SCIENCES

# Faut-il craindre les « ciseaux de l'ADN » ?

**La technique CRISPR-CAS9 bouleverse le rapport au vivant. Cette nouvelle méthode d'édition du génome permettra de guérir des maladies mais pourrait aussi se transformer en arme de destruction massive. Elle suscite autant d'espoirs que d'inquiétudes.**

Avec la technique de modification génétique CRISPR-CAS9, le pouvoir de l'Homme sur le vivant a changé de dimension. Cette invention permet de couper l'ADN et de le moduler à façon. Les scientifiques peuvent à présent modifier génétiquement n'importe quel organisme vivant avec la même facilité que s'ils avaient des ciseaux. CRISP-R est un bouleversement historique, qui suscite autant d'espoirs que de craintes.

## Ressusciter les mammouths

Depuis sa mise au point en 2012, les laboratoires se sont emparés de cette découverte révolutionnaire. « Environ 1 100 brevets d'application ou d'amélioration de la technique ont été déposés dans le monde. CRISPR-CAS9 est testé sur près de 100 espèces. Les enjeux financiers sont de l'ordre de deux milliards de dollars », explique Carine Gionannangeli, chercheuse CNRS au Laboratoire « Structure et instabilité des génomes ».

Des Américains ont créé un champignon de Paris qui ne brunit pas quand on le coupe. Des chercheurs de l'université de Californie ont réussi à modifier génétiquement les cellules sexuelles de moustiques, qui transmettent le parasite responsable du paludisme. D'autres rêvent de ressusciter les mammouths grâce à ce système de « copier-coller » de l'ADN.

Les Chinois ont testé ce scalpel surpuissant sur des patients atteints de cancer. Mais aussi des embryons humains (non viables) pour tenter de corriger un gène responsable d'une maladie génétique du sang. Ils n'y sont pas parvenus.

« La technique est très efficace pour désactiver un gène et comprendre à quoi il sert. En revanche, il y a encore beaucoup d'améliorations à trouver sur les mécanismes de réparation qu'il permet. Par ailleurs, on peut introduire des modifications en dehors de la cible visée et il est difficile de prédire tous les effets induits par une correction effectivement réalisée », précise Carine Gionannangeli.

## Risque de bioterrorisme ?

CRISP-R n'est pas encore un outil parfait, mais il soulève déjà d'immenses questions éthiques. Les modifications faites sur l'embryon entraîneraient des conséquences irréversibles sur toute sa descendance. Et où poser la limite des modifications du vivant pour l'amélioration de l'humanité ?

La menace de CRISPR-CAS9 se situe aussi à un autre niveau : sa facilité d'utilisation. « Même quelqu'un qui a juste des bases en biochimie peut s'en servir », confirme Carine Gionannangeli. Des « kits Crispr » sont même déjà en vente sur Internet !

Entre des mains mal intentionnées, comme celles de terroristes tentés de créer des virus d'un genre nouveau, ils pourraient avoir des conséquences terribles, comme l'ont souligné les conseillers scientifiques de Barack Obama.

Dans son rapport annuel sur les menaces touchant les États-Unis, en février dernier, le patron du renseignement américain a classé CRISPR- CAS 9 au rang des armes de destruction massives potentielles...

**E.B.**

CRISP-R n'est pas encore un outil parfait, mais il soulève déjà d'immenses questions éthiques. Photo illustration AFP

**46** chromosomes : c'est ce que possède l'être humain. On estime le nombre de gènes codant une protéine chez l'homme à environ 20 000. Ces estimations ont été rendues possibles depuis le séquençage du génome humain. Cependant, les estimations varient encore, donnant des chiffres compris entre 10 000-15 000 et 30 000.

*« En prenant en compte la large distribution, le coût très bas et le développement de plus en plus rapide de cette technologie à usage multiple, son usage délibéré ou non pourrait avoir des implications économiques et de sécurité nationale. »*
**James Clapper,** ex-directeur du renseignement américain

## Mon œil !

## Questions à

**Patrick Gaudray,** *membre du Comité consultatif national d'éthique*

# « Mettre des limites éthiques à son utilisation »

**Recueilli par Élodie Bécu**

**Que permet de faire sur l'Homme la technique de modification du génome CRISPR ?**

En théorie, cette technique permet d'envisager des actions multiples sur le génome humain, notamment en thérapie génique. On parle du meilleur comme du pire. On se focalise sur la modification possible de notre hérédité sans connaître les conséquences que cela aurait pour les générations suivantes. Il existe aujourd'hui un consensus international pour bannir de telles modifications. En revanche, cette limite que personne ne veut franchir, permet d'éviter de soulever d'autres questions éthiques que pose l'ingénierie génétique.

**Quelles questions éthiques se posent aujourd'hui ?**

La technique CRISPR permet d'intervenir sur tout organisme vivant. Sous couvert de résoudre des problèmes importants pour l'humanité, on risque de remettre en cause des équilibres subtils et fragiles de la nature. Un exemple : éradiquer une maladie est un bien pour l'humanité. En modifiant génétiquement les moustiques pour les amener à ne plus se reproduire, on peut faire disparaître toute une population d'insectes vecteurs de maladies. On pourrait ainsi éliminer la malaria. Mais ce bel objectif pose un problème : éliminer, c'est agir sur l'évolution, et de manière certainement irréversible. On ne connaît pas assez bien les mécanismes de l'évolution pour prétendre les contrôler.

Photo DR

**Comment poser les limites ?**

Il faut un débat citoyen éclairé, et pas uniquement réservé aux scientifiques. À partir du moment où quelque chose devient techniquement possible, les barrières éthiques deviennent de plus en plus floues. Si un jour on découvre qu'on peut éradiquer une maladie de la planète en modifiant génétiquement les embryons, il deviendra tolérable dans l'opinion de basculer vers ces modifications. Et cela pourrait arriver plus vite que prévu, au regard de l'évolution très rapide des techniques.

Il est important de se poser la question de pourquoi on fait les choses. Et distinguer le « savoir faire » de la recherche du sens de nos actions.

**Faut-il freiner l'évolution de cette technique ?**

Non, surtout pas. CRISPR est un outil fondamental pour la recherche. Il offre d'infinies possibilités de mieux comprendre le vivant. La technique permet de désactiver un gène pour comprendre à quoi il sert, offre l'espoir de thérapies géniques chez l'adulte plus « propres » et efficaces. Une erreur aussi fondamentale que ne pas poser de barrières éthiques serait de stopper les recherches. Un risque existe aux États-Unis où les Américains ont choisi avec Donald Trump, le parti des anti-science.

# Découverte franco-américaine

La révolution date de 2012. Cette année-là, la Française Emmanuelle Charpentier et l'Américaine Jennifer Doudna publient un article qui fera date dans l'histoire des sciences. Elles décrivent le fonctionnement de la technique CRISPR-Cas 9 pour modifier l'ADN.

C'est l'aboutissement de 20 ans de recherches sur un mécanisme de défense immunitaire naturel de certaines bactéries contre des virus. Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna démontrent qu'il peut être détourné pour aller casser un segment de l'ADN qu'ont choisi les scientifiques.

**La Française Emmanuelle Charpentier.** Photo AFP

## L'efficacité vite prouvée

Quelques mois plus tard, d'autres scientifiques prouvent l'efficacité du mécanisme en dehors des tubes à essai : le scalpel de l'ADN fonctionne sur des cellules en culture, et sur le zebra fish. La machine CRISPR-Cas 9 est lancée. Son usage se répand comme une traînée de poudre dans les laboratoires du monde entier.

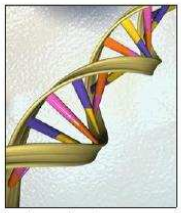
Et les deux scientifiques sont couvertes de prix et de récompenses. Un succès si rapide que sa co-créatrice, la Française Emmanuelle Charpentier, s'inquiète « qu'elle fonctionne si bien et rencontre un tel succès qu'il serait important d'évaluer les aspects éthiques de son utilisation ».

## Repères

**Comment ça marche ?**
Ce « couteau suisse » génétique est issu de la combinaison de deux éléments biologiques : une protéine et un ARN guide pour toucher un ADN cible.
Concrètement, CRISPR est un bout de séquence génétique homologue à celle de l'ADN que l'on veut couper, qui va se fixer sur ce brin de la double hélice. De son côté, Cas9 va se charger de couper l'ADN à l'endroit souhaité. Et le vide laissé par le passage des ciseaux génétiques va pouvoir être comblé par n'importe quel nouveau fragment d'ADN, à la manière d'un « copier-coller ».

**Qu'est-ce que ça change ?**
D'autres techniques d'édition du génome existaient déjà, mais elles étaient chères, longues et difficiles à mettre en œuvre. « Seuls une dizaine de laboratoires savaient en faire, car c'était complexe. CRISPR-CAS9 est très simple à utiliser, et tous les laboratoires s'y sont mis », explique Carine Giovannangeli, chercheuse au CNRS.

**Quels enjeux éthiques ?**
L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) en définit trois : l'application de la technologie à l'homme qui soulève essentiellement la question des modifications de sa lignée ; l'application à l'animal, en particulier aux espèces « nuisibles », qui soulève la question de l'émergence de dommages irréversibles à la biodiversité ; et les risques d'atteinte à l'environnement.



Le génome humain. Photo AFP