

GÉNÉTIQUE

QUE NOUS PRÉPARENT LES NOUVEAUX SORCIERS DU VIVANT?

**Un outil d'une puissance
extraordinaire pourrait réparer,
voire modifier l'ADN de toutes
les espèces vivantes. Y compris
la nôtre. Et nous faire basculer
dans un nouveau monde aussi
inquiétant que fascinant.**

rancher le microscope. Zoomer. Sortir le bistouri. Couper pour enlever un "gène malade" chez l'homme et le remplacer par un gène correcteur. Encore mieux, désactiver un gène "nuisible" ou le modifier à des fins thérapeutiques... Près d'un demi-siècle après la naissance de la biologie moléculaire et du génie génétique, pour les laboratoires de recherche, modifier des génomes végétaux et animaux à l'aide d'enzymes est presque devenu une routine. La mécanique est simple: sectionner l'hélice de l'ADN à un endroit précis et supprimer ou d'ajouter du matériel génétique. Sauf qu'avec leurs micro-scalpels, ces apprentis sorciers se muent aussi en prophètes d'une médecine du futur promettant de véritables révolutions à ceux qui veulent y croire: thérapies géniques, thérapies cellulaires, bio-prothèses... Parfois à quelques kilomètres de chez nous à peine, dans des start-up et PME wallonnes, de nouvelles perspectives s'ouvrent chaque jour. En l'espace de quelques années, le coût de l'analyse d'un

génome humain est tombé à 1.500 dollars et pourrait bientôt s'établir à 100 euros. Avec la démocratisation de l'analyse génétique promise par les séquenceurs de nouvelle génération, les sociétés de biotechnologie vont pouvoir lancer des études de masse inédites. Et permettre de nouvelles approches thérapeutiques ciblées: ne séquencer par exemple qu'une cinquantaine de gènes clefs dans un cancer donné.

Mais depuis décembre dernier, une nouvelle technique révolutionne l'étude du génome, sous le nom barbare de CRISPR-Cas9. Au-delà de ses promesses et des craintes qu'elle suscite, une véritable guerre scientifico-économique s'est engagée autour de son brevet. Et pour cause, des milliards sont en jeu. Découverts progressivement depuis 2002, ces "ciseaux moléculaires" permettent aux généticiens d'effectuer, avec une facilité et une précision inédites, toutes sortes de couper-copier-coller sur la séquence d'ADN.

"C'est un peu comme un couteau suisse qui coupe l'ADN à un endroit précis et qui peut être utilisé pour introduire toute une série de changements dans le génome d'une cellule ou d'un organisme", confie à l'AFP la microbiologiste française Emmanuelle Charpentier, l'une de ses trois créatrices. Parole de scientifique: comme avec un traitement de texte, "éditer le génome" devient un jeu d'enfant. Désormais, on peut induire des mutations, insérer ou enlever des gènes, inhiber leur expression... De quoi imaginer une palette d'applications: des semences agricoles améliorées aux "bébés sur mesure", en passant par des cobayes génétiquement modifiés pour mieux étudier les maladies.

Cerise sur le gâteau, cette technique peut s'appliquer à n'importe quelle cellule: au micro-organisme unicellulaire et à l'humain. Et permettrait de reprogrammer un génome en moins d'une semaine, alors que jusqu'à présent, les meilleures techniques nécessitaient plusieurs mois. Sur papier, CRISPR-Cas9 a donc tout de la baguette magique génétique. Facile à produire et peu coûteuse, sa formule est déjà vendue sous forme de kit, sans souci de propriété intellectuelle. Intronisée "invention de l'année 2015" par l'illustre magazine américain *Science*, fin décembre, cette

**CE COUTEAU SUISSE DE L'ADN POURRAIT
GUÉRIR LE CANCER. OU CAUSER
DES MUTATIONS NON DÉSIRÉES.**

découverte, qualifiée de révolutionnaire par certains, pourrait même être récompensée par le prix Nobel de médecine...

Aujourd'hui, on estime qu'elle est utilisée dans 3.000 laboratoires dans le monde. Dont celui de l'ULB, en Belgique, où CRISPR-Cas9 est employé pour étudier certaines maladies → libéralisme et des lobbies pharmaceutiques. En acceptant cette "normalisation", les gens vont être de plus en plus semblables dans leur identité. Ce qui peut amener à un changement d'espèce... Or, l'humanité a besoin de ses imperfections et de ses anomalies. Parce que certaines pathologies ont le pouvoir d'en empêcher d'autres, l'humanité a besoin de biodiversité pour survivre.

■ Quatre ans après avoir donné naissance au premier bébé-éprouvette français, vous avez décidé d'arrêter "non pas la recherche, mais celle qui œuvre à un changement radical de la personne humaine". Pourquoi?

J.T. - Parce que, conçue initialement pour compenser des handicaps à la procréation, l'assistance médicale à la procréation (AMP) a vu son projet dévier: elle s'est d'abord ouverte à la prévention des maladies génétiques avec le tri des embryons, puis elle est devenue un enjeu pour des lobbies bien organisés. Aujourd'hui, l'AMP se transforme en moyen de dépasser certaines propriétés de notre espèce en effaçant la différenciation sexuelle, en niant le vieillissement, en programmant l'identité biologique des enfants à naître, et finalement en se proposant comme alternative généralisable à la procréation aléatoire, irrationnelle, celle à qui l'humain doit la vie depuis le début des temps. L'AMP se profile

de plus en plus comme un projet transhumaniste.

■ L'utérus artificiel, vous y croyez?

J.T. - Techniquement, il n'y a rien de plus compliqué qu'une grossesse. Mais même si l'utérus artificiel est aujourd'hui davantage une hypothèse qu'une réalité technologique, il est déjà possible, dès la 24^e semaine de grossesse, de permettre à des bébés grands prématurés d'achever leur développement en couveuse. Plu-

sieurs équipes de recherche comme celle du laboratoire d'endocrinologie reproductive de l'Université Cornell de New York ont déjà posé les jalons d'une gestation hors du corps. La grossesse artificielle, ou en dehors de l'organisme féminin, reste un vieux fantasme. Mais il est quasi certain que la grossesse masculine verra bientôt le jour. Les hommes sont assez fous pour tenter cet artifice aussi dangereux que parfaitement inutile!

La xénobiologie développe des formes de vie étrangères à celles connues naturellement sur terre.

Le code de la vie transmis par l'ADN tient depuis des milliards d'années en quatre lettres, quatre bases azotées: les fameuses paires "A-T, C-G" pour adénine, thymine, cytosine et guanine. Voici près de cinq ans, le pionnier américain du séquençage génétique, Craig Venter, annonçait avoir "créé" une première forme de vie artificielle, avec un outil similaire à CRISPR. Cette expérience très médiatisée, mais toujours sujette à controverse, a marqué l'avènement dans le débat public d'un domaine de recherche jusque-là méconnu, la biologie de synthèse.

Trois ans plus tard, en 2014, une équipe de chercheurs américains, dirigée par Floyd

Romesberg, a réussi à "créer" une molécule d'ADN artificiel, en y ajoutant des éléments synthétiques. Soit deux nouvelles "lettres", en plus des A, C, G et T naturelles, qu'elle est parvenue à faire répliquer au sein de plusieurs générations de bactéries. Une percée dans la création d'organismes

"paranaturels" rompant avec le code fondamental de l'ADN. Car il s'agit là d'un élément-clé d'une discipline en émergence: la xénobiologie, qui vise à mettre au point des formes de vie étrangères à celles connues naturellement sur terre. Comme d'autres pans avancés des sciences, elle suscite des critiques concernant l'éthique et la sécurité.

DES MOUSTIQUES OGM POUR... ERADICER LES MOUSTIQUES

Une autre application de cette technique est d'inactiver un ou plusieurs gènes. C'est ce qu'a réalisé Eric Marois, biologiste moléculaire à l'Université de Strasbourg, avec une équipe de l'Imperial College de Londres. Son objectif? Stériliser les moustiques *Anopheles gambiae*, vecteurs du parasite du paludisme, une maladie dont 450.000 personnes meurent encore chaque année. Lors de l'expérience, 90 % de ces moustiques ont transmis leur modification à leur progéniture, ce qui a entraîné une baisse de la population d'insectes. Prometteuse en santé publique, cette nouvelle technique dite de "gene drive", ou de "forçage génétique", pose un sérieux problème éthique. Elle permet d'éteindre, à volonté, une espèce animale nuisible.

Jacques Testart

“DU POINT DE VUE DU MÉDECIN, ON EST DANS L’HORREUR”

Ce pionnier de la procréation médicalement assistée annonce et dénonce le marché du “bébé à la carte”.

Jacques Testart, aujourd’hui directeur de recherche honoraire à l’Inserm, a été en 1982 l’un des “pères scientifiques” d’Amandine, le premier bébé-éprouvette né par fécondation in vitro en France. Rapidement, cependant, il a appelé à la prudence face aux développements possibles de cette technique. Notamment par son livre *L’œuf transparent*, en 1986. Il y condamnait une pratique qui n’était alors pas ordinaire, le tri d’embryons. Il y a deux ans, il a publié *Faire des enfants demain* (Éd. Seuil). Un cri d’alarme dans lequel il fustige un “eugénisme démocratique”, consenti, qui se répand silencieusement. Pour lui, nous en sommes presque au marché du “bébé à la carte”.

■ En autorisant les manipulations d’ADN sur des embryons humains, ouvre-t-on la boîte de Pandore?

JACQUES TESTART - Non, parce qu’il n’est pas question d’implanter ces embryons dans un utérus. La HFEA est très claire à ce sujet. Il s’agit, en réalité, de permettre aux chercheurs de désactiver de façon sélective certains gènes pour comprendre certaines formes d’infertilité et les fausses couches. CRISPR-Cas9 serait utilisé sur l’embryon au stade de la toute première cellule, et sa croissance serait stoppée au bout d’une semaine, quand il compte 250 cellules. Cela dit, il faut souligner que

le Royaume-Uni autorise depuis 2009 les recherches fondamentales sur des embryons humains. Le risque, c’est que ce pays n’est pas signataire de la convention d’Oviedo (1997), qui interdit “toute modification génique sur des embryons qui serait transmise aux générations futures”. Mais cela reste un immense jeu de dupes. Car en France, la recherche sur l’embryon est autorisée depuis 2013. Et, contrairement au Royaume-Uni, les chercheurs français ont le droit - depuis trois ans - de transférer un embryon modifié dans l’utérus.

■ L’engouement mondial pour CRISPR-Cas9 est-il justifié?

J.T. - Non. La technique n’est pas au point. Les Chinois qui s’en sont servis sur des embryons ont observé plusieurs anomalies. Quand on modifie un gène, il y a des effets complémentaires qu’on ne comprend pas. Tout cela ressemble aux bricolages sur les OGM. C’est de la biologie “low cost”, On ne soigne pas avec ça.

■ En quoi est-ce dangereux?

J.T. - Si ces démarches ne sont pas encadrées, on risque de “trier” en amont les embryons en fonction de leurs caractères génétiques. D’un point de vue médical, on est dans l’horreur. Mais pour moi, le vrai danger ce ne sont pas les ciseaux génétiques, mais une technique beaucoup plus répandue. À savoir la systématisation du diagnostic pré-implantatoire (DPI). Nous sommes passés d’une aide à des couples en difficulté à une démarche systématique visant l’éradication de maladies par la suppression des malades. De fait, plus de 90 % des fœtus porteurs d’anomalie chromosomique font aujourd’hui l’objet d’un avortement. Mais la qualité d’une personne humaine dépend-elle de la qualité de ses gènes? Si on élimine définitivement la trisomie 21, qu’est-ce qui nous empêche d’éliminer ensuite les embryons ayant un Q.I. de 70, 80 ou même 100? En Grande-Bretagne, le tri des embryons est déjà autorisé pour le strabisme.

■ La biomédecine mène-t-elle mécaniquement à l’uniformisation?

J.T. - Il y a une véritable révolution technologique dans la procréation, corollaire de la révolution numérique. Comme les autres moments du vivant, la conception sera soumise aux algorithmes informatiques afin que l’œuf soit évalué dès le début. On peut imaginer qu’avant la fin du siècle, tous les enfants seront conçus dans des laboratoires pour éviter la stimulation ovarienne, pour pallier l’infertilité, mais aussi pour choisir l’enfant. La prochaine étape consistera à trier les embryons pour fabriquer un enfant qui ait potentiellement moins de pathologies. Or, tout cela participe déjà d’une forme de “clonage social”. On élimine ce qui dépasse pour fabriquer du “normal”, de l’identique. La tentation est grande de se choisir “un enfant sur mesure” et cette obsession de “l’enfant parfait” poursuit l’histoire de l’eugénisme, un eugénisme consenti, démocratique, qui est au service du

→ génétiques, comme la micro-céphalie. *“Les chercheurs s’en servent déjà pour des traitements contre le cancer et d’autres maladies, parfois héréditaires”*, fait valoir le rédacteur en chef du journal, John Travis.

Les espoirs ne manquent pas. Bien aiguisés, ces ciseaux permettraient, par exemple, de modifier les gènes du poumon des patients atteints de mucoviscidose. Le problème c’est qu’à ce jour, la technique n’est pas fiable à 100 %. *“CRISPR, c’est un grand coup d’accélérateur pour la recherche, estime le Dr Cyril Gueydan, biologiste moléculaire, chargé de cours à l’ULB. Seulement, il arrive que le bistouri coupe un chouïa à côté. C’est ce qu’on appelle les coupures “off target” (en dehors de la cible). Or, un seul changement dans le génome peut entraîner des mutations non désirées dans d’autres endroits.”*

HOMME TRANSGENIQUE

Cyril Gueydan utilise la technique sur les gènes de la drosophile. Jamais sur les humains. Pourtant, de plus en plus de ses confrères utilisent CRISPR-

Cas9 pour créer des animaux transgéniques. "La plupart du temps, il s'agit de modifier les gènes des animaux pour étudier, sur eux, des maladies humaines, explique le scientifique. Par exemple, on peut "humaniser" le système immunitaire de souris en leur injectant des gènes spécifiques." Et à ce titre, CRISPR-Cas9 a un sacré avantage. Exit les croisements successifs. Désormais, pour créer une souris de laboratoire portant une pathologie humaine, une simple modification du génome suffit. "Il faudra encore des années de recherche. Mais grâce à cet outil, un certain nombre de thérapies pourront être améliorées, se réjouit Cyril Gueydan. Il y a déjà des cas de gens atteints du HIV dont les gènes porteurs ont pu être désactivés. La thérapie génique chez l'homme, c'est devenu une réalité!"

Et les cancers, aussi, pourraient être vaincus. Grâce aux Talen®, des scalpels sous brevets, une biotech française met au point des "cellules immunitaires" qui attaquent les tumeurs cancéreuses. Cette fois, ce sont donc des cellules que les "chirurgiens de

l'ADN" opèrent. En modifiant leur génome, ils les rendent capables de détruire les tumeurs indiquées, mais sans abîmer les cellules du patient comme le fait la chimiothérapie.

Mais cette "biorévolution" n'a pas que des vertus. Elle pourrait bouleverser l'homme dans son rapport le plus intime à sa propre nature. La frontière entre la médecine, qui soigne, et la tentation eugénique d'améliorer les capacités physiques et cognitives de l'être humain est de plus en plus étroite. L'homme, cette espèce "mal finie", deviendrait un être à parfaire. C'est en tout cas ce dont rêvent certains scientifiques comme l'informaticien Ray Kurzweil, spécialiste de l'intelligence artificielle chez Google. Cette démarche vers "l'homme augmenté" relève d'une idéologie matérialiste et technophile, le transhumanisme. Et certains métiers traditionnels - infirmières et chirurgiens - pourraient disparaître dans une vingtaine d'années. Alors que la complexité de l'acte médical semblait exclure que l'homme puisse, un jour, être défié par son propre outil.

✘ Rafal Naczyk

ÉLIMINER LES EMBRYONS "DÉGÉNÉRÉS"



"QU'EST-CE QUI NOUS EMPÊCHERA D'ÉLIMINER LES EMBRYONS AYANT UN Q.I. DE 70, DE 80 OU MÊME DE 100?"

Demain, le bébé OGM?

Manipuler l'ADN des embryons humains est possible. Et surtout désormais autorisé.

Le 1^{er} février, le monde de la génétique a encore tremblé. Pour la première fois, les chercheurs britanniques ont obtenu le feu vert de l'Autorité britannique de la fertilisation humaine et de l'embryologie (HFEA) pour manipuler l'ADN sur des embryons humains. Leur but: identifier les gènes qui influent sur leur développement après la fécondation. Début décembre, un grand colloque réuni à Washington avait pourtant appelé à une extrême vigilance. Car, au-delà de leurs promesses thérapeutiques, les fameux "ciseaux biologiques" CRISPR-Cas9 ne sont pas sans danger.

Effet collatéral de la "révolution CRISPR": l'édition génomique réveille les vieux démons de l'eugénisme. Et des bébés "sur mesure", voire "génétiquement modifiés". Comme dans *Bienvenue à Gattaca*, le film d'anticipation d'Andrew Niccol (1998). Dans cette histoire glaçante, les humains issus d'une fécondation naturelle sont considérés comme "impropres à la vie", car inaptes à la "performance

parfaite", en toutes circonstances.

Pourrait-on utiliser CRISPR-Cas9, non seulement pour réparer un gène altéré ou restaurer des fonctions défectueuses chez un adulte, mais aussi pour modifier le génome d'un enfant à naître? La réalité dépasse déjà la fiction. "Changer des milliards de cellules dans le corps d'un adulte, c'est difficile. L'idée, avec le CRISPR-Cas9, c'est de le faire beaucoup plus tôt, sur l'embryon. Et si possible, dès ses premières heures quand il ne compte que deux, quatre ou huit cellules. C'est nettement plus facile...", explique Pascal Borry, spécialiste de l'éthique et de la génétique à la KU-Leuven.

LIGNÉE GERMINALE

Au printemps dernier, le calendrier du monde de la génétique avait déjà été bousculé par la médiatisation d'un essai inédit, réalisé à Canton, en Chine: la correction d'un gène défectueux sur des embryons humains. Pour cette première mondiale, les chercheurs de l'Université Sun Yat-sen (Guangzhou, Chine) ont tenté de modifier le gène responsable d'une maladie sanguine héréditaire, parfois mortelle, mais dont on connaît précisément la mutation génétique responsable. En recourant, encore une fois, à la technique génétique CRISPR-Cas9, ils ont injecté 86 embryons avec une version corrigée du gène défectueux. Seuls 28 de ces embryons ont pu être ensuite génétiquement manipulés, et la suppression du gène cible n'a fonctionné que sur certains d'entre eux.

Pour éviter le grondement d'une polémique éthique, les chercheurs chinois ont réalisé leurs travaux

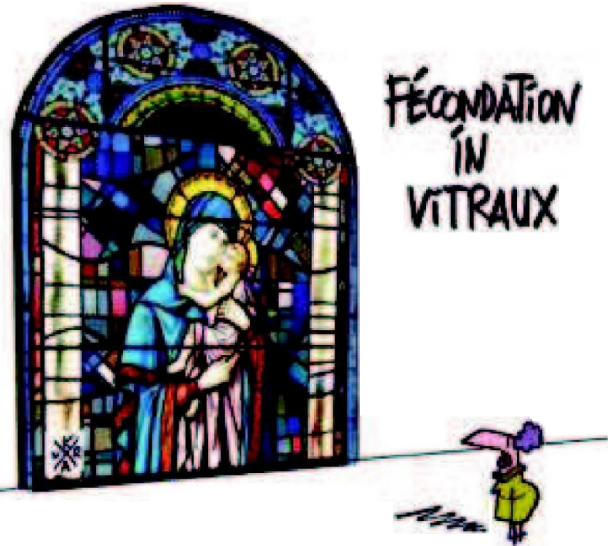
exclusivement sur des embryons non viables. Même si ces derniers avaient été implantés, ils n'auraient pas conduit à un nouveau-né. Et heureusement, car en bidouillant l'ADN des embryons, les biologistes chinois ont avoué "de grandes difficultés". Non seulement la technique n'était pas au point, mais des mutations non désirées ont été constatées.

De quoi provoquer les foudres de la communauté scientifique, qui s'inquiète de l'effet sur la descendance de l'embryon "transformé". "Si des embryons humains modifiés étaient réimplantés dans l'utérus, toutes les modifications seraient automatiquement transmises à leurs descendants. Avec des "effets hors cible", sans doute irréversibles", torpille Pascal Borry. Plus que de l'eugénisme, on pourrait alors parler d' "édition de la lignée germinale" de l'humanité, interdite par la convention d'Oviedo, ratifiée par 29 pays et le Conseil de l'Europe. Plus grave éthiquement, "l'édition du génome" de l'embryon pourrait aussi être appliquée directement sur les cellules sexuelles. Ce qui permettrait de transmettre de nouveaux caractères génétiques à la descendance et modifierait l'évolution de l'espèce humaine. Une manière d'aller vers "l'homme augmenté", cher aux idéologies transhumanistes.

Un cauchemar social pas si éloigné, finalement. "On sait quels gènes sont responsables pour développer les muscles chez l'adulte. Alors, intervenir sur l'ADN d'un embryon permettrait aussi d'améliorer des traits, par exemple pour qu'un enfant soit plus sportif...", soulève l'éthicien Pascal Borry. Mais en Belgique, la loi sur l'embryon est claire: il a un statut protégé. Et aucun chercheur ne peut cisiller son génome sans l'approbation d'une Commission fédérale.

ORGANES SUR MESURE

Aux États-Unis, des équipes de recherche tentent d'élever des embryons de cochons ou de moutons capables de fabriquer des organes humains que l'on pourrait ensuite transplanter. Selon le *MIT Technology Review*, environ 20 gestations d'embryons "cochons-humains" ou de "moutons-humains" ont été réalisées pendant ces 12 derniers mois, bien qu'aucun embryon n'ait été mené à terme. Si ces recherches aboutissaient, il deviendrait possible pour des personnes en attente d'un organe de le faire "pousser", sans problème de compatibilité, dans un cochon ou un mouton. - R.N.



"DES HUMAINS MODIFIÉS LÉGUERAIENT CES CHANGEMENTS À LEURS DESCENDANTS. AVEC DES EFFETS IRRÉVERSIBLES."

