



Ciseaux génétiques et Éthique

« Les problèmes éthiques associés à la modification des organismes par la technologie CRISPR-Cas9 »

La conférence débat intitulée « **Les problèmes éthiques associés à la modification des organismes par la technologie CRISPR-Cas9** »¹, organisée par **Pascale Cossart**, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, à l'Académie des sciences le mardi 21 février 2017 s'est tenue sous la présidence de **Sébastien Candel**, président de l'Académie des sciences.

Intervenants : **Georges Pelletier**, membre de l'Académie des sciences, membre de l'Académie d'Agriculture de France, directeur de recherche honoraire à l'Inra; **Jean-Paul Renard**, membre de l'Académie d'Agriculture de France, directeur de recherche honoraire à l'Inra ; **Pierre Corvol**, vice-président de l'Académie des sciences, professeur émérite au Collège de France et administrateur honoraire du Collège de France

Les positions retranscrites ici ne constituent pas un avis de l'Académie et relèvent de leurs auteurs qui ont relu la version finale de ce texte avant sa diffusion.

Contexte général

Depuis la découverte de la structure de l'ADN en 1953 par l'américain **James Watson** et l'anglais **Francis Crick** (prix Nobel 1962), des progrès déterminants ont été faits pour comprendre le rôle clé joué par les gènes dans les fonctions cellulaires de tous les organismes vivants. Des outils puissants ont été mis au point pour décrypter la structure des génomes, permettant d'accéder à un grand nombre d'informations sur les variations et les altérations de séquences ADN et de définir et préciser leur rôle dans le développement des pathologies.

Dès ces premières recherches, la communauté scientifique, à l'instigation de **Paul Berg**², s'interroge sur les problèmes éthiques liés aux expérimentations sur le vivant, dans le cadre de la conférence tenue du 24 au 27 février 1975 à Asilomar Conférence Grounds en Californie. Les échanges tenus lors de cette conférence concluent à la mise en place de précautions et de sécurités renforcées, afin d'interdire l'utilisation d'organismes dangereux pour l'homme ou capables de se reproduire chez l'animal. En recherche, l'étape suivante a été la mise en place d'approches pour pouvoir modifier la structure de l'ADN et faire progresser les connaissances fondamentales sur le rôle des gènes avec la volonté de parvenir à des applications pratiques, notamment en agriculture et en médecine. Ainsi, au cours des dernières années, de nouveaux outils de biologie moléculaire ont été mis au point et permettent désormais de modifier de manière précise le génome des organismes vivants. Ces techniques de modification du génome, ou *genome editing* (édition ou réécriture du génome), ont été utilisées par les scientifiques du monde entier. Elles étaient cependant difficiles et de durée assez longue. Cependant à la suite de l'article visionnaire publié par **Emmanuelle Charpentier**³ et **Jennifer Doudna**⁴ dans *Science* en 2012⁵, des « ciseaux génétiques » ont été mis au point

¹ <http://www.academie-sciences.fr/fr/Colloques-conferences-et-debats/ethiques-crispr-cas9.html>

² Futur prix Nobel de chimie en 1980.

³ Emmanuelle Charpentier, Française, directrice de l'Institut Max Planck de biologie infectieuse de Berlin.

⁴ Jennifer Doudna, Américaine, professeur de chimie et de biologie moléculaire et cellulaire de l'université de Californie (Berkeley).

⁵ Les principaux articles décrivant cette technique : Doudna JA., Charpentier E. (2014). Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 346: 1258096. Sander JD., Joung JK. (2014). CRISPR-Cas systems for editing, regulating and

permettant d'apporter des modifications précises et ciblées au génome des organismes vivants, beaucoup plus rapidement et précisément que les techniques utilisées auparavant. Cette technique de modification génétique dénommée « CRISPR-Cas9 »⁶ - est en train de révolutionner la biologie moléculaire. Les champs d'application de cette nouvelle technologie sont très prometteurs en thérapie génique, pour l'homme, ou en amélioration d'espèces animales ou végétales, pour l'alimentation. Le traitement de maladies jusqu'alors incurables deviendrait possible, tout comme des opérations de sélection animale et végétale qui prenaient jusqu'à présent des décennies et pourraient désormais être réalisées en quelques mois seulement.

Introduction

Sébastien Candel présente les orateurs et rappelle que l'Académie des sciences a déjà abordé les possibilités offertes par l'outil CRISPR-Cas9 au cours de la conférence publique tenue le 22 mars 2016 avec la participation d'**Emmanuelle Charpentier** et **Jennifer Doudna**⁷.

Pascale Cossart insiste sur la révolution que constitue dans les recherches sur le vivant l'introduction de cette nouvelle technologie, simple à mettre en œuvre, rapide, peu coûteuse et efficace. Universelle, cette technique est « basée dans tous les organismes sur le même principe : l'introduction dans une cellule de la protéine Cas9 et d'un ARN composite qui reconnaît son site et y guide la protéine Cas9, nucléase qui peut cliver l'ADN et générer des mutations de délétions, mais aussi des insertions »⁸.

Revenant sur l'actualité la plus récente de la question, **Pascale Cossart** indique que cette semaine, la National Academy of Sciences et la National Academy of Medicine des États-Unis publient conjointement un rapport de 250 pages contenant 7 recommandations sur les modifications ciblées du génome humain⁹. De plus, l'Office américain des brevets vient de prendre une décision en faveur du Broad Institute dans la bataille qui l'oppose à l'université de Berkeley pour le brevet attaché à la technologie CRISPR/Cas9 visant à modifier les génomes de plantes et d'animaux¹⁰.

Georges Pelletier : Éthique et modification des organismes par la technologie CRISPR-Cas9 - Les plantes cultivées

D'emblée, **Georges Pelletier** souligne que dès le début du XVIII^e siècle des expérimentateurs ont tenté de parvenir à des perfectionnements ou à des améliorations des plantes et de leurs variétés afin de répondre à des demandes sociétales précises (meilleure productivité, plus grande résistance et adaptabilité, variétés plus saines). Prenant l'exemple de l'obtention de riz à « grains longs », semblables à ceux de la sous-espèce *Indica* dans la sous-espèce *Japonica*, initialement à « grains ronds », **Georges Pelletier** décrit les diverses méthodes utilisées pour parvenir à cette fin. Pour les plus patients, il serait possible d'attendre qu'une mutation spontanée – totalement naturelle – se produise, mais la probabilité

targeting genomes. *Nat Biotechnol*, 32:347-55. Lombardo A., Naidini L. (2014). Genome editing: a tool for research and therapy: targeted genome editing hits the clinic. *Nat Med.*, 20:1101-3. Ledford H. (2015). CRISPR, the disruptor. *Nature*, 522:20-4.

6 CRISPR-Cas9 est une appellation qui regroupe le nom d'une grosse protéine, Cas9 et un acronyme CRISPR (« *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* »), pour « courtes séquences palindromiques répétées, groupées et régulièrement espacées ».

7 « La révolution CRISPR/Cas9 » par Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, lauréates 2016 du prix L'Oréal/Unesco pour les femmes et la science. Conférence publique tenue à l'Académie des sciences, le 22 mars 2016. <http://www.academie-sciences.fr/fr/Seances-publiques/la-revolution-crispr-cas9.html>

8 Pour plus de détails voir : Pascale Cossart (2016). *La nouvelle Microbiologie, des microbes aux CRISPR*. Odile Jacob, Paris, 255p.

9 Lien vers le rapport : <https://www.nap.edu/catalog/24623/human-genome-editing-science-ethics-and-governance>; Lien vers le communiqué de presse : <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=24623>

10 Pour plus de détails voir : <http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2017/02/20/brevet-crispr-cas-9-apres-une-premiere-decision-la-bataille-juridique-sannonce-longue> 844912

est alors d'approximativement 10^{-6} et il faudrait donc observer environ 3 millions de descendance pour avoir une bonne probabilité de la sélectionner. Cette technique « naturelle » appliquée à des cumuls de mutations donnerait une probabilité de 10^{-12} pour la variété résistante au *Xanthomonas* du riz, de 10^{-18} pour une variété résistante à l'oïdium du blé, ou encore de 10^{-24} pour une variété de pomme de terre – plus saine - disposant de moins de sucres réducteurs et produisant moins d'acrylamides à la friture. À un tel rythme, la demande sociétale devrait attendre longtemps avant de trouver sa réponse dans les champs ! La première solution réaliste, la plus ancienne, est celle de l'hybridation, qui comporte toutefois de nombreux inconvénients : tout d'abord, la stérilité de certains croisements obtenus, mais aussi la durée du processus, qui nécessite plusieurs générations, et enfin la transmission de plusieurs centaines de gènes autres que celui déterminant le caractère d'intérêt « grains longs » qui peuvent être indésirables. Une autre solution, mise au point de la fin des années 1920, est l'utilisation d'un protocole de mutagenèse (par irradiation ou chimique) qui demanderait l'étude d'environ 3000 descendance pour procéder à une sélection. Là encore, toutefois, le sélectionneur sera confronté à des centaines de mutations éventuellement indésirables. Enfin, l'utilisation d'une méthode de réécriture génomique CRISPR-Cas9 permet, comme l'ont montré des chercheurs chinois, une sélection parmi quelques dizaines de descendance des plantes régénérées, le nombre des mutations non souhaitées étant inférieur dans ce cas à celui des mutations spontanées. Au total donc, la réécriture génomique marche, est plus précise, plus rapide et moins coûteuse. Elle invite à un changement de paradigme en sélection : plutôt qu'objet d'un transfert d'une variété ou d'une espèce à une autre, le gène est directement réécrit dans sa version favorable, au sein du génome de la variété élite.

Poursuivant son intervention, **Georges Pelletier**, souligne les réels enjeux de l'utilisation de la technologie CRISPR-Cas9, en retournant la question de l'éthique. « *Si l'on veut sincèrement un partage équitable des productions agricoles face aux évolutions démographiques et climatiques qui s'annoncent, il serait alors éthiquement contestable d'exclure l'utilisation de CRISPR-Cas9 par une réglementation inadaptée ou une diabolisation des produits obtenus par cette technologie* ».

Dans ce cadre, et avec le but de nourrir rapidement une population mondiale de 10 milliards d'humains, il est clair que l'amélioration des plantes doit s'intégrer dans les programmes de développement. Ceci à la fois pour parvenir à une augmentation de la production totale, mais aussi afin de mettre au point des espèces répondant mieux aux défis à venir - la raréfaction de l'eau, la nécessaire réduction des intrants (produits phytosanitaires, engrais) - mais également pour obtenir des espèces mieux adaptées et ainsi répondre aux nouveaux usages, comme la chimie verte au travers des bio-raffineries.

Aujourd'hui, plus directement, la technologie CRISPR-Cas9 se trouve face aux défis suivants :

- *La réglementation*

La réglementation européenne actuelle, qui a créé un être juridique, l'OGM - ici PGM ne s'est pas encore prononcée sur la qualification des variétés obtenues par l'utilisation de la technologie CRISPR-Cas9. Dans le cas où Bruxelles déciderait de classer ces variétés dans la catégorie PGM, les conséquences immédiates seraient un blocage de la recherche publique et privée, une communication commerciale de dénigrement et, au pire, comme en France, des lois d'interdiction des cultures. Il serait ainsi absurde que la réglementation portant sur l'introduction d'une information génétique d'une espèce dans une autre soit d'autant plus contraignante que cette information est limitée. **La réglementation devra évoluer pour procéder par rapport aux caractères obtenus et non sur la base des techniques employées.** Cette question revêt une importance toute particulière pour la France qui est le premier exportateur mondial

de semences (1,46 milliards d'exportation - 618 millions d'importation), pour un chiffre d'affaire total de 3,2 milliards d'euros en 2015. Au total, en France, la filière semence compte 73 entreprises de sélection, 244 producteurs, 8 226 distributeurs et 18 784 agriculteurs multiplicateurs.

- Les acteurs de la création variétale

La diffusion de la technologie CRISPR-Cas9 au sein du monde de la création variétale pourrait conduire à d'importantes évolutions. À la fois au travers des licences et des faibles coûts des opérations, des PME et des jeunes pousses pourraient voir le jour et se développer, tout en entrant en forte concurrence avec les acteurs historiques. Cela nécessiterait de renforcer l'enseignement et la recherche publique dans les domaines concernés. Le tout étant à gérer en France, comme en Europe, où un double système de propriété intellectuelle, basé sur le Certificat d'Obtention Végétale (COV) couvre les nouvelles variétés, alors que le Brevet couvre l'élément génétique « inventé » dans cette variété.

- Les consommateurs

Chez les consommateurs, la peur diffuse de l'intervention humaine sur la « Nature », attisée par certains lobbies, pourrait conduire à des comportements comparables à ceux qui touchent actuellement les OGM. **Une nouvelle fois, seule l'information complète du public, allant bien au-delà d'un étiquetage discriminant et disqualifiant, permettrait de dépasser ces peurs.**

Conclusion

Le dynamisme de la recherche utilisant les techniques de la réécriture génomique peut favoriser une offre d'espèces et de variété qui réponde mieux aux besoins de la société. Toutefois, seule une propriété intellectuelle sincère, une réglementation équilibrée et une information objective permettront d'y parvenir.

Jean-Paul Renard : Modification du génome chez les animaux d'élevage

La discussion sur l'utilisation d'outils d'ingénierie ciblée du génome s'amplifie depuis 2014 avec le début de l'utilisation, chez les animaux d'élevage, de la technologie CRISPR-Cas9 qui prend le pas sur les technologies précédentes de réécriture des génomes, ZFN (Zinc finger nuclease) et TALEN (Transcription activator-like effector nuclease), en œuvre depuis 2011. Le nombre d'animaux d'élevage concernés, encore relativement faible, semble en augmentation rapide : 300 animaux génétiquement modifiés entre 2011 et 2015, essentiellement avec les technologies ZFN et TALEN ; environ autant entre 2015 et le début 2017, modifiés par CRISPR-Cas9. **« Soit environ 600 animaux (porcs, bovins, moutons, poulets) fondateurs potentiels de lignées au génome réécrit (G0) durant les six dernières années ».**

Dans la suite de son exposé Jean-Paul Renard considère qu'en ce qui concerne les animaux d'élevage on est entré dans un nouveau « temps éthique » c'est-à-dire un moment où il faudrait revisiter les enjeux de la recherche et les conditions d'utilisation de ses résultats pour une éthique de finalités partagées. Ce temps est celui de la bioéthique, c'est-à-dire de « l'analyse des problèmes éthiques et des questions de société soulevés par les progrès des connaissances dans le domaine de la biologie ». Il précède l'édition de nouvelles normes, mais peut aussi ouvrir la porte à l'aménagement de normes (réglementaires) existantes. S'agissant d'animaux d'élevage, cette analyse ne peut qu'être d'emblée intégrée au cadre plus large de l'éthique des relations homme-animal.

CRISPR : Un outil qui fait irruption chez l'animal d'élevage

L'apport de CRISPR dans le domaine animal est incontestable. Il s'agit d'une technologie à la fois efficace qui permet de 30 % à 100 % de modifications ciblées, rapides à mettre en œuvre et peu coûteuses par rapport aux technologies précédentes. Ses limites aujourd'hui concernent les insertions hors site (*off target*), les mutations ponctuelles induites de façon fortuite et difficilement détectables et les mutations/délétions non attendues au site édité. Mais Les évolutions technologiques sont rapides avec la perspective de pouvoir détecter les insertions hors site au niveau de l'ensemble d'un génome avec une précision de moins de 0,01 %. L'outil CRISPR ne peut, par lui-même, être assimilé à un outil de transgénèse.

Jean-Paul Renard présente deux exemples de recherches publiées en 2011, montrant que le ciblage de séquences du génome en vue de l'obtention d'aliments moins allergènes peut être obtenu à une fréquence très élevée : près de 100 % pour une inactivation bi-allélique du gène de la bêtalactoglobuline, après une simple injection de nucléases cibles (ZNF et TALEN) juste après la fécondation in vitro d'embryons bovins ; jusqu'à 93 % d'inactivation mono-allélique simultanée des gènes ovalbumine et ovomucoïde du blanc de l'œuf de poule, après injection de séquences CRISPR-cas9 au début de la période d'incubation de l'œuf embryonné.

De tels niveaux de précision dans la réécriture d'un génome conduisent les recherches sur les modifications génétiques des animaux d'élevage à sortir de « la période de bricolage » où les avait cantonnées jusqu'alors l'utilisation de techniques de transgénèse largement aléatoires.

La responsabilité des chercheurs dans les finalités appliquées de leurs travaux n'en est que d'autant plus engagée. Pour **Jean-Paul Renard**, les deux exemples choisis montrent que, pour des finalités concourant à une amélioration de la qualité de produits alimentaires d'origine animale, ici le lait et les œufs, le temps est sans doute venu **d'envisager une réglementation non pas sur la technique CRISPR-Cas9 elle-même et ses conditions de mise en œuvre, mais sur les produits finaux, potentiellement destinés à la consommation, issus du recours à cette technique.**

Les animaux d'élevage édités par CRISPR

Ils deviennent modèles pour l'avancée des connaissances sur le génome et cibles pour l'amélioration des productions animales.

Jean-Paul Renard présente deux situations de recherche montrant que l'utilisation de CRISPR-Cas9 peut réduire la prévalence de maladies chez les animaux d'élevage en ciblant des récepteurs cellulaires spécifiques : édition du récepteur d'un peptide signal de l'épithélium vasculaire qui rend les bovins résistants aux pneumonies associées à l'infection par la leucotoxine bactérienne de la pasteurellose ; édition d'un récepteur viral primaire de macrophages pour protéger le porc contre le syndrome de détresse respiratoire (PRRSV). Il souligne la responsabilité commune des chercheurs et des éleveurs pour respectivement valider ces animaux comme modèles de recherche (sur la résistance) puis suivre la descendance dans des élevages avant de donner aux reproducteurs le statut de fondateurs de lignées résistantes aux infections ciblées. Dans les deux cas, le recours à CRISPR-Cas9, permet d'obtenir rapidement des animaux génétiquement résistants à des pathologies prévalentes et coûteuses pour l'économie des filières de production. Mais ces avantages sont-ils pour autant durables ? Qu'en est-il des autres transformations que cette modification généralisée pourrait avoir sur l'ensemble du cheptel bovin ?

Cet élargissement des modèles animaux en recherche conduit à une évolution de la démarche éthique qui règlemente aujourd'hui essentiellement le bien-être animal, vers la normalisation d'une éthique de responsabilité commune aux chercheurs et aux organisations d'éleveurs.

Jean-Paul Renard évoque enfin le recours à CRISPR comme un outil qui pourrait accélérer le développement de ressources génétiques animales, notamment chez le porc pour soigner l'homme par xénotransplantations. Il considère que cette utilisation de CRISPR, qui tangente la question de la modification du génome humain, est sur un plan éthique la plus difficile à éclairer aujourd'hui et propose qu'elle soit traitée à part.

Édition du génome et patrimoine génétique des animaux d'élevage

La question de la transmission volontaire de mutations naturelles chez les animaux d'élevage par croisements et sélection n'est pas nouvelle. Elle l'est par contre quand ces mutations peuvent être induites en nombre et en une seule génération.

L'exemple du gène « sans corne », présent dans la nature à une fréquence relativement élevée chez les bovins à viande mais rare chez les bovins laitiers, illustre bien ce point. On peut, par croisements successifs, augmenter sa présence en races laitières, par insémination artificielle avec la semence de taureaux à viande porteurs du gène muté. Mais il faut du temps pour introgresser cette mutation naturelle (six croisements successifs, soit une dizaine d'années au minimum chez les bovins). Il vient d'être montré que l'on peut à partir de taureaux laitiers homozygotes (G0) au génome édité, porter la fréquence à 50 % dès la première génération. Dans ce cas précis, **Jean-Paul Renard** souligne la **finalité éthique** de recherches utilisant CRISPR-Cas9 : renforcer le bien-être animal en faisant disparaître le recours à la pratique mutilante de l'écornage.

Il montre alors que CRISPR pourrait très vite être utilisé plus largement chez plusieurs espèces d'élevage (bovins, porcs, poulet). En effet, chez les bovins par exemple, la sélection génomique, une œuvre collective associant étroitement en France recherche publique et organisations d'éleveurs, permet d'améliorer des caractères complexes d'intérêt socio-économique, déterminés par de nombreux gènes et variants alléliques : ces gènes et leurs variants définissent la valeur génomique d'un reproducteur. La sélection est réalisée par génotypage de plusieurs centaines de milliers de variants pour chacun des animaux d'un troupeau de référence (quelques milliers) en renouvellement régulier. Or, une partie croissante de ce génotypage est maintenant réalisée directement avant l'implantation d'embryons fécondés *in vitro*. Ce modèle, certes théorique aujourd'hui, montre que l'édition de seulement 25 variants alléliques à effet majeur (sur un caractère quantitatif) pour 50 mâles destinés à devenir les pères des futurs taureaux du troupeau de référence conduirait à améliorer deux fois plus vite la génétique de la population. Le décor n'est-il pas déjà en place pour l'arrivée de CRISPR ?

Conclusion

La précision de ce nouvel outil, **même si elle doit encore être améliorée**, rend son utilisation compatible avec le respect du statut « d'êtres vivants doués de sensibilité » que les animaux ont légalement acquis depuis peu et dont le respect s'impose à tous. Au total, **Jean-Paul Renard** demande un débat éthique plus fondamental avec un enjeu philosophique sur la frontière entre l'homme et l'animal d'élevage. Ceci, notamment, du fait que cette problématique est l'objet de vives discussions largement médiatisées par ceux qui proposent la création d'une nouvelle catégorie juridique entre le régime des biens et celui des personnes.

Pierre Corvol : Les problèmes éthiques associés à la modification du génome humain

L'édition, la modification ou encore l'ingénierie du génome des gamètes et de l'embryon humain posent des problèmes éthiques qui, à vrai dire, ne sont pas nouveaux mais dont l'actualité est brûlante, en particulier compte tenu de la rapidité avec laquelle la technologie CRISPR se déploie. Les progrès de l'édition du génome se sont accompagnés d'une discussion éthique menée par les chercheurs eux-mêmes et par plusieurs groupes de réflexion. Les dispositions légales encadrant les recherches chez l'embryon humain varient notablement suivant les pays. Comme le souligne **Pierre Corvol**, les positions éthiques ont évolué au cours de ces dernières années, elles aussi suivant les pays, et il serait illusoire de penser qu'elles sont aujourd'hui figées.

Différentes applications de CRISPR-Cas9 doivent être envisagées sur le plan de l'éthique : la thérapie génique somatique, la recherche fondamentale sur les cellules germinales et chez l'embryon humain sans visée thérapeutique, la thérapie génique germinale.

La thérapie génique somatique¹¹

Historiquement, la thérapie génique somatique a été développée pour corriger des anomalies génétiques responsables de graves affections héréditaires. Elle a été utilisée avec succès depuis plus de 15 ans, notamment en France, pour des affections tels que les déficits immunitaires sévères. Elle est aujourd'hui profondément renouvelée grâce à la technique CRISPR-Cas9 qui permet de corriger précisément les anomalies génétiques. La correction apportée au gène est durable et le gène est régulé de façon physiologique.

La modification génique peut se faire *ex vivo* en éditant l'ADN des cellules du patient, puis en réinjectant les cellules ainsi traitées, après avoir vérifié l'obtention de la correction souhaitée. Le produit de thérapie génique peut être aussi administré *in vivo*, par voie sanguine pour atteindre, par exemple, le foie ou localement, par exemple, au niveau oculaire.

Plusieurs affections bénéficieront de la thérapie génique utilisant CRISPR-Cas9 : les hémopathies bénignes (β -thalassémie, drépanocytose), des maladies infectieuses (inactivation du récepteur CCR5 du HIV), plusieurs types de cancers grâce à l'immunothérapie ciblée (administration de cellules T modifiées pour attaquer les cellules tumorales – les *chimeric antigen receptor T cells*), des hémopathies malignes (leucémie aiguë lymphoblastique), d'autres maladies : hémophilie b, dystrophies rétiniennes, myopathies. Plusieurs essais cliniques sont déjà en cours et de nombreux autres projetés.

Bien évidemment, une thérapie somatique génique utilisant CRISPR-Cas9 doit tenir compte des risques et des bénéfices attendus. Dans le cas présent, cette technique ne pose pas de problèmes éthiques particuliers car le contrôle du produit et les processus réglementaires à suivre pour réaliser les essais thérapeutiques s'inscrivent dans le cadre réglementaire actuel de la thérapie cellulaire.

¹¹ Transfert de gènes dans des cellules de l'organisme (à l'exception des cellules germinales) dans le but de traiter des maladies.

L'encadrement juridique des recherches fondamentales et les applications cliniques sur les cellules germinales et chez l'embryon humain

- Encadrement juridique en France

Avant de discuter des questions éthiques, **Pierre Corvol** rappelle le corpus législatif français en matière d'étude et de recherche chez l'embryon humain. Le droit français a interdit dès 1994 toute transformation des caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne : « *Sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne* » (code civil).

En 2011, la France a ratifié la convention d'Oviedo qui précise 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* ».

Il est à noter que pour sa part la législation régissant la recherche sur les cellules souches embryonnaires et les embryons humains a régulièrement évolué au cours des années. Ces recherches, après avoir été interdites, sauf dérogation à partir de la loi de juillet 2011, sont actuellement autorisées sous conditions, si elles s'inscrivent dans une finalité médicale (loi du 6 août 2013). Ainsi, l'article L 2151-5 du code de la santé publique précise que la recherche doit être menée « *à partir d'embryons conçus in vitro dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et qui ne font plus l'objet d'un projet parental* ». L'autorisation des recherches et leur contrôle sont exercés par l'Agence de la biomédecine.

- La recherche fondamentale, à visée non reproductive, sur les cellules germinales et le développement précoce de l'embryon humain en France

La technique CRISPR-Cas9 pourrait être utilisée en recherche fondamentale sur les cellules germinales à condition que les gamètes dont le génome aurait été modifié ne soient pas utilisés pour une fécondation. En revanche, une recherche sur le développement précoce de l'embryon dont le génome aurait été modifié par CRISPR n'est pas possible en France, même en l'absence de projet d'implantation chez la femme. En effet, l'article L 2151-2 interdit la création d'embryons transgéniques (Loi du 7 juillet 2011, code de la santé publique).

- Diversité des législations suivant les pays

Il est important de noter que les dispositifs réglementaires varient très notablement suivant les pays. Leur analyse et leur comparaison montrent les différents types de perception sur ces sujets. Ainsi, il n'existe pas de loi aux États-Unis interdisant la recherche sur l'embryon mais les recherches ne sont ni approuvées au niveau de la FDA ni financées par des fonds fédéraux. Pour sa part, la Grande-Bretagne a une politique plus permissive que la France. À titre d'exemple, les recherches sur les anomalies du développement embryonnaire pouvant conduire à des fausses couches et utilisant CRISPR-Cas9 ont été autorisées en 2016.

Le débat sur l'utilisation de la thérapie génique germinale dans certains cas exceptionnels

Le débat porte aujourd'hui sur une utilisation future de l'ingénierie génomique chez l'embryon humain en cas d'anomalie génétique responsable d'affection héréditaire grave, même si, rappelons-le, **une telle possibilité de thérapie génique germinale est exclue en France par la loi**. Aux États-Unis, le rapport *Human genome editing : science ; ethics et gouvernance* (2017) entrouvre une porte en disant qu'en terme d'édition germinale « *caution does not mean prohibition* ». Il recommande que des essais thérapeutiques d'édition germinale puissent être autorisés dans des conditions incontestables et sous stricte surveillance (« *permit clinical research trials only for compelling purposes of treating or preventing serious diseases or disabilities, and only if there is a stringent oversight system able to limit uses to specified areas* »).

Des cas limites, exceptionnels, peuvent effectivement se discuter, en l'absence d'alternatives possibles :

- la transmission « obligatoire » d'une affection génétique par les parents, tous les deux porteurs d'un gène dominant ou homozygotes d'une maladie récessive ;
- des échecs répétés du diagnostic préimplantatoire ;
- une mutation impliquant un gène de fertilité.

Avant même d'être envisagées, voire autorisées, les techniques d'édition CRISPR-Cas9 du génome chez l'embryon nécessitent d'être améliorées quant à leur efficacité, leur spécificité et leur sécurité. La première étude chinoise de tentative de correction *in vitro* de la β -thalassémie chez des embryons triploïdes (et donc non implantable) a mis en lumière un grand nombre d'erreurs (mutations *off-target*) et une faible efficacité. Avant d'aller plus loin, de nombreux facteurs devront être étudiés : l'évaluation des risques, à court et long terme, le caractère irréversible de la modification, l'effet sur les générations suivantes, la question de la discrimination.

Conclusion

L'utilisation raisonnée de CRISPR-Cas9, nécessite avant tout une information du public, l'organisation de conférences et de débats publics. Il est essentiel qu'aient lieu des débats qui aborderont tout à la fois les questions scientifiques, médicales, sociétales, économiques, éthiques et légales. Les différentes opinions, philosophiques, religieuses, politiques de notre société doivent être entendues et respectées, les associations de patients écoutées. CRISPR n'est pas seulement un progrès majeur, un questionnement pour experts, une source d'enrichissement ou de gloire pour certains. Il nous concerne tous en remettant au centre de nos réflexions l'identité de l'homme, son caractère immuable ou flexible, et nos responsabilités vis-à-vis des générations à venir.



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Directrice de la publication

Catherine Bréchnignac

Directoire

Sébastien Candel

Pierre Corvol

Catherine Bréchnignac

Pascale Cossart

Alain-Jacques Valleron

Comité éditorial

Alain-Jacques Valleron

Arnaud Benedetti

Jean-Yves Chapron

Isabelle Maurin-Joffre

Sandrine Megret

Monique Royer

Pierre Salzi - Bouaziz

Rédacteur en chef

Gaël Moullec

Directrice artistique

Natacha Oliveira

Composition

Florent Gozo

Académie des sciences

23, quai de Conti – 75270 Paris Cedex 06

Adresse internet : <http://www.academie-sciences.fr>

Contact : presse@academie-sciences.fr