VOLUME 6

Reprogrammer le patrimoine génétique par de subtils découpages et insertions dans l'ADN est désormais possible, de façon très ciblée. Le but premier, chez les êtres humains : guérir les patients atteints de maladies génétiques.

Alors que le séquençage de génomes humains s'est démocratisé, l'utilisation de virus, de bactéries et d'enzymes pour modifier ce code génétique soulève de multiples questions éthiques – des risques de dérives à l'équité de l'accès aux soins – autant que financières – un aspect toutefois de moins en moins significatif grâce à l'évolution des technologies, et ce dans diverses régions du globe. En outre, les conséquences à long terme de ces techniques testées chez l'homme pour un nombre très restreint de pathologies ne sont pas encore connues. Quelles sont les effets des corrections et du remodelage à la demande de l'ADN ? L'eugénisme est-il proche ? Va-t-on devoir reconsidérer ce qui définit une personne ?

COLLECTION SANTÉ PERSONNALISÉE

1 Santé personnalisée : tous des malades en puissance ?
2 Enjeux éthiques et philosophiques de la santé personnalisée
3 Percées des recherches cliniques : entre promesses et réalités
4 Les biobanques, carrefours de la médecine du futur
5 Un nouveau système de santé pour encadrer une nouvelle médecine
6 La chirurgie du gène : vers une nouvelle humanité ?

planète santé
Santé Personnalisée & Société
FONDATION LEENAARDS

COLLECTION SANTÉ PERSONNALISÉE

6

OLIVIER DESSIBOURG

REMODELER LE GÉNOME HUMAIN : ENTRE ESPOIRS ET RISQUES

Entretien avec
GEORGE M. CHURCH

VOLUME 6

La chirurgie du gène : vers une nouvelle humanité ?

VOLUME 6

La chirurgie du gène : vers une nouvelle humanité ?

Préface 7
Introduction du livre 11
Biographies 39

CHAPITRE 1
Techniques variées et applications multiples 41

CHAPITRE 2
Travaux de laboratoires et risques de dérives 75

CHAPITRE 3
Aspects économiques, éthiques et futuristes 101

Conclusion 123
Aller plus loin 131

A, C, G et T : la médecine du futur s'écrira avec ces quatre lettres, celles qui composent l'ADN, la molécule constituant notre patrimoine génétique à tous. C'est ce qu'assurent les tenants de ce domaine en pleine expansion qu'est la « médecine personnalisée » (ou « médecine génomique », ou encore « de précision »). Mais celle-ci ne l'a-t-elle pas toujours été ? Les soins et traitements ne sont-ils pas déjà prodigués par un praticien à une seule personne, en fonction de ses propres maux et du diagnostic posé ? Cette vision, encore correcte, entre désormais dans des dimensions inédites grâce aux apports de nouvelles technologies, biomédicales et informatiques.

D'abord, la capacité sans cesse améliorée de séquencer le génome (l'ADN) de chaque personne permet de plonger dans ses rouages biologiques les plus intimes pour y lire ses origines, ses traits, mais aussi ses risques de maladies ou sa propension à bénéficier au mieux d'un traitement

pharmacologique particulier. Ensuite, des avancées successives dans les techniques de mesure des molécules présentes dans l'organisme (telle la spectrométrie de masse) permettent de tirer un portrait beaucoup plus fin du métabolisme humain. Par ailleurs, l'avènement de capteurs biologiques et de dispositifs électroniques miniaturisés et ubiquitaires (montre, vêtements connectés, puces sous-cutanées, etc.) autorise l'enregistrement, sur la durée, de quantité de données relatives aux paramètres corporels vitaux (pouls, tension artérielle, etc.). Enfin, le traitement de ces « *big datas* » toutes combinées, par le biais d'algorithmes d'intelligence artificielle de plus en plus puissants, permet de déceler des corrélations entre données brutes et implications médicales, puis d'aboutir à des recommandations de santé personnalisées que les médecins seront bientôt incapables de poser seuls.

Ces révolutions, désormais accessibles au plus grand nombre, vont démocratiser

la médecine, celle-ci devenant plus proactive et préventive que réactive, autant qu'elles vont profondément modifier les pratiques médicales. Les patients seront invités à gérer leurs propres données biologiques et à se transformer en manager de leur santé. Le personnel médical devra redéfinir son rôle autant que ses formations. Les firmes pharmaceutiques verront leur modèle d'affaire bouleversé par la nécessité de produire des médicaments appelés à être de plus en plus ciblés, donc fabriqués en moindre quantité. Tandis que l'industrie du bien-être et du maintien de la santé va se développer. Les systèmes et les politiques de santé devront s'adapter. Devant cette médecine prédictive, maintes questions sociales et éthiques se poseront, tout citoyen n'étant plus bien portant a priori, mais plutôt un malade qui s'ignore – pour reprendre la formule de Jules Romains dans *Knock*. Ni malade ni en bonne santé, chacun(e) sera contraint(e) de s'appréhender dans une logique probabiliste. Et bientôt,

à l'aide des nouvelles techniques développées en 2012 en laboratoire (nommées « CRISPR »), les « chirurgiens du gène » pourront simplement corriger ces défauts génétiques à la source de ces pathologies.

Ce sont toutes ces transformations et leurs implications, ces promesses et les attentes parfois irréalistes qu'elles portent, ces enjeux devant une composante humaine cruciale pour chacun, la santé, que cette collection de six livrets veut explorer, à travers des interviews des spécialistes internationalement reconnus.

Introduction du livre

ADN L'acide désoxyribonucléique, abrégé ADN, est une longue molécule présente dans les noyaux des cellules de tous les êtres vivants. Elle est composée, comme un collier, d'une séquence d'éléments appelés « bases », qui sont au nombre de quatre (adénine (A), cytosine (C), guanine (G) et thymine (T)), et sont toujours appariées pour former la fameuse double hélice dont la structure a été découverte en 1953 par le biochimiste américain James Watson et le biologiste américain Francis Crick. L'ADN contient l'information génétique d'un organisme, et permet son développement, son fonctionnement ainsi que sa reproduction.

Génome, génomique Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme, codé dans son ADN, lui-même réparti dans un ou plusieurs chromosomes selon les espèces (par exemple 1 chromosome chez les bactéries, 23 paires de chromosomes chez l'homme). Il contient à la fois les gènes, donc les parties codant pour des protéines, mais aussi les parties non codantes, autrefois connues sous l'ensemble d'« ADN poubelle ». La génomique est la science qui étudie le génome.

Josiah Zayner a tenté de hacker son propre corps. Devant l'aréopage conquis d'une conférence de biotechnologie à San Francisco, en octobre 2017, il s'est injecté dans son bras gauche un liquide contenant des bribes d'ADN censées augmenter la taille de ses muscles[1]. « Je vous ferai savoir si ça a marché ! », a-t-il ensuite promis. Mais que l'expérience fonctionnât ou pas n'avait que peu d'importance aux yeux de cet ancien biophysicien de la Nasa, où il travaillait sur l'établissement d'une colonie humaine sur Mars. Par son acte, il souhaitait avant tout montrer à quel point ce que d'aucuns considèrent comme le bastion de l'humanité, le code génétique d'*Homo sapiens*, son génome, est maintenant accessible et susceptible d'être modifié, trituré, augmenté. Qui plus est facilement, efficacement, rapidement et à moindre coût. Ceci à l'aide d'une méthode au nom cryptique, mais qui fait la Une des médias depuis six ans : CRISPR-Cas9.

Pour parler de ce nouvel outil de biotechnologie, les médias regorgent de métaphores, dont le magazine en ligne *STATnews* a même fait une liste des plus parlantes[2] : couteau suisse de la médecine, logiciel de Photoshop biologique, ou de traitement

1 This Guy Says He's The First Person To Attempt Editing His DNA With CRISPR, S. Lee, *BuzzFeed*, 14 October 2017, https://bit.ly/2CssHkL

2 The best and worst analogies for CRISPR, ranked, R. Robbins, *STATnews*, 8 December 2017, https://bit.ly/2il12AF

Bases d'ADN, ou nucléotides Les bases, ou nucléotides, sont les molécules qui constituent les unités de construction des acides nucléiques (comme l'ADN ou l'ARN). Les bases sont au nombre de quatre (adénine (A), cytosine (C), guanine (G) et thymine (T)). Elles sont toujours appariées (A avec T, C avec G) lorsqu'elles forment la fameuse double hélice d'ADN.

Gène Un gène est une portion d'ADN qui détermine et contrôle un caractère ou une fonction particulière dans l'organisme. C'est une unité d'hérédité du caractère dont il assure la transmission. Chaque gène code pour une protéine unique dans le fonctionnement de la cellule. L'homme possède entre 20 000 et 23 000 gènes.

de texte qui permet d'éditer la typographie d'un texte (le génome, fait de ses bases A, T, C et G), ou encore technique de chirurgie du gène. Cette dernière métaphore est peut-être la plus évocatrice, tant elle porte en elle les termes se référant à deux des grandes révolutions de la médecine : la capacité d'intervenir mécaniquement sur le corps humain pour le soigner ou le réparer, et la génomique, l'étude du génome de l'être humain, soit la collection de gènes qui le caractérisent, de son apparence extérieure à sa propension à souffrir de certaines affections. Depuis sa découverte et sa popularisation, en 2012, cette « chirurgie du gène » suscite les espoirs les plus fous, pour lutter contre les infections (VIH, VPH), les pathologies héréditaires les plus lourdes (dystrophie musculaire de Duchenne), la perte des sens (l'audition[3] ou la vision[4]) autant que contre les cancers ou les maladies neurodégénératives[5], voire pour – au lieu de soigner – augmenter les capacités humaines, mentales ou physiques. À tel point qu'ils sont plusieurs scientifiques, comme Josiah Zayner, à affirmer que le public, vu les enjeux fondamentaux liés à cette

3 https://actualite.housseniawriting.com/science/crispr/2017/12/21/crispr-cas9-pour-traiter-la-perte-daudition/25316/

4 A CRISPR trick in blind mice points the way to possible treatments for inherited diseases, S. Begley, *STATnews*, 2 February 2018, https://bit.ly/2OcDyWh

5 Scientists are thinking the unthinkable : CRISPR might one day reverse devastating brain diseases, S. Begley, *STATnews*, 9 April 2018, https://bit.ly/2OtTfrE

Thérapie génique La thérapie génique consiste à introduire du matériel génétique dans des cellules pour soigner une maladie. Au départ, cette approche a été conçue pour suppléer un gène défectueux en cas de maladie monogénique (i. e. liée à la dysfonction d'un seul gène). Mais au cours des deux dernières décennies, l'évolution rapide des connaissances et des technologies a permis de démultiplier les stratégies possibles et d'élargir leur utilisation à de très nombreuses indications, dont certains cancers. Des succès majeurs ont été obtenus lors d'essais cliniques récents et le domaine est en plein essor. Plusieurs médicaments de thérapie génique sont aujourd'hui sur le marché, en Europe, aux États-Unis et en Chine. (Source : Inserm)

Mutation génétique (ou polymorphisme, ou variant) On appelle mutation ou polymorphisme (des mots grecs poly (plusieurs) et morphê (forme)) les formes différentes d'un même gène. Ce phénomène résulte de mutations génétiques. Les polymorphismes expliquent la diversité génétique observée dans la population, et répondent la plupart du temps à un besoin d'adaptation de l'organisme à un environnement donné. La variété des groupes sanguins (A, B, AB, O) par exemple tout comme les motifs variables sur le pelage des félins sont dus à des polymorphismes.

technologie, doit se l'approprier pleinement pour aider à définir le cadre de son utilisation. Et selon le biophysicien, rien de mieux, pour ce faire, que de commercialiser des « kits de bricolage CRISPR-Cas9 », permettant de mener ses propres expériences de génétique dans sa cuisine. Comme lui.

Le débat, pourtant, n'est pas si nouveau. Cela fait bientôt un demi-siècle que les scientifiques manipulent l'ADN, molécule en double hélice lovée dans le noyau de chaque cellule d'organismes vivants. Ils sont capables de la sectionner, d'en ôter des séquences voire d'en ajouter. Dès la moitié des années 1970, ils ont ainsi créé des souris génétiquement modifiées utiles à la recherche médicale. Puis ils ont fabriqué des bactéries capables de produire de l'insuline, indispensable aux diabétiques. Les années 1990 ont vu arriver les organismes génétiquement modifiés (OGM) en agriculture, puis les premières thérapies géniques. Celles-ci consistaient à insérer, dans le génome d'une personne porteuse d'une mutation génétique induisant une maladie, la version correcte du gène défectueux. Les techniques utilisées alors s'avéraient longues, complexes et aléatoires. Le principe consistait à greffer le gène à importer dans un vecteur qui n'était autre qu'un virus modifié. Le problème était que l'insertion se faisait au hasard dans le génome. Après des débuts de succès prometteurs,

le décès de quelques patients a quasi stoppé ce genre de thérapies. Aujourd'hui toutefois, les modes de délivrance des gènes et sa précision ayant été considérablement améliorés, elles connaissent une réelle deuxième chance. Plusieurs traitements sont même sur le marché.

Mais en parallèle a eu lieu une autre révolution, celle des méthodes de séquençage génétique. Aux chronophages et coûteux travaux qui ont abouti à la lecture entière du génome humain en 2003[6], avec ces trois milliards de paires de bases, se sont substituées des méthodes (dites de « nouvelle génération ») qui permettent aujourd'hui un séquençage complet pour environ 1000 francs suisses. De quoi permettre aux scientifiques surtout de vérifier rapidement et pour une bouchée de pain les effets des modifications qu'ils induisaient dans les génomes avec leurs nouvelles techniques.

Parmi celles-ci, trois sortent du lot, qui ont pour rouage central la découverte de molécules particulières chez les bactéries : des enzymes de restriction, soit des protéines qui, dans le noyau cellulaire, coupent la double hélice de l'ADN du génome à des endroits précis et – mieux – définissables par

6 Le Projet Génome Humain sur Wikipedia.org : https://fr.wikipedia.org/wiki/Projet_g%C3%A9nome_humain

« Aux chronophages
et coûteux travaux qui ont
abouti à la lecture entière
du génome humain en 2003,
avec ces trois milliards
de paires de bases, se sont
substituées des méthodes
(dites de « nouvelle
génération ») qui permettent
aujourd'hui un séquençage
complet pour environ
1000 francs suisses. »

Nucléases Les nucléases sont des protéines qui dégradent la molécule d'ADN en coupant les liaisons phosphodiesters, autrement dit les liens qui lient entre eux les nucléotides (ou bases) formant cet ADN.

Archées Les archées, ou Archaea (du grec ancien ἀρχαῖος, « originel, primitif »), anciennement appelées archéobactéries, sont des microorganismes unicellulaires procaryotes, c'est-à-dire des êtres vivants constitués d'une cellule unique qui ne comprend ni noyau ni organites, à l'instar des bactéries. D'apparence souvent semblable à ces dernières, les archées ont longtemps été considérées comme des bactéries extrêmophiles particulières. À tort. (Source : Wikipedia)

les scientifiques. Ces trois techniques, nommées « méganucléases », « nucléases à doigts de zinc » (ZFN) ou TALENs affichent cependant un inconvénient principal : la nécessité de générer en laboratoire, pour chaque gène différent que l'on souhaite cibler, une protéine spécifique adaptée à la coupe. Un processus laborieux et coûteux.

Arrive alors CRISPR-Cas9. Pas de nulle part. Mais – comme très souvent, en sciences – suite à une longue suite d'avancées incrémentales culminant dans une découverte qui, seule, fait finalement référence. Dès 1987, deux groupes de biologistes, dont celui de Francisco Mojica à l'Université d'Alicante, observent dans le génome de certaines archées et bactéries que certaines séquences d'ADN sont des palindromes[7]. Autrement dit, la suite de bases qui les compose peut se lire indifféremment dans les deux sens. C'est de là que vient le nom CRISPR, acronyme anglais pour *Clustered regularly interspaced short palindromic repeats* (que l'on peut traduire par « groupement d'éléments palindromiques courts répétés et régulièrement espacés »). L'histoire est lancée. « Je pensais qu'il y aurait des

7 Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites. F. Mojica et al. (1993), *Mol Microbiol* 9, 613–621 (1993). Les autres travaux sont ceux de Y. Ishino : Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in Escherichia coli, and identification of the gene product, Y. Ishino et al., *J Bacteriol.* 1987 Dec; 169(12): 5429–5433.

applications à mon travail, en agriculture, peut-être en médecine, confie Francis Mojica au *Monde*[8]. Mais qu'il aboutirait à un outil d'édition du génome, presque universel, avec de telles implications, jamais je n'aurais pu l'imaginer. »

En 2005, plusieurs chercheurs, sur la piste ouverte par le chercheur espagnol, découvrent que ces séquences font pour les bactéries ce que notre système immunitaire fait pour nous : assurer une protection contre l'invasion de pathogènes, comme les virus. En y recourant, les bactéries incorporent en leur sein la signature génétique des virus contre lesquelles elles ont dû une fois se défendre. Par la suite, elles peuvent ainsi reconnaître et annihiler ces pathogènes si elles y sont à nouveau confrontées. Restait une question : par quel mécanisme interne y parviennent-elles ? Est alors découverte, toujours chez les bactéries, une autre protéine, nommée Cas9, dont le rôle est simple : couper de l'ADN.

Toutes les pièces du puzzle sont sur la table. Et ce sont les groupes de deux chercheuses qui s'associent pour le reconstruire, la microbiologiste Emmanuelle Charpentier, alors à l'Université

8 CRISPR, la molecule "couteau Suisse" qui bouleverse la génétique, N. Herzberg, *Le Monde*, 19 juillet 2016, https://lemde.fr/2QIARJ9

« Plusieurs chercheurs découvrent que les palindromes font pour les bactéries ce que notre système immunitaire fait pour nous : assurer une protection contre l'invasion de pathogènes, comme les virus. »

ARN L'acide ribonucléique, abrégé ARN, est analogue à l'ADN, dont il est en réalité une transcription, comme une copie quasi parfaite. Dans le choix d'éléments de bases possible, à la place de la thymine T, se trouve l'uracile U. Au contraire de l'ADN, qui adopte le plus souvent la forme de la double hélice, les brins d'ARN peuvent adopter des structures très diverses, qui sont très étroitement liées à leur fonction. Dans les cellules, l'ARN est utilisé comme intermédiaire des gènes pour générer les protéines

de Vienne, et la biochimiste Jennifer Doudna, à l'Université de Californie à Berkeley. « Le mécanisme est assez simple », explique cette dernière. Un virus qui envahit une bactérie glisse son propre ADN dans le génome de celle-ci. Mais « lorsqu'une bactérie détecte cet intrus, si elle le connaît, elle génère un brin d'ARN correspondant à ce pathogène (puisqu'elle avait auparavant répertorié son code génétique) ; l'ARN est la molécule utilisée pour transmettre de l'information dans la cellule à partir de l'ADN. La protéine Cas9 est ensuite associée à ce brin d'ARN. Ce duo peut alors traquer sa cible, le génome du virus dans l'ADN de la bactérie : Cas9 agissant comme un scalpel moléculaire, ce mécanisme détruit l'ennemi. »

Fortes de ces résultats, les chercheuses montrent, dans un article retentissant publié en 2012 dans la revue *Science*, qu'en définissant de manière appropriée le brin d'ARN guidant le complexe CRISPR-Cas9 vers sa cible, il semble possible de viser n'importe quel gène défectueux dans une cellule [9]. Plus utile encore : il suffit d'associer au complexe CRISPR-Cas9 une version correcte du gène muté pour que, lors du mécanisme de réparation de l'ADN qui suit sa section par Cas9,

9 A programmable dual-RNA-Guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity, M. Jinek et al, *Science* 17 Aug 2012: Vol. 337, Issue 6096, pp. 816-821 DOI : 10.1126/science.1225829

Eucaryote Domaine regroupant tous les organismes, unicellulaires ou multicellulaire, qui se caractérisent par la présence d'un noyau et généralement de mitochondries dans leurs cellules. (Source : Wikipedia)

ce gène se glisse dans le génome de la cellule. Et attribue à l'hôte des caractéristiques dont il était dépourvu auparavant.

Peu après, début 2013, deux autres groupes de chercheurs, l'un mené par Feng Zhang au Broad Institute (rattaché au Massachussetts Institute of Technology et à l'Université de Harvard)[10] et l'autre conduit par George Church à l'Université de Harvard[11], montre qu'il est possible d'appliquer cette technique à des cellules eucaryotes, en l'occurrence des cellules humaines et murines.

Par rapport aux techniques impliquant des nucléases, CRISPR-Cas9 est plus efficiente, puisqu'elle ne nécessite pas de construire une protéine spécifique (en trois dimensions, ce qui est complexe). Elle requiert simplement de générer le brin d'ARN-guide (acte plus aisé, moins onéreux et beaucoup plus rapide) visant une séquence d'ADN précise (telle un gène), de le coupler à la protéine-scalpel Cas9, d'y adjoindre le gène externe à insérer, et d'injecter le tout dans la cellule. La biologie fait le reste!

10 Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system, FA. Ran et al, *Nature Protocols*, volume8, pages2281–2308 (2013), DOI https://doi.org/10.1038/nprot.2013.143

11 RNA-guided human genome engineering via Cas9, P. Mali et al., *Science* 15 Feb 2013: Vol. 339, Issue 6121, pp. 823-826, DOI: 10.1126/science.1232033

Très vite, cette technique est utilisée dans les laboratoires du monde entier, car au contraire de ses sœurs usant des nucléases, sa facilité d'utilisation permet de répéter à l'envi les expériences en laboratoire ; on dénombre aujourd'hui plus de 10 000 articles scientifiques s'y référant. Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier empochent les distinctions scientifiques par dizaines ; on leur prédit le Prix Nobel. Feng Zhang et le Broad Institute, eux, apparaissent sous les feux des projecteurs dès lors que s'installe une bataille juridique entre lui et les deux chercheuses pour déterminer qui pourra exploiter les plus importants brevets d'applications de CRISPR-Cas9 à de possibles thérapies humaines[12] ; le premier estime que c'est lui qui a démontré l'applicabilité de cette technique à des cellules humaines, ses deux collègues féminines rétorquent que rien n'aurait été possible sans leurs travaux. Il est vrai qu'à cette décision sont liés des enjeux pharmaceutiques estimés à plusieurs milliards de dollars, qui concernent le développement de nouveaux médicaments potentiellement personnalisables à souhait, en fonction du génome de chaque individu. Les investisseurs se pressent pour placer leurs billes sur les firmes qui se

12 Premier round de la guerre des brevets portant sur la "chirurgie du gène", O. Dessibourg, Le Temps, 16 septembre 2016, https://bit.ly/2NrUm6C

« Les enjeux pharmaceutiques sont estimés à plusieurs milliards de dollars, qui concernent le développement de nouveaux médicaments potentiellement personnalisables à souhait, en fonction du génome de chaque individu. »

Mitochondrie Une mitochondrie est un organite entouré d'une double membrane et retrouvée chez la plupart des cellules eucaryotes, soit les cellules ayant un noyau. Souvent appelées « usines à énergie de la cellule », elles sont impliquées dans différents processus tels que la communication, la différenciation, l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire. Les mitochondries sont aussi liées à certaines maladies humaines telles que des retards mentaux, des problèmes cardiaques et jouent un rôle important dans le processus de vieillissement. (Source : Wikipedia)

profilent dans cet Eldorado biotechnologique. Le 10 septembre 2018, la cour en charge du dossier aux États-Unis donne raison au chercheur du Broad Institute.[13]

Si ce volet légal semble clos, il n'en est rien des discussions médicales, technologiques, éthiques voire philosophiques qu'a fait naître cette technique qui touche à la « notice de fabrication biologique » de l'homme, son génome. Parmi les questions biomédicales pour lesquelles il manque une réponse claire figurent le risque d'effets hors cible (*off target*), soit la propension de CRISPR-Cas9 à impacter d'autres sites du génome que la cible prévue. En novembre 2017, des chercheurs britanniques ont aussi montré que cette technologie s'avérait inefficace pour accéder à l'intérieur des mitochondries[14]. Or, ces « usines à énergie » de la cellule contiennent elles aussi du matériel génétique à l'origine de plusieurs maladies. Par ailleurs, la protéine Cas9 n'étant pas naturellement produite par l'organisme humain, elle est susceptible de déclencher chez lui une réponse immunitaire. Enfin, le mode de délivrance du complexe de molécules

13 Décision du 10 septembre 2018 de la United States Court of Appeals for the Federal Circuit : https://bit.ly/2QkIMxR

14 Mitochondrial Genome Engineering : The Revolution May Not Be CRISPR-Ized, P. Gammage et al., *Trends Genet.* 2018 Feb; 34(2): 101–110. doi: 10.1016/j.tig.2017.11.001

Bêta-thalassémie La bêta-thalassémie est l'une des maladies génétiques monogéniques (liées à un seul gène) les plus fréquentes. Elle est causée par plus de 200 mutations du gène de la bêta-globine (HBB) et touche près de 288 000 personnes dans le monde avec 60 000 nouveaux cas par an. Transmise selon un mode autosomique récessif – il faut la présence de deux exemplaires mutés (allèles) de ce gène récessif, transmis par chacun des parents, pour que la mutation s'exprime–, elle perturbe la production de l'hémoglobine, entraînant une anémie plus ou moins sévère. Dans sa forme majeure, la bêta-thalassémie nécessite des transfusions mensuelles, et un traitement contre l'effet délétère des dépôts de fer causés par ces transfusions. Celles-ci n'ont qu'un effet palliatif. Le traitement curatif proposé à ces patients est en général une greffe de cellules de moelle osseuse, quand ils ne présentent pas un état clinique trop fragile et qu'ils ont un donneur compatible dans leur fratrie, ce qui n'est possible que dans environ 25 % des cas. De plus, les taux de succès sont inégaux et les patients demeurent vulnérables aux infections dans les mois qui suivent la greffe et à la « maladie du greffon contre l'hôte ». (Source : Inserm)

CRISPR-Cas9 est encore sujet à caution. Sur tous ces points, les recherches avancent.

Cela n'a pas empêché que plusieurs essais cliniques chez l'homme soient lancés, en Chine d'abord, dès 2016[15]. D'autres ont été autorisés aux États-Unis[16]. Puis un en Europe, avec un produit qui a cependant pour l'instant été interdit de test aux États-Unis par l'agence américaine des médicaments (FDA)[17], justement devant la crainte d'effets hors cible. En 2015 déjà, une première manipulation avait beaucoup fait parler d'elle : des scientifiques chinois ont tenté, en modifiant 86 embryons humains, de désactiver avec CRISPR-Cas9 le gène de la bêta-thalassémie, une forme grave d'anémie[18]. L'expérience a été beaucoup critiquée comme étant trop précoce et aventureuse. Mais les embryons utilisés n'étaient pas viables, car triploïdes (ils possédaient trois lots de chromosomes, au lieu de deux habituellement). Les résultats, concluants sur moins de la moitié des embryons,

15 For the first time ever, CRISPR gene editing was used in humans. So what's next? K. Houser, *Futurism*, 30 November 2016, https://bit.ly/2OFUhAV

16 The first American CRISPR trial in humans will target cancer, D. Galeon, *Futurism*, 18 January 2018, https://futurism.com/first-american-human-crispr-trial-target-cancer

17 FDA puts major CRISPR genome editing trial on hold, C. Whitehouse, *BioNews*, 11 June 2018, https://bit.ly/2PjScrz

18 CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes, P. Liang, *Protein Cell*. 2015 May;6(5):363-372. doi : 10.1007/s13238-015-0153-5.

avaient alors montré l'étendue des problèmes qu'il fallait encore résoudre avant de franchir le pas d'autres essais sur les embryons humains viables et potentiellement implantables dans l'utérus d'une femme.

Comme elle semble pouvoir s'appliquer à tout organisme vivant doté d'ADN, la technique CRISPR-Cas9 intéresse aussi beaucoup d'autres domaines, en dehors de la médecine. L'agriculture est le premier : l'idée consiste à modifier génétiquement des plantes pour les rendre plus résistantes ou productives. Comme les OGM jadis ? Oui et non. On touche bel et bien au génome de ces végétaux, mais pour corriger ce dernier, et non pour y ajouter un gène externe qui n'avait rien à faire là et attribue à la plante des propriétés spécifiques (résister à l'application d'un herbicide qui sinon la tuerait, par exemple). À tel point que l'autorité de surveillance américaine a décidé de ne pas considérer les végétaux modifiés avec CRISPR-Cas9 (ou une technique d'édition génétique apparentée) comme des OGM ; en Europe par contre, ils le sont, a décidé le 25 juillet 2018 la Cour de Justice de l'Union Européenne.[19]

19 Décision du 25 juillet 2018 de la Cour de Justice de l'Union européenne : https://bit.ly/2v0LCgD

Un second champ d'application non-humain concerne les espèces chez lesquelles on souhaite forcer la transmission d'un gène entre générations. Un gène qui peut, de plus, avoir une fonction bien précise. L'exemple le plus souvent donné est celui de rendre, par une modification de type CRISPR-Cas9, les moustiques incapables de transmettre le pathogène responsable de la malaria. Une méthode appelée « forçage génétique » (« gene drive », en anglais). Mais est-il acceptable de modifier aussi profondément et peut-être de manière irréversible une espèce animale ? La science-fiction s'est déjà emparée de cette vision fascinante : en 2018, le film *Rampage* met en scène des animaux modifiés avec CRISPR-Cas9 qui deviennent des monstres !

Les interrogations les plus brûlantes, concernant l'homme, sont du même ordre. Faut-il accepter la modification, avec CRISPR-Cas9, de cellules germinales humaines pour éviter la transmission intergénérationnelle de maladies héréditaires ? Doit-on craindre que ces avancées soient détournées pour fabriquer des bébés sur mesures ? Voire des êtres humains dotés de capacités supérieures, physiques ou mentales, des « superbébés » ? Le débat faire rage parmi les scientifiques. D'aucuns en réfèrent à la Convention d'Oviedo, datant

de 1997[20], mais que tous les pays n'ont pas signée, et qui stipule qu'« 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 ». Une interprétation ultime du texte serait de nature à interdire toute utilisation de CRISPR-Cas9 dans les recherches sur les cellules germinales. Réunis à Washington en 2015 suite notamment à un appel du Prix Nobel de médecine David Baltimore[21], les spécialistes mondiaux du domaine sont tombés d'accord pour dire que, si les études fondamentales et cliniques peuvent continuer – fin août 2018, un groupe chinois annonçait avoir modifié génétiquement des embryons humains viables –, il convient pour l'heure de s'abstenir d'implanter, en vue d'une grossesse, un embryon dont les cellules ont été modifiées par ces techniques d'édition génétique. Les craintes d'augmentation ou de perfectionnement du génome, voire d'eugénisme

20 https://www.coe.int/en/web/bioethics/oviedo-convention

21 Chinese scientists edit genes of human embryos, raising concerns, G. Kolata, *New York Times*, 23 April 2015, https://nyti.ms/2JNfV0V. Et : A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification, D.Baltimore et al., *Science* 19 Mar 2015: aab1028, DOI : 10.1126/science. aab1028. Et aussi : Scientists seek moratorium on edits to human genome that could be inherited, N. Wade, *New York Times*, 3 December 2015, https://nyti.ms/2QqfBr5

sont présentes. En témoigne elle-même Jennifer Doudna, en 2015, dans le *NewYorker*[22], où elle raconte l'un de ses rêves : « J'étais terrorisée, mais je suis rentrée dans une pièce et Hitler s'y trouvait. Il avait un visage de cochon et je ne pouvais le voir que de derrière, il prenait des notes et il a dit : "Je veux comprendre les utilisations et implications de cette formidable technologie." Je me suis réveillée, couverte d'une sueur froide. »

L'avenir dira combien de temps ce serment de Washington aura tenu.

22 The gene hackers, M. Specter, *NewYorker*, 16 November 2015, https://bit.ly/2y83876

RNA-Guided Human Genome E

GEORGE M. CHURCH (à gauche)

Né en 1954, George Church est un généticien américain, spécialiste en biologie moléculaire et biologie de synthèse. Il est actuellement professeur de génétique à la Harvard Medical School ainsi qu'au Massachusetts Institute of Technology, à Boston. Ayant développé l'une des premières méthodes de séquençage direct du génome, en 1984, il est connu comme l'un des initiateurs du Human Genome Project (1984), du Personal Genome Project (2005) et de la BRAIN Initiative (2011). Auteur de près de 500 articles scientifiques, et détenteur de quelque 130 brevets, il a co-fondé ou conseille plusieurs dizaines de sociétés actives dans les sciences de la vie. Il est l'un des membres fondateurs de l'Institut Wyss pour l'ingénierie bioinspirée de Harvard, financé grâce à un don de 125 millions de dollars versé par l'homme d'affaires suisse Hansjörg Wyss.

OLIVIER DESSIBOURG (à droite)

Olivier Dessibourg est journaliste scientifique. Responsable de la rubrique Sciences&Environnement au quotidien suisse Le Temps pendant 12 ans, il écrit aujourd'hui pour divers médias (Le Matin Dimanche, Le Monde, New Scientist, La Recherche). Physicien et enseignant de formation, passionné de photographie, il donne des cours de journalisme scientifique dans diverses hautes écoles de Suisse. Lauréat de plusieurs prix de journalisme scientifique, il est président de l'Association suisse du journalisme scientifique (www.science-journalisme), et délégué suisse à la Fédération mondiale des journalistes scientifiques.

Voir ses publications sur www.olivierdessibourg.ch

CHAPITRE 1

Techniques variées et applications multiples

L'édition génomique fait régulièrement la Une des médias. On parle notamment de la technologie CRISPR-Cas9 comme de la plus grande révolution dans le domaine des sciences de la vie, et de la médecine personnalisée en particulier. En quoi est-ce une révolution ?

George M. Church La révolution dont on parle est bien plus large que la seule technologie CRISPR-Cas9. Elle englobe un assortiment d'autres techniques de génie génétique – il y en existe une dizaine – qui ont fait, et font parler d'elles depuis des années, notamment en raison des promesses qu'elles portent : toutes concernent notre fantastique capacité à « lire » et à « écrire » à souhait l'ADN, le code génétique de la vie. Et j'y inclus la thérapie génique conventionnelle : expérimentée pour la première fois il y a plus d'une vingtaine d'années, elle a d'abord connu des échecs, avec le décès de certains patients. Mais elle fonctionne maintenant bien, à tel point que plusieurs traitements concrets sont désormais sur le marché, contre la rétinite pigmentaire par exemple, une affection de l'œil [23].

23 La FDA approuve la toute première thérapie génique pour une maladie héréditaire, B. Louvet, *SciencePost*, 21 décembre 2017, https ://bit.ly/2RfQfxz

L'idée sous-jacente de toutes ces nouvelles technologies est tantôt d'ajouter, tantôt de rendre silencieux, directement dans le génome d'un organisme vivant, une portion d'ADN, tel un gène, qui peut prévenir d'une maladie dans le premier cas, ou en être la cause dans le second. Toutefois, il est difficile de savoir quoi ajouter, voire extraire ou modifier, sans connaître ledit génome dans son entier. Car il n'est pas exclu que sinon, en voulant modifier une bribe d'ADN, on induise aussi des changements ailleurs dans des portions similaires du code génétique. Si la thérapie génique conventionnelle est limitée par le caractère aléatoire de l'insertion du gène, il s'agit absolument, avec les nouvelles techniques, de savoir ce qu'on veut faire, mais aussi ce qu'on doit éviter de faire. Et pour y arriver, la réelle révolution a eu lieu dans le domaine du séquençage de l'ADN, très long et coûteux par le passé, mais désormais bon marché et rapide.

Bien sûr, ces avancées ont des retombées non seulement dans la quête de thérapies inédites pour des maladies d'origine génétique, mais aussi dans le domaine des recherches sur les micro-organismes, les plantes, les animaux, et les applications indus-

trielles qui peuvent être liées à ces secteurs. Cela dit, on attend de moi – vous le premier – que je loue la technique CRISPR-Cas9, car j'en ai personnellement tiré beaucoup de crédit, notamment dans mes recherches académiques[24], mais aussi mes démarches industrielles, à travers la création de plusieurs start-ups de biotechnologies. Mais je ne pense pas que CRISPR-Cas9 dépasse aussi largement qu'on le dit les techniques alternatives dont j'ai fait mention, à savoir les TALENs et les « nucléases à doigt de zinc ».

Décrivez-nous ces techniques et leurs attraits.

Les TALENs [acronyme pour « nucléases effectrices de type activateur de transcription »], utilisés pour la première fois en 2010[25], et les « nucléases à doigt de zinc » sont des enzymes de restriction, soit des protéines qui, dans le noyau cellulaire, coupent la double hélice de l'ADN à des endroits prédéfinis. Ce sont donc des sortes de « ciseaux moléculaires », tout comme d'ailleurs CRISPR-Cas9 qui fonctionne

24 George Church est le co-auteur d'un des premiers articles ayant démontré l'utilisation possible de CRISPR-Cas9 sur des cellules humaines in vitro. Cf note N°11

25 À Simple Cipher Governs DNA Recognition by TAL Effectors, M. Moscou et al, *Science* 11 Dec 2009: Vol. 326, Issue 5959, pp. 1501 DOI : 10.1126/science.1178817

de manière similaire. Dans la nature, ces nucléases sont par exemple utilisées par des bactéries pour se défendre contre les virus. Depuis leur découverte en 1965, les scientifiques tentent de les utiliser comme des outils pour modifier le génome en le sectionnant sur des séquences précises. Or, lorsque l'ADN est ainsi endommagé, la cellule hôte tente immédiatement de recoller ce ruban génétique, en effectuant ce que l'on appelle une recombinaison homologue. L'astuce consiste à tenter d'y insérer, avant que cette réparation se fasse, un morceau d'ADN étranger ou un gène qui a été préparé en laboratoire, souvent après des simulations sur ordinateur. Au final, l'objectif est donc que l'ADN recollé contienne le gène inséré, qui doit alors être efficace pour lutter contre une maladie ou présenter d'autres propriétés. Toutefois, s'il y a de grandes chances que ce processus se passe comme souhaité, il n'est pas exclu que cela ne soit pas le cas, et que l'ADN ne soit pas réparé comme prévu. Voire – pire – que les modifications ainsi générées soient à l'origine d'un développement tumoral de la cellule. CRISPR-Cas9 peut dans ce cas être comparé à du vandalisme génomique.

C'est pourquoi les scientifiques développent en parallèle d'autres technologies plus nuancées

Phages (ou bactériophages) Parfois aussi appelés virus bactériens, ce sont des virus n'infectant que des bactéries. Ils sont présents dans l'ensemble de la biosphère. En effet on en trouve partout, notamment en quantité importante dans les excréments, le sol et les eaux d'égout. Les phages sont des outils fondamentaux de recherche et d'étude en génétique moléculaire. Ils servent entre autres de vecteurs de clonage et de transfert de gènes. (Source : Wikipedia)

et précautionneuses. Celles-ci se basent notamment sur des phages, ces virus naturels des bactéries dont l'objectif est d'insérer leur matériel génétique dans celui de leur hôte, et l'intégrase, une protéine qui justement favorise ce processus d'intégration. L'idée de cette démarche est de s'assurer, vraiment, que l'ADN étranger est inséré au bon endroit dans le génome hôte. Toutes ces techniques précèdent l'avènement de CRISPR-Cas9, dont le caractère aléatoire de reconstitution correcte reste un souci, et il est probable qu'elles vont même suppléer cette technologie.

Une autre technique en vogue depuis quelques mois est l'« édition de bases génétiques ». Est-ce une meilleure solution ?

La molécule en forme de double hélice qu'est l'ADN est constituée de quatre types d'éléments, aussi appelés « bases » ou nucléotides – adénine (A), cytosine (C), thymine (T) et guanine (G) –, et qui sont toujours appariées : A avec T, et G avec C. Certaines maladies dépendent d'une seule erreur dans l'écriture de ce code génétique, où une des bases habituelles est remplacée par une autre. La stratégie consiste à réparer cette erreur,

en substituant la fausse base par celle qui donnerait un gène normal. Et c'est ce qu'est parvenue à faire en 2017 l'équipe de David Liu, au Broad Institute (lié au Massachussetts Institute of Technology et à l'Université de Harvard)[26]. Mais ceci pour l'instant uniquement pour certaines paires de bases : on peut par exemple substituer une paire A-T à une paire G-C. Mais si la maladie en question dépend d'un autre changement de nucléotide, vous êtes pour l'instant dans l'impasse. Cette technique offre ainsi l'avantage de ne pas devoir sectionner l'ADN, mais elle ne résout pas tout non plus.

Ne s'agit-il pas d'un début d'avancée notoire ?

Si. Mais à nouveau, si c'est davantage qu'une seule base d'ADN qu'il s'agit de modifier, il faut passer par des techniques de section et d'édition du génome aussi précises et efficaces que possible, autres que CRISPR-Cas9, mais qui ne bénéficient pas d'autant d'attention médiatique.

26 Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage, N. Gaudelli, D. Liu et al, *Nature* volume551, pages464–471 (23 November 2017), DOI https://doi.org/10.1038/nature24644

Pourquoi ? Ces techniques sont-elles plus complexes ?

On ne peut pas dire unilatéralement que ce soit le cas. Par exemple, pour appliquer la technique CRISPR-Cas9 et viser un site très précis sur le génome, il faut disposer de trois éléments génétiques qu'il s'agit de développer en laboratoire : une bribe d'ARN, le morceau d'ADN, et une protéine spécifique qui est l'une des plus grandes protéines utilisées en biotechnologie. Tandis qu'avec les phages, vous n'avez besoin que de deux éléments à préfabriquer. Par ailleurs, la question des coûts revient souvent, CRISPR-Cas9 étant souvent mentionnée comme une technique très peu chère. Mais dans la pratique, personne ou presque ne fabrique plus ses molécules et protéines dans son propre laboratoire. Tout le monde les achète à des sociétés de biotechnologies spécialisées qui les produisent selon vos commandes. Dès lors, lorsque l'objectif est par exemple de développer des médicaments valant potentiellement plusieurs milliards de dollars au final, la différence de prix entre ces différentes techniques importe peu. Quant à l'efficacité de CRISPR-Cas9, qu'on dit très grande, là aussi, il n'y a qu'un facteur deux ou trois par rapport aux autres techniques,

qui ont d'autres atouts. J'estime donc que l'avènement et l'iconisation de la technique CRISPR-Cas9 sont d'une part dus au nom énigmatique mais cool qu'elle porte. D'autre part, dès 2012, sa mise au point, basée sur plusieurs étapes précédentes et déterminantes que tout le monde a maintenant oubliées, a mis en scène essentiellement deux groupes de chercheurs entrés en opposition pour des questions de brevet[27]. Cela a donné une grande visibilité à ce domaine de recherches. Souvenez-vous : avant qu'il y ait une « course » pour le premier séquençage du génome humain au début du présent millénaire, peu de gens en parlaient ou en comprenaient les enjeux. Mais dès que les protagonistes ont été identifiés, parmi lesquels le biologiste américain Craig Venter et moi-même, l'attrait s'est accru. De même, la controverse au sujet de la paternité de la technique CRISPR-Cas9 a joué un rôle de catalyseur médiatique : on pouvait enfin parler des gens plutôt que d'un domaine scientifique qui demeure compliqué à décrire.

27 Cette lutte pour le brevet au sujet de la technologie CRISPR-Cas9 opposait le Broad Institute (rattaché au Massachussetts Institute of Technology de Cambridge) à l'Université de Californie à Berkeley. Le 10 septembre 2018, la cour de justice concernée aux États-Unis a attribué la propriété intellectuelle de cette technologie au Broad Institute : cf. note N°13, et https://go.nature.com/2pF127G

Et j'avoue que je participe de ce mouvement médiatique.

Mais, à nouveau, tout cela élude la profonde révolution de ces dernières années : l'arrivée des techniques de séquençage génétique de dernière génération (« *next generation sequencing* », ou NGS). Car avant de faire quelque changement que ce soit dans un génome avec les techniques dont on parle, il faut être capable de le lire, de planifier la modification à mener, et de vérifier qu'elle a été achevée : trois étapes indispensables que permet le séquençage facile, rapide et peu onéreux de l'ADN. La lecture d'un génome qui coûtait jusqu'à trois milliards de dollars il y a 20 ans peut revenir aujourd'hui à quelque 600 dollars. On parle ici d'un facteur « dix millions » ! Il est là, le réel changement de paradigme. Et les prix vont continuer à baisser.

Vous venez d'ailleurs de co-créer votre énième start-up, nommée Nebula Genomics, qui envisage de permettre aux personnes qui feront séquencer leur génome de gagner de l'argent avec…

Oui. Le constat est que, si les NGS ont permis de rendre le séquençage du génome accessible à quiconque, personne ou presque

n'exploite les opportunités que cela implique. Les États pourraient économiser des milliards de dollars en coûts de traitement simplement en favorisant la lutte contre certaines maladies qui sont évitables par de simples conseils basés sur la génétique de chacun. Aujourd'hui, le quidam pense encore que la génétique est un champ d'action financièrement inabordable pour lui, et loin des préoccupations personnelles. Pour changer cet état de fait, l'idée est d'offrir la possibilité aux gens de faire séquencer leur génome, sans pour autant les contraindre ensuite à le divulguer, le mettre à la disposition de la science ou le vendre ; ils le pourront toutefois. Surtout, cela pourrait aussi leur offrir la possibilité d'éviter que leurs éventuels enfants souffrent de maladies génétiques héréditaires, puisqu'ils saurant s'ils sont porteurs d'un gène récessif muté, et pourront alors décider, en situation de couple où le partenaire serait aussi porteur de la mutation, d'enfanter ou non.

Mais qui payera pour ces séquençages, qui ne sont pas encore gratuits ?

Les entités qui ont des intérêts à éviter de supporter les coûts de la santé, donc en premier les assurances et les hôpitaux. En permettant

« L'idée est d'offrir la possibilité aux gens de faire séquencer leur génome, sans pour autant les contraindre ensuite à le divulguer, le mettre à la disposition de la science ou le vendre ; ils le pourront toutefois. »

Blockchain La *blockchain* est une technologie de stockage et de transmission d'informations, transparente, sécurisée, et fonctionnant sans organe central de contrôle. Par extension, une blockchain constitue une base de données qui contient l'historique de tous les échanges effectués entre ses utilisateurs depuis sa création. Cette base de données est sécurisée et distribuée : elle est partagée par ses différents utilisateurs, sans intermédiaire, ce qui permet à chacun de vérifier la validité de la chaîne. Il existe des blockchains publiques, ouvertes à tous, et des blockchains privées, dont l'accès et l'utilisation sont limités à un certain nombre d'acteurs. Une blockchain publique peut donc être assimilée à un grand livre comptable public, anonyme et infalsifiable. Comme l'écrit le mathématicien Jean-Paul Delahaye, il faut s'imaginer « un très grand cahier, que tout le monde peut lire librement et gratuitement, sur lequel tout le monde peut écrire, mais qui est impossible à effacer et indestructible ». (Source : https://blockchainfrance.net/)

d'éviter que des bébés naissent avec des maladies génétiques, et de devoir assumer ensuite des traitements et soins se montant souvent à plus d'un million de dollars au total, les unes comme les autres peuvent espérer un retour sur investissement d'un facteur 16 selon nos calculs. Bien sûr, les sociétés pharmaceutiques pourraient également financer ces séquençages, elles qui sont avidement à la recherche de données génétiques utiles pour l'élaboration de leurs futurs médicaments

L'une des raisons pour lesquels le public montre des réticences face à la génétique est certainement que ce domaine touche à notre intimité la plus profonde. Comment le commerce de génomes que propose Nebula Genomics, ainsi que d'autres sociétés comme Luna ADN [28], va-t-il changer cette perception ?

L'objectif de Nebula est de marier la génétique et la *blockchain*. Il s'agit là d'une nouvelle technologie numérique qui permet de stocker des données informatiquement de manière décentralisée mais totalement sécurisée.

28 You'll soon be able to sell your genetic info for a new cryptocurrency called Luna Coin, C.Farr&A.Levy, *CNBC*, 18 December 2017, https ://cnb.cx/2oH9ghZ

Cryptomonnaie Une cryptomonnaie est une devise électronique, ou virtuelle, car elle n'a aucune forme physique. Elle s'échange de pair à pair sur un système informatique décentralisé, ou blockchain, tenu à jour en permanence et (réputé) inviolable. Le code source d'une blockchain se base sur les principes de la cryptographie pour valider les transactions et émettre la monnaie elle-même. La très grande majorité des cryptomonnaies échappent au contrôle des États et des banques centrales. Dans cet écosystème, la blockchain fait office de banque centrale. Elle est utilisée pour répertorier l'ensemble des transactions réalisées dans une cryptomonnaie sur un grand livre de compte et à émettre des règlements. (Source : JDN)

Comment cela va-t-il fonctionner concrètement ? Une personne qui fait séquencer son génome le fait ensuite encrypter dans la blockchain. Tout en lui permettant de garder un contrôle complet sur ses informations génétiques personnelles, cette technologie lui permet de les vendre, en utilisant une cryptomonnaie [similaire au bitcoin]. À tout moment, cette personne peut aussi vérifier qui accède à ses données. Aujourd'hui, ce sont des sociétés comme 23andMe qui vous proposent de séquencer les parties intéressantes de votre génome, à travers la commande sur un internet d'un simple dispositif de collecte de salive que vous devez renvoyer par la poste. Mais ensuite, ces sociétés n'hésitent pas à revendre à prix d'or les informations des clients qu'elles ont amassées. Avec Nebula, nous souhaitons mettre en relation directement les propriétaires de génomes – vous ou moi – et ceux qui veulent les exploiter, les sociétés pharmaceutiques par exemple. C'est une sorte de Airbnb ou Uber de la génétique. C'est une façon possible, selon moi, de démocratiser l'accès au séquençage du génome, de permettre à tout un chacun de mieux gérer sa propre santé, et d'aider à freiner l'inflation croissante des coûts des systèmes de santé et de les améliorer.

Vous évoquiez ci-avant les multiples applications des technologies d'édition du génome. Quelles sont les trois plus prometteuses?

Je vais probablement vous surprendre. Selon moi, l'une des applications les plus prometteuses est la xénotransplantation d'organes. L'idée est, avec ces technologies d'édition du génome, de rendre par exemple un cochon génétiquement compatible avec l'homme pour que des organes puissent y être développés avant d'être transplantés chez ce dernier[29]. C'est là un but de la médecine depuis au moins 20 ans. Le problème est que les cellules porcines portent en elles, dans leur génome, des séquences d'ADN de virus qui peuvent potentiellement induire des cancers chez l'homme. Il semble que seuls 62 gènes soient concernés par ces modifications. En 2017, des collègues américains sont parvenus, grâce à CRISPR-Cas9, à désactiver génétiquement cet ADN viral[30]; ils ont même déjà fondé une société dans ce but, nommée eGenesis, à laquelle je participe.

29 First human-pig chimera is as step forward toward custom organs, M. Molteni, *WIRED*, 26 January 2017, https://bit.ly/2On96rZ

30 Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9, D. Niu et al., *Science* 10 Aug 2017: eaan4187 DOI: 10.1126/science.aan4187

Une deuxième application en verve est le forçage génétique (« *gene drive* »). L'ambition est de forcer à ce qu'un gène particulier, qu'on aurait introduit dans le génome d'un organisme à l'aide de techniques d'édition comme CRISPR-Cas9, soit transmis aux générations suivantes, de manière à augmenter sa prévalence dans la population ciblée. C'est une manière possible de traiter des affections sérieuses dans les pays en voie de développement. Ou des maladies transmises par des vecteurs animaux. Pour la malaria, véhiculée par des moustiques, au lieu de devoir vacciner toute une population avec un hypothétique vaccin, l'idée consister à modifier génétiquement une escouade de moustiques de manière à ce que leur organisme ne transmette plus le pathogène, de relâcher ces insectes, puis de les laisser se reproduire de façon à ce que ce « gène anti-malaria » s'inscrive dans le génome de tous les moustiques de la même espèce ; de quoi enrayer la propagation de la maladie elle-même, en modifiant donc son vecteur. [31]

31 Un moustique génétiquement modifié contre le paludisme, N. Herzberg, *Le Monde*, 25 janvier 2016, https://lemde.fr/2OtbqgR

Drépanocytose La drépanocytose est une maladie génétique de l'hémoglobine, contenue dans les globules rouges, qui sert à transporter l'oxygène à travers le corps. La maladie se manifeste par une anémie (se traduisant par une fatigabilité, des vertiges, des essoufflements…), une sensibilité aux infections, et des crises douloureuses causées par une mauvaise circulation sanguine et par le manque d'oxygénation des tissus (surtout les os). Les manifestations sont très variables d'une personne à l'autre et, pour une même personne, d'un moment à l'autre. La drépanocytose est due à la mutation d'un gène (HBB) localisé sur le chromosome 11, codant pour un des deux types de protéines qui forment l'hémoglobine : la bêta-globine. La drépanocytose se manifeste chez les personnes porteuses de deux allèles anormaux du gène HBB, hérités des deux parents. Les méthodes permettant un dépistage néonatal systématique sont disponibles depuis les années 1970. Toutefois, leur mise en œuvre ne s'est généralisée qu'une quinzaine d'années plus tard. (Source : www.orpha.net)

Troisièmement, l'agriculture pourrait bénéficier fortement de ces techniques d'édition du génome, car elles sont « naturelles », dans le sens qu'elles permettent de corriger les génomes sans forcément inclure un gène totalement étranger à l'organisme cible, ce qu'on appelle un « transgène ».

Restons dans des exemples concrets du domaine de la médecine. Quel est le potentiel de ces techniques de « chirurgie du gène » pour traiter directement certainement maladies génétiques ressemblant à des fortes anémies, comme la drépanocytose, ou la bêta-thalassémie ?

L'utilité de ces technologies de « chirurgie du gène » pour tenter de soigner ces maladies génétiques héréditaires semble évidente. En 2014, en France, un patient souffrant de drépanocytose a d'ailleurs été traité par une thérapie génique conventionnelle [32]. La même équipe a d'ailleurs aussi soigné des patients atteints de bêta-thalassémie [33]. Mais j'estime qu'il faut voir les choses autrement. Les traitements par modifications génétiques associés à ces

32 Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease, JA Ribeil et al, *N Engl J Med* 2017 (March 2); 376:848-855 DOI : 10.1056/NEJMoa1609677

33 Communiqué de presse Inserm, 19 avril 2018 : https://bit.ly/2HgTEa6

affections coûteront des centaines de milliers, voire un million de dollars, ce qui en fait les plus chers de l'histoire de la médecine. La raison ? Ils s'adressent à de petits cercles de patients. De manière générale et au-delà de ces deux exemples, environ 5 % des nouveau-nés, au total, souffrent d'une maladie héréditaire sérieuse. Mais si l'on s'intéresse aux pathologies concernées l'une indépendamment de l'autre, le nombre de personnes touchées est bien sûr plus petit. Ce prix exorbitant pourrait baisser, sous la contrainte de pouvoirs publics. Mais pas forcément de beaucoup, si l'on prend en compte l'incompressibilité des coûts de développement par les sociétés pharmaceutiques, qu'il s'agit de répartir sur un nombre relativement faible de consommateurs potentiels. L'alternative à cet état de fait, à nouveau, passe par le « conseil génétique » : dans le cas de la bêta-thalassémie par exemple, grâce à la lecture partielle du génome, pour une quarantaine de dollars déjà, vous pouvez être diagnostiqués savoir si vous portez le gène, récessif, de la maladie. Vous pouvez ainsi savoir dans le monde qui d'autre est également porteur de la mutation, de manière à éviter au mieux de faire naître un enfant atteint. C'est une différence d'approche massive !

Et qu'en est-il de la possibilité de soigner des maladies infectieuses, comme les infections aux papillomavirus (VPH)[34] ou au VIH[35], souvent prises en exemple lorsque l'on évoque le potentiel des techniques d'édition du génome ?

Oui. Il existe des applications possibles dans ce domaine, mais leur nombre sera restreint. La plupart des maladies infectieuses sont traitées à l'aide de vaccins, de médicaments ingérés, ou des deux. Contre le VPH par exemple, il existe depuis quelques années de nouveaux vaccins très efficaces.

Pour lutter contre les maladies infectieuses, la technique du forçage génétique pourrait être la plus indiquée. Les deux meilleurs exemples sont probablement l'hépatite B et le sida. Dans le cas du VIH, nous savons qu'il existe, chez certaines personnes qui ne développent pas la maladie, des anticorps neutralisants qui bloquent le virus. Des scientifiques planchent ainsi sur des méthodes qui permettraient d'insérer dans le système reproducteur

34 Boom in human gene editing as 20 CRISPR trials gear up, M. LePage, *NewScientist*, 30 May 2017

35 CRISPR/Cas9-Mediated CCR5 Ablation in Human Hematopoietic Stem/Progenitor Cells Confers HIV-1 Resistance In Vivo, L.Xu et al., *Molecular Therapy*, vol 25, issue 8, p1782-1789, 2 August 2017, DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.04.027

Immunothérapie L'immunothérapie est une forme de traitement récemment mis au point qui consiste à mobiliser les cellules du système de défense immunitaire de l'organisme humain pour les faire « attaquer » les vecteurs d'une affection, comme des cellules tumorales. C'est ainsi une piste extrêmement prometteuse en oncologie. Maints traitements d'immunothérapie sont testés depuis quelques années, certaines étant même déjà disponibles.

de l'humain des anticorps générés à l'aide de techniques d'édition du génome, de manière à ce qu'ils détectent et neutralisent le virus de VIH, l'empêchant de se reproduire ; l'effet serait ainsi essentiellement préventif[36]. Cela dit, de manière générale, les actions de prévention largement plus simples, comme se protéger lors de rapports sexuels, restent plus efficaces, contre le sida surtout mais aussi nombre d'autres maladies. Ce d'autant que, la plupart du temps, ces maladies infectieuses sont les plus présentes dans les pays en voie de développement, et que leurs habitants n'auront jamais les moyens de se payer des médicaments à un million de dollars. Je pense qu'il y a donc un emballement autour du potentiel thérapeutique des techniques de génie génétique (anciennes ou nouvelles) contre les maladies infectieuses. Et j'essaie de ne pas y participer.

Qu'en est-il dans le cas du cancer ?

Dans ce cas, les espoirs sont grands ! On entre dans le domaine de ce qu'on appelle l'immunothérapie, soit la mobilisation du système

36 CRISPR/Cas9 system targeting regulatory genes of HIV-1 inhibits viral replication in infected T-cell cultures, Y. Ophinni et al., *Scientific Reports* 8, 7784 (2018) DOI https://doi.org/10.1038/s41598-018-26190-1

immunitaire d'un individu pour qu'il lutte contre le développement de cellules tumorales. En l'occurrence, l'idée consiste à faire que des cellules immunitaires appelées lymphocytes T se mettent à reconnaître spécifiquement les cellules cancéreuses, ce qu'elles ne font pas forcément d'ordinaire, et les attaquent. La démarche consiste, en laboratoire et grâce aux techniques de « chirurgie du gène », à modifier ces lymphocytes T afin de les doter d'un récepteur antigénique chimérique (*chimeric antigen receptor* ou CAR), une molécule leur permettant de débusquer les cellules tumorales qu'elles peuvent ensuite éliminer. Cette méthode dite des « cellules CAR-T » est exploitée par plusieurs sociétés de développement pharmaceutique, dont une que j'ai cofondée, Editas. Mais à nouveau, si je suis à 100 % en faveur d'une éventuelle mise au point d'une nouvelle thérapie oncologique basée sur les cellules CAR-T, il faut souligner – si l'on passe en revue l'histoire du cancer – que les actions les plus efficaces pour ajouter des années de vie et éviter « le crabe », sont des démarches préventives : éviter de trop s'exposer aux rayons solaires UV, de fumer, d'inhaler trop d'air pollué, etc. On connaît onze pathogènes dont on sait qu'ils induisent le cancer. Par ailleurs, la génétique – à travers à nouveau

« Il faut souligner – si l'on passe en revue l'histoire du cancer – que les actions les plus efficaces pour ajouter des années de vie et éviter « le crabe », sont des démarches préventives : éviter de trop s'exposer aux rayons solaires UV, de fumer, d'inhaler trop d'air pollué, etc. »

la lecture du génome – peut aussi jouer un rôle préventif : l'actrice Angelina Jolie par exemple a fait séquencer son génome, et découvert des mutations sur un gène, nommé BRCA1, connu pour induire le cancer du sein. Elle avait ainsi 87 % de (mal)chance de souffrir d'un cancer du sein ou des ovaires. Si bien qu'elle a décidé de subir une double mastectomie et une ovariectomie. Même aux États-Unis, beaucoup pensent encore qu'elle avait le cancer. Alors qu'elle a agi préventivement, grâce à un test génétique.

Existe-t-il d'autres domaines dans lesquels des thérapies pourraient être développées avec ces technologies ? On parle notamment des affections cérébrales et neurodégénératives [37] ?

Dans ce domaine, on vise l'utilisation de techniques de thérapie génétique conventionnelle, qui consiste donc à ajouter dans les cellules du cerveau des gènes [manquant ou déficient, et déterminant ainsi l'apparition d'une affection], mais pas à en enlever ou à éditer le génome. Concernant l'utilisation des

37 Scientists are thinking the unthinkable : CRISPR might one day reverse devastating brain diseases, S. Begley, *STATnews*, 9 April 2018, https ://bit.ly/2OtTfrE

techniques d'édition génétiques modernes, l'avènement possible d'une révolution thérapeutique doit encore être évalué.

Mais un autre domaine d'application majeur de ces techniques, qui nous concerne tous, au-delà des maladies infectieuses et dégénératives et partout dans le monde, est le vieillissement. Là, l'intérêt est massif, car si le coût de développement des médicaments antivieillissement est fixe, le nombre potentiel de gens qui pourraient en bénéficier est incommensurable. L'une de nos études les plus récentes, menées sur des souris et que nous testons maintenant sur des chiens[38], a ainsi consisté à modifier deux gènes avant de les insérer dans le génome de l'hôte à l'aide d'adénovirus – on parle de « vecteurs viraux » pour qualifier ces entités qui transportent dans la cellule les gènes à insérer dans son ADN. Ces deux gènes permettent d'agir simultanément contre quatre affections d'un coup : les dommages cardiaques, les atteintes au foie, l'obésité et le diabète de type 2. L'effet antivieillissement est alors assuré.

38 À stealthy Harvard startup wants to reverse aging in dogs, and humans could be next, A. Regaldo in *MIT Technology Review*, 9 mai 2018. https://bit.ly/2KPYPQa

Le produit que nous voulons développer à partir de ces résultats sera d'abord vendu dans le domaine vétérinaire – un immense marché en lui-même. Ensuite, grâce aux bénéfices engrangés, nous souhaitons lancer des essais cliniques chez l'homme.

Les techniques d'édition du génome verraient-elles donc leur plus important débouché dans la quête d'une plus grande longévité humaine ?

Non, pas dans la longévité mais dans la recherche de solutions d'antivieillissement et de prévention ; ce n'est pas la même chose. Si ce que vous envisagez de proposer aux agences de régulation des médicaments comme l'Américaine FDA ou l'Européenne EMA, c'est un produit permettant d'augmenter la longévité, le faire accepter sera difficile, surtout parce que les essais cliniques imposés pour démontrer leur efficacité devraient durer… des décennies. Tandis que si ce que vous mettez en avant, c'est ralentir le vieillissement, les observations de vérification médicale de cette réalité pourraient ne devoir durer que quelques mois. Mais à nouveau, au risque de me répéter, l'une des techniques les plus simples pour vivre plus longtemps est par exemple de mieux manger.

Personnellement, je suis devenu végan et j'ai vu mon taux de cholestérol s'améliorer, tout comme ma santé. Le grand public, au-delà des promesses parfois fantaisistes concernant ces technologies qui peuvent aussi mal tourner, a besoin d'« éducation », au sens de recevoir des informations pertinentes au sujet de sa santé.

À propos de fantaisie, vous êtes apparus dans les médias, ces dernières années, pour vouloir ressusciter le mammouth[39] grâce à ces technologies génétiques. On est loin de la médecine personnalisée. Mais – pour l'anecdote – est-ce concret?

Ce n'est pas une anecdote. Et cela concerne aussi la santé de l'homme. L'idée n'est pas de littéralement ressusciter le mammouth, mais de modifier génétiquement des espèces d'éléphants pour que, comme les mammouths jadis, ils puissent s'adapter à des climats et écosystèmes très froids. Il y a plusieurs milliers d'années, dans les régions qui constituent aujourd'hui ce qu'on appelle la toundra, les mammouths abattaient les arbres, permettant

39 Long extinct species to be revived in the lab with powerful new tools, P. Rejcek, *Singularity Hub*, 13 March 2017, https://bit.ly/2lypK2A

d'une part à l'herbe de repousser et d'autre part, par leurs pas lourds atteignant le sol à travers la couche de neige, à permettre à l'air froid de maintenir ce dernier congelé. Aujourd'hui, la fonte de ce pergélisol menace la planète de diffuser dans l'atmosphère les quelque 1400 gigatonnes de gaz à effet de serre qu'il emprisonne, soit autant que 43 fois l'entier des émissions de carbone générées par les carburants fossiles et l'industrie en 2017, selon l'Agence internationale de l'énergie[40]. En effet, la couverture végétale de la toundra, aujourd'hui trop importante, ne permet pas à la surface terrestre d'assez se refroidir[41]. L'idée du projet Harvard Woolly Mammoth Revival[42] consiste donc à insérer dans le génome d'éléphants quelques gènes – il semble que 44 soit le nombre – pour leur permettre d'être réintroduits dans les régions nordiques. Et ainsi éviter qu'explosent, comme attendu, les quantités de gaz à effet de serre dans l'atmosphère, avec pour conséquence un réchauffement climatique marqué.

40 http://www.iea.org/geco/

41 Le 26 septembre 2018, soit après la réalisation de cet interview, l'Institut Suisse pour l'étude de la neige et des avalanches SLF publiait un communiqué de presse intitulé : De Nouvelles espèces végétales de plus grande tailles colonisent l'Arctique, https ://bit.ly/2Rgyf6m

42 http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2017/woolly-mammoths-walk/

« Le grand public,
au-delà des promesses
parfois fantaisistes
concernant ces technologies
qui peuvent aussi mal tourner,
a besoin d'« éducation »,
au sens de recevoir des
informations pertinentes au
sujet de sa santé. »

L'espèce-cible idéale serait l'éléphant d'Asie (*Elephas maximus*). Les écueils éthiques devant l'implantation d'un embryon hybride chez cet éléphant sont toutefois tels que cette expérience pourrait prendre des décennies avant d'être réalisée.

CHAPITRE 2

Travaux de laboratoires et risques de dérives

Comment, très concrètement, implémenter la technologie CRISPR-Cas9 dans un laboratoire ? Ce processus est-il très complexe ?

George M. Church Non, au contraire. Le processus est si simple que même des étudiants pré-universitaires peuvent le concrétiser, dans leur laboratoire par exemple. Toutefois, de même que vous n'avez plus besoin de fabriquer vous-même une voiture mais l'achetez chez un concessionnaire, la démarche la plus simple est la suivante : une fois que vous avez déterminé la séquence d'ADN que vous souhaitez expérimenter, vous commandez auprès d'une entreprise spécialisée la bribe génétique idoine, ainsi que les autres éléments moléculaires de la « machinerie » CRISPR-Cas9. Tout ce matériel vous parvient dans des tubes remplis de liquides et dûment étiquetés. Il suffit ensuite d'extraire des échantillons de ces tubes, et de les insérer dans une cellule pour vérifier que le système moléculaire fait son effet : la séquence génétique qui vous intéresse est insérée dans le génome de la cellule hôte, à l'endroit où vous le souhaitiez.

Tout de même, s'assurer que les outils de CRISPR-Cas9 sont bel et bien introduits dans la cellule est un défi. Un défi rendu d'autant plus

« Une fois que vous avez déterminé la séquence d'ADN que vous souhaitez expérimenter, vous commandez auprès d'une entreprise spécialisée la bribe génétique idoine, ainsi que les autres éléments moléculaires de la « machinerie » CRISPR-Cas9. Tout ce matériel vous parvient dans des tubes remplis de liquides et dûment étiquetés. »

Vecteur viral Les vecteurs viraux sont des outils couramment utilisés en biologie moléculaire pour délivrer un gène d'intérêt – ou par extension, une construction génétique d'intérêt – à l'intérieur de cellules. Ce procédé peut être utilisé sur un organisme vivant (in vivo) ou sur des cellules maintenues en culture (in vitro). L'évolution a permis aux virus de développer des mécanismes spécifiques et particulièrement efficaces pour incorporer leur génome à l'intérieur des cellules qu'ils infectent. Ce mécanisme d'incorporation de matériel génétique (ADN ou ARN) s'appelle la transduction. Les biologistes moléculaires exploitent ce mécanisme depuis les années 1970. (Source : Wikipedia)

difficile que, pour faire que l'ADN étranger s'insère bien dans le noyau cellulaire, il s'agit de passer par l'entremise de moyens spécifiques de « livraison » que sont souvent les virus, ou « vecteurs viraux »…

Pas toujours. Cela dépend de ce que vous voulez faire. Parfois, vous n'avez pas besoin de vecteurs viraux. Il est par exemple possible d'insérer de l'ADN externe dans des lymphocytes T simplement en les soumettant, ensemble, à des décharges électriques. Dans d'autres cas et avec d'autres techniques, il suffit d'« appuyer » la protéine à insérer contre la cellule-cible et celle-ci la phagocyte. Il y a ainsi une dizaine de méthodes pour glisser de l'ADN ou de l'ARN étranger dans une cellule.

Le mode de délivrance du système d'édition génétique dans les cellules ne présente donc aucune difficulté ?

Je ne dis pas que c'est trivial. Si vous ingérez un médicament, ou vous l'injectez à vous-même, ses molécules ne vont pas diffuser dans absolument toutes les cellules de votre corps ; en fait, seule une fraction d'entre elles réagit au médicament, ce qui suffit la plupart du temps à vous soigner. De même, n'atteindre que quelques cellules en modifiant leur ADN

avec les techniques d'édition du gène peut suffire, car ces cellules vont alors produire l'hormone dont votre organisme a besoin pour contrecarrer l'affection dont vous souffrez.

Un autre souci est souvent évoqué, celui des « effets hors cible » (*off target*), c'est-à-dire des effets induits, par le matériel inséré avec la technique CRISPR-Cas9, sur d'autres zones du génome que sur la cible prévue. Quelle est l'ampleur de ce problème ?

Les effets hors cible sont mineurs. Par contre, les effets sur la cible sont importants : à nouveau, lorsque ces outils d'édition génétique, surtout CRISPR-Cas9, agissent, ils coupent le génome, générant du désordre dans la cellule. La réparation par la cellule n'insère pas forcément correctement le morceau d'ADN que vous souhaitiez introduire. Dans une étude datant de 2013, nous avons démontré que les effets hors cible étaient si faibles qu'ils l'étaient davantage que les mutations spontanées : donc si inquiétude il doit y avoir, ce serait plutôt au sujet de ces dernières, qui peuvent par exemple affecter des gènes dont le rôle est de supprimer des tumeurs naissantes, mais qui, en dysfonctionnant, laisseraient le champ libre au cancer. Et ces mutations

spontanées ne résultent pas d'une manipulation humaine. Ces effets hors cible se sont retrouvés au cœur de l'attention médiatique en 2017, dans un article scientifique révélant qu'ils seraient en réalité beaucoup plus importants que prévu[43]. Mais plusieurs groupes de scientifiques, dont le nôtre, ont immédiatement réagi en pointant du doigt les multiples faiblesses dont souffrait cette étude. [L'article scientifique a même été retiré depuis par la revue en question.] Cela dit, on pourrait aussi se dire que si ces technologies d'édition du génome permettent d'éviter aux patients les effets tragiques et rapides d'une maladie incurable mais, à travers de possibles effets hors cible, induiraient chez eux des risques de cancer accrus à long terme, l'« échange » pourrait être acceptable.

Introduire du matériel génétique dans des cellules représente une attaque contre l'intégrité de l'organisme. Celui-ci ne développe-t-il aucune réponse immunitaire[44], comme à son habitude en de tels cas?

43 Unexpected mutations after CRISPR–Cas9 editing in vivo, K. Schaefer et al., *Nature Methods*, volume14, pages547–548 (2017). L'article a été retiré.

44 Identification of Pre-Existing Adaptive Immunity to Cas9 Proteins in Humans, C. Charlesworth et al. *BioarXiv*, 5 January 2018, doi : https://doi.org/10.1101/243345

Prenez la thérapie génique conventionnelle : l'objectif de cette intervention est de permettre à nouveau, dans l'organisme d'une personne, la fabrication d'une protéine souvent vitale qu'il ne produit pas ou plus. Par ailleurs, les médicaments pour les maladies orphelines doivent avoir le même effet ; le moyen d'administration est simplement différent. Dans les deux cas, il s'agit d'une protéine d'abord reconnue comme étrangère par l'organisme hôte. Mais qui fonctionne finalement ! En fait, ces protéines ne sont pas étrangères à l'espèce humaine, mais uniquement à la personne qui en manque. Or, tandis que les traitements externes pour maladies orphelines sont continus, l'intervention par thérapie génique n'est opérée qu'une seule fois : si elle fonctionne, les gènes introduits produisent les substances nécessaires. À mon avis, cette question de la réponse immunitaire est une tempête dans un verre d'eau.

Au final, ces technologies génétiques *do-it-yourself* (DIY) semblent faciles d'accès et de manipulation…

Et c'est précisément cela aussi qui m'inquiète. Ce que je crains en particulier, c'est notamment l'utilisation de la méthode du forçage

« Il ne suffit pas de compter sur les déclarations de bonne volonté des scientifiques jurant qu'ils vont bien se conduire. Il faut des règles et de la surveillance active. »

génétique pour diffuser, dans une population ou un environnement donné, un organisme génétiquement modifié qui y aura sa propre vie, comme un virus ou une bactérie. Ce cas de figure serait beaucoup plus inquiétant que, disons, répandre dans un réseau d'eau une substance chimique ou radioactive, certes dangereuse mais inerte. Un organisme vivant, inoffensif ou néfaste, peut se multiplier de façon exponentielle. C'est pour cette raison que j'ai soulevé cette question en 2004 déjà : il ne suffit pas de compter sur les déclarations de bonne volonté des scientifiques jurant qu'ils vont bien se conduire. Il faut des règles et de la surveillance active. De même qu'il ne suffit pas que chaque conducteur promette de bien conduire sa voiture : il y a des règles à respecter (concernant l'âge minimum, la consommation d'alcool, la vitesse…) et des moyens coercitifs. Surtout, il s'agit davantage de contrôler ce qui est fait avec ces technologies d'édition du génome que de les bannir d'emblée. Nous ne pouvons pas nous permettre d'atteindre qu'il y ait un premier problème grave.

Ne forcez-vous pas le trait ? Vous décrivez ces outils comme extrêmement simples d'utilisation, mais ils le sont surtout pour un biologiste…

Vous n'avez même pas besoin d'être biologiste. De même qu'un enfant n'a pas besoin d'être informaticien, de savoir ce qu'est un « byte » informatique, ou même la touche « escape » de l'ordinateur, pour diffuser un virus à travers internet. Je vous assure que si l'on descend dans la rue, n'importe qui, même sans savoir approfondi en biologie, sans connaissance des bases ATCG qui forment l'ADN, peut manipuler les outils CRISPR-Cas9.[45]

Quels sont les risques réels de cette technologie ? Et l'évaluation en 2016 de James Clapper, directeur des services de renseignements américains, qui a classé CRISPR-Cas9 parmi les « armes de destruction massives »[46], est-elle à prendre au pied de la lettre ?

Le risque que cette technologie soit utilisée à de mauvaises fins est faible, mais non nul. Et en tant qu'espèce intelligente, l'homme, en augmentant et partageant toujours le savoir commun, doit veiller à porter l'attention nécessaire à cette révolution, et pas uniquement

45 Mail-Order CRISPR Kits allow absolutely anyone to hack DNA, A. Sneed, *Scientific American*, 2 November 2017, https://bit.ly/2xQfNci

46 Worldwide Threat Assessment of the US Intelligence Community. Rapport de James R. Clapper, 9 February 2016, https://www.dni.gov/files/documents/SASC_Unclassified_2016_ATA_SFR_FINAL.pdf

s'ébahir devant ses multiples possibilités. Il s'agit de la réguler davantage et d'introduire des mesures de surveillance. Quant à l'estimation de James Clapper, qui a effectivement classé CRISPR-Cas9 parmi les technologies scientifiques aux applications duales – profitables ou néfastes pour l'humanité en fonction de l'utilisation qui en est faite –, au même titre donc que le nucléaire, j'ai tendance à lui donner raison.

Plusieurs de vos collègues scientifiques pensent au contraire que cette déclaration était inappropriée, exagérée et injuste tant elle dessert un domaine scientifique encore émergeant…

Exagéré, je ne sais pas… CRISPR-Cas9 ne constitue pas encore une arme de destruction massive aujourd'hui. Car en fait, si votre intention est de nuire en utilisation des substances biologiques vivantes, il existe déjà – c'est vrai – des pathogènes naturels plus efficients qui ne nécessitent aucune technologie d'édition génétique poussée. Mais je ne veux pas être de ceux qui admirent le développement de cette dernière béatement. Si c'est le genre de déclaration qu'il faut faire pour attirer l'attention publique sur cette question devant une technologie puissante, alors ce

« CRISPR-Cas9 ne constitue pas encore une arme de destruction massive aujourd'hui. Car en fait, si votre intention est de nuire en utilisation des substances biologiques vivantes, il existe déjà – c'est vrai – des pathogènes naturels plus efficients qui ne nécessitent aucune technologie d'édition génétique poussée. »

Biologie de synthèse (ou biologie synthétique) La biologie synthétique, ou biologie de synthèse, a pour but de concevoir et développer en laboratoire des systèmes biologiques tels qu'ils n'existent pas dans la nature ou à reconstruire, en les modifiant, des systèmes existants. À ces fins, elle vise à fabriquer des composants standardisés capables de s'assembler, selon un processus contrôlé, en systèmes standards aptes à remplir une fonction donnée. La biologie synthétique constitue un domaine des sciences de la vie qui recourt aux compétences de l'ingénierie pour construire à partir de matériaux biologiques, de manière ciblée et contrôlée, des systèmes générant des produits utiles à l'humanité. (Source : sciencesnaturelles.ch)

n'est pas exagéré. De même que le grand public aurait dû se pencher davantage sur internet lors de son avènement, dans les années 1980 ; ce système serait aujourd'hui beaucoup plus sécurisé qu'il ne l'est. Pour le dire autrement : ce ne devrait pas être un droit acquis d'emblée par quelque scientifique que ce soit de pouvoir mener des recherches en biologie de synthèse, il s'agit au contraire d'imposer des règles de sécurité. Si un scientifique ne veut pas s'y confirmer, il peut faire un autre métier.

Outre la mise en évidence d'un éventuel laxisme dans les régulations, le développement de solutions pour contenir ces technologies voire palier à leurs errements est-il aussi une piste suivie ?

Oui. Et c'est crucial. De la surveillance nécessaire, et de la découverte de situations inadéquates, découle d'ailleurs notre capacité à pouvoir contenir ou inverser les processus engagés qui ne seraient pas convenables. Bien sûr, le plus simple est d'empêcher que des actions néfastes soient entreprises. Puis de tenter d'avoir toujours un coup d'avance. Concernant la technologie du forçage génétique par exemple, des études en ce sens ont été menées : l'une a consisté à évaluer le

niveau de sécurité pour tester le relâchement de moustiques génétiquement modifiés sur une île très éloignée. D'autres réflexions s'attachent à déterminer les conditions de confinement des recherches utilisant le forçage génétique en laboratoire, avec des bactéries par exemple. Mais je reviens à la surveillance : il s'agit de développer aussi de nouveaux outils permettant d'analyser et de suivre à la trace des organismes génétiquement modifiés présents dans l'environnement. Des outils que tout un chacun pourrait même porter à sa ceinture. L'intérêt serait d'ailleurs non seulement de pouvoir repérer tout problème lié à l'introduction d'organismes vivants génétiquement modifiés dans l'environnement, mais aussi, plus simplement, de détecter des maladies émergentes.

Ce domaine de recherches va si vite que des essais sur l'être humain sont déjà en cours, en Chine notamment [47], ou vont être lancés très prochainement aux États-Unis car ayant été validés par les autorités médicales [48] [49], voire en Europe.

47 CRISPR gene-editing tested in a person for the first time, D. Cyranoski, *Nature*, 15 November 2016

48 CRISPR in 2018: coming to a human near you. Emily Mullin, *MIT Technology Review*, 18 December 2017. https ://bit.ly/2RkQiZ4

49 First CRISPR clinical trial gets green light from US panel, S.Reardon, *Nature*, 22 June 2016

« De la surveillance nécessaire,
et de la découverte
de situations inadéquates,
découle notre capacité
à pouvoir contenir ou inverser
les processus engagés qui
ne seraient pas convenables.
Bien sûr, le plus simple
est d'empêcher que des actions
néfastes soient entreprises.
Puis de tenter d'avoir toujours
un coup d'avance. »

Mais cette technologie est-elle vraiment prête pour ce pas ?

Plusieurs essais cliniques humains existent effectivement, notamment à l'Université de Pennsylvanie, pour traiter trois formes de cancer : les mélanomes, les sarcomes et les myélomes multiples. Ces essais cliniques font partie de ceux qui attirent le plus d'attention à l'heure actuelle car ils utilisent des cellules CAR-T. Il s'agit moins, c'est vrai, d'une application directe de ces technologies d'édition du génome, puisque ce sont des cellules génétiquement modifiées *ex vivo* avec CAR-T, et non les « ciseaux moléculaires » eux-mêmes directement, qu'on teste sur un organisme malade. Mais le fait est que le génome de ces lymphocytes a été édité génétiquement ; souvent avec des TALENs plutôt qu'avec CRISPR-Cas9. Et ces essais cliniques montrent qu'il semble possible de sauver des vies.

Les espoirs sont grands. Malgré votre vision rassurante concernant les effets hors cible, d'autres scientifiques affirment que, pour des essais cliniques humains plus larges, il s'agira tout de même d'évaluer leur niveau de dangerosité, et de se déterminer sur un pourcentage acceptable. Comment parvenir à un consensus sur ce sujet ?

« Même si les tests sont concluants chez les animaux, et que tous les essais cliniques sur l'homme (phase 1 à 3) sont positifs, cela ne veut pas encore dire que l'on tient un médicament miracle. Les exemples sont légions de substances pour lesquelles il a fallu attendre des années de suivi pour s'apercevoir qu'il y avait un problème. »

Essais cliniques Menés par des médecins ou des équipes hospitalières, les essais cliniques se déroulent en 3 phases successives :

Phase 1 A ce stade, les essais sont menés principalement sur un nombre limité de sujets sains (*en oncologie, les essais de phase I sont menés chez des patients*), sous strict contrôle médical. Ces volontaires peuvent être indemnisés. La molécule est testée sur une courte période. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables.

Phase 2 Les essais sont réalisés sur un petit groupe de patients. Leur objectif est de tester l'efficacité thérapeutique du produit et de déterminer la dose optimale (posologie). Ces études sont le plus souvent comparatives : l'un des deux groupes de patients reçoit la molécule tandis que l'autre reçoit un placebo.

Phase 3 Menés sur de larges populations de patients, parfois plusieurs milliers, les essais permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) ou bien à un placebo (lorsqu'aucune thérapie n'existe). Ces essais sont très souvent multicentriques (menés dans de nombreux centres d'études). Généralement, ni le patient, ni l'équipe médicale ne savent quel traitement reçoit chacun des malades (essai en double aveugle) : cela permet d'écarter tout préjugé ou jugement faussé de l'une ou l'autre partie sur son efficacité ou ses effets indésirables.

Phase 4 Les essais ne s'achèvent pas avec l'autorisation de mise sur le marché, mais se poursuivent tout au long de sa commercialisation. Des essais dits de Phase 4, sont réalisés dans des conditions proches de la prise en charge habituelle. Ces essais ont pour objectifs de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes (pharmacovigilance) et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques. Cette phase permet d'analyser les interactions médicamenteuses et favorise la mise au point de nouvelles formes ainsi que des extensions d'indications thérapeutiques. (Source : Sanofi)

Scandale du Vioxx Le rofécoxib est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé dans le traitement de l'ostéoarthrite, des états douloureux aigus et de la dysménorrhée. Il a été commercialisé notamment sous les noms de Vioxx® et Vioxx-Dolor®. Introduit en 1999 par la multinationale Merck Sharp & Dohme, il était disponible sur ordonnance en comprimés et suspension buvable. Il a été retiré du marché en 2004 à cause de problèmes liés à un risque accru d'infarctus du myocarde (au niveau mondial le 30 septembre 2004). Rien qu'aux États-Unis, on estime que plus de 20 millions de personnes l'ont utilisé. (Source : Wikipedia)

La démarche consiste avant tout d'évaluer le résultat. Évidemment, si, lors de l'essai d'une nouvelle thérapie d'édition du génome chez des animaux, les effets hors cible deviennent trop nombreux au point de générer un développement cancéreux, il faudra tout repenser concernant cette thérapie. D'ailleurs, même si les tests sont concluants chez les animaux, et que tous les essais cliniques sur l'homme (phase 1 à 3) sont positifs, cela ne veut pas encore dire que l'on tient un médicament miracle. Les exemples sont légions de substances pour lesquelles il a fallu attendre des années de suivi [phase 4 de l'essai clinique, ndr] pour s'apercevoir qu'il y avait un problème. Le scandale du Vioxx en est la plus flagrante illustration. Par ailleurs, avec ces traitements utilisant la génétique, il ne faut pas oublier que leur efficacité dépendra fortement du génome de chaque individu, ce qui va certainement rendre l'évaluation des effets hors cible encore plus compliquée.

Malgré tous ces bémols, d'aucuns n'hésitent pas à estimer qu'il faut aller vers davantage d'essais cliniques. La Chine par exemple avance vite ; or, c'est un pays au sujet duquel l'impression, depuis l'étranger, peut être que les conditions de régulation que vous souhaitez semblent moins strictes…

Je suis en profond désaccord. J'ai de multiples contacts et relations professionnelles avec la Chine, à travers plusieurs sociétés dans lesquelles je suis impliqué : Alibaba, Veritas, etc. – une remarque qui me permet de déclarer mes conflits d'intérêt autant que de dire que je sais de quoi je parle. Les autorités sont capables d'actions d'éclat et d'envergure en termes de régulation. Souvenez-vous lorsque, pendant les Jeux Olympiques de 2008, elles ont fortement réduit la pollution simplement en fermant temporairement une multitude d'usines très polluantes ? Essayez de reproduire cela en Europe ou aux États-Unis… Il en va de même du domaine de la génétique. Il ne faut pas douter de leur capacité à vouloir stopper net tout ce secteur, pour ensuite ne délivrer les autorisations de recherches qu'au compte-gouttes, leur souci étant toujours d'éviter tout scandale qui ruinerait complètement leur réputation.

Cela dit, la Chine est aussi capable de régulations intelligentes de la science. Car il ne faut pas oublier que ce qui empêche principalement d'établir ce genre de cadre de travail subtilement régulé et efficace pour la recherche, c'est un manque de connaissances et d'éducation parmi ceux qui font et mettent

en place ces mêmes régulations, autrement dit : les politiciens. Or, en Chine, environ 80 % des décideurs et législateurs bénéficient d'une formation en sciences, au sens large, ou en ingénierie. Tandis qu'aux États-Unis, ce taux n'est que de 1 %, voire moins.

Que penser dès lors de cette course effrénée à l'expérimentation, chez l'homme, des techniques d'édition génétique ? Même l'une des personnes la plus au fait de ce secteur, Alexey Bersenev, directeur de l'Advanced Cell Therapy Lab au Yale-New Heaven Hospital, qui tient la base de données celltrials.org, estime que « les attentes sont exagérément optimistes quant aux résultats des essais cliniques »[50] ?

Pour moi, le défi de la recherche pour soigner les maladies orphelines – et je place la thérapie génique et les techniques d'édition génétique dans cette catégorie – est avant tout d'ordre administratif et sociétal. Certes, les sociétés pharmaceutiques développent, avec ces nouveaux outils très prometteurs, de nouveaux médicaments dont l'exploitation pourrait leur rapporter des profits extraordinaires,

50 CRISPR in 2018: coming to a human near you. *MIT Technology Review*, E. Mullin, 18 December 2017. https ://bit.ly/2RkQiZ4

Blockbuster (médicament) Médicament dont le pic de chiffre d'affaires annuel prévisionnel au cours de sa durée de vie doit dépasser le milliard de dollars américains. Généralement, ce produit correspond à un traitement très innovant.

plus importants même que les blockbusters actuels. Mais tout cela n'est pas durable dans le monde actuel. Sans même que cela soit la faute ou de la responsabilité des agences de régulation, il est impossible d'imaginer vouloir traiter toutes les maladies rares dans le monde avec des médicaments à un million de dollars. La vie est simplement ainsi faite que si vous souffrez d'une maladie rare, ou à l'inverse d'un don exceptionnel mais tout aussi rare, votre existence en soit profondément modifiée.

CHAPITRE 3

Aspects économiques, éthiques et futuristes

Vous l'avez mentionné, en 2017 est parue une étude réalisée à l'Université de Stanford, qui a montré que les effets hors cible liés à la méthode CRISPR-Cas9 pouvaient être plus sérieux que prévus [51]. Immédiatement, cela a fait réagir les investisseurs qui avaient misé gros sur les sociétés actives dans ces technologies du génome, faisant s'effondrer les cours boursiers à leur sujet. Peut-on traduire cette réaction comme un manque de confiance des observateurs, économiques dans ce cas, envers ce champ de recherches thérapeutiques naissant?

George M. Church Non, je ne pense pas. Cela n'a que peu à voir avec la confiance. Cette réaction est typique du monde de la bourse et des jeux d'argent. Si un trader pouvait manipuler les cours de la bourse pour faire baisser le prix de certaines actions, pour les acheter à moindre frais, avant d'attendre que celui-ci remonte pour les revendre, il le ferait évidemment. Mais c'est interdit. Donc cette même personne va traquer les moindres signaux « naturels », non artificiels, qui pourraient induire un comportement similaire, et tenter d'en tirer profit. Ainsi, dès que des nouvelles

51 Unexpected mutations after CRISPR–Cas9 editing in vivo, K. Schaefer et al., *Nature Methods*, volume14, pages547–548 (2017). L'article a été retiré.

négatives sont survenues autour de ces technologies d'édition du gène, c'est ce genre de mécanisme qui s'est mis en marche.

Je pense que la confiance à long terme dans ce domaine d'activité repose sur la tenue d'essais cliniques, et que les investisseurs attendront leurs résultats pour agir. Si l'issue de ces essais est mauvaise, ils n'hésiteront parfois pas à se retirer – à juste titre d'ailleurs. Mais il faudrait tout de même la congruence de plusieurs échecs pour mettre définitivement à mal ce domaine. Par exemple, trois sociétés majeures [Editas Medicine, Intellia Therapeutics, CRISPR Therapeutics] se sont lancées dans l'édition génomique ici à Boston. Et toutes trois devraient faire faillite pour que cette technologie en pâtisse vraiment. Ce n'est évidemment pas impossible. Cela dit, pour l'heure, ce domaine de recherches et d'activités se développe à une vitesse incroyablement élevée. Personnellement, cela me conviendrait si tout cela allait moins vite. Mais pouvoir soigner des gens avec de nouvelles thérapies est l'enjeu.

Je vais peut-être vous surprendre, mais la « menace » vient désormais, paradoxalement aussi, du conseil génétique. Car une fois que tout un chacun disposera du séquençage de

son propre génome, et saura comment en tirer profit, par exemple pour éviter de transmettre les gènes récessifs de maladies graves à une descendance, les maladies rares deviendront… encore plus rares. Et les traitements compliqués à (faire) développer aussi, vu leurs coûts phénoménaux, leur difficulté à être exploités, leur rentabilité moindre. J'en veux pour preuve l'exemple de la maladie génétique « de Tay-Sachs », aussi nommée idiotie amaurotique familiale, qui se concrétise par un déficit intellectuel sévère et une cécité héréditaire. Il s'agit d'une affection neurodégénérative incurable, dont le co-découvreur, le neurologue américain Bernard Sachs, a observé une forte présence jadis parmi la population juive originaire d'Europe occidentale (Ashkénaze), où le mariage consanguin n'est pas rare. Il a été établi que la maladie était transmise par un gène récessif ; lorsque, lors du choix du partenaire de vie, les membres de cette population ont commencé à utiliser les informations génétiques pour dépister ces gènes, la prévalence de la maladie a fortement baissé, au point qu'elle a aujourd'hui quasiment disparu.

Dès 2012 et l'avènement de la méthode CRISPR-Cas9, une bataille judiciaire s'est engagée, aux États-Unis, visant à déterminer qui des deux

« Une fois que tout un chacun disposera du séquençage de son propre génome, et saura comment en tirer profit, par exemple pour éviter de transmettre les gènes récessifs de maladies graves à une descendance, les maladies rares deviendront… encore plus rares. »

principaux groupes de scientifiques engagés bénéficierait de la paternité de cette découverte, et donc de la juteuse exploitation des brevets qui l'accompagne. Ce combat devant les tribunaux influence-t-il l'avancée de la science et de ses applications ?

Comme vous le savez certainement, je suis partie prenante de ce débat. J'ai déposé mes propres brevets. Ces recherches nous ont vus, avec mes collègues, travailler ensemble, collaborer, voire cosigner des articles scientifiques. Ce qui rend très difficile la démarche, avec ces actions juridiques, de déterminer qui a fait quoi le plus exactement possible. Dans le cas de CRISPR-Cas9, certains brevets sont croisés. Tout cela impacte-t-il la recherche ? Non, je ne pense pas. Il est très rare que des brevets influencent le futur de ces recherches de bases, tant celles-ci sont la plupart du temps menées dans les laboratoires académiques, par des scientifiques n'étant que rarement poursuivis même s'ils omettent de mentionner l'utilisation d'une technologie brevetée pour faire des découvertes fondamentales – l'effet pour l'entité propriétaire de cette technologie serait dévastateur en termes d'image publique. Je dis toujours à mes collaborateurs qu'utiliser des technologies

brevetées pour développer un nouveau savoir commun et gratuit est acceptable, pour autant qu'ils mentionnent leurs sources et les apports scientifiques respectifs. Évidemment, vouloir copier et commercialiser une technologie sans la développer est répréhensible. Mais durant ma carrière, je n'ai jamais vécu le cas de figure où un brevet m'a empêché de faire de la recherche. De l'argent, c'est autre chose…

Selon vous, les enjeux économiques faramineux autour dans ce domaine ne jouent-ils donc aucun rôle ?

Il est évident qu'ils jouent un rôle. S'il n'y avait pas d'argent en jeu, notamment de l'argent public, comme des NIH [Instituts américains de la santé], beaucoup d'entre nous travailleraient peut-être sur d'autres sujets. D'une certaine manière, il faut se l'avouer : nous, scientifiques, suivons d'une part notre instinct de chercheur, mais d'autre part aussi les voies de financement, que celles-ci soient publiques ou privées.

Les techniques d'édition du génome posent d'innombrables questions éthiques. Quelles sont les plus importantes selon vous ?

La sécurité et l'efficacité de ces technologies sont les premières. À ce sujet, il me semble que les principales agences nationales des médicaments dans le monde sont sur la même longueur d'onde, et agissent de manière appropriée. Et nous, chercheurs académiques, ne pouvons et ne devons que les encourager à continuer, notamment en demandant plus de surveillance. Il y a ensuite un double écueil éthique plus nuancé à l'arrivée de cette révolution, qui concerne d'une part ses implications à très long terme, de l'autre l'égalité devant la possibilité de bénéficier de ces avancées.

Un bon exemple concernant cette préoccupation duale est le suivant : au début des années 1990, seuls les riches pouvaient se permettre d'acquérir un téléphone portable, qu'ils transportaient le plus souvent dans leur grosse voiture, en raison de la taille de la batterie. Or, cet appareil exposait leur cerveau à un bain d'ondes électromagnétiques certainement plus fort qu'aujourd'hui, mais dont on ignorait la nocivité. On peut donc se demander s'il faut aujourd'hui considérer ces personnes comme des héros – pour avoir testé une technologie dont on méconnaissait les conséquences pathologiques à long terme –, ou simplement comme des nantis usant de leur

nouveau jouet. Toujours est-il qu'aujourd'hui, presque chaque habitant de cette Terre possède un téléphone cellulaire, ou connaît quelqu'un, dans son village, qui en possède un. De quoi permettre à tous d'avoir accès aux services bancaires et au microfinancement à distance. L'accès démocratique à cette réelle révolution a été rendu possible par une baisse des coûts. C'est ce but qu'il faut aussi viser dans le domaine des thérapies génomiques et de la prévention génétique ; comme expliqué, le coût du séquençage a déjà pu baisser d'un facteur « 10 millions », ce qui est un bon début.

Vous n'avez pas cité une vaste question dans laquelle l'éthique joue un rôle important : celle de la capacité de l'homme, avec ces technologies, de modifier des cellules germinales[52]. Autrement dit, de changer profondément les caractéristiques de ce qui fait un homme, avant même qu'il naisse, avant même le stade de l'embryon.

Pour moi, cela tombe dans les deux catégories précédemment évoquées, liées à la sécurité et à l'efficacité. À nouveau, il faut réguler

52 Newest form of CRISPR corrects genetic disease in viable human embryos, with few errors. S. Begley, *STATNews*, 20 août 2018. https://bit.ly/2IsUX77

ce qu'on est autorisé à faire avec cette technologie, pas interdire la technologie elle-même ! De même qu'avec une voiture vous pouvez visiter des contrées magnifiques ou tuer des gens. Vous me direz alors qu'avec ces technologies, on peut aussi tenter d'attribuer au bébé à naître des caractéristiques qui le rendraient plus fort, plus intelligent, supérieur. De quoi lui permettre de surpasser ses semblables, dans divers domaines, et s'approprier savoirs et richesses, au détriment des enfants de parents qui, eux, n'auront pas eu la chance de bénéficier cette technologie. Le tout pour, au final, augmenter encore le fossé d'iniquité devant ces outils médicaux inédits. C'est aussi ce qui me rend soucieux. Mais si votre inquiétude porte sur ce qu'on appelle en anglais les « design babies », ou « super babies », je vous invite à reconsidérer éthiquement d'autres avancées thérapeutiques récentes. Pourquoi ? Faire les premiers tests sérieux de ces modifications génétiques de cellules germinales va prendre une vingtaine d'années, avant qu'on puisse les expérimenter complètement chez des bébés, et vérifier les effets lorsqu'ils seront adultes. De plus, il faudrait à nouveaux quelques longues années pour parfaire la méthode, et encore du temps avant que cette méthode ne soit disponible

ne serait-ce qu'aux plus riches. D'un autre côté, il n'est pas exclu que soient développées d'ici peu des techniques permettant, à l'aide d'une simple injection ou d'un mode de délivrance passant par des pilules, de modifier génétiquement les cellules d'un cerveau humain adulte, pour l'améliorer. Dès la publication de telles recherches, des centaines de sociétés vont fabriquer ces produits, avec ou sans permission. Et peut-être à nouveau seront-ce uniquement les personnes aisées qui pourront se permettre cet « upgrade » de leur cerveau. Or là, l'important est surtout de comprendre qu'il ne faudra pas attendre des générations pour que cette technologie soit implémentée – et cela me préoccupe vraiment au plus haut point. À cette aune, en termes d'urgence de réflexion, la modification génétique des cellules germinales est une distraction[53]. Oui, il faut examiner cette méthode sur le plan éthique, mais avant tout la considérer encore comme une possibilité de recherches en cours. Aux États-Unis, le financement public d'études dans ce sens est purement et simplement interdit, pour des raisons surtout politico-sociétales portées

53 Read this before you freak out over gene-edited superbabies, N. Stockton, *WIRED*, 5 May 2015, https ://bit.ly/2Ea6wlj

par une frange de politiciens de droite ; c'est regrettable. Or, autoriser les travaux scientifiques sur ces cellules germinales pourrait justement permettre d'éviter nombre d'avortements – ce qui est précisément l'objectif de cette même aile conservatrice… À nouveau, c'est sur ce qu'elle permet d'accomplir qu'il faut juger une méthode, pas simplement sur la technologie qui la constitue.

D'aucuns disent qu'il faut suivre votre conseil car si l'on interdit totalement ces recherches, d'autres chercheurs dans d'autres régions du monde, peut-être moins regardantes sur les questions éthiques, vont de toute façon les mener[54] ; autant donc les mener bien, chez nous. N'est-ce pas une façon de forcer la main ?

Cet argument ne tient aucunement. C'est simplement insensé. Cela justement parce que, à cause de son manque de surveillance et malgré l'interdiction de financement public de recherches sur les cellules germinales, s'il y a bien un pays où des dérives pourraient malgré tout survenir, stimulées par l'envie d'un milliardaire avide de sciences, c'est bien

54 No red line against CRISPR'ing early embryos, experts rule, S. Begley, *STATNews*, 14 February 2017, https://bit.ly/2kwWJXk

« Autoriser les travaux scientifiques sur ces cellules germinales pourrait permettre d'éviter nombre d'avortements… C'est sur ce qu'elle permet d'accomplir qu'il faut juger une méthode, pas simplement sur la technologie qui la constitue. »

les États-Unis ! En Chine à l'inverse, les scientifiques sont parfaitement régulés sur ces questions.

En effet, en décembre 2015, les spécialistes mondiaux des questions de modifications génétiques, notamment des cellules germinales, se sont réunis en conclave à Washington[55] pour s'accorder sur une ligne de conduite, après un appel à y renoncer publié en mars de la même année[56]. Sans pour autant encourager les recherches sur ces cellules, tous les participants se sont accordés à dire qu'un moratoire absolu n'était pas nécessaire…

Je dois dire que, même pour moi, l'issue de cette réunion était loin d'être évidente avant sa tenue. Mais je suis d'accord avec le consensus adopté : dans certains cas, il faut autoriser les recherches et les actions sur les cellules germinales, et les régulations éthiques actuelles suffisent alors à les encadrer. Lorsqu'il y a des avantages clairs notamment, comme éviter

55 http://nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/ et Scientists seek moratorium on edits to human genome that could be inherited, N.Wade, *New York Times*, 3 December 2015, https://nyti.ms/2OqfBr5

56 À prudent path forward for genomic engineering and germeline gene modification, D. Baltimore et al., *Science*, 19 March 2015, DOI : 10.1126/science.aab1028

des avortements grâce à de meilleurs dépistages génétiques.

Je pense par contre qu'une autre question aussi discutée a été mésestimée lors de cette réunion : celle qui touche à la régulation de l'« augmentation » (« *enhancement* »). C'est un domaine plus complexe qu'il n'y paraît. Il faut considérer les avancées au cas par cas. Par exemple, une thérapie génique prévenant la maladie d'Alzheimer par une augmentation des capacités cognitives, mais qui n'aurait aucun autre effet secondaire, pourrait aussi être utilisée par certaines personnes saines pour développer leurs caractéristiques mentales. Il s'agirait d'une augmentation cognitive. Au même titre que les substances que prennent parfois les étudiants pour accroître leurs performances [comme le Modafinil[57]], la caféine, voire simplement… le recours à Google sur votre téléphone. S'il s'agit de réguler cette thérapie génique du cerveau, alors il faut aussi réguler le café et l'utilisation de Google. Pourquoi empêcher une méthode parmi d'autres ? J'estime donc que l'utilisation

57 A new study reveals that certain drugs may make us smarter than we thought, K. Loria, *Business Insider*, 15 March 2017, https://bit.ly/2NgRWYv

détournée des nouvelles technologies validées médicalement sera très difficile à réguler, et qu'il faut se focaliser sur les menaces réelles pour la société.

Lors de ce conclave comme lors d'autres réunions similaires par le passé, les scientifiques sont amenés à se pencher sur des questions éthiques qui pourraient entraver leurs propres travaux. N'y a-t-il pas là une gêne ? En d'autres mots, les questions éthiques ne devraient-elles pas être détachées du champ de préoccupations et de réflexion des scientifiques eux-mêmes ? Ou alors doit-on laisser les scientifiques les gérer, eux qui seraient seuls à vraiment bien connaître les tenants et aboutissants de leurs travaux ? Qui devrait décider à ce sujet ?

Tout le monde devrait être impliqué dans ces questionnements. Chaque scientifique devrait y consacrer une partie de son temps. Y réfléchir n'est pas une distraction si grande pour eux.

Cette démarche devrait-elle être imposée ? N'est-ce pas un vœu pieu sinon ?

Il serait préférable qu'elle soit volontaire. Et il est possible, même pour quelqu'un

d'extrêmement occupé comme moi, d'y consacrer régulièrement quelques heures. Par ailleurs, oui, les Instituts nationaux de la santé (NIH) américains requièrent des étudiants qu'elle soutient qu'ils suivent des cours sur la conduite de la science, dont des leçons d'éthique. Certes, toutes les facultés n'en enseignent pas encore… C'est dommage.

Nous nous sommes rencontrés il y a exactement dix ans[58], dans ce même bureau de Cambridge, près de Boston, pour évoquer les vertigineuses possibilités de la biologie de synthèse, dont l'idée est de reconstituer des cellules vivantes à l'aide d'un catalogue de « biobriques », voire d'inventer des cellules aux fonctionnalités inédites. Qu'avez-vous appris depuis 2008, qu'il ne faudrait pas reproduire aujourd'hui avec CRISPR-Cas9 par exemple ?

Que les questions de ce genre doivent nous être posées tous les jours, pas uniquement tous les dix ans. Cela dit, il y a eu de nombreux progrès, notamment concernant la régulation. Les scientifiques sont par exemple beaucoup plus enclins à dévoiler leurs conflits

58 Les biologistes sur le point de recréer la vie, O. Dessibourg, *Le Temps*, 28 avril 2008, https ://bit.ly/2NXXsV1

d'intérêts. Ils ont aussi pris garde à mener leur recherche dans des milieux confinés, notamment lorsqu'ils utilisaient le forçage génétique, et à penser à des solutions palliatives en cas de souci. Par ailleurs, on ne sait pas à quel point la situation pourrait être différente si nous n'avions pas eu ces réflexions.

À l'été 2016, un sondage mené par le Pew Research Center après de la population américaine a montré que 36 % seulement des personnes interrogées étaient d'avis que les bienfaits pour la société des techniques d'édition génétique dépassaient leurs inconvénients possibles[59]. Comment rassurer le public?

Mais je fais partie de ces personnes qui pensent que ces technologies ne sont pas sans problème! Et je ne pense pas qu'il faille rassurer le public – sur quelque sujet scientifique que ce soit, d'ailleurs. Il ne faut pas l'affoler non plus. Il faut simplement présenter les faits et s'assurer que le public écoute. Il nous faut aussi nous mettre à la disposition de la société pour échanger avec elle de sujets éthiques, et avant tout écouter ce que

59 http://www.pewinternet.org/2016/07/26/u-s-public-opinion-on-the-future-use-of-gene-editing/

la société a à nous dire, ce que sont ses demandes, ses soucis. Ne pas imposer forcément des réflexions éthiques qui résonnent à vide. Car la plupart du temps, même si les médias font parfois des gros titres alarmistes sur les avancées en génétique, le grand public ignore tous des soucis éthiques dont vous souhaiteriez lui parler ; même vos propres collègues n'ont pas vu passer ces nouvelles. Ils font donc parler de ce dont les gens veulent parler, et alors se montrer créatif. Est-ce au sujet de la résurrection du mammouth et des impacts sur le réchauffement climatique (qui concerne pourtant une infime partie de mes travaux) plutôt que des cellules germinales humaines ? Très bien. À nous ensuite de tirer le fil pour évoquer nos recherches. D'ailleurs, au sujet du mammouth précisément, ce qui inquiétait le plus les gens que j'ai rencontrés, ce n'est pas tant les questions liées à la génétique que, selon eux, de penser qu'un mammouth ressuscité, s'il n'y en a qu'un, pourrait se sentir seul… Ce qui m'a fait leur dire qu'il y en aurait bien sûr plusieurs. Mais alors, mes interlocuteurs se sont interrogés sur la disparation des éléphants d'Asie dont on utiliserait les embryons pour faire naître des mammouths – qui n'en sont pas vraiment, comme je l'ai expliqué précédemment. Ce feedback

nous a ainsi fait complètement repenser nos recherches, qui visent donc désormais à tenter de se faire croître ces embryons entièrement en laboratoire. Reste d'abord à savoir si c'est techniquement possible. On l'expérimente actuellement avec des souris.

Un autre immense projet que vous avez lancé en 2016 est le *Human Genome Project Write*[60], qui vise à synthétiser de novo l'entier d'un génome humain. En quoi cette initiative est-elle liée au *Human Genome Project* d'il y a vingt ans ? Et à quoi pourra-t-elle servir ?

Les deux projets sont inextricablement liés. Lorsque nous avons lancé le séquençage du génome humain, en 1984, avec les techniques de l'époque, il est apparu qu'au coût d'un dollar pour lire chaque base d'ADN, l'entier de la lecture, avec ses 3 milliards de bases, coûterait un montant similaire en dollars. Ce chiffre gigantesque m'a interpellé, et je me suis dit alors que cette initiative de l'époque aurait dû être plus qu'une simple démarche unique, mais devenir un projet

60 The Genome Project-Write, J. Boeke et al., *Science*, 2 June 2016, DOI : 10.1126/science.aaf6850. Lire aussi l'article du *New York Times* (2 juin 2016) : Scientist announce HGP-Write, Project to Synthesize the Human Genome https ://nyti.ms/2zJiL3N

technologique susceptible de faire baisser ensuite le coût de séquençage de chaque génome, de n'importe quel organisme. Mais en fait, ce mécanisme de démocratisation des coûts n'a pu être enclenché qu'en 2004, avec l'avènement des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS). De même, lorsque nous avons lancé l'initiative BRAIN[61] en 2015 visant à développer des méthodes d'analyse du cerveau, je me suis battu pour que cela devienne là aussi un projet technologique permettant de réduire les coûts de ces méthodes, de manière à les rendre accessibles au plus grand nombre. Pour le *Human Genome Project Write*, ou HGP-Write, la démarche, prévue sur dix ans, est similaire : l'idée est de recréer synthétiquement en laboratoire, base après base, l'entier d'un génome humain, de manière s'assurer que les technologies de synthèse d'ADN deviennent elles aussi économiquement largement abordables. De quoi alors « écrire » n'importe quel génome de n'importe quel organisme facilement et à moindres coûts. Pour justifier ce projet à plusieurs centaines de millions de dollars, il nous faut toutefois être très pragmatiques et réalistes dans les exemples d'avancées

61 https ://www.braininitiative.nih.gov/

qu'il pourrait permettre. Nous misons sur la sécurité pour la santé que celles-ci pourraient apporter, et sur leur valeur. Notre premier projet est d'ailleurs appelé « cellule ultra-sûre ». Nous créons le génome d'une cellule qui est totalement résistante à l'attaque de virus, ou d'autres protéines néfastes pour elle, appelées « prions ». Nous procédons en faisant des centaines de milliers de changements génétiques, et nous développons la technologie pour cela. L'ambition est alors de pouvoir rendre n'importe quel organisme, animal, microbien ou humain, résistant à l'agression de pathogène – une avancée de valeur facilement compréhensible. Tout ce qu'il nous reste à faire maintenant, comme dans les autres grands projets, c'est de faire baisser les coûts.

Conclusion

Dans dix ans, que sera advenu ce champ d'exploration fantastique qu'est la «chirurgie du gène» appliquée à la médecine personnalisée?

George M. Church Dix ans. Ça semble être un temps court. Mais en fait c'est une durée de plus en plus longue, si l'on observe le rythme effréné auquel se développe la technologie, aussi et surtout dans les sciences de la vie. En 14 ans, on est passé du séquençage d'un génome de trois milliards de paires de bases (de mauvaise qualité) pour un coût de trois milliards, à bientôt 600 dollars aujourd'hui. Le facteur d'amélioration a donc été de 10 millions en dix ans en qualité et en coûts. Si c'est ce qu'on a pu obtenir durant la dernière décennie, soit largement plus que durant les dix années précédentes, imaginez ce qu'on pourra faire durant les dix prochaines. De mon côté, j'imagine que la question de la régulation va dépendre des questions de sécurité et d'efficacité de ces technologies d'édition du génome, plus que des soucis d'équité possible d'appropriation par les différentes classes sociales, ou encore des effets méconnus à très long terme, même si je souhaiterais que ces deux aspects soient prioritaires. Mais je pense que dès que ces technologies démontreront leur valeur et leur

utilité pour la société tout entière, elles seront largement adoptées, et tout le monde pourra en profiter. Et ces deux aspects d'abord laissés de côté seront alors considérés et étudiés. De même, le monde n'a pas régulé internet. Ni l'utilisation des téléphones cellulaires, une technologie pourtant très coûteuse jadis. Mais l'un comme les autres sont devenus accessibles à tous, et affichent désormais un bon niveau de sécurité.

Par ailleurs, je pense que vont probablement se développer et être adoptés d'une part des techniques d'augmentation des capacités de l'organisme – notamment du cerveau –, d'autre part des actes d'ingénierie génétique héréditaire. Les premières seront pratiquées probablement d'abord sur des cellules adultes, par des gens qui en auront les moyens. L'effet ne sera pas purement héréditaire, et ne passera pas forcément par une modification des cellules germinales, mais par une voie beaucoup plus rapide : si des parents se font augmenter leurs capacités cérébrales, par l'intermédiaire de l'application de techniques d'édition du génome sur leurs neurones rendues possibles par la simple ingestion de pilules, il y a fort à parier qu'ils en tirent des avantages notamment matériels et

financiers. Ce qui permettra à leurs enfants de bénéficier de la même intervention sur leur propre cerveau. Les gens agiront de manière très pragmatique.

D'aucuns vous décrivent, vous les biologistes actifs dans ce domaine de l'édition génétique, comme des scientifiques « jouant à Dieu » car capables de « réécrire le code de la vie », voire d'« altérer artificiellement l'évolution humaine ». Que leur répondez-vous ?

« Jouer à Dieu » est une métaphore qui manque sa cible. La philosophie théiste explique que Dieu a créé l'ensemble de l'Univers car Il est doté d'absolument tous les savoirs. Nous, humains, en sommes extrêmement loin. Personnellement, je ne sais pas ce qui se passe dans mon téléphone cellulaire, et encore moins dans les tréfonds de l'Univers. Nous ne jouons pas à Dieu, mais à l'Humain. En fait, nous ne jouons pas, nous travaillons. Certains textes religieux indiquent même que l'Homme a été placé sur la Terre pour expérimenter, pour agir comme un ingénieur, pour exploiter la nature et ses ressources ; c'est très loin d'une idée de toute-puissance intellectuelle. Alors, nous faisons ce travail, en nous inspirant et en nous basant sur la Nature :

« Certains textes religieux indiquent même que l'Homme a été placé sur la Terre pour expérimenter, pour agir comme un ingénieur, pour exploiter la nature et ses ressources ; c'est très loin d'une idée de toute-puissance intellectuelle. »

tous les éléments moléculaires dont nous parlons dans les technologies d'édition du génome existent depuis longtemps chez les micro-organismes.

Dès lors, si cette métaphore signifie simplement que nous faisons des choses que nous ne comprenons pas, ou dont nous méconnaissons le danger, je suis d'accord. Cela dit, certaines actions que nous entamons sans les comprendre dans leurs plus infimes détails sont parfois bonnes. Un bon exemple est celui de la variole, ou petite vérole. Bien avant les premières tentatives de vaccination par Edward Jenner à la fin du XVIIIe siècle [et qui a, le premier, tenté d'immuniser les humains en leur inoculant le virus de la variole présent sur le pis des vaches], des populations pratiquaient la variolisation, comme en Chine dès le XIe siècle : l'idée consistait à inoculer une forme de la maladie que les médecins d'alors espéraient peu virulente, en mettant en contact la personne à immuniser avec le contenu de la substance suppurant des vésicules d'un malade. À ce moment-là, ces gens-là ne savaient pas exactement ce qu'ils faisaient, n'avaient aucune idée de virologie ou d'immunologie. Les conséquences potentielles à long terme étaient inconnues.

Selon un récent article dans la revue *Science*[62], « ces technologies pourront contraindre l'homme à revisiter les arguments fondamentaux historiques qui définissent ce qu'est une personne ». Êtes-vous d'accord ?

Prenez un humain moderne, vivant dans nos sociétés en Occident, et qui aurait bénéficié de ces technologies génétiques, et placez-le dans une tribu habitant au milieu de la forêt d'Amazonie, qui a décidé de vivre en rejetant tous les développements technologiques de ces derniers siècles. Cette personne ne s'en sortira pas mieux, et certainement largement moins bien que les membres de cette tribu. La raison est simple : sa culture est différente. L'héritage passant de génération en génération est important, mais ne se limite de loin pas à l'ADN. Plus que toutes les autres espèces sur cette planète, nous sommes une « espèce culturelle ». Chez les oiseaux non plus, tout n'est pas génétique : l'apprentissage du chant est acquis, non inné. Nous avons des ordinateurs, des voitures, des fusées pour aller dans l'espace – la liste est sans fin. Mais si demain nous étions débarrassés de tous

62 Managing cell and human identity, J. Moreno et al., *Science* 14 Apr 2017: Vol. 356, Issue 6334, pp. 139-140. DOI : 10.1126/science.aan2763

ces progrès, que personne n'enseignait le langage, la lecture et que nous n'avions pour seule base de développement notre seul patrimoine génétique, peu importe sa qualité ou son degré d'amélioration par rapport à aujourd'hui, nous serions perdus. Chez l'homme, la part de l'acquis culturel est si importante qu'elle nous définit, en tant qu'être humain – avec quelque handicap physique ou mental que nous ayons –, plus profondément même que l'ADN, que celui-ci soit modifié ou non par l'homme.

Aller plus loin

SUR INTERNET

Plateforme SantéPerso : www.santeperso.ch

Dossier complet et en accès libre sur le site du quotidien *Le Temps*
www.letemps.ch/dossiers/santepersonnalisee

Dossier « Génomique » sur le site de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, INSERM (France)
www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/les-tests-genetiques

Dossier de référence sur la médecine génomique sur le site des National Institutes of Health américains
https://ghr.nlm.nih.gov/

Informations sur le Swiss Personalized Health Network :

Site internet officiel : www.sphn.ch/en.html

Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales
https://bit.ly/2MGQ4wC

Étude du TA-Swiss, centre d'évaluation des choix technologiques
www.ta-swiss.ch/fr/medecine-personnalisee/

LIVRES & REVUES

CAMPUS : Lire entre les gènes. Magazine scientifique de l'Université de Genève, no128, Mars 2017
www.unige.ch/campus/files/3714/9009/4917/Campus128_bis_BD_WEB.pdf

Genomics & personalized medicine : what everyone needs to know, Michael Snyder, 2016, Ed. OUP USA
http://snyderlab.stanford.edu/

The personalized medicine revolution : how diagnosing and treating disease are about to change forever, Pieter Cullis, 2015, Ed. Greystone Books
www.amazon.fr/Personalized-Medicine-Revolution-Diagnosing-Treating/dp/1771640383

The creative destruction of medicine, Eric Topol, 2013, Ed. Basic Books
http://creativedestructionofmedicine.com/

AVEC LE SOUTIEN DE L'INITIATIVE
LEENAARDS SANTÉ PERSONNALISÉE & SOCIÉTÉ

La possibilité de plus en plus grande de capter des données qui concernent la santé des individus, qu'il s'agisse de génétique ou du mode de vie, de les stocker et de les analyser, offre à la médecine des perspectives de diagnostic et de traitement inédites. Cette évolution, appelée santé ou médecine personnalisée, fait bien sûr progresser la pratique médicale en permettant la mise en place de traitements sur mesure. Mais en même temps, elle modifie en profondeur ce que l'on entend par médecine, santé et solidarité en mettant la prédiction au cœur de la démarche médicale.

Santé
Personnalisée
& Société

CRÉDITS

Mise en page & Couverture
Adrien Moreillon, a--m.ch

© 2018 Planète santé / Médecine et Hygiène
Chemin de la mousse, 46
1225 Chêne-Bourg, Suisse

livres@planetesante.ch
www.planetesante.ch — www.medhyg.ch

ISBN 978-2-88941-057-6
ISBN epub 978-2-88941-058-3

Droits de traduction, de reproduction
et d'adaptation
réservés pour tous les pays