

CRISPR-Cas9: l'interdiction de la thérapie génique germinale est-elle devenue inappropriée?

Bernard Baertschi^a

a Institut Ethique Histoire Humanités, Université de Genève

Résumé

Depuis peu, une nouvelle technique d'intervention sur le génome est disponible: CRISPR-Cas9. Elle permet d'inactiver un gène ou d'y insérer une séquence d'ADN de manière précise, bon marché et simple. Cela ouvre de nouvelles perspectives pour le génie génétique en général, mais surtout de nouveaux espoirs pour la thérapie génique, tant somatique que germinale. Or, dans la plupart de nos pays, cette dernière est interdite: il n'est pas permis de modifier le génome d'un embryon. Vu le progrès que constitue CRISPR-Cas9, on doit toutefois se demander s'il ne faudrait pas lever cette interdiction. Pour le savoir, il est nécessaire d'examiner les objections qui ont été formulées contre la thérapie germinale. Elles sont de deux sortes: il existe des soucis moraux liés d'une part aux risques de la technique ou à sa sûreté, et d'autre part à la nature des interventions (les objections de principe).

Le risque spécifique à la thérapie germinale est lié au fait que la modification génétique sera transmise aux descendants; toute erreur se répercutera donc. CRISPR-Cas9 diminue drastiquement le risque d'erreur, mais il n'est pas nul; il faut donc appliquer ici un calcul coûts/bénéfices. Les objections de principe concernent le statut de l'embryon, son instrumentalisation, le respect du donné naturel, l'eugénisme et la stigmatisation des handicapés. Ce sont des objections sérieuses, mais en ce qui concerne la thérapie germinale, on se rend compte qu'elles ont peu de force. En effet, si ces objections sont valides contre la thérapie germinale, elles le seront contre bien des thérapies classiques, et vu qu'on permet les diagnostics préimplantatoire et prénatal, on doit permettre la thérapie germinale. Le seul souci qui subsiste est donc celui de la sûreté; or étant donné les progrès liés à CRISPR-Cas9 sur ce point, l'interdiction de la thérapie germinale pourrait bientôt devenir inappropriée.

Mots clés: CRISPR-Cas9, thérapie génique, sûreté, instrumentalisation, eugénisme.

1. Introduction

Les êtres naturels évoluent à la faveur des modifications que certains événements eux aussi naturels causent dans leur génome. L'art imitant la nature, ainsi que le note Aristote, l'être humain s'efforce sinon de moduler l'évolution, comme le propose John Harris [1], du moins d'induire dans le génome des êtres vivants des changements qu'il considère comme bénéfiques. Aristote ne pensait évidemment pas à une imitation de

ce type, mais la science moderne nous a habitués à des interventions qui vont au cœur du monde naturel, au point où la distinction entre le naturel et l'artificiel se brouille [2].

C'est une des conquêtes de la génétique contemporaine que de nous avoir donné un pouvoir nouveau sur la fabrique même du vivant, les gènes. Depuis, nous reprogrammons certaines bactéries afin qu'elles produisent différentes substances qui nous sont utiles, particulièrement à la médecine. Ainsi l'hormone de croissance humaine est-elle produite pour ainsi dire synthétiquement. La plus grande partie du coton, du soja et du maïs cultivés dans le monde sont des plantes transgéniques. La recherche médicale recourt abondamment à des souris génétiquement modifiées pour l'étude des cancers humains (on parle d'*oncosouris*, car elles sont devenues «capables» de développer des cancers humains). Et l'être humain? La recherche progresse pour développer des traitements contre les maladies génétiques, mais elle avance lentement étant donné la difficulté d'insérer la séquence d'ADN qu'il faut au lieu approprié. Les techniques utilisées jusqu'ici (ZFNs et TALENs) [3, p. 4] sont difficiles à maîtriser et souffrent de nombreux aléas.

Récemment toutefois les choses ont changé avec la mise au point de CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat*). Cette technique, que je décrirai dans la section suivante, est bon marché, d'usage aisé et très efficace. Elle ouvre donc de nouveaux et grands espoirs pour traiter certaines maladies génétiques, particulièrement celles qui ne dépendent que d'un petit nombre de gènes, voire d'un seul, comme la maladie de Huntington. Une thérapie génique vraiment curative pourrait être en vue. Toutefois, dans la plupart des pays occidentaux, le droit en limitera l'usage, du moins s'il ne change pas. En effet, s'il est permis de traiter un être humain déjà né, il ne l'est pas d'intervenir au niveau de l'embryon: la thérapie génique germinale est prohibée. Ainsi, pour ne donner qu'un exemple, la Constitution suisse stipule: «Toute intervention dans le patrimoine génétique de gamètes et d'embryons humains est interdite» (art. 119, al. 2). Et dans les pays où la recherche sur l'embryon est autorisée, comme le Royaume-Uni, il est interdit d'implanter l'embryon génétiquement modifié [3, p. 39]. Vu les progrès de la génétique, on peut se demander – et on le doit même – si l'interdiction de la thérapie génique germinale n'est pas devenue inappro-

priée et s'il n'est pas problématique de priver des patients de traitements particulièrement efficaces qui pourraient être disponibles plus tôt qu'on ne le pense, même si ces patients ne sont «que» des embryons. «Les applications cliniques sont très proches», souligne le Comité d'éthique de l'Inserm [4, p. 4]; les premières sont même prévues en 2017, bien qu'elles concernent la thérapie somatique et non pas germinale. C'est cette question que je vais examiner.

2. La technique CRISPR-Cas9 et ses applications

CRISPR-Cas9 est une technique d'ingénierie du génome (on dit souvent «édition du génome», ce qui colle à l'anglais: *genome editing*) permettant de modifier un gène et sa fonction. Cette technique utilise une enzyme (Cas9) jouant le rôle de ciseau: elle coupe la molécule d'ADN à un certain endroit choisi, qui est localisé grâce à un morceau d'ARN. La coupure a comme conséquence une inactivation du gène, car il ne peut se réparer de manière efficace, et libère un espace où un segment d'ADN peut être inséré. Le but de cette intervention est soit d'inactiver la fonction du gène, soit de la restaurer, soit de la modifier. Dans le domaine de la thérapie, il s'agit de réparer un gène déficient ou d'inactiver un gène délétère.

L'idée d'inactiver un gène ou de le réparer n'est pas nouvelle; elle n'est même en un sens pas originale, puisque les événements naturels modifient continuellement le génome des êtres vivants; le génie génétique a simplement pris le relais. D'abord de manière aléatoire. Parmi les végétaux que nous mangeons, une bonne partie a été obtenue par mutagenèse: en irradiant les graines ou en les plongeant dans des bains chimiques, on a modifié leur génome et obtenu des variétés plus productives ou mieux adaptées à la culture intensive pratiquée depuis la dernière guerre surtout. Puis de manière ciblée, lorsqu'on a mieux compris le fonctionnement des gènes. CRISPR-Cas9 est la toute dernière technique mise au point à cet effet – elle s'inspire d'ailleurs d'un procédé utilisé par des bactéries pour se défendre contre les attaques de virus, dont elles coupent l'ADN. Qu'apporte-t-elle de nouveau? Une facilité d'accès et une très grande précision: CRISPR-Cas9 est bon marché (couper un gène coûte approximativement 30 dollars), elle est à la portée de tout scientifique possédant des connaissances de base en biologie moléculaire et Cas9 ne coupe que rarement au mauvais endroit. En conséquence, elle est actuellement utilisée par tous les laboratoires qui s'occupent de génie génétique.

Les applications de CRISPR-Cas9 sont en principe les mêmes que celles de l'ingénierie génétique classique, si ce n'est que sa facilité d'utilisation donne des idées et les rapproche de leur réalisation. D'autant qu'on peut coupler la technique avec une autre, le guidage du gène

ou forçage génétique (*gene drive*) qui permet de modifier non seulement un gène, mais encore sa copie sur le chromosome homologue. Son intérêt a rapidement été souligné, car le guidage permettrait l'éradication de maladies comme la malaria par l'extinction des espèces qui les transmettent [5]. Pour l'instant toutefois, cette technique n'a pas été utilisée dans le domaine humain, mais si elle l'était sur un embryon, la modification pourrait être héritée par tous ses descendants et non seulement par 25% ou 50% d'entre eux, ainsi que le veut la sélection mendélienne.

Comme les anciennes techniques d'ingénierie génétique, CRISPR-Cas9 est utilisable chez tous les êtres vivants puisqu'ils possèdent un génome. L'être humain se propose d'en user à son profit, ainsi que l'atteste l'exemple des moustiques porteurs de la malaria ou le projet de créer des animaux transgéniques dont les organes seraient utilisables dans le cadre des xénotransplantations, car on leur aurait inséré des gènes propres à l'être humain [3, p. 42–43]. Mais qu'en est-il de la thérapie génique proprement dite?

Cette thérapie peut prendre deux formes: somatique ou germinale. Elle est somatique lorsque les cellules modifiées ne sont pas transmissibles à la descendance et elle est germinale quand elles le sont. Traiter un cancer en agissant sur les gènes de la tumeur, c'est de la thérapie génique somatique; modifier les gènes d'un embryon, c'est de la thérapie germinale. En modifiant un embryon, ce n'est pas seulement l'être humain qui proviendra de cet embryon qui aura été modifié, mais aussi sa descendance.¹ Les risques des interventions germinales sont donc plus importants, mais leurs bénéfices aussi, puisqu'on verrait disparaître une maladie génétique de toute une lignée: plus aucun des descendants n'en serait affecté. On comprend que, avec le progrès significatif apporté par CRISPR-Cas9, certains se demandent s'il ne faudrait pas lever l'interdiction de la thérapie génique germinale qui prévaut actuellement. Pour l'instant, c'est toutefois l'inquiétude qui prime: certains scientifiques ont demandé un moratoire sur les applications de CRISPR-Cas9, d'autres sur la recherche elle-même [6, p. 483]. Certes, ce n'est pas d'abord dans le cadre d'interventions directes sur l'être humain, bien que certains craignent l'utilisation de cette technique dans le but d'une augmentation de l'être humain (*human enhancement*), mais dans celui de la sécurité: la technique étant d'un emploi aisé, on peut redouter que des groupes ou des gouvernements peu soucieux des droits fondamentaux en fassent usage pour modifier des organismes pathogènes en les rendant résistants aux armes que nous possédons contre eux (les vaccins par exemple). Ce souci s'était déjà exprimé en rapport avec la biologie de synthèse et de la récréation qu'elle avait permis du virus de la grippe espagnole [7]. Avec CRISPR-Cas9, ce n'est pas différent,

1 Il en va de même si l'on intervient sur les gamètes, ce qui est aussi possible [8], mais je laisserai cela de côté.

comme cette anecdote racontée par Heidi Ledford l'illustre: Jennifer Doudna, l'une des deux biologistes qui ont mis au point la technique, a eu un choc lorsque, en 2014, elle a vu l'un de ses postdocs travailler avec un virus qui devait transférer la séquence CRISPR dans une souris afin de pouvoir étudier le cancer humain du poumon. En effet, elle s'est rendu compte qu'une toute petite erreur dans l'ARN de guidage aurait pu déboucher sur une séquence pouvant être insérée dans des poumons humains [5].

Un moratoire général n'a pas été décidé, même si certaines organisations internationales comme l'UNESCO ont milité en sa faveur [9]. Les Pays-Bas et les Etats-Unis ont toutefois, pour un temps, interdit la publication dans les revues scientifiques d'informations pouvant être utilisées par des groupes mal intentionnés. De telles mesures sont généralement considérées comme inefficaces, voire contre-productives. En effet, interdire aux scientifiques vivant dans des pays démocratiques de travailler sur l'édition du génome ou de publier leurs travaux risquerait de rendre ces mêmes pays vulnérables à des attaques venant de régimes qui auraient secrètement continué leurs recherches, puisqu'ils se seraient enlevés la possibilité de mettre sur pied des contre-mesures. Et puis, comme le souligne Tony Perry, «chaque jour de retard causé par le moratoire est potentiellement un jour d'ajouté à la misère humaine» [6, p. 484], car cela diffère le traitement de maladies sources de grandes souffrances. Le débat qui a eu lieu à propos du moratoire a néanmoins eu pour effet de rendre sensible aux risques de la technique et de faire considérer avec suspicion un affaiblissement de la régulation: toutes les prises de position récentes soulignent en effet l'interdiction de la modification de la lignée germinale des embryons qu'on veut transférer dans un utérus et demandent qu'elle soit maintenue.²

3. Les soucis moraux

Mais cette frilosité est-elle justifiée et pourquoi cette interdiction? On rencontre dans les débats actuels deux grands groupes de soucis moraux, ceux qui sont liés au risques de la technique elle-même, de sa sûreté (*safety*), et ceux qui expriment une opposition de principe au génie génétique appliqué à la lignée germinale, c'est-à-dire aux interventions sur le génome des embryons.

a) Les objections liées aux risques (sûreté)

La question de la sûreté est centrale pour toute nouvelle technologie et le public y est particulièrement sensible lorsqu'il s'agit de biotechnologies. Dans le domaine médical, on accepte de courir des risques plus

grands que dans la vie ordinaire, puisqu'il s'agit d'éviter des maladies ou de restaurer une santé perdue, mais il faut tout de même que la balance risques/bénéfices soit favorable – c'est d'ailleurs là l'essentiel de ce que prescrit le principe de bienfaisance en bioéthique. Quels sont donc les risques liés à CRISPR-Cas9? En gros les mêmes que ceux de tout procédé de génie génétique, car si la technique est plus efficace et plus sûre que celles qu'elle a remplacées, elle n'est pas sans danger. Deux problèmes sont soulevés par tous les scientifiques travaillant dans le domaine: les effets *off-target* – il arrive que le gène coupé ne soit pas celui qui avait été visé: on est en dehors de la cible –, et le risque de mosaïque ou de chimérisme génétique, c'est-à-dire d'avoir en résultat des cellules possédant deux génomes différents. Les risques à long terme aussi sont mal connus, comme Doudna le souligne: «Il va être difficile de prédire et d'évaluer les conséquences non voulues à long terme de l'édition du génome, tels que les effets qui apparaîtront tard dans la vie et ceux qui résulteront de la constitution génétique spécifique propre à un individu» [6, p. 480]. Toutefois, la recherche progresse rapidement et très récemment une nouvelle génération d'enzymes équivalentes à Cas9 a été créée qui est si précise qu'on ne détecte plus aucun effet hors-cible [3, p. 36].

En ce qui concerne le guidage du gène, technique utilisant CRISPR-Cas9, certains experts n'ont pas hésité à le comparer à une réaction nucléaire en chaîne impossible à stopper [10]. L'image ne serait-elle toutefois pas dans une certaine mesure valable aussi pour la thérapie germinale, puisque ses effets concerneront toute une lignée? Peut-être, mais cette image devient de plus en plus inadéquate, car la réaction devient de plus en plus maîtrisable.

b) Les objections de principe

La question des risques n'est pas la seule qui se pose et, comme je l'ai dit, on rencontre encore des objections de principe à l'ingénierie génétique. La Commission nationale d'éthique suisse (CNE) souligne: «Les positions qui rejettent fondamentalement les interventions dans la lignée germinale sont en règle générale au nombre de trois: elles se réfèrent à la présomption de l'être humain, au danger des suites imprévisibles d'une intervention dans l'évolution, ou à la 'sacralité de la nature'. Dans ce contexte, s'inscrit aussi la conviction que les modifications génétiques de la lignée germinale impliquent une atteinte à la dignité de l'être humain et une instrumentalisation, et que le *gene editing* peut être lu comme une atteinte anticipée à l'intégrité corporelle et à l'autodétermination. Pour un individu particulier, argumente-t-on, c'est la possibilité d'avoir un futur ouvert et la liberté qui sont en question, dans la mesure où il est seulement le résultat de la volonté de son producteur» [11].

Ces objections ne sont, pour l'essentiel, pas nouvelles. Elles ont en effet déjà été formulées lors du débat sur les

² On peut certes aussi y voir, si l'on est soupçonneux, un argument stratégique, afin d'éviter une interdiction de la totalité de l'ingénierie du génome humain.

manipulations génétiques et le clonage, autour de l'an 2000. Rappelons-nous *L'avenir de la nature humaine* de Jürgen Habermas [12] ou *Clones, Genes, and Immortality* de John Harris [13], ouvrages de deux auteurs défendant des positions antagonistes.³ Mais que signifient-elles plus précisément, comment s'appliquent-elles à CRISPR-Cas9 et, surtout, quelle est leur force?

En étendant quelque peu les considérations de la CNE, on formulera les objections suivantes:

1. L'édition du génome traite l'embryon non pas comme un être humain, mais comme une collection de cellules dont on peut disposer à sa guise.
2. L'édition du génome instrumentalise l'être humain, ce qui est contraire à sa dignité.
3. L'édition du génome viole par avance l'autodétermination de l'enfant futur.
4. L'édition du génome est une atteinte au caractère sacré de la nature.
5. L'édition du génome mène à l'eugénisme.
6. L'édition du génome glissera inmanquablement de la thérapie à l'augmentation (*enhancement*).
7. L'édition du génome favorise une attitude négative envers les handicapés (c'est l'*argument expressiviste*).

Les trois premières objections peuvent fondamentalement être réduites à une seule: modifier le génome d'un embryon humain par le génie génétique n'est pas respectueux de son statut moral, car cela revient à le traiter comme une chose ou un moyen. En effet, si je modifie le génome de quelqu'un, je le fais avec une certaine intention, en visant un but. Sauf si j'agis à la demande de cette personne – et cela n'est pas possible si j'agis sur la lignée germinale, puisqu'un embryon ne peut formuler une intention ni donner un consentement –, je lui impose un but qui est le mien et le traite comme un moyen pour parvenir à mes fins. Bref, je l'instrumentalise.

Cette condamnation de l'instrumentalisation est très commune dans notre tradition; elle remonte à Kant pour sa formulation, mais est acceptée bien au-delà, par toutes les conceptions qui donnent une valeur éminente à l'autonomie de la personne.

L'objection a été formulée ainsi par John Mackie: «John Mackie, lors d'une discussion, [...] affirma que si les Victoriens avaient été capables d'utiliser le génie génétique, ils auraient voulu faire de nous des personnes plus pieuses et plus patriotes» [15]. Il est moralement inacceptable de vouloir imposer nos valeurs aux personnes futures au-delà de ce qui est inévitable (et c'est déjà beaucoup), car ce serait considérer que ce que nous valorisons actuellement dans l'être humain a valeur définitive. Violation de l'autonomie future donc.⁴ L'argument rejoint ici une considération de Habermas

qui fait référence aux attentes des parents par rapport à leur enfant: «Les parents, en décidant de son programme génétique, ont lié à cette décision des projets qui se transforment par la suite en attentes relatives à leur enfant» [12, p. 79]. Ici, il s'agit d'augmentation et non de thérapie, mais on verra que la sixième objection opère le passage de l'une à l'autre.

La quatrième objection peut être comprise de deux manières: soit la nature est un donné qu'on n'a pas le droit de modifier, ou du moins, cette partie de la nature qu'est notre lignée germinale ne doit pas être l'objet de nos interventions (bio)technologiques, car elle a une valeur absolue qui exige qu'elle soit soustraite à l'action humaine; soit cette lignée et, en conséquence, nos enfants, sont des dons que l'on doit accepter tels qu'ils nous sont offerts, sans vouloir les changer. Cette seconde lecture se rencontre notamment chez les bioconservateurs américains, tel Leon Kass, lorsqu'il dit: «Il est mal de choisir les caractéristiques de ses enfants, aussi bonnes que soient nos intentions. [...] La procréation humaine est un 'don' et toute forme de sélection ou de manipulation transforme l'enfant en un 'produit manufacturé', ce qui fait obstacle à son épanouissement» [16]. Ne pas respecter ce donné et ce don, c'est pour l'être humain sortir de son rôle, jouer à Dieu, et mettre en danger sa propre humanité.

La cinquième objection est très fréquemment exprimée: en agissant sur la lignée germinale pour éradiquer des maladies génétiques, nous décidons quelles sont les vies qui valent la peine d'être vécues et dénissons toute possibilité d'existence à certains êtres humains, ce qui mène à la septième objection.

La sixième objection est celle de la pente glissante qu'on peut même faire remonter plus haut, à la thérapie somatique. En effet, si on accepte cette dernière, on sera amené à accepter la germinale, vu qu'il est plus rationnel d'éradiquer une maladie que de devoir recommencer le traitement à chaque génération. Et lorsqu'on aura accepté la thérapie germinale, on sera entraîné vers l'augmentation par une pente fatale, vu que la distinction entre soigner et améliorer est floue. Hans Jonas le souligne ainsi: «Il se pourrait que certains usages de la technologie soient en eux-mêmes et par eux-mêmes des abus. Parmi eux, je rangerais les tentatives de changer ou d'améliorer la substance génétique de l'homme. Il est extraordinairement difficile de tracer la limite entre la simple réparation des défauts et le projet de refaçonnage» [17].

Pour certains, nous avons déjà mis le pied sur cette pente en acceptant – du moins les Anglais l'ont-ils fait – de créer des embryons contenant les mitochondries de l'ovocyte d'une donneuse, afin d'éviter certaines maladies. C'est ce qui a été appelé «l'enfant à trois parents», puisque les mitochondries sont fournies par un tiers, le génome nucléaire venant des deux parents «classiques» [4, p. 10].

L'argument expressiviste (la septième objection) insiste sur le fait que la thérapie génique, en faisant fortement

³ Voir aussi [14].

⁴ Ou du moins: tentative de violation, car, comme je le dirai plus loin, il n'existe pas de déterminisme génétique strict.

diminuer certaines maladies et donc le nombre de personnes atteintes, aura pour conséquence que ceux qui continueront à en souffrir – car on ne peut pas imaginer que toutes les grossesses auront été précédées de tests – seront considérés comme n’ayant pas dû naître et seront rejetés. Stigmatisation et discriminations seront ainsi les conséquences de la thérapie germinale [18].⁵

4. Quelques réponses

Si l’on accepte ces dernières objections, et même une seule d’entre elles puisqu’elles sont de principe, alors l’interdiction de la thérapie génique germinale se justifie et doit être maintenue, ce qui n’est pas le cas si l’on ne considère que la sûreté: la situation devrait changer quand les risques seront devenus faibles et acceptables. La question qui se pose avant tout est donc celle de savoir si les objections de principe sont recevables ou non.

Je ne saurais examiner chacune d’entre elles de manière approfondie ici et me contenterai de soulever certains points qui, à mon sens, suffisent pour montrer leur absence de force argumentative. Je m’appuierai pour ce faire sur une *analogie* et une *comparaison* qui m’apparaissent éclairantes. Je montrerai ensuite que l’usage de l’expression «eugénisme» n’est pas approprié et, enfin, que considérer la lignée germinale ou le génome humain comme un donné qu’il n’est jamais permis de modifier repose sur une métaphysique fautive.

a) Une analogie et une comparaison éclairantes

Concernant l’argument expressiviste, Allen Buchanan note: «S’il est mal de diminuer l’incidence d’une maladie génétique parce que cela pourrait mener à une perte de soutien pour ceux qui en souffrent, alors il sera aussi mal de traiter les yeux des bébés à la naissance pour empêcher la cécité due au contact avec les gonocoques» [19]. Si l’on accepte de soigner les maladies, on doit accepter de le faire par des moyens adéquats. Actuellement, on ne peut traiter une maladie génétique «actionnable» qu’en palliant ses effets, mais grâce à CRISPR-Cas9, l’intervention sur le gène défectueux deviendra possible. La thérapie génique somatique est en vue et, si elle est un succès, elle permettra un traitement bien meilleur. Personne d’ailleurs – ou presque – ne s’y oppose. Mais si on peut modifier un gène au niveau somatique, on pourra le faire au niveau germinale et, abstraction faite des risques, on n’aura aucune raison de ne pas le faire: le résultat sera au moins aussi bon et ce seront exactement les mêmes gènes qui seront ciblés. Or, s’il n’y a pas d’objection à modifier un

gène quand il est dans un organe, il ne saurait y en avoir à modifier le même gène dans l’embryon.

Ainsi, l’argument expressiviste ne vaut pas contre la thérapie germinale, ou alors il vaut contre toute thérapie. Il reste qu’il faudra veiller à éviter toute stigmatisation et discrimination, mais si l’on observe ce qui se passe actuellement avec les personnes trisomiques, on a des raisons d’être optimiste: il y a en effet de moins en moins de personnes atteintes du syndrome de Down, car les fœtus qui en sont porteurs sont très souvent avortés, suite à un diagnostic prénatal (DPN) [20]; or l’image et la prise en charge de ceux qui naissent tout de même sont dans nos sociétés bien meilleures qu’elles ne l’étaient il y a un demi-siècle.

L’*analogie* avec la thérapie classique est ici éclairante et permet encore de désamorcer l’objection de l’instrumentalisation ou de la violation de l’autonomie. On ne considère pas que soigner quelqu’un, c’est l’instrumentaliser, le traiter comme un objet ou violer son autonomie. Certes, on lui demande son consentement, ce qui n’est pas possible pour un embryon, mais on ne le fait pas non plus, et pour des raisons semblables, avec les nouveau-nés. C’est que d’une part les parents veulent avoir des enfants en bonne santé et les garder dans cet état, et d’autre part qu’on peut présumer sans grand risque de se tromper que ces embryons et ces nouveau-nés approuveront plus tard d’avoir été soignés. Si on peut un jour soigner la mucoviscidose par thérapie génique germinale, le gain de santé et de bien-être pour les enfants ainsi traités sera considérable. En fait, l’objection ne vise généralement pas la thérapie, mais l’augmentation, et si elle a une certaine force dans ce cadre – pensons à ce que dit Mackie –, elle n’en a aucune pour la thérapie, même germinale.

La même analogie permet d’écarter l’objection de l’atteinte au caractère sacré de la nature. En effet, la médecine est une lutte constante contre les maux que la nature nous inflige bien souvent. En m’exprimant de manière quelque peu paradoxale, je dirai que la médecine illustre le fait qu’il est naturel à l’être humain de lutter contre la nature et que c’est là une occupation qui manifeste sa dignité. Michael Sandel l’exprime dans un registre équivalent, quoique différent: «Les interventions médicales pour soigner, prévenir la maladie ou ramener un blessé à la santé ne profanent pas la nature mais l’honorent» [21], contrairement selon lui à l’augmentation.

Qu’en est-il justement de la pente glissante? Ne va-t-on pas passer insensiblement de la thérapie à l’augmentation? Il est vrai qu’il n’existe pas de ligne claire entre les deux et que, dans certains domaines, on trouve des traitements qui ont des effets améliorants. C’est par exemple le cas pour l’hyperactivité: le médicament administré améliore parfois l’attention au-delà de la normale [22]. Toutefois, l’éthique et le droit ont justement pour fonction de placer des limites et le font souvent efficacement. On pourrait très probablement cloner un être humain, mais l’interdiction de le faire

5 L’argument a été formulé par rapport au diagnostic prénatal, mais on peut l’étendre aisément, comme on voit.

n'a pas été violée: on n'a pas glissé du clonage animal au clonage humain. Dans le cas de la thérapie génique, il existe un moyen très simple de placer des limites: il suffit de lister les maladies pour lesquelles il est licite d'intervenir. Cette liste sera forcément un peu arbitraire et donc en partie insatisfaisante, elle pourra contribuer au souci expressiviste en signalant des maladies dont on pensera qu'il vaudrait mieux que les porteurs ne naissent pas [23], mais elle sera efficace pour éviter tout dérapage.

J'ai mentionné le DPN comme moyen d'éviter la naissance d'enfants atteints de pathologies génétiques ou chromosomiques. Tout comme le diagnostic préimplantatoire (DPI), le DPN est en ce sens un moyen de «traiter» les maladies génétiques.⁶ Or, dans bien des pays occidentaux le DPI est autorisé pour certaines maladies – figurant parfois sur une liste. Mais si on le compare à la thérapie germinale – c'est là la *comparaison* éclairante –, on se rend compte qu'il est nettement plus problématique qu'elle, du moins aux yeux de nombreux défenseurs des objections de principe.⁷ En effet, le DPI implique un tri des embryons et donc la destruction d'êtres humains, il a un effet eugénique dont je parlerai dans la section suivante, et peut être utilisé à des fins d'*enhancement*.

On n'est donc pas étonné que le pape Jean-Paul II se soit prononcé en faveur de la thérapie génique, somatique certes, mais aussi semble-t-il germinale: «On peut également penser que, grâce au transfert des gènes, certaines maladies spécifiques pourront être traitées, comme l'anémie falciforme qui, dans de nombreux cas, frappe des individus d'une même origine ethnique» [26, p. 300].⁸ Ainsi, l'édition du génome ne saurait tomber sous la condamnation prononcée par Pie XII: l'Eglise catholique, dit-il, «désapprouve aussi toute expérience de génétique qui ferait bon marché de la nature spirituelle de l'homme et le traiterait à l'égal de n'importe quel représentant d'une espèce animale» [27, p. 53]. La thérapie germinale ne saurait être en elle-même contraire à la dignité de l'être humain; toutefois, sa mise au point ne se fera pas sans le sacrifice d'embryons, inacceptable pour le Vatican.

b) *Le risque eugéniste*

Qu'en est-il du risque eugéniste, si souvent allégué? Il est déjà à l'arrière-plan de l'argument expressiviste, dans le sens où l'avortement des fœtus porteurs de trisomie 21 a un effet populationnel: de moins en moins d'êtres humains porteurs de cette anomalie

voient le jour. Cet exemple montre que l'objection de l'eugénisme ne touche pas moins les diagnostics (DPN et DPI) que la thérapie germinale. Ils sont même bien plus concernés. En effet, avec la thérapie, les individus affectés naîtront, certes avec un génome légèrement modifié et avec une maladie en moins – elle aura été traitée –, alors qu'avec les tests, ils ne naîtront pas, car ils seront soit avortés (les fœtus) soit écartés (les embryons) – si les parents voulaient les garder, pourquoi feraient-ils les tests?

La même analogie (avec la thérapie classique) et la même comparaison (avec les diagnostics) permettent donc d'écartier l'objection. Toutefois, comme elle revient régulièrement et que certains adversaires de la thérapie germinale s'opposent aussi aux tests, je vais développer quelque peu.

A mon sens, il existe de bonnes raisons de ne pas parler ici d'eugénisme tout court en ce que les pratiques actuelles n'ont pas grand-chose à voir avec l'eugénisme classique, si bien que les raisons de condamner celui-ci ne peuvent s'appliquer. En effet, par rapport à l'eugénisme classique ou politique, le nouvel eugénisme, si on veut garder l'expression – nommé par certains «eugénisme libéral» et parfois «eugénisme privé» [28] –, est bien différent. Le premier possède quatre caractéristiques essentielles qui ne se retrouvent pas dans sa version actuelle:

1. Il veut agir au niveau de l'espèce (l'améliorer ou stopper sa dégénérescence).
2. Il recourt au pouvoir de l'Etat.
3. Il ne reconnaît pas la liberté procréatrice des individus.
4. Il «trie» les géniteurs, non les embryons.

Bref, l'eugénisme classique subordonne les intérêts de l'individu à un but communautaire ou social, et cela selon deux directions: limiter la procréation des individus «dégénérés» (eugénisme négatif) et favoriser la procréation des individus supérieurs (eugénisme positif). Contrairement à l'eugénisme politique, l'eugénisme libéral ne dépend pas de visées communautaires mais individuelles, et contrairement à l'eugénisme positif il est correctif, car il ne vise à rien de plus qu'à l'absence de maladie ou de handicap: les parents veulent éviter d'avoir un enfant gravement atteint et non avoir un enfant «meilleur» (ce qui par contre est le cas dans l'*enhancement*). Ainsi, il n'existe aucune intention eugéniste à la source des tests génétiques et de la thérapie germinale; ce qu'on observe, c'est simplement un effet eugéniste, qui est d'ailleurs inséparable de toute politique de santé publique, par exemple la vaccination.

c) *La métaphysique génomique*

Lorsqu'il est question de thérapie germinale, les objections de principe sont donc très fragiles, au point où on en vient à se demander pourquoi elles ont un tel impact. Certes, il existe des personnes qui, à l'instar de

6 Il en existe bien d'autres encore [24, p. 12].

7 Même s'il est d'un usage bien plus aisé et devrait rester l'option de choix pour les futurs parents porteurs de gènes problématiques, et d'autant plus s'il devient possible de produire des gamètes à partir de cellules somatiques pluripotentes, ce qui a déjà été réalisé chez les souris [25].

8 Jean-Paul II ne paraît pas avoir une vision très claire de la thérapie génique germinale, puisqu'il parle de soigner des êtres humains «durant leur vie intra-utérine ou la période qui suit immédiatement la naissance» [26, p. 300].

Rousseau, sont opposées à la médecine, que le philosophe genevois considérait comme un art pernicieux et funeste au genre humain [29]. Mais elles sont rares. A mon sens, ce qui explique leur impact est une erreur proprement philosophique, appelée par Alexandre Mauron «métaphysique génomique», qui consiste à penser que ce qui fait notre humanité, notre essence, notre dignité, voire notre «âme» est identique au génome humain ou – thèse un peu moins forte mais aux mêmes conséquences – qu'ils en dépendent complètement: «Cette hypostase du génome finit par en faire quelque chose comme l'âme collective de l'humanité» [30].⁹ Cette croyance est d'autant plus tentante qu'elle est la généralisation incontrôlée d'une vérité triviale:

[VT] Les traits caractéristiques de la personne dépendent causalement de ses gènes.

Il existe en effet un lien causal entre ce que nous sommes et nos gènes, c'est d'ailleurs pourquoi la thérapie génique peut changer les états de la personne.

Voici maintenant l'erreur:

[E] Les traits caractéristiques de la personne sont dans une relation biunivoque avec ses gènes.

Une relation biunivoque étant une relation d'équivalence, il s'ensuit que tout changement génétique, toute substitution d'un gène à un autre est équivalent à une modification de notre essence, susceptible de mettre en péril notre humanité.

On objectera à cette conception qu'une dépendance causale et une équivalence sont deux relations différentes. Richard Dawkins dit joliment: «Il n'y a pas plus de correspondance biunivoque entre les morceaux du génome et les morceaux du phénotype, qu'il n'y en a entre les miettes d'un cake et les mots de la recette» [32]. A cela on ajoutera que la plupart des gènes n'ont rien à voir avec les propriétés essentielles qui constituent notre humanité et que notre génome sous-détermine les traits comportementaux et psychologiques des personnes, l'environnement naturel et social jouant un rôle décisif dans ce que nous sommes, y compris dans l'activation de certains gènes «dormants».

Ainsi, en modifiant le génome humain, on peut certes changer la personne, mais ni plus ni moins que par des interventions environnementales. Si on décide de le faire, il faudra simplement veiller que ce soit bénéfique; or la thérapie est par définition bénéfique, puisqu'elle est au service de la personne et de ses aspirations, que la maladie ou le handicap mettent en péril.

5. Conclusion

Ma conclusion sera brève: indépendamment de la prise en considération des risques (la sûreté), il n'existe aucune bonne raison d'interdire la thérapie génique germinale ou de prolonger son interdiction. En effet, les objections de principe à propos de l'instrumentalisation de l'enfant, du caractère sacré de la nature, de l'eugénisme, de la pente glissante ou de la perte de respect due aux personnes handicapées ne concernent pas la thérapie germinale, même si, dans d'autres domaines, elles peuvent être pertinentes – du moins certaines d'entre elles. Certes, ces objections continuent à être soulevées, comme d'ailleurs elles le sont depuis le développement de la procréation médicalement assistée (PMA): dès l'avènement de la fécondation *in vitro*, il a été dit que la dignité humaine était menacée, que l'eugénisme était de retour ou que l'enfant deviendrait un produit manufacturé, un bébé «sans âme». Avec le clonage, les mêmes expressions sont revenues [34]. Toutefois, ces craintes mêlent sans discernement des procédés de thérapie et d'*enhancement*, et même si elles sont parfois justifiées dans le second cas, il n'existe aucune bonne raison de penser qu'elles le sont dans le premier, comme on a vu. On a parfois l'impression qu'on est plus face à ce que Ruwen Ogien appelle une «panique morale» qu'à une sobre argumentation.

Bien sûr, CRISPR-Cas9 et l'ingénierie du génome peuvent être utilisées dans des buts qui ne sont pas moralement recommandables, comme le bioterrorisme, et dans d'autres qui sont controversés, comme l'*enhancement*; on peut aussi imaginer changer la nature humaine ainsi que l'aimerait le programme transhumaniste. Mais ici, il ne s'agit pas d'introduire des nouveautés dans le génome humain, simplement de le réparer. On ne sort pas de l'humain standard et il n'y a pas d'abandon des buts de la médecine – il s'agit simplement, comme je l'ai dit plusieurs fois déjà, de thérapie. Sur ce plan, comme chaque fois qu'il est question de nouveaux procédés thérapeutiques, la réponse moralement adéquate est l'emploi du calcul risques/bénéfices – abstraction faite des questions d'accès aux soins et de financement de la recherche, que j'ai laissées de côté.¹⁰ Or, comme on a vu, même si la réparation du génome au niveau germinal reste encore une entreprise pleine de dangers, CRISPR-Cas9 diminue justement les risques de manière significative, si bien qu'on peut se préparer à une levée de l'interdiction des interventions sur le génome humain dans un avenir peut-être assez proche. Comme le dit justement Denis Duboule, il s'agira même d'un devoir moral: «Si nous avons la possibilité de l'éviter, serait-il éthique de transmettre une maladie génétique sur plusieurs générations?» [35].¹¹ Faire

¹⁰ Julian Savulescu et ses collègues arrivent à la même conclusion [33].

¹¹ Il faudra alors se méfier de ce que j'ai appelé «dégagement prudentiel»: les opposants par principe à l'ingénierie du génome qui s'obs-

⁹ Voir aussi [31].

exister volontairement un être humain porteur d'une maladie grave, source de souffrances importantes, confinerait à la torture; le laisser exister, alors qu'on pourrait l'avoir soigné, ne serait-ce pas quelque chose d'analogue? Bref, si l'interdiction de la thérapie génique germinale n'est pas encore devenue inappropriée, cela pourrait bientôt être le cas.

Remerciements: Je remercie Roberto Andorno, Pierre Jouannet et Yves Page, dont les observations sur une première version de ce texte m'ont été très utiles.

tinent seront tentés de multiplier les risques potentiels et hypothétiques pour faire barrage [36].

Zusammenfassung

CRISPR-Cas9: Ist das Verbot der Keimbahntherapie nach wie vor gerechtfertigt?

Seit einiger Zeit gibt es eine neue Technik für Genveränderungen: CRISPR-Cas9. Sie erlaubt es, Gene zu inaktiveren oder DNA-Sequenzen auf präzise, preiswerte und einfache Weise in sie einzufügen. Dies eröffnet neue Möglichkeiten für gentechnische Eingriffe und bringt vor allem auch Hoffnung für die somatische und die Keimzellen-Gentherapie. Letztere ist jedoch in vielen Ländern verboten, da es nicht erlaubt ist, das Erbgut eines Embryos zu verändern. In Anbetracht des Fortschritts, den CRISPR-Cas9 mit sich bringt, stellt sich jedoch die Frage, ob dieses Verbot nicht aufgehoben werden sollte. Um dies zu entscheiden, ist es notwendig, die Einwände gegen die Keimbahntherapie genauer zu untersuchen. Es können zwei Arten von Einwänden unterschieden werden: Einerseits gibt es moralische Bedenken hinsichtlich des Risikos und der Sicherheit der Technik, und andererseits betreffen die Einwände die Natur des Eingriffes selbst (grundsätzliche Bedenken). Das Risiko der Keimbahntherapie besteht darin, dass genetische Veränderungen an die Nachkommen weitervererbt werden; jeder Fehler würde somit an sie weitergegeben. CRISPR-Cas9 reduziert dieses Risiko zwar drastisch, es liegt jedoch nicht bei null. Aus diesem Grund ist eine Kosten-Nutzen-Analyse erforderlich. Die grundsätzlichen Bedenken betreffen den moralischen Status des Embryos, seine Instrumentalisierung, den Respekt für die Natur, Eugenik und die Stigmatisierung von Behinderten. Zwar sind dies ernstzunehmende Einwände, in Bezug auf die Keimbahntherapie haben sie jedoch wenig Überzeugungskraft. Denn besäßen die Einwände im Fall der Keimbahntherapie Gültigkeit, gälten sie auch bei klassischen Therapieformen. Und da man sowohl die Präimplantations- wie auch die Pränataldiagnostik erlaubt, sollte man auch die Keimbahntherapie erlauben. Einzig Sicherheitsbedenken bestehen weiterhin. Aufgrund der Fortschritte von CRISPR-Cas9 in diesem Bereich könnte ein Verbot der Keimbahntherapie jedoch bald hinfällig sein.

Abstract

CRISPR-Cas9: is the ban on germline therapy still appropriate?

Recently, a new technique of gene editing has been developed: CRISPR-Cas9. It makes it possible to inactivate a gene or to insert a DNA sequence in a precise, cheap and simple manner. This opens up new prospects for genetic engineering in general and brings new hopes for both somatic and germline gene therapy. However, the procedure is prohibited in most countries, in which it is not allowed to modify the genome of an embryo. In view of this and given the progress that represents CRISPR-Cas9, it must be asked whether this prohibition should not be lifted. In order to respond to this question, it is necessary to examine the objections that have been made against germline therapy. The moral concerns are of two kinds: those linked to the risks of the technology or to its safety, and those relating to the nature of the intervention itself (intrinsic objections).

The specific risk of germline therapy is linked to the fact that the genetic modification will be transmitted to the descendants. Any error will therefore have an impact on them. CRISPR-Cas9 drastically reduces the risk of error, but the risk is not zero. A cost/benefit analysis must be applied here. The intrinsic objections concern the status of the embryo, its instrumentalization, the respect for nature, eugenics and the stigmatization of the disabled. These are serious objections, but as far as germline therapy is concerned, they are not strong. Indeed, if these objections are valid against germinal therapy, they should also be valid against many conventional therapies. Moreover, if preimplantation and prenatal diagnosis are allowed, then germline therapy should also be allowed. The only remaining concern is that of safety. Considering the progress of CRISPR-Cas9 in this regard, the ban on germline therapy may soon become inappropriate.

Correspondance

Dr Bernard Baertschi
Institut Ethique Histoire Humanités
Université de Genève
CMU/1, rue Michel Servet
CH-1211 Genève 4

E-mail: Bernard.Baertschi[at]unige.ch

Soumission initiale: 15.2.2017
Soumission révisée: 25.4.2017
Acceptation: 30.4.2017

Références

1. Harris J. *Enhancing Evolution*. Princeton: Princeton University Press; 2007.
2. Baertschi B. *La Vie artificielle*. Berne: CENH; 2009, chap. 5.
3. Nuffield Council. *Genome Editing: An Ethical Review*. London; 2016. Disponible sur: <http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing> (consulté le 2/8/2017).
4. CEI. Saisine concernant les questions liées au développement de la technologie CRISPR-Cas9; février 2016. Disponible sur: www.inserm.fr/index.php/espace-journalistes/les-enjeux-ethiques-de-la-technologie-crispr-cas9 (consulté le 2/8/2017).
5. Ledford H. CRISPR, the Disruptor. *Nature*. 3 juin 2015;1-13.
6. CRISPR Germline Engineering – The community speaks. *Nature Biotechnology*. 2015;33(5):478-86.
7. *Science*. 26 mai 2006, p. 1116.
8. Jouannet P. Human embryo genome editing and child health. *Bioethica Forum*. 2017;10(1):24-5.
9. Des experts de l'UNESCO demandent un moratoire sur l'«ingénierie» de l'ADN humain. 5 octobre 2015. Disponible sur: www.un.org/apps/news/story.asp?NewsID=35777#.WHTbCrF7Q9s (consulté le 2/8/2017).
10. MailOnline; 3 août 2015. Disponible sur: www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3184238/Could-supercharged-genes-used-terrorists-Technique-genetically-modify-insects-spread-lethal-diseases.html (consulté le 2/8/2017).
11. CNE. Gene editing sur les embryons humains – un état des lieux. Berne; septembre 2016, p. 3. Disponible sur: www.nek-cne.ch/fr/thematiques-en-cours-delaboration/edition-genomique/ (consulté le 2/8/2017).
12. Habermas J. *L'Avenir de la nature humaine*. Paris: Gallimard; 2002.
13. Harris J. *Clones, Genes, and Immortality*. Oxford: Oxford University Press; 1992.
14. Baertschi B. *Enquête philosophique sur la dignité*. Anthropologie et éthique des biotechnologies. Genève: Labor & Fides; 2005.
15. Glover J. *What Sort of People Should there Be?* Harmondsworth: Penguin Books; 1984, p. 149.
16. Robertson J. Extending Preimplantation Genetic Diagnosis: The ethical debate. *Human Reproduction*. 2003;18(3):466.
17. Jonas H. Not compassion alone. *Hastings Center Report*. 1995;25(7), p. 45.
18. Holm S. The expressivist objection to prenatal diagnosis: Can it be laid to rest? *Journal of Medical Ethics*. 2008;34:24-5.
19. Buchanan A. Choosing who will be disabled. *Social Philosophy and Policy*. 1996;13(2):23.
20. Ogien R. *Mon dîner chez les cannibales*. Paris: Grasset; 2016, p. 176.
21. Sandel M. The case against perfection. *Atlantic Monthly*. 2004; 293(3):57.
22. Tran J, Tran D. (De)regulating neuroenhancement. *University of Laverne Law Review*. 2015;37:105.
23. Chen S, Wasserman D. A framework for unrestricted prenatal whole-genome sequencing. *AJOB*. 2017;17(1):7.
24. Jouannet P. Modifications du génome des cellules germinales et de l'embryon humains. *Académie nationale de médecine*. 12 avril 2016. Disponible sur: www.academie-medecine.fr/publication/100100523/ (consulté le 2/8/2017).
25. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*. 2016; 539:299-302.
26. Jean-Paul II. *Recherche biologique, génie génétique et respect de l'homme*; 1982. In: Verspieren P. *Biologie, médecine et éthique*. Paris: Le Centurion; 1987.
27. Pie XII. *Maladies du sang à transmission héréditaire et conseil génétique*; 1958. In: Verspieren P. *Biologie, médecine et éthique*. Paris: Le Centurion; 1987.
28. Perbal L. Eugénisme. In: Hottois G, Missa J-N, Perbal L (eds). *Encyclopédie du trans/posthumanisme*. Paris: Vrin; 2015, p. 287.
29. Rousseau JJ. *Emile. Œuvres complètes t. IV*. Paris: La Pléiade; 1969, p. 270.
30. Mauron A. *La génétique humaine et le souci des générations futures*. Genève: Folia Bioethica. 1993;14, p. 10.
31. Mauron A. Is the genome the secular equivalent of the soul? *Science*. 2001;291:831.
32. Dawkins R. *Universal Darwinism*. In: Hull D, Ruse M. *The Philosophy of Biology Oxford*: Oxford University Press; 1998, p. 22-3.
33. Savulescu J, Pugh J, Douglas T, Gyngell C. The moral imperative to continue gene editing research on human embryos. *Protein & Cell*. 2015;6(7):476-9.
34. Henig RM. Pandora's Baby. *Scientific American*. Juin 2003.
35. Duboule D. *Le Matin Dimanche*. 8 janvier 2017, p. 48.
36. Baertschi B. *Les xénotransplantations: aspects éthiques et philosophiques*. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1998;128: 963.