

A stylized DNA double helix with grey sugar-phosphate backbones and colorful base pairs (red, blue, green, yellow) is shown at the top of the page, curving across the white background.

Un bistouri moléculaire pour modifier le patrimoine héréditaire : Chances et risques de l'édition génomique

Synthèse de l'étude «Genome Editing»



TA-SWISS, Fondation pour l'évaluation des choix technologiques et centre de compétence des Académies suisses des sciences, entend mener une réflexion sur les répercussions – opportunités et risques – de l'utilisation de nouvelles technologies.

Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung

Alexander Lang, Armin Spök, Malte Gruber, Dominik Harrer, Caroline Hammer, Florian Winkler, Lukas Kaelin, Helmut Hönigsmayer, Andrea Sommer, Milena Wuketich, Michael Fuchs, Erich Griessler

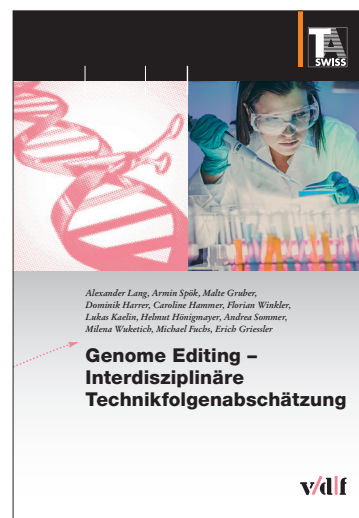
TA-SWISS, Stiftung für Technologiefolgen-Abschätzung (éd.)

vdf Hochschulverlag an der ETH Zürich, 2019.
ISBN 978-3-7281-3981-8

L'étude est également disponible en open access :
www.vdf.ch

La synthèse peut être téléchargée gratuitement :
www.ta-swiss.ch

La présente synthèse se fonde sur une étude scientifique réalisée pour TA-SWISS par une équipe interdisciplinaire sous la direction d'Erich Griessler et Alexander Lang de l'Institut für Höhere Studien (IHS) à Vienne. Ont également participé : la Technische Universität Graz, la Katholische Privatuniversität Linz et l'Université de Lucerne. Cette synthèse, qui s'adresse à un large public, présente les principaux résultats et conclusions de l'étude sous forme condensée et tient compte également de la discussion contradictoire menée au sein du Comité directeur de TA-SWISS. Ce dernier a formulé sur cette base des recommandations relatives à l'édition génomique ; elles figurent également dans cette synthèse.



L'édition génomique en bref	4
Chances ...	4
... risques ...	4
... et quelques recommandations	5
Un remaniement typographique de la vie : la technique de l'édition génomique	5
Effervescence dans les laboratoires	5
Le système immunitaire bactérien comme outil	6
Technique de transport microscopique	6
Des erreurs ne sont pas exclues	7
Thérapie génique somatique : Correction de dysfonctionnements génétiques	8
Un succès encore mitigé	8
Deux approches pour de nombreuses études cliniques	9
Différentes maladies sont visées	9
Combien la guérison peut-elle coûter ?	9
Des risques comparables à ceux de traitements établis	10
Interventions sur la lignée germinale : Transmission à la descendance des effets d'un traitement	10
Expériences aux Etats-Unis et en Chine	11
Une grave violation de l'éthique scientifique en Extrême-Orient	11
Voie ouverte à l'optimisation humaine ?	11
Xénotransplantation : Un cœur de porc	13
Organes de donneurs animaux : plus vite produits, plus longtemps opérationnels	13
Un peu d'animal en l'homme	14
Explorer d'autres voies	14
Sélection végétale et animale : Au seuil d'une nouvelle révolution agraire ?	14
Sélection ciblée plutôt qu'au hasard	15
La méthode dominante	15
Espoir de rendements supérieurs avec moins de pesticides	15
Une réglementation très exigeante	16
Porcs prolifiques, bovins sans cornes et carpes musculeuses	16
Garder en vue la dignité de la créature	17
Forçage génétique : Evolution accélérée	18
Quand l'hérédité met le turbo	18
Les embûches de la dissémination	18
De possibles applications utiles à l'environnement	19
Hors de question en Europe	20
Fortes attentes de l'économie, la clientèle sur la réserve	21
L'acceptation et le cadre juridique comme éléments-clés	21
Impact sur le marché du travail : les pronostics divergent	21
Recommandations du Comité directeur de TA-SWISS	22
Recommandations générales	22
Recommandations relatives à des applications spécifiques	22

L'édition génomique en bref

L'édition génomique – appelée aussi « chirurgie génomique » – exploite le mécanisme de réparation propre à la cellule pour modifier le génome. Elle permet ainsi d'intervenir de façon plus précise dans le patrimoine héréditaire que le génie génétique classique. Dans les domaines de la médecine, de l'élevage et de la sélection végétale, elle met à portée de main des applications qui n'étaient guère réalisables jusqu'ici. Elle pourrait même servir à modifier génétiquement des populations entières d'insectes et de rongeurs sauvages.

Chances ...

En médecine, l'édition génomique permettrait de traiter de graves maladies héréditaires pour lesquelles il n'existe jusqu'à maintenant aucune perspective de guérison. D'autres affections, qui ne sont encore tenues en échec qu'avec des médicaments pris à vie, pourraient être guéries de façon durable.

En outre, l'édition génomique pourrait aider à désamorcer la pénurie de donneurs d'organes. Elle permet en effet de rendre des porcs génétiquement conformes à l'homme et d'éliminer des virus ancrés dans le matériel génétique de ces ongulés et

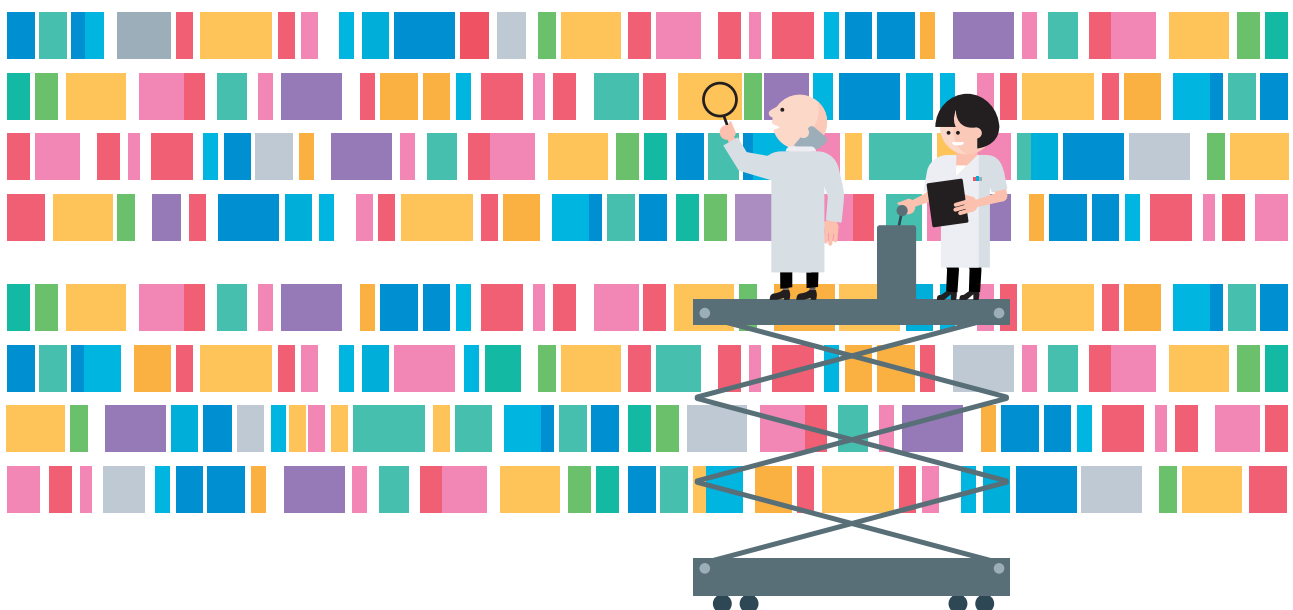
considérés comme une menace potentielle pour un receveur d'organes humain.

Dans l'agriculture, l'édition génomique accélérerait substantiellement le développement de nouvelles variétés de plantes présentant des propriétés avantageuses. Dans l'élevage, une application intéressante consisterait à produire des animaux de rente immunisés contre des épizooties.

Enfin, en recourant à l'édition génomique, certaines espèces pourraient être dotées de « gènes turbo » qui se répandent très vite dans la population sauvage. Ce « forçage génétique » conférerait à une espèce donnée des propriétés spécifiques qui entraîneraient par exemple sa décimation ou la rendraient plus résistante à des maladies.

... risques ...

Tout comme les procédés du génie génétique classique, l'édition génomique comporte des risques qui sont en partie encore difficiles à évaluer pour une méthode aussi jeune. Or les attentes élevées de l'économie et de la médecine à l'égard de l'édition génomique risquent d'occulter les incertitudes et le manque de connaissances.



Les thérapies géniques sont onéreuses et renforcent la tendance à une augmentation massive des coûts de la santé. Les appliquer à grande échelle mettrait sous pression le financement solidaire du système de santé en Suisse ; et les rendre accessibles seulement aux personnes fortunées encouragerait une médecine à deux vitesses.

Il n'est souvent pas possible de distinguer des plantes et des animaux obtenus par édition génomique de celles et ceux développés à l'aide de méthodes traditionnelles de sélection ou d'élevage. Ceci complique la réglementation et l'étiquetage, au détriment de la transparence et du libre choix des consommateurs.

Le forçage génétique cause des atteintes potentiellement irréversibles à la nature. Une fois disséminés, les organismes dotés de « gènes turbo » ne peuvent plus être contrôlés. Les structures génétiques de forçage pourraient se propager à des espèces qui n'étaient pas visées, ce qui aurait des conséquences écologiques difficiles à estimer.

... et quelques recommandations

Du fait des multiples possibilités d'utilisation de l'édition génomique, les risques et les chances qu'elle implique ne peuvent pas être estimés globalement, mais doivent être examinés séparément pour chaque application.

Le débat public sur cette technique novatrice et controversée est indispensable. Un débat social constructif présuppose des informations aussi objectives que possible. L'échange devrait être ouvert, autoriser diverses perspectives et ne pas aboutir nécessairement à un consensus.

La Suisse devrait faire valoir activement, aussi au niveau international, ses objections à l'égard des interventions sur la lignée germinale humaine.

Le dernier chapitre expose en détail les recommandations que le Comité directeur de la fondation TA-SWISS a formulées sur la base de sa discussion des résultats de l'étude.

Un remaniement typographique de la vie : la technique de l'édition génomique

Les formes de vie doivent leur diversité à la flexibilité génétique : des changements dans le génome conduisent à des différences d'apparence et finalement à de nouvelles espèces animales et végétales. La science tire parti de ses connaissances sur les processus de réparation, activation et extinction des gènes pour induire des mutations ciblées dans le matériel génétique.

A première vue, la levure de bière et la Xénope lisse (*Xenopus Laevis* – une espèce de grenouille sud-africaine) ont peu de choses en commun. Et pourtant, ces deux organismes servent de modèles en recherche biologique pour élucider les multiples processus qui se déroulent à l'intérieur de cellules.

C'est ainsi qu'à la fin des années 1980, une équipe de l'Institut Pasteur, à Paris, a découvert dans la levure de bière l'existence de gènes qui n'ont pas d'autre fonction que de se propager eux-mêmes dans le matériel génétique. Ils font cela en four-

nissant le plan directeur d'une protéine (appelée « endonucléase de homing ») qui coupe le double brin spiralé de l'ADN. Le dommage produit déclenche un mécanisme qui assemble de nouveau l'ADN et se sert du « gène égoïste » comme modèle pour cette réparation. Celui-ci s'insère ainsi dans d'autres sites du génome. Des recherches ultérieures ont révélé comment la séquence de reconnaissance de la protéine peut être modifiée pour que l'ADN soit coupé à un endroit souhaité.

Effervescence dans les laboratoires

A peu près au même moment, une équipe scientifique de l'Université de Cambridge découvrait chez la Xénope lisse sud-africaine des protéines repliées en forme de doigt, maintenues ensemble par des ions de zinc. Elles s'attachent au matériel génétique en des sites déterminés dont elles activent ou désactivent les gènes. Ces structures dites à

« doigt de zinc » sont munies d'une sorte de tête de lecture qui leur indique à quelle séquence d'ADN se fixer. Les doigts de zinc existent chez la plupart des êtres vivants ; environ un pour cent de l'ADN humain comprend des règles pour la formation de ces structures. Des travaux de recherche ultérieurs ont eu pour but de doter les protéines à doigt de zinc de têtes de lecture « taillées sur mesure » pour activer ou désactiver des séquences de gènes choisis. Cependant, la réalisation de tels doigts de zinc conçus à des fins spécifiques s'est révélée laborieuse et onéreuse.

Après que la recherche ait dévoilé plusieurs des mécanismes qui activent ou désactivent des gènes, l'espoir est né parmi les scientifiques de pouvoir intervenir de façon ciblée dans le patrimoine héréditaire. Cela présupposait le séquençage du génome, pratiqué à grande échelle à partir des années 1990. Car pour procéder à des interventions thérapeutiques dans l'ADN, il faut savoir quelles séquences de gènes sont responsables de quels processus biologiques.

Le système immunitaire bactérien comme outil

La percée vers des modifications précises du patrimoine héréditaire survient en 2012. Deux chercheuses, Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, tirent parti de la faculté du système immunitaire bactérien de se souvenir : lorsqu'une bactérie survit à l'attaque d'un virus, elle intègre des petits morceaux de l'ADN viral dans son génome ; grâce à cette « mémoire moléculaire », elle contre plus rapidement de nouvelles offensives. La bactérie assimile ces parcelles d'ADN viral dans de courtes séquences génétiques qui se répètent, appelées CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).

Une protéine dénommée Cas9 joue un rôle important dans le système immunitaire bactérien. Lors de la première infection, elle découpe l'ADN viral en petits fragments qui peuvent alors s'insérer dans les séquences CRISPR de la bactérie. Lors d'une nouvelle attaque virale, les séquences CRISPR sont transcrites en acide ribonucléique (ARN) ; les molécules d'ARN s'agrafent à Cas9 et lui servent de « sonde » pour reconnaître les séquences virales intruses. Cas9 découpe alors la séquence virale et la met ainsi hors d'état de nuire ; dans le journalisme scientifique, l'expression de « ciseaux génétiques » s'est largement établi pour désigner Cas9. Le terme

de « chirurgie génomique », souvent utilisé également à la place d'édition génomique, n'a pas été retenu dans cette publication, car il est axé trop unilatéralement sur la médecine.

Déjà une année plus tard, en 2013, des scientifiques ont mis en évidence que CRISPR/Cas9 est un outil applicable non seulement à des bactéries, mais aussi à des cellules végétales et animales beaucoup plus complexes. Il est apparu en outre que les ciseaux génétiques peuvent être dirigés vers pratiquement n'importe quel site du matériel génétique au moyen d'ARN guide. Après que Cas9 a découpé le double brin d'ADN à l'endroit souhaité, la réparation subséquente peut, selon sa nature, conduire à différents résultats – de la désactivation du gène concerné à l'échange d'éléments d'ADN individuels ou à l'insertion de séquences génétiques supplémentaires.

Technique de transport microscopique

Une structure CRISPR/Cas9 ne déploie son effet qu'en contact immédiat avec l'ADN. Chez les plantes comme chez les animaux, l'ADN se trouve dans le noyau cellulaire, c'est donc là qu'il faut introduire les ciseaux génétiques. Pour y parvenir, on utilise par exemple des gouttelettes de graisse, des petites molécules de protéines ou des nanomatériaux qui traversent la membrane cellulaire grâce à différents mécanismes et servent ainsi de moyen de transport pour les ciseaux CRISPR/Cas9 qui leur ont été attachés ou qu'ils renferment.

Agrobacterium tumefaciens, une bactérie très répandue dans la nature, est utilisée parfois pour l'édition génomique de plantes. Elle peut contaminer de nombreux végétaux et produit en général une excroissance ressemblant à une tumeur. Pour que cette bactérie puisse servir sans effets secondaires indésirables de moyen de transport pour la structure CRISPR/Cas9, on lui enlève les gènes à l'origine de cette protubérance.

La technique de transport qui se sert de virus pour, en quelque sorte, infecter la cellule avec la structure CRISPR/Cas9 est estimée particulièrement efficace. Mais bien que leurs propriétés pathologiques soient préalablement éliminées, les vecteurs viraux sont considérés comme potentiellement dangereux.

Enfin, les ciseaux génétiques CRISPR peuvent être injectés avec une pipette de verre microscopique ou introduits dans la cellule au moyen de particules

d'or. Un autre procédé consiste à rendre la paroi cellulaire temporairement perméable grâce à des impulsions électriques pour qu'elle laisse pénétrer la structure CRISPR/Cas9.

Des erreurs ne sont pas exclues

Bien que l'édition génomique avec CRISPR/Cas9 soit considérée comme relativement précise, elle n'est pas à l'abri de dysfonctionnements. Par exemple, elle ne devrait couper l'ADN qu'à l'endroit souhaité. Mais certaines séquences de gènes se répètent plusieurs fois dans l'ADN avec des petites variations que la structure CRISPR/Cas9 ignore. D'où le danger que des séquences de gènes soient modifiées alors qu'elles n'étaient pas visées. Ces effets dits « hors-cible » peuvent être lourds de conséquences.

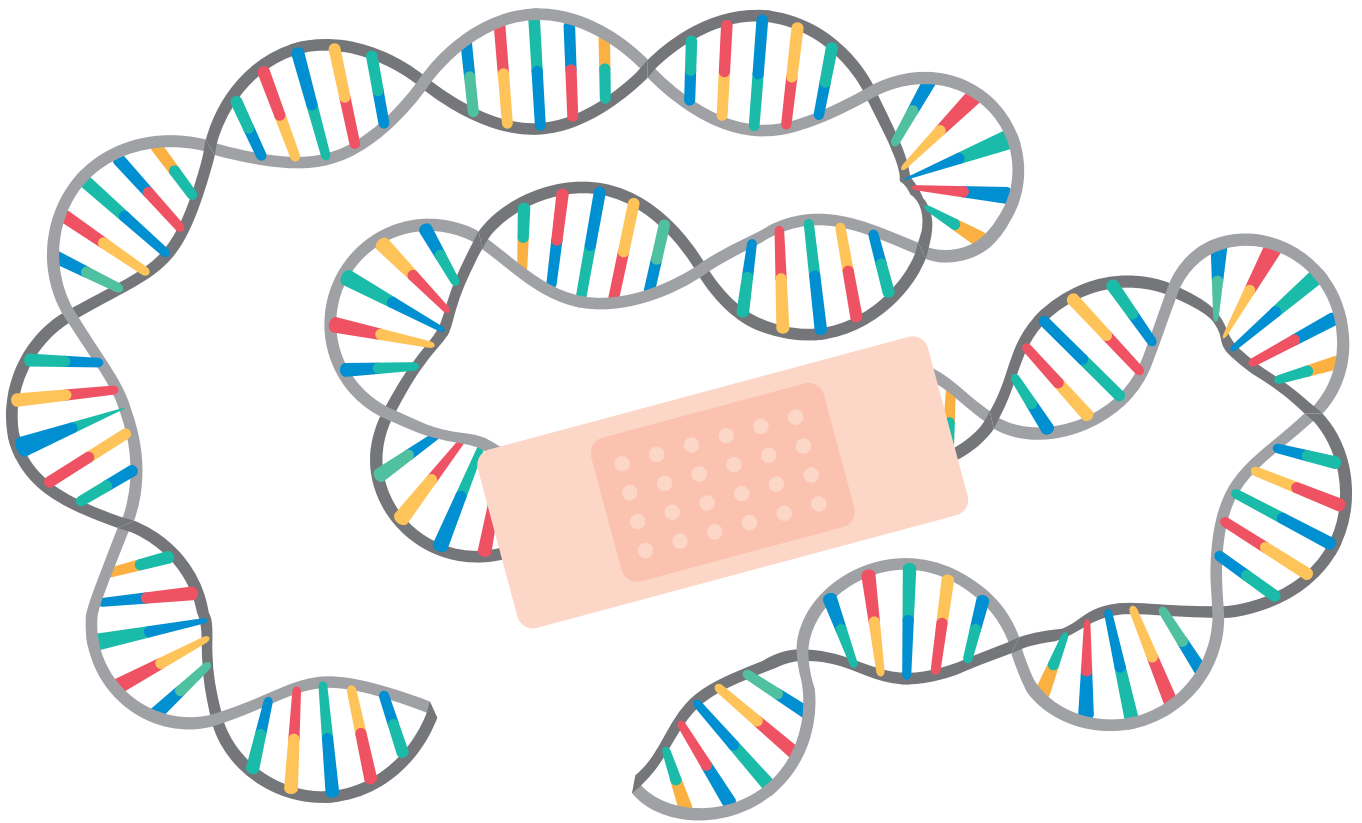
Mais même si la cassure double brin se produit à l'endroit correct, le succès de l'intervention n'est pas assuré pour autant. Car s'il s'agit par exemple de corriger une variante pathogène, la cassure de

l'ADN doit être réparée selon un schéma précis. Or le mécanisme de réparation propre à la cellule ne se réfère pas toujours à ce modèle ; les différences empêchent alors d'atteindre l'objectif visé. Dans le pire des cas, ces effets dits « sur cible » sont même délétères.

Enfin, la modification génétique doit s'effectuer de la même manière dans toutes les cellules traitées. Si elle ne se réalise que dans une partie des cellules visées ou de l'organe soigné, il se forme ce qu'on appelle des mosaïques. L'ADN et, en conséquence, le métabolisme de différentes cellules diffèrent par endroits si fortement que l'effet souhaité n'a lieu que de façon atténuée ; il se peut même que des réactions défavorables se produisent.

Les effets hors et sur cible, de même que la formation de mosaïques, suscitent l'attention de nombreux projets de recherche – notamment parce qu'il s'agit de risques à exclure si l'on veut que la méthode CRISPR/Cas9 réponde aux attentes élevées dont elle fait l'objet.





Thérapie génique somatique : Correction de dysfonctionnements génétiques

Des altérations du génome peuvent causer de graves maladies. L'édition génomique ouvre des possibilités de nouvelles thérapies, en particulier pour des affections imputables à des mutations sur un seul gène.

Ils souffrent de toux chronique, de dyspnée et d'infections fréquentes des voies respiratoires, risquent d'être sous-alimentés parce que leur pancréas ne fonctionne pas bien, sont en outre plus sujets à la cirrhose du foie et aux calculs biliaires et menacés par l'ostéoporose : les personnes atteintes d'une forme sévère de fibrose kystique doivent lutter contre une multitude de symptômes. Cette maladie est causée par des mutations sur un gène spécifique. De telles maladies monogéniques, c'est-à-dire dues à des modifications sur un seul gène, sont considérées comme des candidats prometteurs pour une théra-

pie génique réussie. Les chances de succès d'un tel traitement ont augmenté grâce à CRISPR/Cas9.

Un succès encore mitigé

On songe à la thérapie génique somatique depuis les années 1970. Elle a été appliquée pour la première fois en 1990 aux Etats-Unis pour traiter une fillette souffrant d'une grave immunodéficience innée. Des globules blancs (cellules T, qui participent à la défense contre des agents pathogènes) génétiquement modifiés ont été administrés à l'enfant au moyen de vecteurs viraux. Mais comme les cellules T modifiées ne survivent dans le corps que pendant une durée limitée, le traitement n'a pas conduit à une guérison définitive et a dû être répété périodiquement.

Une thérapie génique effectuée en 2001 en France sur des enfants souffrant d'une immunodéficience semblable à celle de la fillette américaine a semblé, à première vue, avoir mieux réussi. Neuf des dix petits patients traités ont acquis un système immunitaire fonctionnant correctement. L'année suivante toutefois, quatre d'entre eux ont développé une leucémie due à une modification maligne de leurs cellules souches sanguines, causée par la thérapie elle-même.

Plusieurs échecs ont tempéré les espoirs mis initialement dans la thérapie génique somatique. La méthode est apparue de plus en plus comme risquée et comme nécessitant un effort disproportionné par rapport à ses résultats. Mais depuis que CRISPR/Cas9 est à disposition, cette approche thérapeutique connaît un important regain d'intérêt.

Deux approches pour de nombreuses études cliniques

Jusqu'à fin 2018, quelque 3000 études cliniques ont été autorisées dans le monde en matière de thérapie génique somatique. Elles portent sur le traitement d'une multitude de maux les plus divers, allant d'affections monogéniques, de maladies infectieuses et d'atteintes cardiovasculaires jusqu'à différentes sortes de cancers. Deux approches distinctes sont mises en œuvre dans ce contexte.

La première consiste à introduire la structure de ciseaux génétiques appropriée directement dans les organes à traiter ou dans l'organisme (approche *in vivo*). Le transport des systèmes d'édition génomique dans la cellule est difficile – peu importe que l'on se serve pour cela de virus ou d'autres vecteurs pour acheminer le bistouri moléculaire à l'intérieur du corps (voir page 6). Les différentes méthodes ne peuvent pas être utilisées indifféremment pour toutes les maladies. Pour certains virus, l'effet de la thérapie génique diminue avec le temps ; elle convient alors avant tout à des traitements visant le court terme, tels que l'immunothérapie du cancer. D'autres virus intègrent l'information génétique modifiée dans le génome de manière à ce que l'effet du traitement soit durable. Le recours à des vecteurs est délicat et peut entraîner des effets secondaires redoutables, tels que des réactions immunitaires excessives, des maladies cancéreuses, voire un empoisonnement dans le cas de vecteurs non viraux toxiques.

Lors de l'approche *ex vivo* en revanche, des cellules appropriées sont prélevées chez la personne

malade, multipliées en laboratoire, modifiées par édition génomique, puis réintroduites, une fois corrigées, dans le corps du patient. Le traitement *ex vivo* présente l'avantage de pouvoir vérifier en laboratoire si la modification génétique des cellules a réussi. En outre, puisque l'on introduit dans le corps des cellules déjà modifiées, il n'est pas nécessaire d'injecter dans le système sanguin du patient des vecteurs pour le transfert de gènes.

Différentes maladies sont visées

Ces dernières années, la thérapie génique somatique a enregistré ses premiers succès dans la lutte contre de nombreuses maladies. Des médicaments sont déjà autorisés pour traiter quelques affections monogéniques, par exemple certaines immunodéficiences graves. Des options thérapeutiques efficaces sont en vue pour soigner des maladies héréditaires de la rétine, différentes formes de myasthénies, des troubles sévères du mouvement et la fibrose cystique.

La thérapie génique somatique est prometteuse également pour des maladies causées par l'action conjuguée de plusieurs gènes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, qui porte atteinte au squelette, ou certaines insuffisances cardiaques. La recherche fait de grands efforts dans la lutte contre le cancer ; deux tiers des essais de thérapie génique sur l'être humain autorisés en 2017 ont trait à des tumeurs. Plusieurs médicaments de thérapie génique contre diverses formes de cancers ont déjà été mis sur le marché.

Depuis 2015, l'Union européenne a autorisé neuf médicaments de thérapie génique somatique.

Combien la guérison peut-elle coûter ?

La thérapie génique est controversée et vivement critiquée en raison de son coût élevé. C'est ainsi que le médicament Glybera, autorisé en 2012, a été retiré du marché après avoir été administré à quelques patientes pour presque un million d'euros.

Le prix excessif de ces nouvelles thérapies effraie le public, qui s'inquiète du coût élevé de la santé. Les fournisseurs de ces nouveaux médicaments justifient ce prix élevé par leurs dépenses pour la recherche et le développement. Ils relèvent en outre qu'une thérapie chère ne devant être appliquée qu'une fois est éventuellement plus avantageuse

qu'un traitement nécessitant la prise régulière de médicaments une vie durant.

En collaboration avec les caisses maladies, plusieurs sociétés pharmaceutiques travaillent sur des modèles de paiement destinés à rendre des thérapies géniques onéreuses financièrement accessibles aux personnes qui en ont besoin. Des fonds sociaux, par exemple, sont envisagés, qui seraient alimentés par des entreprises privées et des assurances et qui déchargeraient les caisses maladies. Un modèle de paiement, dans lequel les coûts ne sont remboursés que si la thérapie a été couronnée de succès, est également pris en considération.

Des risques comparables à ceux de traitements établis

La possibilité d'empêcher des maladies et les souffrances qu'elles entraînent revêt une grande importance du point de vue éthique. En Suisse, la thérapie génique pour traiter et prévenir des maladies est soumise à autorisation, mais permise en principe.

Du point de vue politique, c'est en premier lieu le financement de ces traitements coûteux qui soulève des questions. Un large accès à ces nouvelles thérapies menace de renchérir massivement le système de santé et de miner le principe de solidarité qui est fondamental pour l'assurance maladie. Réserver certains médicaments à des patients fortunés irait à l'encontre de l'égalité des chances ainsi qu'au sens de la justice de nombreuses personnes qui ne veulent pas d'une médecine à deux vitesses.

Quant aux risques médicaux de la thérapie génique somatique, ils sont comparables à ceux qui découlent d'une transplantation de moelle osseuse ou d'organe. L'intervention se limite au patient traité, qui doit décider s'il veut continuer de vivre avec de graves problèmes de santé ou assumer les incertitudes allant de pair avec un nouveau type de traitement. Dans le cas de maladies pour lesquelles des thérapies classiques existent, la question se pose de savoir si les avantages de thérapies géniques somatiques l'emportent sur des effets à long terme défavorables et peut-être encore inconnus.

Interventions sur la lignée germinale : Transmission à la descendance des effets d'un traitement

Lorsqu'on recourt à la thérapie génique somatique pour traiter des maladies, les conséquences thérapeutiques et les éventuels effets secondaires sont limités à la patiente ou au patient. Il en va autrement pour la thérapie génique germinale : les modifications génomiques effectuées sur l'embryon ou sur des gamètes sont transmises à la descendance.

Des maladies dues à des mutations sur un ou plusieurs gènes peuvent être transmises aux descendants. La probabilité qu'un enfant soit atteint d'une maladie affectant son ascendance dépend du type de modification génétique et de la voie suivie pour sa transmission. Par exemple, la maladie du sang responsable de la disparition de plusieurs maisons princières de la haute noblesse européenne fait partie des maladies génétiques corrélées au sexe : dans

l'immense majorité des cas, seuls les hommes en développent les symptômes, néanmoins les mères transmettent cette pathologie qui tient à un défaut sur un chromosome X. Alors qu'au siècle passé des personnes atteintes d'hémophilie mourraient encore jeunes, elles peuvent aujourd'hui, grâce à des traitements et médicaments modernes, vivre aussi longtemps que les personnes non atteintes.

Cependant, il existe aussi de redoutables maladies pour lesquelles il n'existe encore aucune thérapie, telle que la chorée de Huntington qui ne se manifeste qu'à l'âge adulte, et qui provoque de graves troubles moteurs et conduit à la mort. Une telle affection pourrait être empêchée – du moins en théorie – en « réparant » le gène défectueux déjà avant la naissance dans la lignée germinale de l'embryon. S'il s'agit d'une mutation transmise par

la mère, il serait également envisageable d'effectuer ce traitement sur l'ovule, ce qui éviterait une intervention de génie génétique sur l'embryon.

Dans tous les cas, la thérapie génique germinale – pour autant qu'elle soit autorisée – se rattacherait aux procédés les plus modernes de la médecine de la procréation. Les ovules ou éventuellement les spermatozoïdes, de même que les embryons, seraient traités en laboratoire, donc en dehors du corps de la future mère. On ferait très probablement appel aussi au diagnostic préimplantatoire (DPI) pour s'assurer que l'on planterait à la mère un embryon qui ne comporte pas le gène défectueux. Toutefois, cela soulève à juste titre la question de savoir pourquoi ne pas recourir directement au DPI.

Expériences aux Etats-Unis et en Chine

Dans l'Union européenne, de même qu'en Suisse, les interventions sur la lignée germinale sont interdites. Les rares manipulations de ce type discutées scientifiquement ont eu lieu en Chine et aux Etats-Unis. A une exception près, il s'est agi d'expériences aux cours desquelles les embryons se sont développés tout au plus jusqu'au 14^e jour et n'ont pas été utilisés pour provoquer une grossesse.

Un essai avait pour objet le traitement de l'anémie falciforme, une maladie génétique que l'on rencontre avant tout dans l'espace méditerranéen, en Afrique et en Inde. Le succès n'a pas été éclatant : un effet dû à CRISPR/Cas9 n'a été observé que sur à peine un tiers des 86 embryons utilisés, et parmi les modifications obtenues, celles que l'on souhaitait produire étaient les plus rares. Des transformations non intentionnelles et indésirables l'ont manifestement emporté sur les corrections désirées.

Un autre travail de recherche, portant sur une insuffisance cardiaque héréditaire, a montré que l'efficacité de l'édition génomique varie selon le stade de développement de l'embryon. Enfin, d'autres essais ont signalé que les résultats sont meilleurs s'il n'y a pas réparation d'une cassure double brin, mais un simple échange de certaines paires de bases. Ces résultats suggèrent que des thérapies géniques germinales sont en principe réalisables ; mais ils montrent aussi que cette approche est encore loin de permettre des applications fiables – sans parler de la question de savoir si elle est souhaitable du point de vue éthique.

Une grave violation de l'éthique scientifique en Extrême-Orient

Une nouvelle a choqué l'opinion publique à la fin du mois de novembre 2018 : elle annonçait la naissance en Chine de jumelles dont un chercheur avait modifié la lignée germinale pour immuniser ces enfants contre le SIDA. La modification portait sur le gène CCR5 qui produit une protéine utilisée par le virus du SIDA pour pénétrer dans les cellules humaines. Cette intervention aurait complètement inactivé ce gène chez l'une des jumelles ; mais chez l'autre, il semble que la correction n'ait pas réussi dans toutes les cellules et qu'il y ait donc eu formation d'une mosaïque.

Cette expérimentation humaine a été vivement critiquée dans le monde entier – en Chine aussi, où le scientifique en question a été suspendu. A part la critique de fond à l'encontre de cette intervention sur la lignée germinale humaine, on a réfuté la nécessité de prendre le risque d'une telle manipulation pour rendre des personnes en bonne santé résistantes à une maladie contre laquelle il existe diverses mesures de prévention et des thérapies efficaces. En outre, il n'est pas exclu que l'inactivation de CCR5 ait un impact négatif sur d'autres cellules. Une étude récente suggère en tout cas que la neutralisation de ce gène raccourcit la durée de vie de la personne concernée.

Voie ouverte à l'optimisation humaine ?

Alors que les effets d'une thérapie génique somatique se limitent à la personne traitée, des modifications apportées à la lignée germinale sont transmises aux générations suivantes. A ceci s'ajoute que la thérapie génique germinale est pratiquée avant même que des symptômes de maladie se manifestent. L'argument selon lequel ce type d'intervention vise à éviter des souffrances n'est pas fondé – d'autres méthodes permettent en effet d'identifier à un stade précoce des embryons porteurs de caractères génétiques pathologiques et de ne pas les laisser se développer.

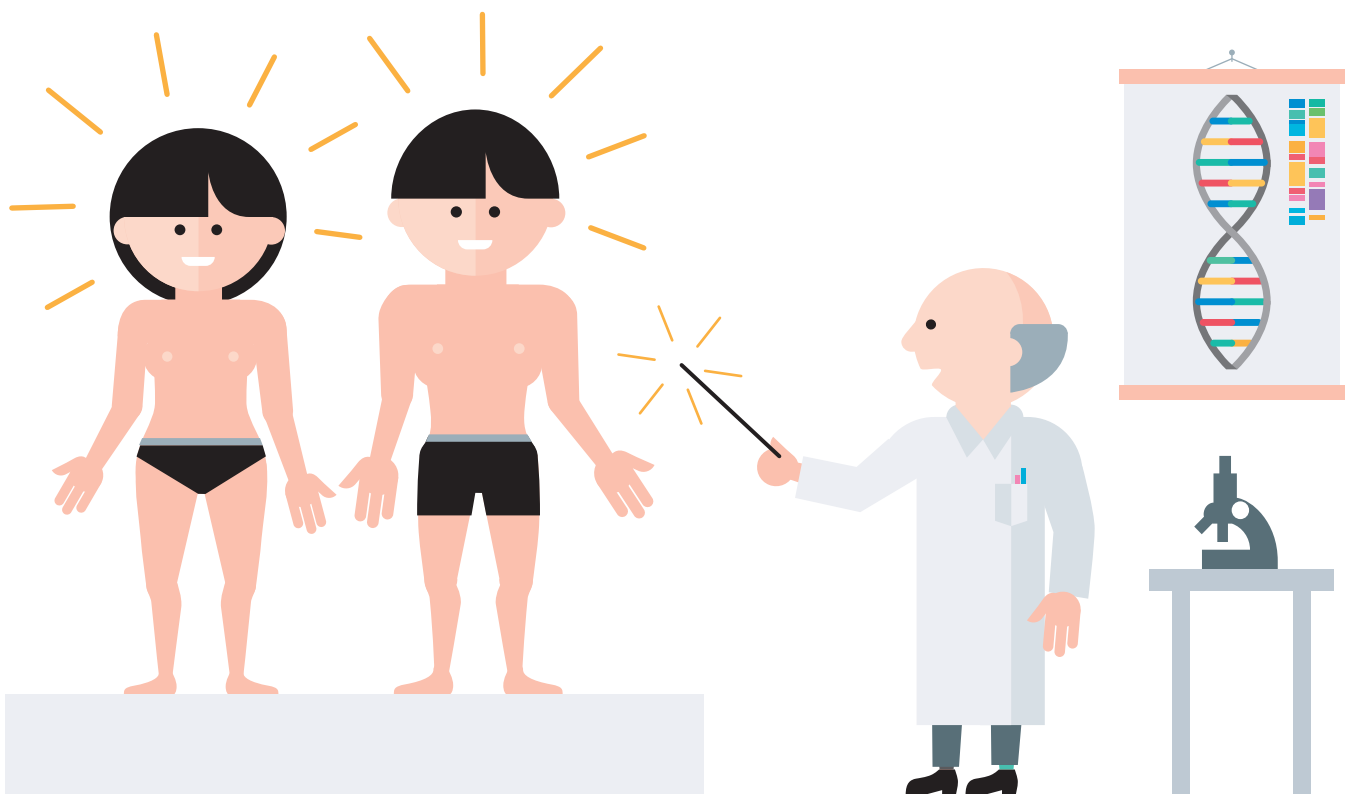
La communauté scientifique s'accorde généralement à reconnaître que l'on en sait encore trop peu actuellement sur les interactions entre les différents gènes et sur les effets à long terme de modifications de la lignée germinale pour autoriser de telles interventions chez l'homme à des fins thérapeutiques.

En outre, les procédés techniques ne sont pas assez mûrs.

A ces objections s'ajoute la crainte que des interventions sur la lignée germinale puissent renforcer des déséquilibres sociaux et conduire à la stigmatisation d'individus ayant certaines caractéristiques génétiques. Des voix s'élèvent aussi pour mettre en garde contre une diminution de la diversité humaine si certaines manifestations spécifiques d'origine génétique – le syndrome de Down est souvent cité comme exemple – étaient systématiquement éliminées.

Le débat touchant aux modifications de la lignée germinale par l'édition génomique montre clairement que la frontière entre maladie et santé ou entre normalité et différence est souvent difficile à tracer. Il s'ensuit que les transitions entre prévention, thérapie et optimisation sont également floues.

Quand bien même d'éventuelles conséquences sociales d'interventions sur la lignée germinale ne devraient prendre de l'importance qu'à long terme, il convient de penser déjà aujourd'hui à la protection de l'embryon. Certains spécialistes sont d'avis que l'instrumentalisation de l'embryon se heurte au respect de la dignité humaine et qu'il faut mettre soigneusement en balance l'utilisation de gamètes et la liberté de la recherche. Des voix mettent en garde contre le danger d'un commerce d'embryons à des fins de recherche, qui pourrait mener à l'exploitation de femmes en situation de détresse. En Suisse, des cellules souches peuvent être produites à partir d'embryons surnuméraires en vue de leur utilisation pour la recherche. Toutefois, de tels travaux scientifiques ne sont autorisés que si leurs résultats sont susceptibles de bénéficier directement aux embryons.



Xénotransplantation : Un cœur de porc

L'édition génomique pourrait être utilisée pour rendre certains animaux d'élevage – notamment des porcs – génétiquement conformes à l'homme. De sources de produits carnés, ils deviendraient alors également fournisseurs d'organes de transplantation.

En 2018, la liste d'attente de Swisstransplant – la fondation nationale pour le don d'organes et la transplantation – comptait 148 personnes qui espéraient recevoir un cœur. Douze d'entre elles n'ont pas survécu au temps d'attente, tandis que cinquante ont reçu un cœur provenant d'un donneur. Les foies et les reins sont également rares. Si des animaux d'élevage, dont la viande aboutit habituellement dans nos assiettes, nous approvisionnaient également en organes de remplacement, la pénurie à laquelle est confrontée la médecine de transplantation perdrait de son acuité.

De tous les animaux d'élevage, le porc est celui qui s'apparente le plus à l'homme – du moins en ce qui concerne la taille et la structure des organes. Cependant, un problème qui se présente déjà lors de la transplantation entre êtres humains est encore plus marqué lors de la xénotransplantation, c'est-à-dire du transfert d'un organe animal à l'homme : la réaction de rejet.

Le gène du porc, qui doit être inactivé pour éviter la production d'anticorps provoquant une réaction immunitaire particulièrement violente chez l'homme, a été identifié au milieu des années 1990 déjà. Des porcs ont été rendus de plus en plus conformes au système immunitaire humain grâce à CRISPR/Cas9 : cette méthode a permis d'effectuer jusqu'à sept modifications génétiques simultanées sur cet animal. L'une d'elles vise par exemple à neutraliser un agent pathogène qui s'est solidement installé dans le génome du porc au cours de l'évolution. Ce virus est transmis aux descendants, mais ne les rend pas malades pour autant. Il pourrait en aller autrement lors de la transplantation d'un organe de porc à l'homme : l'agent pathogène pourrait être transféré au receveur et porter atteinte à sa santé.

Organes de donneurs animaux : plus vite produits, plus longtemps opérationnels

Grâce à la méthode CRISPR/Cas9, des porcs peuvent être modifiés génétiquement de manière à ce que leurs organes provoquent de moins fortes réactions de rejet chez l'homme, soient mieux irrigués par le sang ou présentent encore d'autres avantages. Cette technique innovante accélère sensiblement la production d'animaux comportant plusieurs modifications génétiques.

De tous les organes animaux transplantés, les cœurs de porcs modifiés génétiquement plusieurs fois ont survécu le plus longtemps. Transplantés à des fins expérimentales dans l'abdomen de babouins, ils ont subsisté dans certains cas deux bonnes années et demi, et en moyenne presque une année. Ces expériences n'ont porté que sur la survie des cœurs dans un corps d'une espèce étrangère, sans qu'ils aient à fournir une prestation de pompage. Il a fallu affaiblir le système immunitaire des singes au moyen de médicaments ; des anti-inflammatoires, des coagulants et des antibiotiques ont également été requis. Lors d'expériences plus récentes, portant cette fois sur le remplacement de l'organe, les cœurs de porc transplantés aux babouins ont fonctionné jusqu'à 195 jours.

Des reins transplantés ont également fait leurs preuves dans des expériences. Des reins de porcs génétiquement modifiés, transférés à des babouins, ont subsisté jusqu'à 300 jours. Plus ambitieuse que la transplantation d'un cœur ou d'un rein est celle d'un foie : des babouins auxquels un foie de porc avait été implanté ont survécu au maximum 29 jours. Plus compliqué encore est le transfert d'un poumon : jusqu'ici, le temps de survie de l'organe n'a pas dépassé dix jours.

Les cellules insulaires – des zones du pancréas qui sont importantes pour le métabolisme du sucre – sont particulièrement prometteuses pour une xénotransplantation. Elles peuvent en effet être encapsulées pour le transfert, ce qui les isole de l'organe récepteur et diminue la réaction de rejet. Des singes diabétiques ont été traités à long terme avec succès par la transplantation de cellules insulaires de porcs qui n'avaient pas été génétiquement

modifiés. CRISPR/Cas9 pourrait contribuer à mieux adapter la production d'insuline des cellules insulaires du porc à celle de l'homme.

Un peu d'animal en l'homme

Nous prenons depuis toujours des produits animaux avec notre alimentation. Cependant, la xénotransplantation transgresse plus radicalement la frontière avec l'animal, en ce sens que des cellules, tissus ou organes entiers d'animaux sont alors incorporés durablement à l'homme. Cela pourrait avoir pour conséquence de susciter le dégoût et un rejet social et culturel. Ou encore d'entraîner des changements de la perception de soi et des autres, ayant éventuellement des effets négatifs.

Au cas où des transplants animaux seraient utilisés comme solution temporaire en attendant qu'un organe humain soit disponible, la xénotransplantation pourrait même aggraver la pénurie d'organes humains. Il en irait de même si l'organe animal restait moins longtemps en état de fonctionner que celui

d'un être humain. Il convient aussi de clarifier assez tôt les questions économiques qui se poseraient si de grandes entreprises commerciales acquerraient le monopole de la production de transplants animaux.

Explorer d'autres voies

La principale motivation de la recherche sur la transplantation d'organes animaux à l'homme est la pénurie de donneurs humains. En conséquence, une évaluation de la xénotransplantation implique d'explorer d'autres solutions qui pourraient aider à trouver une issue à ce problème du manque d'organes.

La prévention de maladies qui endommagent des organes permettrait de diminuer le nombre de transplantations. Des incitations à changer de style de vie, par exemple, ou l'encouragement de la détection précoce de ces maladies pourraient y contribuer. D'autre part, des tissus ou même des organes entiers cultivés à partir de cellules remplacent peut-être dans le futur des organes de donneurs.

Sélection végétale et animale : Au seuil d'une nouvelle révolution agricole ?

Pendant les années 1960, de nouvelles espèces de plantes, à rendement particulièrement élevé, ont conduit à la « révolution verte » de l'agriculture. Aujourd'hui, nombreux sont ceux qui attendent de l'édition génomique une impulsion comparable vers le développement de cultures plus résistantes et encore plus productives et vers l'élevage d'animaux de rente plus faciles à soigner et plus rentables.

Le pamplemousse rouge « Ruby Star » est à l'étalage de plusieurs grands distributeurs suisses et vanté pour sa douceur et son arôme. Introduit sur le marché à partir des années 1970, il a été obtenu aux Etats-Unis par irradiation radioactive de la variété « Hudson », peu appréciée en raison de ses nombreux pépins.

Pendant les années 1950, la sélection par mutation était en vogue : dans des espaces dédiés, appelés « jardins atomiques », des phytobiologistes irradiaient de nombreuses plantes utiles. Toutes les variétés obtenues par irradiation qui sont mises sur le marché doivent être enregistrées auprès de l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) ; cette organisation, fondée à Vienne en 1957, entretient une base de données où sont répertoriées aujourd'hui quelque 3300 variétés résultant de mutations par irradiation.

Des milliers de plantes soumises à un tel rayonnement nucléaire périssent ; mais les survivantes sont dotées parfois de propriétés intéressantes pour l'agriculture et l'horticulture. Cependant, l'irradiation entraîne en général également la mutation de gènes qui n'auraient pas dû changer, si bien que des rétrocroisements sont nécessaires pour obtenir un produit utilisable.

Sélection ciblée plutôt qu'au hasard

La sélection par mutation est toujours utilisée ; elle est considérée comme une méthode de sélection classique et aucune autorisation spéciale n'est requise pour cultiver des produits obtenus de cette manière. Or le même objectif – l'accélération des mutations – peut être atteint aujourd'hui de façon plus précise par l'édition génomique.

Dans la sélection végétale, l'édition génomique permet d'intervenir de façon plus ou moins profonde. Il est possible, par exemple, d'utiliser les « ciseaux génétiques » pour produire des cassures double-brin relativement ciblées sans donner un modèle de réparation. C'est le mécanisme de réparation lui-même qui induit des mutations. Mais l'on peut aussi recourir à CRISPR/Cas9 pour inactiver la fonction d'un gène par knock-out.

En outre, le mécanisme de réparation propre à la cellule peut être utilisé pour insérer dans la plante des séquences génétiques spécifiques correspondant à un modèle ; on parle dans ce cas de plantes cisgènes. De tels végétaux peuvent tout aussi bien être obtenus à l'aide de méthodes classiques de croisement, mais le processus prend alors beaucoup plus de temps qu'avec l'édition génomique. Enfin, l'édition génomique d'une plante permet d'insérer également des séquences génétiques d'une espèce étrangère, pour obtenir un végétal transgène.

La méthode dominante

L'édition génomique s'est rapidement établie dans la recherche et le développement de nouvelles variétés de plantes. Depuis 2014, CRISPR est la méthode la plus utilisée, en grande majorité dans des expériences qui ne se réfèrent pas à un modèle de réparation et n'introduisent donc aucun gène étranger dans la plante – même s'il provient de la même espèce et non d'une autre.

Du point de vue du nombre de publications, la Chine et les Etats-Unis arrivent de loin en tête. La recherche est particulièrement active pour le riz. Elle s'intéresse aussi beaucoup au maïs, au soja et à la tomate.

Des plantes obtenues par édition génomique ne sont pas seulement cultivées dans des laboratoires, mais aussi testées en champ. Aux Etats-Unis, cette

catégorie de végétaux n'est pas soumise à la réglementation sur le génie génétique, c'est pourquoi il est difficile de savoir combien d'essais en plein air ont lieu dans le monde. Dans l'Union européenne, les essais de terrain effectués jusqu'ici portent principalement sur la pomme de terre, le colza et l'orge. En Suisse, des essais en champ sur des pommes cisgènes ont été très remarqués dans les milieux spécialisés.

Espoir de rendements supérieurs avec moins de pesticides

En recourant au génie génétique, la sélection végétale avait autrefois pour objectif d'obtenir des plantes résistantes à des herbicides ou à des maladies. L'édition génomique des végétaux, quant à elle, met l'accent sur l'amélioration de la qualité des denrées alimentaires et du fourrage. Elle vise aussi à modifier certaines propriétés agronomiques, par exemple pour avoir une floraison plus précoce ou de plus gros grains.

Dans la perspective de la Suisse, la diminution du recours aux pesticides est aussi un objectif de recherche intéressant. C'est ainsi que des travaux sont en cours dans ce pays pour obtenir du blé qui ne soit pas atteint par le mildiou. Dans les champs fortement contaminés, ce parasite peut détruire jusqu'à un tiers de la récolte. Il est combattu au moyen de fongicides ; en culture biologique, on se sert de préparations à base de soufre. Alors qu'en Suisse des essais en laboratoire misent sur des méthodes du génie génétique classique, en Chine et aux Etats-Unis on expérimente aussi avec CRISPR/Cas9. Une société américaine procède en ce moment à des essais en champ avec du blé rendu résistant au mildiou par édition génomique.

L'édition génomique accélère substantiellement le développement de nouvelles variétés. Elle permet non seulement d'intervenir de façon plus ciblée, mais aussi d'effectuer plusieurs modifications simultanément. Le développement rapide de nouveaux produits de culture ne sera probablement pas sans conséquences pour la pratique agricole – par exemple si le moment de la récolte se déplace parce que les fruits mûrissent plus tôt. La production alimentaire aussi devrait s'adapter si, par exemple, des pommes de terre présentant une aptitude différente à la transformation ou du blé de plus haute valeur nutritive entraînent sur le marché.

Une réglementation très exigeante

En juillet 2018, la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) a rendu un arrêt selon lequel les plantes obtenues par édition génomique sont soumises à la même réglementation que celles modifiées à l'aide du génie génétique – ceci malgré le fait que les végétaux issus de l'édition génomique pourraient souvent être obtenus aussi par des méthodes de sélections classiques. La Norvège a d'ailleurs proposé que des modifications génétiques qui peuvent être réalisées par la sélection classique soient exemptées de l'obligation d'autorisation.

Comment contrôler des plantes obtenues par édition génomique si elles ne se distinguent pas de variétés sélectionnées de façon classique ? La question reste ouverte. Or elle se pose de toute urgence, étant donné qu'à part les Etats-Unis, encore d'autres pays ne prévoient pas d'obligation d'autorisation spécifique pour les plantes de l'édition génomique. Avec les échanges mondiaux de marchandises, des semences ou d'autres produits provenant de ces cultures pourraient donc parvenir dans l'espace européen et en Suisse.

En tant que non-membre de l'Union européenne, la Suisse est libre de choisir une autre réglementation. Le Conseil fédéral fait examiner si et comment le droit en vigueur pourrait être adapté à ces nouveaux développements en tenant compte des risques. Actuellement, les autorités étudient comment catégoriser l'édition génomique et ses produits en fonction des risques.

L'évaluation des risques se focalise sur les modifications génétiques qui ne se sont pas produites à l'emplacement cible. La probabilité de modifications génétiques imprécises ou non intentionnelles dépend des modalités de l'intervention. L'irradiation radioactive comme moyen d'induire des mutations entraîne 500 fois plus de modifications erronées que lorsqu'elles se produisent spontanément dans la nature. Avec CRISPR/Cas9, la probabilité d'erreurs est largement inférieure à ce qui est le cas lorsque la mutagenèse est provoquée par des rayons ionisants ou par des agents chimiques. L'intensité d'une atteinte moléculaire pourrait ainsi servir d'indicateur pour l'évaluation des risques ; une proposition largement soutenue par la communauté scientifique est de définir combien de nucléotides peuvent être modifiés au maximum pour qu'une plante soit encore considérée comme génétiquement non modifiée.

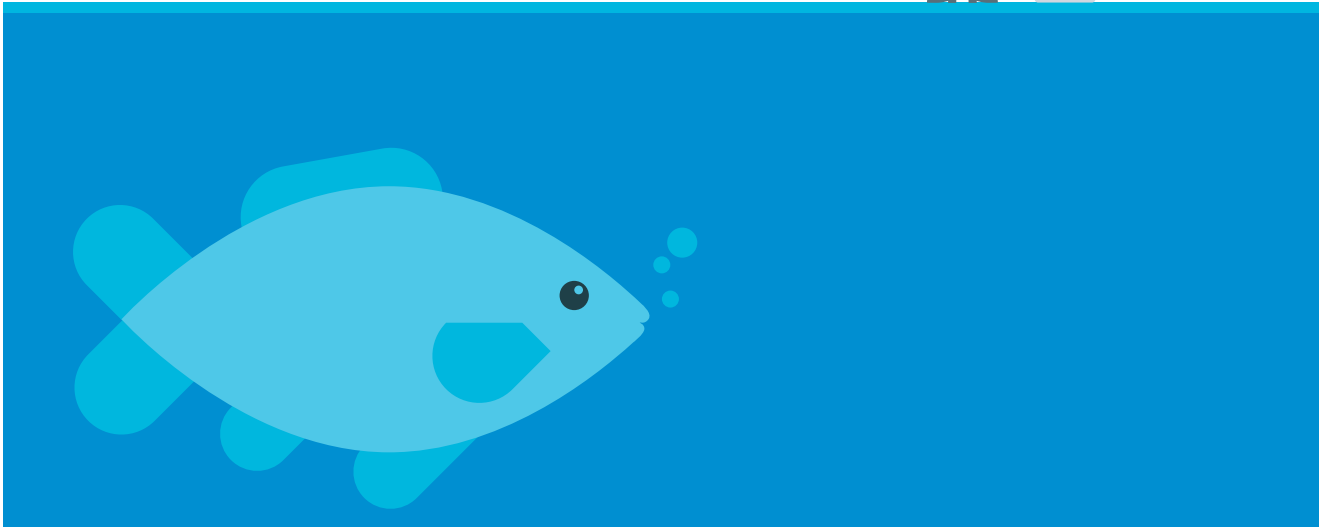
Porcs prolifiques, bovins sans cornes et carpes musculeuses

Les grands effectifs de poules, de bovins ou de porcs, détenus souvent dans un espace restreint, sont particulièrement exposés au danger de propagation de maladies. C'est pourquoi l'édition génomique suscite beaucoup d'intérêt dans l'élevage et l'agriculture comme possibilité de rendre des animaux plus résistants à l'égard de certains agents pathogènes.

Le syndrome dysgénésique et respiratoire du porc (SDRP) est une maladie virale redoutée dans les porcheries – elle est sans danger pour l'homme, mais diminue la fertilité des porcs adultes et provoque de la fièvre, de la toux et des étouffements chez les porcelets. La Suisse est officiellement exempte de SDRP. En recourant à CRISPR/Cas9, on est parvenu, en 2016, à inactiver un gène qui joue un rôle important dans l'infection SDRP. Les porcs chez lesquels ce gène avait été inactivé n'ont développé aucun symptôme de la maladie.

Dans l'intérêt du bien-être de l'animal, toujours plus d'agriculteurs évitent d'attacher leurs vaches. Dans l'étable à stabulation libre où ils détiennent leurs bovins, ces animaux sont souvent écornés pour diminuer le risque de blessures. Ceci implique la cautérisation thermique ou chimique des cornillons des veaux. La loi suisse sur la protection des animaux exige que cet écornage soit effectué sous narcose. Il existe certes des races bovines génétiquement dépourvues de cornes, telles que l'Angus dont le rendement laitier est malheureusement faible. En 2016, le gène de l'absence de cornes de la race Angus a été identifié et introduit par édition génomique dans des bovins Holstein. Avec cette méthode, il serait possible d'élever des vaches laitières sans cornes en l'espace d'une génération.

Une société américaine a développé des saumons génétiquement modifiés qui croissent deux fois plus vite que leurs congénères sauvages. Ils ont reçu deux gènes qui promeuvent la croissance et augmentent la résistance aux basses températures – deux gènes qui proviennent d'autres poissons. Ces saumons transgènes, élevés dans de grands bassins, ont été admis en 2017 sur le marché canadien comme denrée alimentaire. CRISPR/Cas9 est appliqué aussi dans le but d'accroître la masse musculaire et donc le rendement de carpes et de rendre la barbotte brune résistante à une maladie infectieuse de l'intestin.



Enfin, divers travaux scientifiques cherchent à modifier génétiquement des animaux de rente de telle manière qu'ils produisent des substances médicinales pour l'homme. Des recherches portent sur l'édition génomique de porcs pour fournir de l'insuline humaine et de bovins pour obtenir de l'albumine sérique humaine – un important constituant du plasma sanguin. L'édition génomique permet également de réaliser des modèles animaux utiles à la recherche médicale sur des maladies humaines.

Garder en vue la dignité de la créature

Les plantes cultivées en plein champ sont exposées au risque de croisement avec des espèces sauvages. Les animaux de rente sont en général plus faciles à contrôler, car ils sont détenus dans des étables ou dans des espaces fermés et surveillés. Il est éventuellement possible que des inondations ou des dommages affectant des piscicultures permettent à des poissons génétiquement modifiés de parvenir dans les eaux libres et d'y causer des problèmes écologiques.

Toutefois, des questions importantes concernant le bien-être de l'animal doivent être résolues. On ne peut pas laisser des porcs sortir en plein air, s'ils doivent être maintenus dans des conditions stériles pour servir un jour de source d'organes. En outre, selon le droit suisse sur le génie génétique, des animaux génétiquement modifiés, destinés à

produire des substances médicinales ou à servir d'organismes modèles, doivent être gardés dans des installations fermées. Ces animaux doivent se passer d'exercice, de pâturage et d'un environnement aussi naturel que possible, comme le prescrit la loi suisse sur la protection des animaux. La question de savoir si l'édition génomique est compatible avec la protection des animaux dépend de l'applicabilité de la loi sur le génie génétique aux animaux obtenus par cette méthode. Il est prévisible que des conflits peuvent surgir entre les exigences concernant les animaux génétiquement modifiés et la loi sur la protection des animaux.

Il est aussi permis d'être critique à l'égard de modifications génétiques justifiées par le bien-être de l'animal. Une étable aménagée de manière à laisser suffisamment de place à des bovins à cornes pourrait diminuer le risque de blessures de façon tout aussi efficace que l'élevage d'animaux écornés.

Enfin, le respect de la dignité de la créature est une préoccupation qui impose des limites aux modifications du génome. Des spécialistes de l'éthique estiment que la dignité de la créature est plus fondamentalement violée si la modification génétique change l'apparence d'un animal que si elle a pour effet de transformer la composition du lait. La dignité de la créature est inscrite dans la Constitution fédérale suisse. Dans l'immédiat, l'édition génomique d'animaux devrait donc être pratiquée avec retenue dans ce pays.

Forçage génétique : Evolution accélérée

Un cas particulier de l'édition génomique est le forçage génétique. Il consiste à produire des modifications génétiques couplées à un mécanisme qui permet leur diffusion rapide dans une population. Le forçage génétique pourrait faire disparaître des espèces vivantes entières – ou faciliter au contraire leur expansion dans la nature.

Un demi-million de personnes – dont beaucoup d'enfants – meurent chaque année de la malaria. Indépendamment de la souffrance humaine, cette fièvre récurrente cause des coûts économiques élevés. Rien qu'en 2016, des Etats et des organisations non gouvernementales ont investi 2,7 milliards d'euros dans la lutte contre cette maladie. Trois des quelques 800 espèces de moustiques qui vivent dans les pays concernés servent d'hôtes au parasite qui la provoque, *Plasmodium falciparum*. Si l'on parvenait à décimer ces trois espèces de moustiques, on empêcherait de nouvelles infections et vaincrait finalement cette maladie. C'est du moins ce dont sont convaincus les scientifiques qui font de la recherche pour « Target Malaria », un programme financé par la Fondation Melinda et Bill Gates.

Quand l'hérédité met le turbo

L'instrument utilisé à cette fin est ce qu'on appelle le forçage génétique. Il tire parti de la possibilité qu'offre l'édition génomique de propager certains gènes dans des populations entières. Des applications sont envisageables avec des animaux qui se reproduisent rapidement, par exemple des insectes ou des souris.

Comparés à des gènes non modifiés, un « gène turbo » se distingue par le fait qu'il s'établit en peu de temps dans une population. Un gène ordinaire introduit, par exemple, dans un moustique n'y figure qu'en un unique exemplaire, si bien que la moitié seulement des spermatozoïdes ou des ovules le contiennent. Si ce moustique s'accouple avec un congénère sauvage non modifié, seule la moitié de la descendance héritera de ce gène. L'hérédité suivra son cours normal, et le gène nouvellement introduit subsistera à un bas niveau dans la popula-

tion ou finira par disparaître. Dans le cas du forçage génétique, le gène modifié se trouve au départ également en un exemplaire unique dans les cellules du corps du moustique manipulé. Mais dans la lignée germinale, il se copie d'un chromosome à l'autre, si bien que tous les spermatozoïdes ou ovules le contiennent. Il est ainsi transmis à tous les descendants et continue de se propager jusqu'à ce que tous les individus d'une population le possèdent.

Dans la lutte contre la malaria, l'approche consiste à introduire un défaut dans le gène de fertilité de la femelle. Associé à une structure de forçage génétique, ce dommage se propage en un à deux ans à toute la population. Durant cette période, toujours plus de moustiques portent certes le gène d'infertilité, mais restent capables de se reproduire grâce à la seconde variante du gène, encore intacte. L'intervention exerce son action délétère dès que deux de ces moustiques s'accouplent. Tous leurs descendants sont alors porteurs de deux gènes défectueux. Toutes les femelles sont stériles, ce qui conduit à l'extinction de la population.

Pourtant, même si l'approche du forçage génétique est séduisante en théorie, elle comporte certaines faiblesses en pratique. Car la cassure produite par les ciseaux génétiques n'est pas toujours réparée exactement selon le modèle. Cela signifie qu'à l'endroit précis où il devrait être actif, un « gène turbo » accroît alors le taux de mutations.

Les embûches de la dissémination

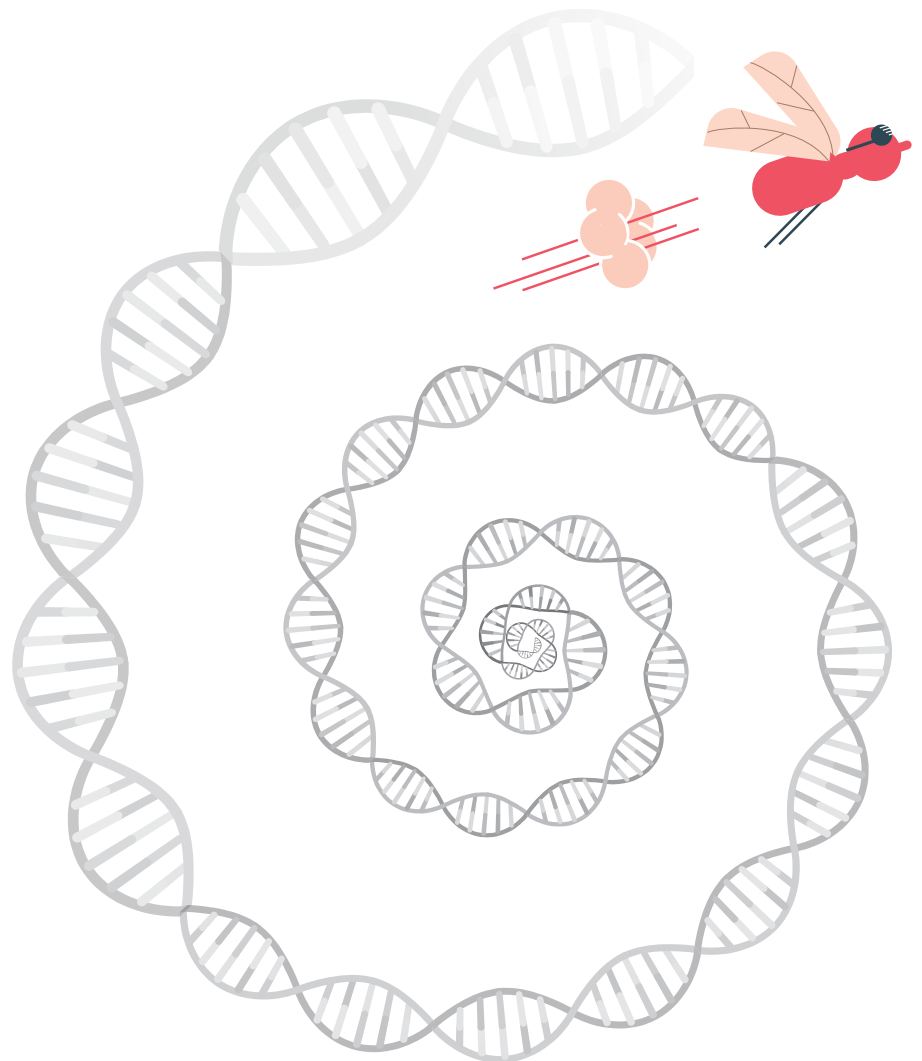
Mais les principales réserves à l'égard du forçage génétique ne tiennent pas aux lacunes de cette technique, mais aux conséquences éventuelles pour l'environnement. Cet instrument ne fait valoir ses avantages que pour des organismes qui se reproduisent sexuellement, qui peuvent être élevés en grand nombre en laboratoire, et dont les générations se suivent à courts intervalles. De ce fait, les insectes et les rongeurs sont les premiers visés pour une application des « gènes turbo ». Cependant, la dissémination involontaire d'organismes modifiés pour le forçage génétique est un risque à prendre en considération vu leur rapide propaga-

tion dans les populations sauvages. Une fois lâchés dans l'environnement, des insectes ou d'autres organismes vivants dotés de « gènes turbo » échapperaient quasiment à tout contrôle, ce qui aurait des conséquences pratiquement irréversibles pour l'écosystème. A ceci s'ajoute le danger d'un transfert de structures de forçage génétique vers des espèces apparentées, mais non visées.

Une autre critique est que suivant les circonstances, le forçage génétique ne ferait que déplacer les problèmes. Par exemple, il est pensable qu'une annihilation des moustiques à malaria mette le parasite qui véhicule la maladie sous pression de trouver un nouvel hôte. La victoire sur la maladie serait illusoire et de courte durée.

De possibles applications utiles à l'environnement

Lorsque l'homme intervient dans l'environnement pour servir ses propres intérêts, les conséquences écologiques de ses actes soulèvent de sérieuses réserves. Cependant, le forçage génétique pourrait aussi profiter à la protection de la nature et de l'environnement. Son utilisation est théoriquement envisageable pour lutter contre les rats, les opossums et les hermines qui menacent les oiseaux vivant en Australie et en Nouvelle-Zélande. Le recours au forçage génétique permettrait de diminuer la fertilité de ces rongeurs, que l'on cherche aujourd'hui à éliminer au moyen d'un poison, une pratique qui nuit à l'environnement.



Une autre possibilité serait de préserver des animaux menacés de disparition en les rendant résistants aux maladies qui mettent leur existence en danger. Le diable de Tasmanie, par exemple, est victime d'une tumeur au visage qui est transmise par les morsures de congénères. Beaucoup de ces animaux meurent parce qu'ils ne peuvent plus manger à cause de douloureux ulcères de la gueule et de la gorge. Il n'existe plus que de rares exemplaires de ce charognard, et si l'on réussissait à le rendre résistant contre cette maladie cancéreuse, on pourrait assurer la survie de l'espèce.

Enfin, le forçage génétique pourrait accroître la diversité génétique de populations animales de faible ampleur, et de ce fait menacées par la consanguinité.

Hors de question en Europe

Des animaux dotés d'une structure de forçage génétique sont considérés juridiquement comme des organismes génétiquement modifiés dont la dissémination est interdite en Europe. Etant donné leur utilité potentielle, la communauté scientifique, de même que les autorités régulatrices, sont d'avis qu'il convient néanmoins de poursuivre la recherche sur les « gènes turbo ». La réflexion porte actuellement avant tout sur les risques auxquels il faut s'attendre si des organismes de forçage génétique s'échappaient accidentellement de systèmes fermés et sur la manière d'éviter une telle situation.

La nécessité d'une harmonisation internationale de la réglementation sur les organismes de forçage génétique fait également l'unanimité. Car des êtres

vivants dotés de « gènes turbo » ignorent les frontières.

Des organisations scientifiques demandent avec insistance que la recherche sur le forçage génétique se poursuive par étapes, ceci notamment en ce qui concerne de futures expériences de dissémination : une nouvelle phase de l'expérience, présentant un risque plus élevé, ne doit être entreprise que si la précédente s'est avérée sans danger sur la base de critères préalablement définis. On s'accorde aussi sur le fait que les risques éventuels doivent être examinés séparément pour chaque problème et pour chaque cas.

La procédure par étapes pourrait signifier que des expériences de dissémination aient lieu d'abord sur des îles, afin de maintenir les organismes utilisés pour le forçage génétique dans un espace limité. Les premiers essais de ce type sont en voie de réalisation : une équipe de recherche du Massachusetts Institute of Technology (MIT) projette de combattre la maladie de Lyme – une borréliose – qui sévit sur deux îles situées au nord de New York, ce dont souffrent tant la population locale que les nombreux touristes. Les scientifiques envisagent de lâcher des souris immunisées contre cette maladie par forçage génétique. Ces rongeurs ne transmettraient pas la bactérie incriminée aux tiques qui la transfèrent à l'homme. Le cycle infectieux serait ainsi interrompu. A part les chercheurs et leurs bailleurs de fonds, la population locale est également invitée à se prononcer sur le déroulement de ce projet : les habitants des deux îles ont été associés dès le début aux décisions sur la question de savoir si et comment les souris seraient dotées de « gènes turbo » et lâchées dans la nature.

Fortes attentes de l'économie, la clientèle sur la réserve

Dans une enquête en ligne, des entreprises suisses ont été priées de donner leur évaluation du potentiel économique de l'édition génomique. Le jugement dans l'optique de la pratique entrepreneuriale est moins optimiste que du point de vue des laboratoires scientifiques.

L'édition génomique suscite de fortes attentes économiques. Rien qu'aux Etats-Unis, des privés ont investi, pendant les six dernières années, plus d'un milliard de dollars US dans des start-ups qui travaillent avec cette nouvelle technique, le plus souvent avec CRISPR/Cas9. En Europe, c'est avant tout la société fondée par Emmanuelle Charpentier – l'une des inventrices de CRISPR/Cas9 – qui fait parler d'elle : depuis 2017, cette entreprise a déjà suscité 124 millions d'euros d'investissements.

Pour l'instant, les projets de l'économie relèvent largement du domaine de la spéculation. En effet, il n'existe encore guère d'évaluations scientifiques du potentiel économique de l'édition génomique. L'enquête en ligne réalisée dans le cadre de l'étude de TA-SWISS auprès d'entreprises suisses donne de premières indications. Certes, de nombreuses entreprises contactées se sont abstenues de remplir le questionnaire ; mais les réponses reçues permettent néanmoins de faire des déductions sur les perspectives de l'édition génomique sur le marché suisse et de situer les principaux obstacles vers la mise en œuvre de cette technique.

L'acceptation et le cadre juridique comme éléments-clés

Peu de participants ont dit vouloir renoncer à l'avenir à l'édition génomique. La plupart envisagent une utilisation future de cette technique. Là où l'on renonce pour l'heure à s'en servir, les motifs avancés pour justifier cela sont le manque de clarté des conditions-cadres juridiques et les réticences de la clientèle. Ce second facteur est d'autant plus symptomatique qu'il ne figurait pas dans les catégories de réponses prédéfinies ; les personnes prenant part à l'enquête l'ont évoqué dans des espaces invitant à des réponses ouvertes. Une entreprise a affirmé ne

vouloir recourir à l'édition génomique que pour des applications susceptibles d'être très favorablement accueillies dans la société. Dans d'autres domaines, la méthode ne serait utilisée que si les objectifs visés ne pouvaient pas être atteints par d'autres approches dans des conditions raisonnables.

Les conditions-cadres juridiques en vigueur en Suisse ne sont estimées par aucune entreprise comme étant favorables pour l'utilisation de CRISPR/Cas9. Une attitude neutre, selon laquelle la réglementation actuelle ne favorise ni n'entrave le recours à cette technique, apparaît à peu près aussi souvent dans les réponses que le point de vue selon lequel elle est particulièrement prohibitive en matière de sélection végétale ou que ses effets ne peuvent pas être estimés.

Impact sur le marché du travail : les pronostics divergent

L'impact de CRISPR/Cas9 sur le marché du travail fait l'objet d'évaluations divergentes. Certaines entreprises pensent que cette technique tendra à augmenter le nombre d'emplois, parce que les ciseaux génétiques permettent de réaliser plusieurs projets en même temps ; d'autres au contraire craignent qu'elle le diminue, car elle permet d'effectuer des projets de recherche plus simplement et plus rapidement, donc avec moins de personnel.

Les avis sont plus convergents à propos de l'évaluation de l'environnement économique en général : CRISPR/Cas9 va très probablement alimenter la compétition entre les entreprises. Des sociétés américaines notamment pourraient conforter leur avance, parce qu'elles recourraient à CRISPR/Cas9 plus rapidement et dans des conditions moins restrictives que leurs concurrents en Europe.

En tout et pour tout, les réponses à l'enquête en ligne renvoient à de nombreuses questions qui sont encore ouvertes aujourd'hui compte tenu du manque d'expérience pratique et des débats juridiques en cours.

Recommandations du Comité directeur de TA-SWISS

Les méthodes de l'édition génomique sont utilisées à de nombreuses fins sur diverses cellules et organismes et développées en permanence. Des défis spécifiques se présentent et des effets différents sont à prendre en considération selon les procédés employés, le but de l'intervention et l'organisme traité. Les implications et évaluations sociales peuvent également varier en fonction de l'application et de l'objectif.

Le Comité directeur de la fondation TA-SWISS a discuté de façon approfondie les résultats de l'étude « Genome Editing ». Il est arrivé à la conclusion qu'il souhaitait formuler ses propres recommandations sur la base des résultats obtenus dans ce travail. Elles sont en partie d'ordre général, mais en partie aussi axées sur des domaines d'applications concrets.

Recommandations générales

Organiser le débat public en toute transparence

Comme à propos d'autres technologies controversées, la demande d'un débat public est omniprésente pour l'édition génomique. Afin qu'une telle discussion ne soit pas un simple alibi, les personnes qui en prennent l'initiative sont appelées à examiner en détail dans quelles conditions elle doit se dérouler. Il convient de clarifier comment organiser un débat constructif, quels en sont les objectifs et ce qu'il faudra faire des résultats.

Un débat social constructif présuppose des informations aussi objectives que possible. L'échange devrait être ouvert, autoriser diverses perspectives et ne pas aboutir nécessairement à un consensus.

Faire état des incertitudes

Une technologie telle que l'édition génomique suscite souvent des pronostics et des attentes qui ne résistent pas à une analyse critique. Il faut mettre en

question ces conjectures et faire la transparence sur ce qui leur sert d'arguments.

Les acteurs de la science, des médias et de la politique sont appelés à faire preuve de transparence au sujet de l'état limité des connaissances. Ils doivent communiquer clairement les doutes et les incertitudes, afin que les chances et les risques de l'édition génomique ainsi que les effets du recours à cette technique puissent être évalués le mieux possible et en fonction des objectifs visés.

Limiter les risques

Le recours à l'édition génomique pour intervenir dans le patrimoine héréditaire vise à atteindre une plus grande précision que les méthodes antérieures du génie génétique. Néanmoins, il peut provoquer des effets indésirables (effets hors et sur cible) qui sont difficiles à estimer.

Pour bien évaluer les chances et les risques de l'édition génomique, il est indispensable d'explorer systématiquement les effets hors et sur cible en fonction des domaines d'application. En outre, les autorités de surveillance de la Confédération doivent élaborer des normes scientifiques adéquates, définir des directives pour la mesure de ces effets et instaurer un suivi portant sur les organismes modifiés concernés.

Recommandations relatives à des applications spécifiques

La thérapie génique somatique

Des premières applications de thérapie génique somatique ont été développées sans recourir encore aux méthodes d'édition génomique ; elles disposent d'autorisations, mais vu leurs coûts extrêmement élevés, elles interviennent uniquement pour le traitement de maladies pour lesquelles il n'existe pas d'autres possibilités thérapeutiques. L'édition

génomique accélère la recherche sur de nouvelles thérapies géniques. Mais étant donné la lourdeur des études cliniques et le nombre relativement faible des patientes et patients, il est difficile de faire des pronostics sur l'évolution de ce domaine.

Les défis du financement de thérapies géniques somatiques doivent rapidement faire l'objet d'un large débat et être résolus sur le plan politique, car il faut compter avec de nombreuses nouvelles applications. La conciliation des intérêts (financiers) des sociétés productrices et des caisses maladie est une question centrale. A cet égard, il faut aussi prendre en considération de nouveaux modèles de remboursement (paiement seulement si la thérapie est efficace).

Les interventions sur la lignée germinale

Il existe un large consensus parmi les scientifiques pour estimer que l'état actuel du savoir est encore insuffisant et les procédés techniques pas assez mûrs pour autoriser l'utilisation clinique de l'édition génomique aux fins d'intervenir sur la lignée germinale de l'homme. Etant donné qu'une telle intervention se répercuterait sur les générations futures, sa légitimité est fondamentalement mise en question du point de vue de l'éthique.

En Suisse, une disposition figurant à l'article 119 de la Constitution fédérale interdit les interventions sur la lignée germinale. Du fait que cette méthode n'est pas prête à être utilisée en clinique, son interdiction trouve un large soutien, d'autant plus que le diagnostic préimplantatoire (DPI) se présente comme alternative applicable à la plupart des cas imaginables. Cependant, les expériences du chercheur chinois He Jiankui montrent qu'une intervention sur la lignée germinale est réalisable ; il s'en fera donc peut-être aussi dans d'autres pays.

La Suisse devrait faire valoir activement, aussi au niveau international, ses objections à l'égard des interventions sur la lignée germinale humaine.

La xénotransplantation

L'édition génomique offre de nouvelles possibilités de modifier génétiquement des porcs de façon ciblée. L'utilisation de ces animaux comme « donateurs » d'organes semble ainsi devenir plus réaliste et suscite de fortes attentes, qu'il convient toutefois de considérer avec prudence. A noter que la réussite médicale ne simplifie pas le jugement éthique sur la xénotransplantation. Car les problèmes qui se présentent à ce niveau, tels que les préjudices causés à des animaux, l'identité d'êtres humains et d'animaux ou l'acceptation sociale, ne dépendent pas de l'état de la technique.

Des recherches sont encore nécessaires pour améliorer aussi la perception des aspects éthiques et des conséquences sociales de la xénotransplantation. Il faut poursuivre également, comme alternative, le développement d'organes en laboratoire, par exemple à partir de cellules souches ou au moyen d'imprimantes 3D.

La sélection végétale et animale

Actuellement, les modifications obtenues dans des plantes par l'édition génomique ne peuvent pas être distinguées dans tous les cas de mutations naturelles. La Cour de justice de l'Union européenne a décidé qu'il faut néanmoins considérer de telles plantes comme des organismes génétiquement modifiés. Elle estime que l'aspect déterminant est le processus servant à leur production. En matière d'autorisation, de commercialisation et d'étiquetage, les végétaux modifiés par édition génomique sont donc soumis, dans l'Union européenne, aux mêmes règles que celles appliquées jusqu'ici aux plantes génétiquement modifiées de façon classique. La même réglementation est en vigueur aussi en Suisse.

La faible acceptation des denrées alimentaires génétiquement modifiées appelle à développer des méthodes permettant de détecter dans ces produits si des procédés d'édition génomique

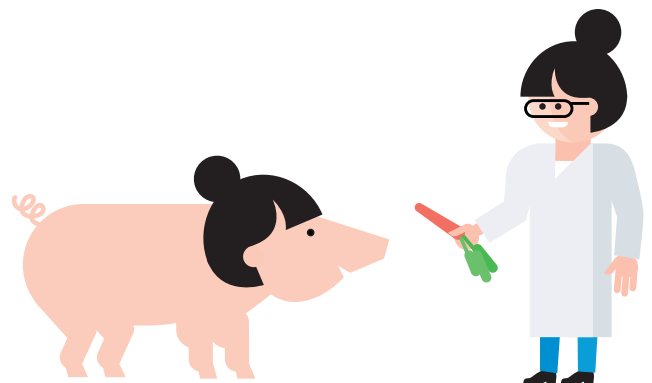
ont été appliqués aux plantes ou animaux utilisés pour leur fabrication (principe de la traçabilité comme condition requise pour l'étiquetage). Si cette détection échoue, il faut examiner quelles mesures prendre pour empêcher que des denrées alimentaires fabriquées avec des organismes obtenus par édition génomique entrent dans la chaîne de production ou sur le marché sans être déclarées comme telles.

Le forçage génétique

Le forçage génétique vise à propager rapidement des propriétés génétiques dans une population. Les insectes figurent au premier plan de la recherche dans ce domaine. Cette méthode pourrait être utilisée dans le but de modifier, décimer ou éliminer génétiquement une population. Des applications sont envisageables dans la lutte contre des pathogènes, des ravageurs ou des espèces envahissantes – mais le fait que la dissémination d'organismes modifiés à cette fin va de pair avec des risques

incontrôlables rend cette méthode problématique. Des interventions dans la chaîne alimentaire pourraient transformer des écosystèmes entiers. En Suisse, le forçage génétique est soumis à la législation sur le génie génétique.

Des études scientifiques dans des systèmes fermés doivent déterminer si le forçage génétique peut donner lieu en Suisse à des essais en plein champ et à des applications. Un débat public doit être mené pour clarifier sous quelles conditions cette technique pourrait éventuellement être utilisée. Il faut examiner si l'actuelle réglementation suffit à en limiter les risques. Dans ce contexte, il convient de tenir compte de l'évolution du droit européen en matière de biosécurité.



Groupe d'accompagnement

- Prof. Dr. Alberto Bondolfi, Prof. em. Université de Lausanne, membre du Comité directeur de TA-SWISS
- Prof. Dr. Toni Cathomen, Institut für Transfusionsmedizin und Gentherapie, Universitätsklinikum Freiburg i.Br.
- Prof. Dr. Daniel Gygax, Institut für Chemie und Bioanalytik, Fachhochschule Nordwestschweiz FHNW, président du groupe d'accompagnement
- PD Dr. Dominic Hoepfner, Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel
- Thomas Müller, Schweizer Radio und Fernsehen SRF, membre du Comité directeur de TA-SWISS
- Dr. Benno Röthlisberger, Medizinische Genetik, Kantonsspital Aarau, membre de la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine CNE
- Pfr. Dr. sc. agr. Otto Schäfer, Fédération des Églises protestantes de Suisse FEPS, membre de la Commission fédérale d'éthique pour la biotechnologie dans le domaine non-humain CENH
- Franziska Schwab, Association des petits paysans, Berne
- Prof. Dr. Giatgen Spinas, Prof. em. Universitäts-spital Zürich, membre du Comité directeur de TA-SWISS
- Prof. Dr. Franziska Sprecher, Institut für Öffentliches Recht, Universität Bern
- Prof. Dr. Bruno Studer, Institut für Agrarwissenschaften, ETH Zürich

Gestion du projet chez TA-SWISS

- Dr. Elisabeth Ehrensperger, directrice
- Dr. Adrian Rügsegger, responsable de projet

Impressum

Un bistouri moléculaire pour modifier le patrimoine héréditaire :
Chances et risques de l'édition génomique
Synthèse de l'étude «Genome Editing»
TA-SWISS, Berne 2019
TA 70A/2019

Rédaction : Dr. Lucienne Rey, TA-SWISS, Berne
Traduction : Jean-Jacques Daetwyler, Berne
Production : Dr. Adrian Rügsegger et Fabian Schluep, TA-SWISS, Berne
Mise en page et illustrations : Hannes Saxer, Berne
Impression : Jordi AG – Das Medienhaus, Belp

TA-SWISS – Fondation pour l'évaluation des choix technologiques

Souvent susceptibles d'avoir une influence décisive sur la qualité de vie des gens, les nouvelles technologies peuvent en même temps comporter des risques nouveaux, qu'il est parfois difficile de percevoir d'emblée. La Fondation pour l'évaluation des choix technologiques TA-SWISS s'intéresse aux avantages et aux risques potentiels des nouvelles technologies qui se développent dans les domaines « biotechnologie et médecine », « société de l'information » et « mobilité / énergie / climat ». Ses études s'adressent tant aux décideurs du monde politique et économique qu'à l'opinion publique. TA-SWISS s'attache, en outre, à favoriser par des méthodes participatives, l'échange d'informations et d'opinions entre les spécialistes du monde scientifique, économique et politique et la population. TA-SWISS se doit, dans toutes ses projets sur les avantages et les risques potentiels des nouvelles technologies, de fournir des informations aussi factuelles, indépendantes et étayées que possible. Il y parvient en mettant chaque fois sur pied un groupe d'accompagnement composé d'experts choisis de manière à ce que leurs compétences respectives couvrent ensemble la plupart des aspects du sujet à traiter.

La fondation TA-SWISS est un centre de compétence des Académies suisses des sciences.



TA-SWISS
Fondation pour l'évaluation des choix technologiques
Brunngasse 36
CH-3011 Berne
info@ta-swiss.ch
www.ta-swiss.ch

Membre des
a académies suisses
des sciences