

Modification du génome : quels enjeux éthiques ?

Entretien avec le Professeur Hervé Chneiweiss. Publié le 16/03/2021 - Mis à jour le 30/03/2021
<https://www.sorbonne-universite.fr/actualites/modification-du-genome-quels-enjeux-ethiques>

En 2020, [Emmanuelle Charpentier](#) et Jennifer Doudna recevaient le prix Nobel de chimie pour le développement des « ciseaux moléculaires » CRISPR-Cas9. Cet outil, qui permet de modifier facilement le génome, révolutionne la biologie et soulève de nombreuses questions éthiques. Président du [comité d'éthique de l'Inserm](#) et du [comité international de bioéthique de l'Unesco](#), le neurologue et neurobiologiste à Sorbonne Université, Hervé Chneiweiss, fait le point sur cette technologie qui suscite fantasmes et espoirs.

Pouvez-vous nous expliquer ce que recouvre l'édition du génome ?

Hervé Chneiweiss : L'ADN contient l'information génétique de tous les êtres vivants sous la forme d'un enchaînement de quatre molécules de base, ou « lettres », qui constituent « l'alphabet du vivant » : l'adénine (A), la thymine (T), la guanine (G) et la cytosine (C). L'édition du génome consiste à modifier de façon précise et contrôlée une séquence d'ADN en y ajoutant, retirant ou modifiant une ou plusieurs bases. L'un de ses objectifs est de corriger les erreurs qui ont pu se glisser dans une séquence de lettres et provoquer des maladies génétiques, comme la mucoviscidose.

En quoi le système CRISPR-Cas9 change-t-il la donne ?

H. C. : La stratégie n'est pas nouvelle : les scientifiques font de la modification du génome depuis 40 ans. Mais les processus qu'ils utilisaient jusque-là étaient lourds, difficiles, chers et nécessitaient des mois voire des années pour être mis en place par des laboratoires experts.

En raison de sa précision, de sa rapidité, de sa simplicité, de sa fiabilité et de son faible coût, CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeat*) a révolutionné l'édition du génome. Depuis les premières publications en 2012 et les premiers essais en 2015, cet outil nous a permis de changer d'échelle. Aujourd'hui, CRISPR est un outil accessible dans la plupart des laboratoires et exploitable en seulement quelques heures pour un étudiant de master de biologie.

Comment fonctionne cette technologie ?

H. C. : CRISPR-Cas9 est comparable à des ciseaux moléculaires capable d'induire une cassure à un endroit précis du génome. Il se compose d'un guide, qui permet de viser la séquence à couper, et d'une enzyme (Cas9) qui coupe les deux brins d'ADN.

Une fois la coupure réalisée, la cellule va elle-même réparer son ADN. Ces processus de réparation sont rapides, mais peu fiables car ils peuvent retirer ou ajouter à la séquence ADN une ou deux paires de bases en moyenne, voire beaucoup plus.

Avec cet outil, nous maîtrisons donc la coupure, mais pas la réparation de l'ADN ?

H. C. : Effectivement. En général, nous voulons juste empêcher qu'un gène s'exprime : dans ce cas, il suffit de laisser les systèmes de réparation faire. La cassure est mal réparée et le gène est inactivé. Mais si l'objectif est de corriger l'expression d'un gène, cela est plus compliqué car il faut que la réparation rétablisse une séquence « normale » après la cassure.

Pour cela, les scientifiques continuent de développer, à partir de la technique CRISPR, d'autres outils pour modifier directement la séquence ADN. En remplaçant l'enzyme Cas9, par d'autres enzymes, ils peuvent, grâce à des réactions chimiques, modifier une ou plusieurs bases sans avoir à les couper.

Pouvez-vous nous donner des exemples d'application de cette technologie ?

H. C. : Les applications sont multiples et cette technique est aujourd'hui couramment utilisée pour modifier le génome de cellules somatiques chez l'animal et chez l'Homme. En 2018, par exemple, un enfant a été soigné d'une leucémie grâce à la modification de cellules de sa moelle osseuse. Grâce à la modification, les cellules ont exprimé à leur surface une molécule permettant de détruire les cellules tumorales. Cette stratégie thérapeutique réalisée ex vivo (hors du corps) a déjà prouvé son efficacité dans plusieurs cancers très agressifs.

Cette technique est aujourd'hui couramment utilisée pour modifier le génome de cellules somatiques chez l'animal et chez l'Homme.

D'autres maladies nécessitent, en revanche, un traitement in vivo pour corriger directement l'expression du gène responsable de la maladie. C'est le cas, par exemple, de la maladie de Leber, une neuropathie héréditaire de la rétine. Si plusieurs essais sont en cours, ce type de thérapie génique exige encore plusieurs années de développement pour réussir à contrôler le processus de réparation de l'ADN.

Quels risques accompagnent cette innovation ?

H. C. : Il existe toujours un risque d'avoir des effets hors cibles. En témoigne l'apparition, il y a quelques années, de leucémies chez des enfants-bulles qui avaient reçu une thérapie génique lors de laquelle un gène suppresseur de tumeur avait, par erreur, été supprimé.

Quels enjeux éthiques soulève-t-elle ?

H. C. : Compte tenu des avantages techniques de la méthode et de sa très rapide diffusion, il est important d'évaluer où, quand et comment son usage pourrait poser un problème éthique. Le ciblage d'une cellule somatique (du corps d'un individu) rentre dans le contexte général de toute recherche et traitement : il exige le consentement éclairé des personnes et nécessite d'avoir été validé scientifiquement et d'avoir prouvé son efficacité et son innocuité.

Les questions éthiques se posent lorsqu'il s'agit de modifications génétiques transmissibles à la descendance : la discussion principale concerne les cellules germinales et l'embryon (au stade zygote, c'est-à-dire une seule cellule). Des mécanismes très particuliers, dont nous ignorons encore presque tout, régissent les stades précoces de la vie. Faire une modification transmissible du génome implique donc de réfléchir à la pertinence scientifique et médicale de cet acte. Dans de nombreux cas, il existe d'autres moyens de traiter une maladie.

Mais la question éthique ne se limite pas à l'évaluation des risques et des bénéfices. Notre génome constitue notre lignage par rapport à nos ancêtres. Il nous inscrit comme spécificité dans le vivant. Nous devons, à ce titre, débattre ensemble de l'acceptabilité sociale de modifier ce que l'Unesco a défini comme « le patrimoine commun de l'Humanité ».

Comment l'édition du génome est-elle encadrée en France et dans le monde ?

H. C. : La France, comme 29 autres pays, a ratifié la Convention internationale d'Oviedo qui interdit toute modification transmissible du génome humain. D'autres Etats, comme le Royaume-Uni, respectent cette convention, mais ne s'interdisent pas de réaliser des modifications génétiques transmissibles dans un contexte très encadré. Certains pays européens, comme l'Allemagne ou la Pologne, trouvent au contraire cette convention trop permissive. En Chine, ce type de modification n'était pas précisément interdit, mais des mesures ont été prises pour encadrer ces pratiques, suite à la naissance, en 2018, des premiers bébés génétiquement modifiés au stade embryonnaire.

Pourquoi ce sujet suscite-t-il, selon vous, autant de fantasmes ?

H. C. : Il suscite surtout le fantasme du déterminisme. Mais le vivant a de façon irréductible une dimension indéterminée. Un gène s'exprime dans et en fonction d'un contexte. A l'instar du film *Bienvenue à Gattaca*, nous ne pouvons pas lire dans une séquence tout ce qui va se passer dans la vie d'un individu. En témoigne une étude génétique dont l'ambition était de percer le secret des centenaires. Parmi les personnes dont le génome avait été analysé, une femme présentait une mutation génétique susceptible de provoquer une maladie cardiaque mortelle. Pourtant, elle avait 109 ans et avait vécu toute sa vie sans pace maker. Cela prouve à quel point le vivant ne cessera toujours de nous surprendre.