiné à empêcher que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entre dans les lymphocytes CD4 et donc de les infecter. C'est cette modification que les chercheurs ont mimée dans le génome des embryons pour les protéger d'une éventuelle infection par le VIH car les pères des enfants étaient séropositifs.

Mais, comme l'écrit Alexis Verger (voir Pour en savoir plus), l'ensemble de la communauté scientifique a condamné très fermement ces travaux pour de nombreuses raisons. En dehors même des problèmes éthiques que posent de telles recherches, si la technique CRISPR est très efficace, elle n'est pas encore totalement fiable. Surtout, ces embryons étaient sains et ces travaux n'étaient donc ni scientifiquement, ni médicalement justifiés. Or, toute modification du génome implique des considéra-

tions éthiques qui exigent une parfaite maîtrise des conséquences avant toute utilisation. Comme il apparaît que ce travail a été fait par une équipe isolée, sans concertation avec les instances de régulation internationale, le principe en est hautement condamnable en l'état actuel de l'encadrement éthique de la recherche. De plus, l'obtention du consentement des parents concernés a-t-elle été faite sérieusement? Les parents ont-ils été bien informés des risques encourus et des conséquences qu'une telle expérience pouvait engendrer? Un comité d'éthique a-t-il été consulté? Les fillettes apprendront-elles un jour que leur génome a été modifié? Et Alexis Verger de conclure: "*Beaucoup de questions restent aujourd'hui sans réponse. Dans l'état actuel des connaissances et à la lecture des données expérimentales disponibles, sans parler des multiples questions éthiques, cette première tentative de modifier génétiquement des embryons est totalement irresponsable et injustifiée. Jamais ces embryons n'auraient dû être réimplantés ni les grossesses menées à terme.*"

■ Problèmes éthiques

On comprend à la lecture des lignes précédentes que les problèmes éthiques consécutifs au développement de cette technique sont rapidement apparus. Comme la technique CRISPR-Cas9 permet de modifier le matériel génétique d'une cellule, elle est d'emblée confrontée aux possibilités légales et éthiques.

Les problèmes éthiques pourraient se résumer à une question principale: nous sommes désormais capables de modifier un gène, mais devons-nous le faire pour autant? La question annexe mais néanmoins majeure est: si nous modifions un gène, peut-on et doit-on le faire sur un gène qui sera transmis à la descendance de l'organisme modifié? Il s'agit d'un débat de société où coexistent plusieurs opinions défendues avec des arguments aussi solides et justifiés que passionnés.

Ainsi, l'étude des embryons portant un gène de cardiomyopathie hypertrophique a montré que la technique est tout à la fois faisable et efficace pour corriger une anomalie génétique chez l'homme. Mais, comme le précisait un des chercheurs de l'étude, Jin-Soo Kim, lors de la présentation de cette étude: "*L'application d'une telle technologie à des fins cliniques demande non seulement de plus amples recherches mais aussi un consensus social.*" Un autre co-auteur de l'étude, Sanjiv Kaul, a, quant à lui, estimé que la méthode pourrait être transposable à de nombreuses mutations, notamment celles touchant les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, gènes impliqués dans la survenue de cancers mammaires.

À terme, les embryons ainsi génétiquement modifiés ne seront plus porteurs du gène muté et ne le transmettront donc pas à leur descendance. Si cela peut sembler une avancée majeure dans le cas des maladies génétiques, le risque de dérives eugénistes ne doit pas être négligé.

Actuellement, la recherche sur le patrimoine génétique est encadrée par la convention d'Oviedo signée par plusieurs pays (mais pas tous) en 1997 et qui précise à son article 13: "*Une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance.*" Cette convention a été ratifiée par la France par la loi bioéthique de juillet 2011, signifiant qu'elle est opposable en droit interne. L'Angleterre, qui n'a pas signé cette convention, autorise les expériences ciblées du génome embryonnaire à des fins de recherche en stipulant qu'au-delà de 14 jours, les embryons soient détruits, interdisant *de facto* l'implantation utérine des embryons modifiés. Aux États-Unis, l'Académie nationale de médecine autorise à partir de février 2017 les expériences sur l'édition germinale humaine. C'est dans les suites

de cette autorisation qu'ont été produits les travaux cités plus avant sur la cardiomyopathie hypertrophique.

S'ensuivront de multiples prises de position de sociétés savantes, de comités nationaux d'éthiques et quelques modifications du droit, international ou national. Mais aussi un profond débat sociétal faisant intervenir à juste titre des associations de patients et des philosophes, ou non. Ces débats ne sont pas dénués de conflits d'intérêts, parfois purement économiques, mais aussi culturels.

En mars 2015, une société savante de généticiens, l'ISSCR, demande qu'il soit établi "*un moratoire des applications cliniques de l'édition du génome germinale*". Le même jour, dans la revue *Science*, J. Doudna et 18 chercheurs, dont 2 prix Nobel, font paraître une prise de position favorable à la poursuite des recherches sur l'édition du génome germinale tout en décourageant toute application clinique. Une semaine plus tard, 5 généticiens de l'Alliance for Regenerative Medicine font paraître un article dans la revue *Nature* intitulé "*N'éditez pas le génome germinale humain*" ayant pour objectif d'établir une distinction claire entre génome somatique et génome germinale. Des commentaires rapportent que, parmi les divers signataires de ces prises de position, plusieurs ont des intérêts financiers sur les diverses techniques concurrentes comme par exemple la fécondation *in vitro*.

Le 2 octobre 2015, le Comité international de bioéthique de l'Unesco encourage les états à se mettre d'accord sur un moratoire portant sur l'ingénierie du génome de la lignée germinale chez l'homme aussi longtemps que la sécurité et l'efficacité des procédures ne seront pas établies comme moyen de traitement et en ajoutant que le génome humain est un patrimoine de l'humanité. Puis, équivalent de la réunion d'Oviedo, se tient en décembre 2015 à Washington une réunion des Académies des sciences

des États-Unis, de la Chine et de l'Angleterre, concluant que les recherches sur les lignées germinales sont justifiées à condition qu'elles ne débouchent pas sur la conception et la naissance de bébés dont le génome aurait été modifié. Le débat entre alors plus largement dans la sphère publique.

En effet, si les scientifiques et les spécialistes de l'éthique jugent déraisonnables de modifier l'embryon, en face, certains autres généticiens ou spécialistes de l'éthique et plus encore les parents d'enfants à risque de maladies génétiques ont une autre approche.

Quels sont les moyens d'éviter aujourd'hui la naissance d'un bébé ayant une anomalie génétique si le désir des parents est de ne pas donner naissance à un tel bébé? Le diagnostic préimplantatoire avant fécondation *in vitro*, consistant de fait à déjà choisir un embryon supposé sain, et l'avortement prématuré quand le diagnostic est fait au cours de la grossesse. Ces deux méthodes sont permises par le droit français. Pour les tenants du développement de l'utilisation des techniques de modifications des lignées germinales, il n'y aurait donc pas une différence majeure, notamment sur le principe, à y avoir recours, dès lors qu'elles sont efficaces et sans danger, le diagnostic préimplantatoire n'étant en fait qu'une autre méthode d'assurer que, d'une part, le bébé à naître ne sera pas affecté par la maladie génétique ciblée et, d'autre part, qu'il permettra à sa descendance de ne pas avoir cette maladie. Alexandre Laurent, généticien et médecin, écrivait ainsi dans un article du journal *Le Monde* le 20 mai 2015 que les parents de demain "*exigeront des modifications génétiques embryonnaires pour prévenir le développement de maladies chez leur enfant mais aussi dans toute sa descendance*" et il ajoutait: "*Les générations futures se moqueront de cette incroyable distorsion morale et feront le contraire de ce qui nous semble éthique: elles corrigeront l'ADN des embryons, au lieu d'avorter de bébé mal formé.*"

■ Billet du mois

Steven Pinker, chercheur en psychologie cognitive, dans une prise de position publiée le 1^{er} août 2015 dans le *Boston Globe* était favorable à une intervention sur le génome humain avec deux arguments principaux. Il estimait que les maladies génétiques étaient responsables de 2,5 milliards d'années humaines perdues à cause de décès ou de maladies handicapantes, soit beaucoup plus que tous les crimes, guerres et génocides. De ce fait, la recherche biomédicale sur le génome germlinal devrait permettre de gagner des vies humaines et de rendre l'existence plus heureuse en éradiquant des maladies génétiques jusqu'alors incurables : un moratoire aurait un coût humain en matière de décès, souffrances et handicap que rien ne peut moralement justifier.

■ En synthèse

La technique CRISPR-Cas9 permet aux chercheurs de modifier le génome humain et, par rapport aux techniques préalables, de façon plus rapide, plus précise, plus facile mais aussi à moindre coût. Le monde de la médecine a maintenant une possibilité de modifier dans un objectif thérapeutique le génome afin d'éradiquer définitivement certaines maladies génétiques et essentiellement, actuellement, des maladies monogénétiques. C'est ce qu'il a déjà fait concernant la variole et qu'il est en train de faire concernant certaines formes d'hépatites virales, sans toutefois intervenir sur le génome mais avec une même finalité, éradiquer certaines maladies.

Certes, pour éradiquer ces maladies, il existe encore des défis techniques et il reste à démontrer que la technique d'intervention sur le génome est efficace et sans danger ou avec un danger acceptable eu égard aux bénéfices. De nombreux essais portant sur des personnes malades et sur des cellules somatiques sont en cours et constitueront potentiellement des avancées médicales majeures dans les années à venir si leurs résultats sont conformes aux espoirs suscités.

Le débat de fond porte sur les cellules germinales, celles susceptibles d'orienter le destin d'une personne avant sa naissance et d'être transmises à sa descendance. On entrevoit dans le débat en cours que, dès que la technique sera suffisamment sûre, les digues fondant les principes actuels de l'éthique lâcheront pour évoluer vers une autre éthique mettant en avant la possibilité de corriger une anomalie. Jusqu'où ces digues tiendront-elles avant que la technique ne soit utilisée pour améliorer les performances de l'homme "normal", notamment en matière de capacité physique, intellectuelle et de durée de vie ?

CRISPR-Cas9 n'est qu'une technique, mais quel futur nous réserve-t-elle dans ses applications potentielles ?

POUR EN SAVOIR PLUS

Le domaine couvert ici étant un peu complexe pour le cardiologue clinicien que je suis, même s'il est passionné par le sujet, ce billet reprend ou paraphrase divers pas-

sages d'articles de vulgarisation sur le sujet que le lecteur est invité à lire, rendant ainsi hommage à leurs auteurs autrement plus qualifiés que moi :

- PERRIN D. CRISPR : un prix Nobel pour une révolution en biologie. *The Conversation*, 12 octobre 2020.
- LEVRIER G. Nobel de Chimie 2020 pour CRISPR : réécrire la vie à grands coups de ciseaux. *The Conversation*, 7 octobre 2020.
- LEVRIER G. Catégoriser le vivant : l'Europe face à CRISPR. *The Conversation*, 24 mai 2019.
- VERGER A. Que savons-nous de Lulu et Nana, les premiers bébés CRISPR? *The Conversation*, 2 décembre 2018.
- Cas9. Wikipédia, consulté le 12 octobre 2020.

Il s'appuie aussi sur une remarquable synthèse des enjeux éthiques sur la technique : "La procréation à l'ère de la révolution génomique" de Jean-Hugues Déchaux, revue *Esprit*, octobre 2017, pp. 114-129.

Enfin, pour une synthèse détaillée de ce qu'est CRISPR-Cas9, l'article de référence me paraît être celui cosigné par une des deux lauréates du prix Nobel : JIANG F, DOUDNA JA. CRISPR-Cas9 structures and mechanisms. *Annu Rev Biophys*, 2017;46:505-529.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.