

CRISPR et modification d'embryons: de la thérapie à l'amélioration?

Bertrand Jordan^a

^a Laboratoire ADES (Anthropologie bioculturelle, Droit, Ethique et Santé), Faculté de Médecine de l'Université d'Aix-Marseille

La technique CRISPR-Cas9 va sans aucun doute constituer un progrès important pour la thérapie génique, en facilitant considérablement la correction de l'anomalie responsable d'une maladie génétique. Elle permet en effet d'intervenir précisément sur la mutation à l'origine de l'affection et de rétablir la forme normale, fonctionnelle, du gène en cause, contrairement aux techniques disponibles jusqu'ici qui se bornaient à ajouter au génome un exemplaire fonctionnel de ce gène sans pour autant éliminer la version mutée. Elle est de plus très efficace et facilement dirigeable sur n'importe quel point de l'ADN. C'est donc un progrès important qui va permettre un réel développement d'une approche qui, malgré son écho médiatique, n'avait jusqu'ici joué qu'un rôle marginal dans l'arsenal thérapeutique. Cet emploi du système CRISPR ne soulève pas de problème nouveau du point de vue éthique et on peut considérer que les modalités actuelles d'encadrement restent pertinentes.

Mais l'efficacité et la spécificité du système amènent aussi à envisager une application restée jusqu'ici théorique, la modification du génome d'embryons (ou de cellules germinales). Il ne s'agirait plus alors de *thérapie génique somatique* (comme discuté ci-dessus), susceptible de guérir une maladie génétique en corrigeant l'anomalie dans certaines cellules du patient, mais de *thérapie génique germinale*, touchant toutes les cellules de l'individu (y compris germinales) et modifiant le patrimoine génétique transmis à sa descendance. Concrètement, cela implique l'introduction dans un embryon au stade zygote (ovule fécondé) de la protéine Cas9 associée à un ARN guide approprié (par injection ou électroporation); la modification du gène visé est alors réalisée au niveau de ce zygote et l'embryon qui se développe ensuite va porter cette modification dans l'ADN de toutes ses cellules. Si cette modification concerne la correction d'une mutation pathogène, on aura ainsi éliminé l'anomalie, tant au niveau de l'individu que de sa descendance: la maladie génétique aura été définitivement éradiquée. Il ne s'agit pas là d'une extrapolation hasardeuse, d'une vue de l'esprit: de telles manipulations ont été effectuées avec succès sur plusieurs modèles animaux (de la souris au macaque en passant par le porc ou le mouton), et trois tentatives préliminaires sur des embryons humains ont déjà été publiées, nous y reviendrons.

Les obstacles techniques restent notables. L'efficacité de la modification dirigée par CRISPR-Cas9 reste sou-

vent insuffisante, cela va aboutir notamment à des embryons «mosaïques» dans lesquels seule une partie des cellules a vu son ADN corrigé; la spécificité n'est pas non plus parfaite et il peut se produire des coupures parasites (*off-target effects*) aboutissant à des modifications non planifiées en d'autres points du génome. Les deux essais sur embryons humains réalisés en Chine et qui ont fait l'objet de publications ont souffert de ces problèmes. Le premier cherchait à modifier la séquence d'un gène d'hémoglobine, dans une perspective de thérapie génique pour la thalassémie; le second visait à introduire un variant du gène CCR5 qui protège ses porteurs de l'infection par le virus HIV. Dans les deux cas, on a pu observer quelques cas de correction réussie, mais la majorité des embryons obtenus se sont révélés être des mosaïques, et des effets *off-target* étaient présents. En tout état de cause il n'était pas question d'implanter ces embryons, qui étaient «tripronucléaires», c'est-à-dire présentaient trois pronucleus et résultaient de la fécondation d'un ovule par deux spermatozoïdes – le choix de tels embryons non viables étant destiné à lever les objections éthiques à ces essais. En effet, la perspective de modifications géniques à visée thérapeutique sur des embryons humains soulève des questions éthiques qui font l'objet de nombreuses discussions. Des débats sur cette éventualité avaient eu lieu lors des tout débuts de la thérapie génique, autour de 1990, mais les limites des techniques existant à l'époque faisaient que cette discussion restait très théorique, de telles interventions semblant durablement hors de portée. Du coup, on atteint assez facilement un consensus pour interdire ou exclure en pratique toute modification du génome de l'embryon. Avec l'apparition du système CRISPR-Cas9 la faisabilité se rapproche brusquement et la question redevient d'actualité. Même si les premiers essais publiés ont été relativement infructueux, la méthode, qui est très largement utilisée à des fins de recherche dans de très nombreux laboratoires, fait l'objet de perfectionnements constants; son emploi en thérapie génique somatique va susciter de nouvelles améliorations et la possibilité technique de modifier à coup sûr l'ADN d'embryons humains est probablement proche. Début 2017, une nouvelle étape a été franchie avec la publication d'un essai (partiellement réussi) de correction génique sur des embryons humains viables [2]; il n'y a pas eu implantation de ces embryons, mais cela aurait été théoriquement possible.

Il est néanmoins important de comprendre que la nécessité de traiter un embryon pour le «guérir» (pour corriger une mutation pathogène) ne se présente que très rarement. En effet, quel que soit le mode de transmission d'une affection héréditaire (mode dominant, récessif ou lié au chromosome X), l'assortiment au hasard des allèles parentaux fait qu'une proportion non négligeable des embryons formés est indemne: la moitié pour une affection dominante comme la maladie de Huntington, les trois quarts (dont deux tiers de porteurs) pour une maladie autosomique récessive... Il est alors bien plus logique de recourir, comme cela se pratique déjà, à une fécondation *in vitro* produisant une dizaine d'embryons suivie d'un diagnostic préimplantatoire qui permet d'implanter chez la future mère un embryon ne portant pas la mutation. Ce procédé reste peu courant (il s'en pratique quelques centaines par an en France), mais il est bien maîtrisé, bien mieux qu'une éventuelle correction génique sur l'embryon. Ce dernier procédé ne deviendrait nécessaire que dans des cas exceptionnels comme celui de parents homozygotes pour une affection récessive, ou tous deux porteurs de la même affection dominante – cas exceptionnels puisqu'alors les parents seraient eux-mêmes atteints de l'affection en cause et probablement peu susceptibles de mener un projet parental.

Au-delà des discussions actuelles autour de la modification germinale à but thérapeutique se profile en fait l'éventualité de l'emploi de cette technique pour améliorer la «qualité génétique» de l'embryon. Amélioration qui est parfois présentée comme une action de prévention: la tentative déjà mentionnée portant sur le gène CCR5 en fait partie. La protéine codée par ce gène est présente à la surface des cellules, et est nécessaire à l'infection par le virus VIH. Il existe dans la population humaine quelques individus chez lesquels ce gène est muté et la protéine n'est pas exprimée: ces personnes (qui jouissent par ailleurs d'une santé tout à fait normale) sont protégées contre l'infection par VIH. On pourrait donc imaginer de doter des enfants d'une immunité à ce virus grâce à une modification effectuée par le système CRISPR-Cas9 sur un embryon obtenu par fécondation *in vitro* et réimplanté après vérification. Dans le même ordre d'idées, certains ont répertorié une liste de variants (allèles de gènes) «bénéfiques» qui existent dans la population humaine et que l'on pourrait imaginer d'introduire dans des embryons afin d'obtenir des enfants portant les «meilleurs» gènes: des variants connus affectent la masse musculaire, la solidité des os, ou semblent protéger de la maladie d'Alzheimer. Ce n'est pas immédiatement réalisable: les effets de certains d'entre eux sont excessifs (celui qui est invoqué pour la solidité osseuse provoque en fait une ostéopétrose pathologique), les effets d'autres peuvent dépendre du «fond génétique» dans lequel ils se trouvent. Reste aussi à vérifier que la modification souhaitée a bien eu lieu, sans mutation parasite ni effet mosaïque: vérification qui devrait obligatoirement être

effectuée avant implantation de l'embryon, ce qui pose de redoutables problèmes techniques. Il n'en reste pas moins que c'est dans le contexte d'une amélioration (*enhancement*) des embryons que vont à coup sûr se situer les tentatives (les tentations?) de modification génétique sur l'embryon humain.

La question a été largement évoquée lors des différents débats organisés depuis 2015 sur la régulation de l'emploi de la technique CRISPR-Cas9. Une minorité souhaiterait interdire toute manipulation d'embryons humains, mais la position très majoritaire revient à admettre de telles expérimentations, à condition qu'elles soient strictement encadrées et que l'implantation des embryons soit exclue. Il ne peut donc s'agir que de recherches, visant notamment à utiliser cette méthode pour mieux comprendre les étapes précoces du développement embryonnaire humain, et non d'applications cliniques. Cependant les différentes instances concernées envisagent que la situation puisse évoluer à l'avenir, notamment en raison d'améliorations techniques aboutissant à un haut niveau de sécurité pour des modifications sur l'embryon humain – perspective assez vraisemblable compte tenu du rythme très rapide de perfectionnement du système CRISPR-Cas9. Le dernier rapport conjoint de l'Académie des Sciences et de l'Académie de Médecine des Etats-Unis (février 2017) [1] envisage ainsi la possibilité d'autoriser des essais cliniques de thérapie génique germinale (moyennant toute une série de conditions) tout en excluant l'emploi de cette approche à des fins d'améliorations – en l'excluant, mais «pour le moment»: *at this time*, et en recommandant de larges discussions sur son éventualité. On peut penser que l'autorisation d'un essai à but thérapeutique (dont nous avons vu la faible pertinence) ouvrirait rapidement la voie à des tentatives glissant vers l'amélioration en passant par la «prévention» (inactivation du gène CCR5, par exemple). En France, le Comité d'Éthique de l'Inserm a pris, en février 2017 [3], une position plus restrictive mais n'excluant pas totalement l'éventualité d'une modification germinale sous réserve d'une maîtrise technique et d'un large débat aboutissant à un consensus. La France est signataire de la Convention d'Oviedo qui stipule que «aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne»: ce texte devrait donc être amendé avant toute tentative.

En somme, il est très probable qu'à moyen terme s'ouvre la possibilité technique de modification génétique sur l'embryon humain, accompagnée d'une forte tentation d'employer cette approche dans une optique d'amélioration, la thérapie génique germinale proprement dit jouant un rôle de marchepied vers l'ouverture de cette possibilité. La diversité des cultures et des législations – on le voit bien avec le cas de la Chine – risque de faciliter le contournement des garde-fous édictés par des sociétés plus prudentes et plus réticentes à toucher à notre patrimoine génétique. La pos-

sibilité d'une telle transgression ne doit pas nous dissuader de poursuivre un examen approfondi des conditions techniques pouvant assurer la sécurité d'une intervention sur le génome de l'embryon ainsi qu'un large débat sur les objectifs et l'éventuelle acceptabilité sociale d'un changement aussi fondamental dans notre rapport à notre patrimoine génétique.

Correspondance

Dr Bertrand Jordan
UMR 7268 ADES
Aix-Marseille Université/EFS/CNRS
Faculté de médecine, Site Nord
51, boulevard Pierre Dramard
F-13344 Marseille
E-mail: brjordan[at]orange.fr

Références

1. Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance, The National Academies Press. Disponible sur: www.nap.edu/24623 (consulté le 2/8/2017).
2. Tang L, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Mol Genet Genomics*. 2017;292:525-33.
3. Saisine concernant les questions liées au développement de la technologie CRISPR, Comité d'Ethique de l'Inserm. Disponible sur: www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/l-ethique-a-l-inserm/saisines-et-notes-du-comite-d-ethique (consulté le 2/8/2017).