

La procréation à l'ère de la révolution génomique

Jean-Hugues Déchaux

Depuis les années 1990, les avancées de la biologie moléculaire et de la génétique sont spectaculaires et le rythme des découvertes s'accélère. Le séquençage complet de l'ADN du génome humain, entamé en 1989 et achevé en 2003, marque l'avènement de la génomique vue comme la science qui établit la cartographie du génome, la forme et la fonction des gènes, le séquençage des molécules d'ADN qui contiennent l'information génétique nécessaire à la vie et à la reproduction¹.

Le séquençage du génome, intégral ou partiel, est un progrès scientifique indéniable : grâce à lui, on peut analyser les variations et les altérations des séquences d'ADN qui sont responsables de pathologies graves chez les individus et leurs descendants. Il ouvre des perspectives nouvelles en médecine à l'égard de maladies génétiques jusqu'alors incurables ou mal prises en charge par les thérapies traditionnelles. Mais il est, parallèlement, annonciateur d'autres changements qui touchent à la procréation avec la possibilité de pouvoir modifier le génome de l'enfant à naître.

Curieusement, ces enjeux relatifs à la procréation sont encore peu explorés par les sciences sociales s'intéressant à la parenté alors qu'ils sont essentiels. Après un bref panorama des développements récents de la génomique et de ses effets possibles sur la procréation humaine, cet article établit un premier état des questions les plus discutées parmi

1 - Chez l'homme, on estime à 20 000 le nombre de gènes, mais la fourchette va de 15 000 à 30 000. Le génome humain est composé d'une suite de trois milliards de bases (entités chimiques présentes le long de la molécule d'ADN). C'est leur succession, dite « séquence », qui contient l'information génétique.

les professionnels et dans l'espace public. Il invite à poursuivre cette exploration pour qu'elle puisse éclairer le débat public.

La révolution de l'édition génomique

Au cours des dix dernières années, les progrès en matière de séquençage du génome humain ont été remarquables. La vitesse de séquençage a considérablement augmenté – on parle maintenant de séquençage « à très haut débit » – et, dans le même temps, les coûts ont chuté : ce qui avait exigé treize années de travail et un investissement de 3 milliards de dollars au cours des années 2000 avec le projet « Génome humain » est aujourd'hui réalisable en une heure pour moins de 1 000 euros. Le développement de la bio-informatique et des banques qui stockent et analysent des données génétiques à grande échelle favorise l'essor de la génétique prédictive : les tests génétiques visant à détecter chez un individu le risque de maladies monogéniques (dues à l'altération d'un gène précis) ou multifactorielles se sont multipliés, soit dans un cadre médical, soit en accès libre *via* Internet².

Au cours des dix dernières années, les progrès en matière de séquençage du génome humain ont été remarquables.

Certains tests concernent la procréation. Ce sont des tests prénataux précoces – réalisables au cours du premier trimestre de la grossesse³ – et non invasifs qui permettent, à partir d'une simple prise de sang chez la femme enceinte, de séquencer l'ADN fœtal et de calculer le risque de maladies génétiquement transmissibles chez l'enfant à naître⁴. Ils sont une alternative au dépistage prénatal actuellement en usage (proposé

2 - Voir Jean-Hugues Déchaux, « Le gène à l'assaut de la parenté », *Revue des politiques sociales et familiales*, à paraître.

3 - Généralement entre la 10^e et la 14^e semaine d'aménorrhée, c'est-à-dire avant la fin du délai légal fixé en France pour l'interruption volontaire de grossesse (IVG – réalisable jusqu'à la 14^e semaine d'aménorrhée).

4 - Ces tests dits DPNI (dépistage prénatal non invasif) permettent notamment de dépister les trisomies, les anomalies des chromosomes sexuels X et Y, ainsi que le sexe du fœtus.

en France à toutes les femmes enceintes) qui, en cas de repérage d'anomalies, exige de procéder à des examens invasifs (amniocentèses, biopsies) non dénués de dangers pour le fœtus et la mère. Il existe aussi des tests « préconceptionnels » qui s'adressent au couple avant tout projet de naissance afin de détecter d'éventuelles pathologies héréditaires. Ce dépistage, qui ne concerne que les couples « à risque⁵ » dans les pays où il est appliqué, pourrait à l'avenir, en raison de la baisse des coûts et de la commodité du test, s'étendre à la population générale, déplaçant l'identification d'une susceptibilité médicale du fœtus à ses futurs parents avant la mise en œuvre d'un projet d'enfant.

Après le séquençage, la seconde étape de la révolution génomique a consisté à mettre au point des techniques de « génie génétique » qui permettent d'insérer, de remplacer ou de retirer au sein du génome un ou plusieurs morceaux d'ADN en utilisant des « ciseaux moléculaires ». Grâce à ces outils de modification du génome conçus au cours des années 2000, il est désormais possible de modifier le génome de tous les organismes vivants. Cette « édition du génome » (*genome editing*) – qui consiste plus exactement en modifications ciblées du génome – est désormais facilitée par la découverte en 2012 d'un outil moléculaire baptisé CRISPR-Cas9 (voir encadré page suivante) à l'aide duquel on peut modifier « à volonté » la structure même de l'ADN : son emploi permet « *de modifier spécifiquement le gène ciblé [ou] de réduire ou d'augmenter l'expression d'un gène choisi*⁶ ». Par rapport aux techniques antérieures, il a l'avantage d'être fiable, facile à utiliser et peu coûteux, ce qui explique l'énorme intérêt qu'il suscite dans le milieu scientifique comme que dans le secteur économique des biotechnologies.

Ses applications potentielles sont très vastes. L'emploi de CRISPR-Cas9 a permis de réaliser des mutations génétiques *in vivo* dans des bactéries, des plantes, des animaux et *in vitro* dans des cellules humaines. Des chercheurs ont envisagé son application en médecine humaine pour corriger ou induire des mutations ayant un effet thérapeutique en cas d'affections monogéniques, cancéreuses ou infectieuses. Aux États-Unis, l'Institut national américain de la santé (NIH), instance de régulation

5- Ceux dans lesquels chaque membre est porteur hétérozygote d'une mutation (c'est-à-dire que la mutation n'est présente que sur une seule des deux versions [allèles] du gène) qui prédispose à une pathologie grave.

6- Jacques P. Tremblay, « CRISPR, un système qui permet de corriger ou de modifier l'expression de gènes responsables de maladies héréditaires », *Médecine/Sciences*, vol. 31, n° 11, 2015, p. 1014.

La technique CRISPR-Cas9

La technique CRISPR-Cas9, mise au point en 2012 par les biologistes Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, associe deux éléments qui, une fois combinés, fonctionnent comme des « ciseaux moléculaires » pour découper à un endroit déterminé les deux brins de l'ADN cible : une enzyme Cas9 qui joue le rôle de ciseaux et un ARN guide associé à une courte séquence répétée d'ADN qui sert à localiser très précisément le segment d'ADN à couper. Au niveau de la coupure, on peut enlever, rajouter, substituer ou réparer la séquence d'ADN visée. CRISPR-Cas9 ressemble à un « couper-coller » dans un traitement de texte. Mais il peut aussi être utilisé pour réprimer ou augmenter l'expression d'un gène. Les mutations induites portent sur l'ADN des cellules somatiques (l'immense majorité de celles du corps humain) ou germinales (celles qui sont à l'origine des gamètes donc de la reproduction).

en matière de recherche médicale, autorise depuis juin 2016 les essais cliniques chez l'homme dans la recherche en thérapie du cancer⁷. Une start-up de biotechnologie, Editas Medicine, envisage de démarrer des essais cliniques en 2017 pour traiter une maladie ophtalmique d'origine génétique⁸. En Chine, la technique est employée pour la première fois en octobre 2016 sur un malade souffrant d'un cancer du poumon⁹. Des expérimentations analogues devraient avoir lieu aux États-Unis si la Food and Drug Administration (FDA), en charge de la supervision des thérapies médicales, donne son accord. Officiellement pour le moment, les applications cliniques sur l'homme de la technique CRISPR-Cas9 ne portent que sur les cellules somatiques et non sur les cellules germinales qui concernent la reproduction. De l'avis des professionnels eux-mêmes, on assiste depuis la mise au point de l'outil à « un engouement sans précédent dans l'histoire de la biologie¹⁰ ». Les perspectives ouvertes en matière de modification génétique appliquée à l'homme, du génome germinale en particulier, pourraient avoir de profondes conséquences sur la procréation.

7 - En ligne sur : ashclinicalnews.org, le 18 juillet 2016.

8 - En ligne sur : technologyreview.com, le 5 novembre 2015.

9 - *Corriere della Sera*, 16 novembre 2016.

10 - Jean-Claude Kaplan, « Excitation et crispations autour de CRISPR : lorsque la réalité dépasse la science-fiction », *Les Cahiers de myologie*, n° 13, 2016, p. 80 (en ligne sur : www.cahiers-myologie.org). En 2015, le mensuel *La Recherche* a élu CRISPR-Cas9 « découverte scientifique de l'année ».

Premières modifications ciblées du génome d'embryons humains

La technique CRISPR-Cas9 suscite de fortes convoitises et se développe dans un contexte de vive concurrence entre chercheurs, laboratoires, start-up en biotechnologie, groupes pharmaceutiques et pays. Son origine est marquée par un conflit de brevet : qui l'a inventée ? La compétition s'établit entre l'université de Berkeley et le MIT (Harvard). Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, auteurs de l'article princeps publié en 2012 dans la revue *Science*, ont conduit leur recherche à Berkeley mais, dans les mois qui ont suivi la publication, Feng Zhang du MIT a perfectionné l'outil en montrant comment l'utiliser sur des cellules humaines et obtenu pour cela, en avril 2014, un brevet du Bureau américain des brevets et des marques de commerce (USPTO)¹¹. La bataille qui oppose les deux établissements promet d'être longue. Elle est révélatrice de la manière dont se mêlent des enjeux de nature économique et scientifique pour constituer un contexte d'intense compétition qui pousse à accélérer le rythme des innovations et à élargir leur champ d'expérimentation, comme le montrent les tentatives d'application de CRISPR-Cas9 à l'édition du génome germinale humain.

Alors que les premières expériences sur des cellules humaines ont porté uniquement sur le génome somatique et sur des cellules souches pluri-potentes induites (iPS) créées en laboratoire (la plupart des pays interdisant les expériences sur les embryons humains), en avril 2015 une équipe chinoise de l'université de Canton révèle avoir utilisé CRISPR-Cas9 sur quatre-vingt-cinq embryons non viables porteurs d'une maladie génétique du sang (la bêta-thalassémie)¹². L'expérience qui vise à corriger le gène responsable de cette maladie échoue : le gène défaillant s'exprime dans d'autres cellules que celles dont l'ADN a été corrigé. L'objectif de l'équipe n'est pas de réimplanter ces embryons pour obtenir des bébés, mais de tester l'efficacité de CRISPR-Cas9 dans ses applications humaines et d'ouvrir la voie à une thérapie génique opérant sur l'embryon par modifications ciblées du génome afin de prévenir le développement de la maladie chez l'individu et dans sa descendance. Une fois le génome germinale corrigé, les modifications opérées se transmettront de façon irréversible aux générations suivantes par la reproduction. Or toucher au

11 - *The Independent* du 2 octobre 2015 et *Les Échos* du 15 avril 2016.

12 - *Le Monde* du 24 avril 2015.

patrimoine génétique de l'espèce humaine contrevient à la convention d'Oviedo (1997) signée par la plupart des pays membres du Conseil de l'Europe. Son article 13 énonce : « *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.* » La convention est à l'heure actuelle le seul instrument juridique qui soit contraignant sur le plan international pour les États qui l'ont signée et ratifiée¹³.

Toucher au patrimoine génétique de l'espèce humaine contrevient à la convention d'Oviedo (1997).

Un an après la première expérience chinoise, une équipe de l'université de Guangzhou annonce en avril 2016 avoir modifié le génome de vingt-six embryons non viables dans le cadre d'une expérience portant sur la résistance à l'infection par le virus VIH¹⁴. Les résultats sont à nouveau négatifs : la modification ciblée n'est obtenue que pour quatre des vingt-six embryons, les autres présentant des mutations collatérales non recherchées ou aucune modification détectée. Entre-temps, en février 2016, l'autorité britannique de régulation en embryologie (Human Fertilization and Embryology Authority) autorise, à la demande de l'Institut Francis-Crick, les expériences de modifications ciblées du génome embryonnaire à des fins de recherche en stipulant qu'au-delà de quatorze jours les embryons seront détruits, ce qui prohibe toute implantation utérine (le Royaume-Uni n'a pas signé la convention d'Oviedo).

En Suède, pays signataire de la convention mais qui ne l'a pas ratifiée, une équipe procède depuis septembre 2016 à la modification génomique d'embryons non suivie d'une implantation utérine, l'expérimentation étant menée dans le cadre de recherches pour le traitement de l'infertilité¹⁵. L'expérience, autorisée par le comité d'éthique suédois au

13 - La France l'a ratifiée par la loi sur la bioéthique de juillet 2011, ce qui signifie qu'elle est opposable en droit interne.

14 - En ligne sur : sciencesetavenir.fr, le 11 avril 2016.

15 - En ligne sur : npr.org, le 22 septembre 2016 et sur : geneticsandsociety.org, le 7 octobre 2016. Conformément à la législation suédoise, les embryons génétiquement modifiés sont détruits au bout de quatorze jours.

printemps 2015, diffère de celles menées en Chine dans la mesure où elle porte sur des embryons surnuméraires sains, décision justifiée par le fait que, pour aboutir à des conclusions solides au sujet du développement embryonnaire, les corrections doivent être effectuées sur des embryons « normaux¹⁶ ». Ces travaux de recherche ne visent aucune application clinique directe pour les couples souffrant d'infertilité.

Aux États-Unis, après que l'Académie nationale des sciences a émis un avis favorable aux expériences sur l'édition germinale humaine (février 2017), une équipe internationale a réalisé en juillet 2017 une expérience sur cinquante-huit embryons viables créés par fécondation *in vitro* (FIV)¹⁷. Financée sur fonds privés (les financements fédéraux étant interdits), l'expérimentation est unanimement considérée comme un succès scientifique : en modifiant le protocole expérimental, elle a réussi dans les deux tiers des cas à corriger une mutation à l'origine d'une maladie cardiaque héréditaire (cardiomyopathie hypertrophique) sans mutations hors cible ou effets secondaires décelables. Techniquement, ce qui était à l'origine des échecs chinois semble maîtrisé : CRISPR-Cas9 pourrait devenir opérationnel sur le génome germinale humain beaucoup plus rapidement que prévu.

Les généticiens dans la tourmente

Face à la multiplication des recherches, la communauté internationale des généticiens et des spécialistes en éthique médicale a pris position. Les premières réactions précèdent la révélation des expériences chinoises. Le 19 mars 2015, l'ISSCR (International Society for Stem Cell Research), société savante réunissant des généticiens, rend un avis dans lequel elle appelle à un « *moratoire des applications cliniques de l'édition du génome germinale humaine* » mais non de la recherche, le temps de réfléchir aux risques potentiels de ces expériences et à leurs implications sociales et éthiques¹⁸. Le même jour, à l'initiative de Jennifer Doudna, l'une des deux inventrices de CRISPR-Cas9, un groupe de dix-huit chercheurs (dont deux Prix Nobel) fait paraître une lettre dans la revue *Science* favorable à la poursuite des

16 - En ligne sur : ipscell.com, le 26 septembre 2016.

17 - En ligne sur : technologyreview.com, le 26 juillet 2017 et sur : nature.com, le 2 août 2017.

18 - En ligne sur : isscr.org, le 19 mars 2015.

recherches sur l'édition du génome germlinal humain, mais « *décourageant fortement [...] toute application clinique sur l'homme* » et demandant la mise en place de groupes de réflexion ouverts à la société civile¹⁹. Une semaine plus tard, le 26 mars 2015, le journal *Nature* publie un article intitulé “Don't Edit the Human Germ Line” signé par cinq généticiens de l'Alliance for Regenerative Medicine, instance qui regroupe des entreprises du secteur biomédical et des laboratoires universitaires, appelant à stopper les expériences (recherche et application clinique) sur l'édition du génome germlinal humain et à établir une distinction étanche entre génome somatique (pour lequel les recherches doivent se poursuivre) et génome germlinal (concerné par le moratoire)²⁰.

Le 3 septembre 2015, peu de temps après la première expérience chinoise, le Hinxton Group, réseau international de généticiens et de bioéthiciens, déclare qu'il est essentiel de poursuivre les travaux sur l'édition du génome germlinal humain et invite les pouvoirs publics à ne pas être trop restrictifs à l'égard de la recherche scientifique²¹. Si le groupe estime que les applications à des fins de procréation sont prématurées, il n'exclut pas qu'elles puissent devenir « *moralement acceptables* » à l'avenir. Le Comité international de bioéthique de l'Unesco, le 2 octobre 2015, rend un rapport très critique sur « *le génome humain et les droits de l'homme* » dans lequel il encourage les États à se mettre d'accord sur « *un moratoire portant sur l'ingénierie du génome de la lignée germinale chez l'homme aussi longtemps que la sécurité et l'efficacité des procédures ne soient pas établies comme moyen de traitement*²² ». Proche de l'esprit de la convention d'Oviedo, il précise que le génome humain n'est pas une matière première malléable à loisir mais « *un patrimoine de l'humanité* ».

Dans ce contexte polémique, la communauté scientifique appelle à une réunion internationale sur le modèle de la conférence d'Asilomar de 1975²³ : elle se tient à Washington du 1^{er} au 3 décembre 2015 à l'initiative

19 - David Baltimore *et al.*, “A Prudent Path Forward for Genomic Engineering and Germline Gene Modification”, *Science*, vol. 348, n° 6230, 2015, p. 36-38.

20 - Edward Lanphier *et al.*, “Don't Edit the Human Germ Line”, *Nature*, vol. 519, n° 7544, 2015, p. 410-411.

21 - En ligne sur : hinxtongroup.org, les 3 et 4 septembre 2015.

22 - Comité international de bioéthique, *Rapport sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme*, Paris, Unesco, 2 octobre 2015, p. 3 (en ligne sur : unesdoc.unesco.org).

23 - La conférence d'Asilomar abordait la question d'un possible moratoire sur les manipulations génétiques, domaine de recherche nouveau à l'époque, position qui fut finalement rejetée par les cent cinquante chercheurs réunis.

des académies des sciences étatsunienne, britannique et chinoise, les trois pays les plus impliqués dans la recherche en génomique, et regroupe biologistes, juristes, spécialistes en bioéthique et quelques représentants de la société civile. À l'issue des débats, une résolution finale est adoptée : les recherches sur l'édition du génome germlinal sont justifiées à des fins cognitives à condition qu'elles ne débouchent pas sur la conception et la naissance de bébés dont le génome aurait été modifié²⁴. L'édition germinale à des fins reproductives est jugée « irresponsable » en l'état actuel des connaissances scientifiques et éthiques, la résolution appelant à poursuivre la réflexion dans le cadre de forums en vue d'établir des normes internationales et d'harmoniser les législations. En France, le 12 avril 2016, l'Académie nationale de médecine rend un rapport favorable à la recherche, mais hostile à l'utilisation clinique des méthodes d'édition et invite à maintenir la législation qui proscrit, depuis les lois bioéthiques de 1994, toute intervention visant à modifier le génome de la descendance humaine²⁵. Le 29 avril 2016 se tient à Paris une rencontre organisée par la Fédération européenne des académies de médecine et les académies de médecine britannique et française. Bien qu'aucune recommandation officielle ne conclue la réunion, la plupart des communications soulignent la nécessité de poursuivre les expériences sur le génome germlinal des animaux et de parvenir à un vaste consensus public avant d'envisager toute application clinique à l'homme²⁶.

Un consensus a minima

Cet emballement international sur la question de l'édition du génome germlinal met en évidence quatre enseignements.

Primo, si les prises de position des instances professionnelles divergent dans leurs conclusions ou la tonalité de leur analyse, se dégage un consensus *a minima* qui pose une distinction entre la recherche fondamentale sur les cellules germinales et l'embryon humain qui, dans son principe, est acceptable et doit, pour certains, être encouragée, et ses

24 - En ligne sur : nationalacademies.org, les 1^{er} et 3 décembre 2015 (le communiqué final ainsi qu'un résumé des discussions sont consultables sur : nap.edu).

25 - En ligne sur : sciencesetavenir.fr, le 29 avril 2016 (rapport téléchargeable sur : academie-medecine.fr).

26 - En ligne sur : ipscell.com, le 29 avril 2016.

applications cliniques à l'homme qui sont rejetées, au moins en l'état actuel des connaissances. Aucune instance n'estime envisageables les utilisations cliniques de l'édition du génome à des fins médicales et procréatives visant à éviter la transmission d'une pathologie génétique.

Secundo, les expériences sur le génome embryonnaire pourraient être admises si toute application clinique, thérapeutique ou procréative, est exclue par les équipes qui les conduisent. Selon la communauté scientifique internationale, c'est moins sur le fond que dans la procédure – engager ces travaux dans le secret sans assurance éthique préalablement obtenue au terme d'une discussion ouverte –, notamment pour les recherches chinoises, que ces initiatives sont critiquables. Toutefois, les avis divergent lorsqu'il s'agit de réfléchir aux modalités d'encadrement de ces recherches garantissant qu'elles ne soient pas utilisées à des fins thérapeutiques ou procréatives. Les partisans du cadre légal national ou international s'opposent à ceux qui, soucieux de l'autonomie de la recherche, en appellent à l'éthique des chercheurs.

Tertio, la conférence de Washington de décembre 2015 marque un moment charnière au cours duquel les discussions savantes commencent à mordre sur le débat public. La présence parmi les conférenciers d'une association de patients atteints de la maladie de Huntington²⁷ est un indice de cette inflexion. Un lien est explicitement établi avec des questions d'ordre éthique qui, au-delà des scientifiques, regardent la société dans son ensemble et qui conduisent à des prises de position en matière de procréation et de sélection reproductive plus tranchées que celles qui s'expriment dans le cercle restreint des professionnels.

Quarto, sans avoir été au centre des discussions, les enjeux économiques ont pesé. À l'exception du rapport de l'Unesco, qui s'adresse davantage aux législateurs et aux pouvoirs publics qu'aux généticiens, dans le monde professionnel, la position la plus hostile à l'édition du génome germinal humain, celle de l'article de *Nature*, est signée par des biologistes, membres de l'Alliance for Regenerative Medicine, liés au secteur de la médecine reproductive. Rejeter toute modification ciblée du génome germinal revient à mettre en avant les autres techniques de sélection reproductive actuellement pratiquées dans les cliniques de fertilité – fondées sur le tri

27 - La maladie de Huntington est une pathologie héréditaire entraînant une dégénérescence neurologique.

embryonnaire effectué par diagnostic préimplantatoire (DPI) à la suite d'une FIV – jugées plus fiables pour les couples risquant de transmettre une grave maladie héréditaire²⁸. Un autre effet du moratoire, touchant cette fois à l'édition du génome, serait de protéger les techniques concurrentes et antérieures à CRISPR-Cas9, notamment celle des « doigts de zinc » que développe en thérapie génique Sangamo Bioscience, entreprise dirigée par Edward Lamphier, premier signataire de l'article.

De considérables enjeux économiques

Les enjeux économiques et financiers débordent la seule question de la correction du génome germinal. Le potentiel médical et biologique de CRISPR-Cas9 est à la mesure de l'intérêt que lui porte la bioéconomie, cette technique pouvant potentiellement s'appliquer à toute la biodiversité. Sur les animaux, elle peut servir à les rendre plus résistants à la maladie ou à augmenter la production de viande. Sur les plantes, elle pourrait remplacer les organismes génétiquement modifiés (OGM), les herbicides et pesticides ou être utilisée sur les micro-organismes pour modifier le génome de certaines levures afin de produire des biocarburants. Les applications thérapeutiques sur l'homme ouvriraient la voie à une nouvelle forme de la thérapie génique consistant non plus à ajouter au génome un exemplaire fonctionnel du gène muté mais à le corriger²⁹. Depuis le feu vert donné aux États-Unis en juin 2016 par la NIH, les expériences sur le génome somatique de l'homme concernent des maladies monogéniques pour lesquelles il faut éliminer le gène muté et le remplacer par la séquence normale, mais aussi certains cancers, même si leur caractère multifactoriel complique la démarche et rend l'issue plus incertaine. Les associations de patients atteints de maladies héréditaires (maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, etc.) voient d'un bon œil le développement à venir des thérapies géniques utilisant CRISPR-Cas9 et encouragent les

28 - Le recours en début de grossesse aux tests de type DPNI est une autre alternative, simple et commode, sans doute appelée à se développer, mais qui présente l'inconvénient d'exiger un avortement en cas de résultat négatif.

29 - Bertrand Jordan, « CRISPR-Cas9, une nouvelle donne pour la thérapie génique », *Médecine/Sciences*, vol. 31, n° 11, 2015, p. 1035-1038.

biologistes à intégrer à leurs expériences le génome germlinal par lequel se transmettent les pathologies³⁰.

Les entreprises de biotechnologie voient aussi en cette technique un marché d'avenir et une énorme source de profit. Les trois chercheurs à l'origine de l'invention ont chacun créé leur start-up³¹. Emmanuelle Charpentier fonde CRISPR Therapeutics et noue des accords avec des groupes pharmaceutiques pour mettre au point des traitements contre la mucoviscidose. Feng Zhang et Jennifer Doudna créent Editas Medicine qui s'allie avec l'entreprise Juno, spécialisée dans les thérapies anticancéreuses. Jennifer Doudna quitte Editas fin 2014 pour vendre ses droits à Intellia qui, en lien avec le groupe pharmaceutique Novartis, se positionne sur les thérapies du cancer et des maladies du sang. En France, des initiatives comparables voient le jour avec Cellectis, spécialisé en immuno-oncologie, ou Anagenesis, qui, en partenariat avec le groupe de pharmacie Sanofi, conclut un accord avec CRISPR Therapeutics pour développer les thérapies des maladies musculaires³².

**De nombreux généticiens
estiment déjà que l'édition
du génome germlinal humain
est à terme inévitable.**

Parmi les débouchés prometteurs, mais à une échéance plus lointaine, figure l'association de la spermatogenèse (et de l'ovogenèse) et de l'édition génomique, l'idée étant de corriger le génome des cellules souches iPs, de manière à obtenir des gamètes génétiquement modifiés qui seront ensuite utilisés pour fabriquer des embryons dépourvus de tout gène muté pouvant transmettre une maladie génétique³³. Ses partisans voient dans ce scénario la seule réponse acceptable au tabou de l'édition du génome embryonnaire. Des entreprises spécialisées dans

30 - C'est le cas de l'association Genetic Alliance qui milite pour une meilleure intégration des avancées de la recherche génétique à la médecine et établit des partenariats avec des équipes de recherche et des entreprises de biotechnologie (en ligne sur : geneticalliance.org).

31 - B. Jordan, « CRISPR-Cas9 », art. cité.

32 - En ligne sur : businesswire.com, le 8 juin 2016.

33 - Antonio Regalado, "Engineering the Perfect Baby", *MIT Technological Review*, vol. 118, n° 3, 2015, p. 26-33.

la gamétogenèse, comme OvaScience aux États-Unis, explorent ce créneau³⁴.

Si la communauté scientifique est globalement hostile à toute application clinique de l'édition du génome germlinal, il n'est pas certain que cette position soit durable dans l'hypothèse, probable, où la compétition s'intensifierait et la recherche continuerait à progresser. CRISPR-Cas9 présente deux atouts, sa facilité d'utilisation et sa polyvalence, qui devraient conduire à évincer les technologies concurrentes. Elle doit être toutefois améliorée pour que son application clinique à l'homme puisse être un jour réalisable dans des conditions de sécurité satisfaisantes. Une bonne part des discussions scientifiques porte sur les effets *off-target*³⁵ : ces modifications collatérales non désirées qui accompagnent le « couper-coller » de l'ADN en un point donné sont pour la plupart bénignes mais, dans la perspective d'une application à l'homme, certaines pourraient être à l'origine de cancers ou d'autres maladies. Bien que moins efficaces sur le plan thérapeutique, les autres méthodes de thérapie génique, fondées sur le transfert de gène et consistant à ajouter une copie non défectueuse de la séquence mutée, ne sont pas exposées à ce type de défaut³⁶. Lorsque le perfectionnement de CRISPR-Cas9 permettra d'éliminer ces effets *off-target*, les discussions devront se situer sur un plan éthique et non plus technique, et le consensus *a minima* hostile à toute application clinique à l'homme pourrait alors disparaître. De nombreux généticiens estiment déjà que l'édition du génome germlinal humain est à terme inévitable³⁷.

Du devoir d'intervenir

Par contraste avec le monde scientifique, les discussions qui se tiennent dans l'espace public interrogent plus directement la légitimité morale d'un possible contrôle du génome germlinal par l'homme et, par suite,

34 - En ligne sur : ovascience.com.

35 - Katrine S. Bosley *et al.*, "CRISPR Germline Engineering: The Community Speaks", *Nature Biotechnology*, vol. 33, n° 5, 2015, p. 478-486.

36 - Jocelyn Kaiser, "The Gene Editor CRISPR Won't Fully Fix Sick People Anytime Soon: Here's Why", en ligne sur : sciencemag.org, le 3 mai 2016.

37 - Cet avis domine parmi les vingt-six chercheurs internationaux interrogés par *Nature Biotechnology* en 2015. Ainsi, Craig Venter déclare à propos de l'application de CRISPR-Cas9 à la lignée germinale humaine : "The question is when, not if." (K. S. Bosley *et al.*, "CRISPR germline engineering", art. cité, p. 479).

du droit des parents de configurer le génotype de l'enfant à naître. Les arguments hostiles ne diffèrent pas de ceux avancés par les instances professionnelles : ils mettent en avant le principe de l'inviolabilité du génome de l'espèce humaine. En revanche, les arguments favorables se situent sur un autre plan. Plusieurs défendent l'idée d'une sélection reproductive génétiquement assistée et accessible à tous qui ne se contenterait pas simplement de procéder à un tri des embryons, mais donnerait aux parents le droit d'intervenir en amont sur le génome de leur futur enfant³⁸.

Dans les médias s'expriment des avis favorables à l'édition du génome germlinal et souhaitant des applications humaines dès que possible. Ainsi, le 2 décembre 2015, alors que se tient la conférence de Washington, John Harris, professeur d'éthique à l'université de Manchester, publie dans *The Guardian* un texte titré "Why Human Gene Editing Must Not Be Stopped" : hostile à un moratoire des recherches sur l'édition du génome germlinal humain, il soutient que les parents non seulement peuvent mais doivent être les concepteurs génétiques de leurs enfants. Jugeant absurde le principe de l'inviolabilité de la lignée germinale humaine, il récuse les objections qui parlent d'un risque inacceptable pour les générations futures du fait de la transmission des modifications génétiques opérées. Au regard du drame que constituent les 6 % des nourrissons qui, chaque année dans le monde, naissent porteurs d'une grave mutation génétique, il estime dérisoire l'argument selon lequel le consentement de l'enfant est impossible, d'autant que dans tout projet parental les parents prennent déjà de nombreuses décisions qui affectent très précocement l'avenir de leur enfant. Pour lui, les parents ont un devoir moral de prendre les « bonnes décisions » en matière de reproduction afin de « créer le meilleur enfant possible³⁹ ».

Quelques mois plus tôt, le 1^{er} août 2015 dans le *Boston Globe*, le chercheur en psychologie cognitive Steven Pinker se prononçait lui aussi contre un moratoire et pour le développement des recherches qui permettront d'appliquer à l'homme la technique CRISPR-Cas9 à des fins médicales. Le texte mentionne l'ampleur des drames humains que la correction ciblée du génome germlinal pourrait massivement réduire estimant à 2,5 milliards le nombre d'années humaines perdues à cause de décès ou

38 - J.-H. Déchaux, « L'hypothèse du bébé sur mesure », *Revue française des affaires sociales*, n° 3, 2017.

39 - John Harris, "Why Human Gene Editing Must Not Be Stopped", *The Guardian*, le 2 décembre 2015.

de maladies handicapantes d'origine génétique, soit beaucoup plus que tous les crimes, guerres et génocides que le monde ait jamais connus. La thèse repose sur un utilitarisme de bon sens : la recherche biomédicale sur le génome germlinal permettra de gagner des vies humaines et de rendre l'existence plus heureuse en éradiquant des maladies génétiques jusqu'alors incurables. Un moratoire aurait un coût humain en termes de décès, souffrance et handicap que rien ne peut moralement justifier. À cela s'ajoute une sévère critique de la bioéthique « institutionnelle » dont les notions clés, comme celle de « dignité », sont jugées insaisissables et profondément conservatrices⁴⁰.



Dans l'espace public, les promoteurs de l'édition du génome germlinal défendent des idées qui brouillent la frontière entre finalité thérapeutique et finalité améliorative destinée à augmenter les capacités humaines. CRISPR-Cas9 permet d'intervenir sur le génome à des fins médicales, mais aussi de procéder à des « améliorations génétiques » en agissant sur les gènes qui sont supposés déterminer les capacités physiques (sexe, taille, couleur des yeux, etc.) ou cognitives (mémoire, quotient intellectuel, etc.) de l'enfant à naître. Dans les deux cas, les « gains » sont estimés supérieurs aux « pertes », l'édition du génome apparaissant comme un moyen révolutionnaire de produire du bonheur et d'améliorer la vie humaine. La jonction avec les théories de l'« eugénisme libéral » et du transhumanisme peut s'établir, comme chez certains auteurs anglo-saxons⁴¹.

Dans la société française, le débat est plus limité. D'abord, la France n'apparaît pas comme un pays en pointe dans le domaine des recherches sur le génome germlinal. De plus, elle dispose, avec les lois bioéthiques, d'un dispositif juridique qui interdit toute modification du patrimoine héréditaire de l'espèce humaine. Dans les médias, les prises de position sur l'édition du génome germlinal sont rares et s'y expriment presque toujours des opinions prudentes ou réservées. L'une des rares exceptions est Laurent Alexandre, généticien et médecin. Dans un article du *Monde* du 20 mai 2015, il estime que les parents de demain « *exigeront des modifications*

40 - Steven Pinker, "The Moral Imperative for Bioethics", *Boston Globe*, le 1^{er} août 2015.

41 - Par exemple, Nicholas Agar (introduceur du concept d'eugénisme libéral), Gregory Stock, Ronald M. Green, Julian Savulescu, *et al.*

génétiques embryonnaires pour prévenir le développement de maladies chez leur enfant mais aussi dans toute sa descendance ». Cette anticipation, présentée comme factuelle, le conduit à juger que le principe d'invulnérabilité du génome humain est désormais désuet : « *Les générations futures se moqueront de cette incroyable distorsion morale et feront le contraire de ce qui nous semble éthique : elles corrigeront l'ADN des embryons, au lieu d'avorter les bébés mal formés*⁴². » La tonalité est plus mesurée que celle de John Harris ou de Steven Pinker, mais les conclusions sont proches, jusque dans la réfutation de la bioéthique « traditionnelle ».

Il est vrai que l'appel à la nécessité d'une régulation, quelle qu'en soit la forme, s'accompagne presque toujours du constat de l'extraordinaire complexité du défi à relever. Comment parvenir à réguler ce qui émerge à travers une concurrence planétaire entre les États, les laboratoires de recherche, les grandes firmes de biotechnologies, sans oublier les start-up de chercheurs en marge des grandes structures universitaires ou industrielles ? L'édition du génome, compte tenu de l'évolution des techniques de séquençage et de l'impressionnante baisse des coûts, se diffuse par prolifération horizontale au lieu d'être impulsée de haut en bas par des programmes industriels ou étatiques⁴³. Face aux mutations qui risquent d'advenir sans que personne ne soit en capacité de les maîtriser, comment ne pas appeler les sociétés à engager une réflexion de fond, à dégager les enjeux et les implications du changement qui se profile ? Les sciences sociales ont ici un rôle crucial à jouer. La génomique reste l'affaire des généticiens, secondairement de la bioéthique, mais bien peu de la sociologie ou de l'anthropologie. Or les questions posées ne sont pas seulement techniques ou médicales ; elles interrogent la procréation, l'attitude à l'égard de la transmission de la vie, la manière de faire des enfants et de nouer avec eux des liens de filiation.

42 - Laurent Alexandre, « Distorsion morale sur la correction du génome », *Le Monde*, 18 mai 2015. L'auteur dirige aussi DNAvision, une société de séquençage d'ADN.

43 - Ces programmes existent (le programme Precision Medicine Initiative, lancé en 2015 aux États-Unis, ou le Plan France médecine génomique 2025 en France), mais ce sont les initiatives de « francs-tireurs » – chinois, américains ou autres – en matière d'édition du génome germlinal qui donnent le ton et obligent les instances professionnelles à réagir.