

Interview Aude Bernheim

Comment en êtes-vous arrivés à travailler aujourd'hui sur CRISPR-cas9 et quels sont vos sujets de recherches actuels ?

Ok, alors, globalement moi j'ai fait une école d'ingénieur en agronomie, enfin c'était les sciences de la vie qui m'intéressaient. Et j'ai découvert lors de mes études à l'agro une discipline qui s'appelle la biologie synthétique et qui est en fait un peu en bio l'objectif d'appliquer des principes d'ingénierie à la biologie. Donc d'essayer d'ingénierer des cellules, des bactéries notamment, pour leur faire faire ce que l'on veut. Alors ça peut être ... Le truc le plus évident c'est d'ingénierer les bactéries pour qu'elles puissent créer une molécule d'intérêt. Donc typiquement, quelque chose qui a été fait, alors ce n'est pas vraiment de la biologie synthétique mais c'est similaire, c'est des bactéries qui synthétisent l'insuline, qui est aujourd'hui utilisée dans les médicaments. Donc j'ai découvert ça, j'ai trouvé ça super sympa et hyper intéressant et du coup j'ai choisi de faire un master 2 dans un endroit où il y avait des liens avec des labos. Et j'ai participé à des choses autour de ça et donc c'était en 2012-2013 et c'est le moment où il y a eu les CRISPR, les publications sur les CRISPR comme possibilité d'outil pour éditer les génomes, c'était ce moment-là. Et du coup, donc moi j'étais dans cette discipline mais ce qui m'intéressait c'était moins l'aspect appliqué de la chose mais plutôt l'aspect fondamental, et c'était un peu utiliser cette approche pour en fait en savoir plus sur les bactéries. Donc il y a une phrase que les gens en biologie de synthèse aiment bien qui est « Ce que je ne peux pas créer, je ne peux pas le comprendre ». Donc en essayant de recréer des processus cellulaires, globalement on va se planter, mais ça va nous dire beaucoup de choses. Donc moi c'est cette approche-là qui m'a particulièrement plu, et donc à ce moment-là je me suis dit que j'allais faire une thèse un peu là-dedans et après tout est une question on va dire de coïncidences et d'opportunités. Un de mes boss actuels, David Bicard, qui dirige le labo de biologie de synthèse ici [i.e. à l'institut Pasteur], qui était dans le milieu de la biologie de synthèse en France etc... Je l'ai rencontré et j'ai appris qu'il venait d'obtenir son laboratoire. Donc il allait commencer un laboratoire 4-5 mois avant que moi je commence ma thèse. Et donc je lui ai demandé si je pouvais travailler avec lui parce que je trouvais ça sympa. Et donc moi je collaborais en parallèle entre lui et un laboratoire qui s'appelle le *Génomique évolutive des microbes*. Qui fait justement des analyses de génomes et de la bio-informatique.

Donc je suis allé voir les 2, je leur ai demandé s'ils voulaient bien faire une thèse en collaboration, ils ont dit oui. Et après, ce qui va beaucoup jouer, c'est les financements. Et en fait moi c'est un peu particulier parce que vue que j'étais fonctionnaire, j'étais payé. Donc je pouvais un peu choisir la thèse qui me plaisait. Et donc je suis allé voir les 2, moi je voulais avant tout collaborer avec ces 2 labos, ils ont dit oui et du coup le sujet un peu d'évidence, vue que David Bicard revenait de faire un post doc, donc un truc de recherche sur CRISPR, donc il lançait son labo autour des CRISPR. Et c'était un sujet qui était aussi un peu plus sur l'aspect fondamental travaillé dans l'autre labo. Donc c'est comme ça que je suis arrivé là-dessus. Donc en fait c'est un système immunitaire adaptatif des bactéries, moi c'était ça qui m'intéressait énormément. Bon et d'un autre point de vue, c'est très sympa de travailler sur un sujet où ça bouge autant que CRISPR.

Mes questions de recherches, moi c'est très fondamental sur les CRISPR. C'est-à-dire que : on a tous, nous les humains, un système immunitaire adaptatif. C'est-à-dire qui est capable, quand on s'est fait infecter par un virus, de le reconnaître plus spécifiquement. Pendant très longtemps on a cru que c'était quelque chose qui était propre à des organismes multi cellulaires. Et en fait le fait que les CRISPR soient un système adaptatif chez les bactéries, ça date de 2007. Et c'était vraiment un peu

une révolution dans le monde de la microbiologie, parce que ça voulait quand même dire que des êtres unicellulaires étaient capables de garder en mémoire des infections précédentes, ce qui est quand même hyper élégant et hyper joli du point de vue de la biologie. Mais ce qui est marrant c'est que quand on regarde chez toutes les espèces de bactéries, il y en a moins de 50% qui possèdent des systèmes CRISPR. Donc ce qui est en fait assez peu, puisqu'elles ont d'autres façons de se défendre contre les virus de bactéries. Mais d'un point de vue on va dire fitness et bénéfiques, avoir un système qui nous permette de se défendre contre les virus, c'est quand même vachement utile. Donc ça pose pas mal de questions qu'il y en ait si peu. Et donc moi ma thèse c'est essayer de comprendre pourquoi on en a si peu. Et en fait l'hypothèse qu'on peut faire c'est que s'il y en a que 50% c'est peut-être que ça n'amène pas que des avantages. Et que ça amène peut être aussi des désavantages. Donc quels désavantages ? On pourrait penser que de temps en temps, les bactéries vont en fait, vous connaissez un peu le mécanisme des CRISPR ou pas du tout ? Donc elles vont acquérir un spacer, le bout d'ADN qui permet de cibler, qui va cibler leurs propres chromosomes. Et si elles font ça, elles vont casser leurs chromosomes et elles vont se suicider. Donc ça c'est pas cool, donc c'est une 1^{ère} hypothèse qui avait déjà été mise en avant mais qui n'avait jamais vraiment été prouvée. Enfin on sait que ça peut arriver mais personne n'a mesuré à quel niveau ou à quelle fréquence ça arrivait. Quelque chose d'autre c'est qu'en fait les bactéries se transfèrent des bouts d'ADN de façon constante et très importante dans l'évolution des bactéries. C'est-à-dire que nous on est capable d'hériter de nos traits que de façon verticale. C'est-à-dire que par exemple pour les yeux bleus, ça va être les parents, donc les descendants etc... Chez les bactéries, elles peuvent par exemple se passer, alors il n'y a pas de gène des yeux bleus mais l'équivalent. Et c'est typiquement comme ça que se transmettent les résistances aux antibiotiques. Donc c'est par ces petits bouts d'ADN qui vont être transférés d'une bactérie à une autre. Or, les CRISPR ça cible les virus mais ça cible aussi ces bouts d'ADN, et donc en fait pour elles c'est hyper avantageux si elles peuvent récupérer un gène de résistance aux antibiotiques quand il y a des antibiotiques dans le coin. Donc si par exemple CRISPR empêche le bout d'ADN de venir, eh bien là aussi c'est un désavantage pour la bactérie. Et en troisième hypothèse, c'est que ça peut quand même avoir un coup. Donc maintenir n'importe quelle protéine, eh bien ça a un coup. Il faut qu'elle dépense du sucre, qu'elle dépense des choses pour le faire etc... Donc ça c'était un peu les 3 hypothèses qu'il y avait même si les gens ne l'ont pas beaucoup démontré. Moi ma thèse c'est que j'ai avancé une autre hypothèse, c'est qu'en fait les bactéries elles ont toujours besoin de réparer leur ADN. Même les humains d'ailleurs, on passe notre temps, en fait dès qu'on réplique notre ADN, il va y avoir des petites coupures, ou quand il va y avoir des UV, ça va couper notre ADN et il faut qu'on le répare. Or quand on regarde de près, les systèmes de réparation de l'ADN et les systèmes CRISPR ont des protéines qui se ressemblent beaucoup. Pourquoi ? Parce que leurs substrat, c'est l'ADN. Donc ils vont vouloir se fixer sur l'ADN. Ils vont devoir le liguer, le couper etc... Et donc l'hypothèse qu'on a avancé et qui est mon sujet de thèse c'est qu'en fait, il y aurait possiblement des interactions entre certains systèmes de réparation et certains systèmes CRISPR. Et quand on a les 2 dans une même cellule, ça fout le bordel. Typiquement, les CRISPR de type 2 : cas-9 font des coupures double brin dans l'ADN. Sauf que dans les bactéries elles-mêmes, il y a des bactéries qui ont un système qu'on appelle NHEJ, qui est capable de réparer les coupures double brin. Donc s'il y a les 2 dans une cellule, qu'est-ce qu'il se passe ? S'il y a un FAJ qui arrive dans la cellule, cas-9 coupe, mais s'il y a quelque chose qui répare, ça perd beaucoup de son efficacité. Donc c'est l'hypothèse qu'on va faire. Peut-être que quand le FAJ vient et coupe, peut être que le système qui est là va venir réparer parce qu'il n'est pas capable de faire la différence entre l'ADN de FAJ et l'ADN des bactéries. Donc il y a des possibles interactions négatives entre ces 2 systèmes qui est due à une compétition. Et donc moi ce que j'ai montré dans ma thèse c'est qu'en fait on a pris justement cet exemple des 2A et des NHEJ, et on a vu que bio-informatiquement, ils ne sont jamais dans les mêmes espèces de bactérie, dans les mêmes génomes.

Donc ce qui est un fort indicateur qu'ils ne sont pas ensembles. Et s'ils ne sont pas ensembles, c'est peut-être que dès qu'ils sont ensembles, la bactérie ne va pas être sélectionnée et qu'elle ne va pas avoir un sort très bien. Et après au niveau des manips, j'ai construit des bactéries où j'exprime les 2 et je regarde ce qu'il se passe.

Donc en fait les bactéries sélectionneraient un mécanisme de réparation de l'ADN ?

Exactement ! Nous ce qu'on se dit, enfin l'hypothèse que j'ai faite, alors en plus bio-informatiquement on peut regarder comment se répartissent tous les systèmes. Puisqu'il y a une très grande diversité de systèmes CRISPR. En ingénierie génétique on est uniquement sur du type 2, mais le type 2 c'est 7% des bactéries. Par contre il y a plein de types 1, de types 3 etc... Donc du coup ce qu'on se dit, c'est qu'en fait il y a certains CRISPR et certains systèmes de réparation qui sont juste incompatibles. Parce qu'ils sont juste trop pareils et du coup ils vont rentrer en compétition. Donc on aurait certains systèmes CRISPR avec certains systèmes de réparation et inversement et en fait il y a pas mal de moyens de se défendre contre les FAJ, mais les systèmes de réparation c'est vraiment très très très important. Donc, autre chose, c'est que les systèmes de réparation ne sont pas mal hérités verticalement pour le coup, alors que les systèmes CRISPR sont transférés. Donc nous notre hypothèse c'est que lorsqu'une bactérie va recevoir un système CRISPR du mauvais type, sois quand elle va le mettre dans son génome son génome ne va pas bien réparer l'ADN du coup elle va mourir et ne pas avoir de descendants. Sois justement il ne va même pas pouvoir s'intégrer ou quoi que ce soit. Mais de toute façon pas de système CRISPR. Donc ça va se traduire par un échec du transfert horizontal.

Tout à l'heure vous disiez que la recherche en France c'était pas du tout aussi... Où se place la France dans la recherche génétique internationale ?

Alors, donc historiquement, la France était assez en pointe en recherche sur la génétique. Par exemple, la France a été les premiers à faire des essais en thérapie génique. C'est-à-dire l'idée de soigner des maladies génétiques en insérant des bouts d'ADN. Donc les baby bulles, vous avez entendu parler ? Donc en gros c'était des enfants qui avaient, c'est souvent des maladies pédiatriques qui sont génétiques, des maladies qui sont très très graves et en gros il n'y avait pas trop de solutions. Et en fait, ces maladies, on s'est rendu compte qu'elles étaient ce qu'on appelle monogéniques, c'est-à-dire qu'elles étaient dues à la défaillance d'un seul gène. Donc une des classiques c'est la mucoviscidose. Alors ça je vais peut-être dire des bêtises il faudra vérifier. Dans mes souvenirs, la mucoviscidose est due à une mutation sur un canal achlor dans les cellules, qui va causer la maladie. Donc on se disait si on peut remplacer un certain nombre de cellules aux bons endroits par une version correcte du gène, on va soigner la maladie. D'accord ? Et du coup, donc les maladies des immunodéficiences, ça a été testé au début. Donc ça c'était facile parce que en fait l'immunodéficiences, l'intérêt c'est qu'on n'a pas à mettre la version correcte du gène dans toutes les cellules. En fait on va faire une greffe de moelle ; on va prendre les cellules de la personne et essayer de lui mettre dans les cellules qui vont synthétiser la défense immunitaire de la personne la version correcte du gène. Et donc ça ça a été testé en France dans les années 80-90. Donc après ce qui a eu comme problème c'est qu'on n'était pas assez précis dans l'insertion de là où on mettait le gène correcteur, on n'avait pas les techniques d'aujourd'hui. Et du coup en fait il y a pas mal de ces enfants qui ont fait des tumeurs. Pourquoi ? Parce que dès qu'on va insérer quelque chose au mauvais endroit, ça peut déréguler un certain nombre de systèmes... Quand on dérégule un certain nombre de systèmes, ça amène souvent à des tumeurs. Mais donc ça c'était les travaux, vous pouvez aller voir, de Alain Fischer, qui maintenant dirige un institut qui s'appelle « Imagine » qui est

vraiment génial, qui a travaillé là-dessus. Donc historiquement il y a quand même une vraie tradition autour de la génétique. Et le dogme de la biologie moléculaire c'est des français, c'est Jacob et Monod, c'est un prix Nobel. Donc il y a vraiment une vraie tradition. Le truc c'est que la génétique ça demande de l'argent, beaucoup d'argent et donc bien-sûr les américains ont pris le devant. Donc aujourd'hui une très grande majorité de la recherche sur la génétique moléculaire, bon il y en a un peu partout, mais les plus grands labos sont globalement aux USA. Après il y a des pays qui investissent de plus en plus pour être présent. Mais les grands pays de la recherche c'est les USA, et en suite en Europe on va avoir l'Angleterre qui sont très investis et après bon il y a quand même beaucoup de recherche en France, en Allemagne, voilà. Mais la France n'est pas reconnue pour être particulièrement THE pays en génétique. C'est un pays où il y a des recherches intéressantes. Mais en termes d'argent, il faut savoir que l'INSERM qui est l'institut national de recherche médical, a un budget, j'ai vu ça récemment, de 800 million d'euros par an. Les USA leur équivalent, le NIH, c'est 27 milliards. Et ça c'est juste sachant qu'aux USA, le NIH ne paie que des bourses, l'INSERM paie des salaires etc.... Mais la recherche fondamentale en France est beaucoup financée par le public. Aux USA, les universités mettent énormément d'argent. Donc on est juste pas du tout dans les mêmes rapports. Par contre il est toujours possible de faire de la super recherche. Aux USA, ce qui est connu, quand les gens vont travailler aux USA, c'est un peu argent illimité. Les gens font vraiment ce qu'ils veulent. Il y a quand même des choses qui sont possibles d'être faites sans avoir 27 milliards c'est pas grave, c'est juste qu'effectivement, c'est quand même... voilà...

Mais donc vous pensez que c'est vraiment une histoire de budget ? Il n'y a rien de légal ou il n'y a pas de cadre légal qui pourrait comme ça contrôler...

Après ça dépend, le cadre légal en France c'est beaucoup sur la recherche liée à l'embryon humain. Donc ça dépend ce qu'on appelle recherche génétique moléculaire. Si on fait de la génétique moléculaire chez des plantes... Bon après il y a le problème des OGM etc... mais disons si on prend chez les bactéries, il faut déclarer des choses etc... Il n'y a pas de problème légal. Par contre si on va travailler chez l'humain là oui c'est un peu plus compliqué en France mais il faut savoir que dans tous les pays c'est quand même des choses très régulées, heureusement ! Maintenant on commence à avoir des choses bizarres dans certains pays, c'est censé être régulé, il y a beaucoup de règles éthiques derrière. Après tout ce qui est travail sur l'embryon humain, il y a des règles éthiques qui existent en France qui n'existent pas aux Etats-Unis ou en Angleterre. Ce n'est pas spécifiquement de la génétique directe, c'est beaucoup plus dans tout ce qui est biologie de la reproduction ou quoi que ce soit. Alors après de la génétique il y en a dans tous les domaines de la bio et c'est comme les maths quoi il y en a partout !

Vous avez un encadrement légal sur ce que vous faites ? Quelqu'un surveille ce que vous faites ?

[Hésitations] Pas au jour le jour comme ça. Mais, par exemple, on doit normalement déclarer qu'on fait des OGM, quel type de gène on fait. Je sais que je n'ai pas le droit de me balader avec mes souches de bactéries dans le métro. Ça je le sais. Est-ce qu'on me l'a dit ? bon je pense qu'il y a un peu de bon sens mais, par exemple, quand on doit envoyer des souches à d'autres laboratoires à l'étranger, on doit remplir des formulaires particuliers et ça doit être envoyé d'une certaine manière. Ça on le sait. Par contre ce qu'on peut faire dans un laboratoire, déjà ce qui va être beaucoup contrôlé, c'est ce qu'on peut acheter ou pas acheter. Donc il y a des produits particuliers qu'on ne peut pas acheter. Des primers on ne va pas pouvoir en acheter pour des raisons X ou Y. On doit se former à des choses donc ça va être plus par ce type de contraintes qu'on va se limiter, pas forcément par quelqu'un qui va surveiller ce qu'on va faire. Mais après pour, par exemple, travailler sur des cellules humaines, il faut un certain matériel. Donc si je n'ai pas accès à ce matériel, de facto

voilà je suis contrôlé pour ne pas le faire. Mais je n'ai pas, enfin moi on ne m'a jamais montré un code civil ou quoi que ce soit, on ne m'a jamais dit ça c'est autorisé, ça c'est interdit.

Sur la recherche, plus internationale, de quelle façon la recherche internationale s'organise-elle pour coordonner toutes ses recherches au niveau de chacun des pays ? Est-ce qu'il y a des interactions entre les pays ?

Alors, [hésitations] Il n'y a absolument pas d'organisme qui va dire « ce pays fait ceci, ce pays fait cela » Les gens travaillent sur ce qu'ils veulent, c'est complètement ouvert. Moi j'ai le droit de travailler sur absolument n'importe quoi. Ça va être de la compétition, des gens vont travailler sur les mêmes sujets. Il y a énormément de collaboration aussi. La coordination va beaucoup se faire dans des champs disciplinaires ou il va y avoir des conférences. Mais c'est des conférences organisées par les chercheurs pour partager leurs résultats. Donc là dans 3 semaines je vais à la conférence CRISPR 2017 qui est donc sur la recherche fondamentale sur les CRISPR. On est 200-300. Il y a des présentations pendant 4-5 jours et on va voir les résultats des autres. Du coup en voyant les résultats des autres je sais ce qu'ils font. Et puis « ah je fais des trucs pas trop loin, je pense que je pourrais utiliser sa technique, je vais aller le voir et lui demander s'il peut me donner sa technique ». Et on va peut-être avoir un projet ensemble. Et après, bien sûr, la publication scientifique. Donc nous le moyen de communication le plus important c'est les articles qui sont publiés. Et donc après c'est comme ça que les champs disciplinaires avancent. Là je parle pour la bio. Après il va y avoir de grands projets qu'on appelle des consortiums, mais là encore ça vient complètement de l'initiative des chercheurs. Après ce qui va diriger par exemple une recherche, c'est les financements qui sont accessibles. Si vous avez quelqu'un qui dit « oui, je donne 3 million d'euros pour un projet pour permettre qu'une bactérie synthétise tel produit », il va y avoir plein de gens qui vont postuler pour faire ce projet. Donc le seul moyen de guider la recherche, c'est les financements. Et c'est ce que font beaucoup les gouvernements. Ils laissent la possibilité de postuler sur des projets que leurs équipes écrivent, mais ils vont donner des orientations. Ou de temps en temps, il va y avoir des sociétés qui vont le faire de façon beaucoup plus... ça ne marche pas du tout comme dans une boîte ou quelqu'un dit « alors, on va arriver à ça ».

C'est la grande différence entre la recherche fondamentale publique et ... Après il y a des gros labos et des gros instituts qui vont peut-être avoir des objectifs et qui vont faire collaborer des gens ou quoi que ce soit, mais l'international... voilà... [Hésitations]

Qu'est-ce que vous penseriez d'un organisme international régulateur qui pourrait faire figure d'autorité pour faire appliquer des choses comme le moratoire international qu'avait proposé Jennifer Doudna ?

Le problème c'est, est ce que vous connaissez une institution internationale vraiment capable de faire appliquer des lois partout dans le monde ? L'ONU ? Oui mais est-ce que ça marche vraiment l'application des lois de l'ONU ? Non ! les gens font ce qu'ils veulent au final. Et tant qu'ils sont protégés par les états, ils font ce qu'ils veulent ! Le vrai problème c'est que s'il y a une université en Chine et que le doyen de l'université est hyper motivé pour que ses types fassent des CRISPR, comment l'ONU va être au courant ? Aucun moyen ! Donc pourquoi pas mais je pense que c'est infaisable à mettre en place. Enfin pourquoi pas mais bon c'est juste que ça a été un échec dans toutes les autres politiques publiques, je ne vois pas pourquoi ça marcherait dans ce cas. Enfin selon moi, c'est juste utopiste. C'est-à-dire que pour moi, les meilleurs moyens, c'est d'orienter les financements. Le plus gros pouvoir c'est aussi les journaux scientifiques. Il y a eu un papier qui a été publié par des chinois sur les modifications du génome humain. Ils l'ont envoyé à *Science*, *Nature*, ils ont tous refusé. Là c'est un signal fort. *Science* publie ce papier, tout le monde va commencer à faire ça. Donc là ils ont dit non. Bon aussi le papier était mauvais donc *Science* n'allait pas publier un truc

mauvais....

Le problème c'est que là il y a une incitative pour la recherche fondamentale et quand les chercheurs vont s'autoorganiser en disant « il y a un moratoire » les plus grands chercheurs du domaine vont évidemment se limiter.

Donc c'est quand même possible le moratoire ?

C'est un moratoire où on s'auto-applique des règles en fait. La société des chercheurs s'est auto-organisée et se dire « non on ne travaille pas là-dessus ». Après il peut y avoir des passagers clandestins qui vont dire « si si j'y travaille ! ». Et moi je suis persuadé qu'en ce moment les modifications d'embryon humain, au-delà de la Chine où on est à peu près sûr qu'ils font ça, aux Etats-Unis à mon avis, la DARPA, le service de l'armée, je suis sûr qu'ils travaillent là-dessus ! J'y mettrais ma main à couper enfin je veux dire ils sont sûrs qu'il y a d'autres gens qui le font et il faut qu'ils sachent eux-mêmes le faire pour être capable de l'anticiper. Mais eux ils ne vont pas publier dans les grands journaux scientifiques. Et ça on ne peut pas le savoir. Mais comme euh je veux dire il y a énormément d'inventions qui ont été faites dans ces cadres-là quoi. Donc pour moi il y a beaucoup d'utopie à penser qu'on peut régler ça avec une vraie instance de gouvernement. Enfin je pense qu'en France pour le coup on est très éthique là-dessus et je ne vois vraiment pas ... enfin ... en France pour le coup il y a des lois de bioéthique qui régulent ça. Donc chaque pays se dote de ses lois de bioéthique s'ils le veulent ; il y en a qui n'en ont pas, voilà. En France c'est très clair. Donc c'est juste pas possible de travailler sur des choses très limites éthiquement. Parce que personne n'arrivera à avoir de l'argent pour le faire, des machines, un institut qui... voilà. Ça ce n'est pas possible. Et par contre il y a d'autres pays dans le monde où... oui voilà. Mais par exemple la DGA en France, donc la direction générale de l'armement, finance des thèses en biologie de synthèse. Ce n'est pas pour rien...

D'ailleurs en parlant de ça, Jennifer Doudna, dans un article de Nature, s'inquiète de voir qu'un jeune doctorant ait pu créer un virus qui, une fois respiré par une souris, provoque des tumeurs aux poumons.

[Hésitations] Oui alors ça ... [dérangée par du bruit] excusez-moi.

Oui donc ma question c'est, vous doctorante, êtes-vous capable de concevoir un tel truc et une arme biologique mortelle ? Est-ce que vous avez les connaissances ?

Alors à ce jour non ! C'est un projet de recherche. Ce que je veux dire c'est que moi je ne suis pas du tout une spécialiste des armes biologiques. Donc après si on me donne X années pour développer quelque chose de méchant, oui. Par contre moi je suis persuadé qu'il y a des trucs plus méchants dans la nature. Je veux dire quelqu'un qui mets la main sur une souche d'Ebola... Moi je design des bactéries ou même des virus... Voilà moi je ne fais pas mieux que l'évolution. Ebola globalement ça suffit. Enfin le choléra etc... il y a plein de trucs globalement assez méchants dans la nature pour pas avoir... Je pense que c'est un peu quelque chose qui permet en fait, et Doudna le fait, alors Doudna est vraiment géniale hein pour le coup enfin... c'est vraiment une chercheuse et une scientifique très intéressante et très accessible. Et je lui ai parlé l'année dernière et, enfin moi mon avis là-dessus c'est qu'elle fait ça pour essayer de réveiller le public. Pour que les gens s'en emparent parce que ça, ça leur parle. Mais dans la vraie vie, il faut être honnête, comment les gens ont fait du mal récemment ? Il leur faut quoi ? Un camion. Enfin je pense que c'est des vrais fantasmes que de se dire... enfin voilà tout peut être une arme. Globalement si on a peur de doctorants, de trucs de machins, bon il y a toujours eu moyen de faire des choses pas top top...voilà. Donc je pense que c'est utile de penser à ça pour essayer de les limiter, mais alors il faut savoir qu'il y a des lois qui empêchent... Enfin par exemple pour faire de la biologie de synthèse, il faut des primers, c'est la base. Des primers c'est des

bouts d'ADN qui vont nous permettre d'amplifier d'autres bouts d'ADN. Il n'y a que quelques compagnies qui synthétisent ces primers. Donc c'est de la synthèse d'ADN. Donc quand on commande, on commande sur leurs sites etc... On ne peut pas commander tout un tas de primers qui en fait matchent exactement des virus mortels ou des choses connues. Donc quelque chose comme la small pox, le choléra... tout ce genre de choses on ne peut pas. Et il y a des gens qui bien sûr ont essayé, et ça marche très bien. C'est-à-dire qu'ils n'ont jamais réussi à commander, même en essayant de modifier un peu les choses pour que ça passe, on ne peut pas. Donc il y a toute une partie des choses vraiment très dangereuses où en fait on ne pourrait pas aller chercher ce côté-là... ces trucs très très dangereux. Je ne me rappelle plus exactement de la souris et des tumeurs, mais il faut savoir que ces effets d'annonce il y a moyen de les faire très facilement. Il y des souris par exemple qui font très facilement des tumeurs. Pour peu qu'on fasse stimuler la protéine qui leur fait créer des tumeurs, enfin voilà. Mais ça ce n'est pas nouveau selon moi vis-à-vis des CRISPR, enfin tout ce qui est biosynthèse en général. Par contre autre chose c'est que, même si moi je pense que ce n'est pas une priorité ou quoi que ce soit, il y a eu quelque chose qui a été dit publiquement récemment, c'était que les renseignements français surveillent les doctorants, les post-doc qui font des thèses en biologie de synthèse, en truc machin. Donc nous on n'était pas au courant [malaise], et apparemment ils ont des relations avec certains des directeurs de recherche là-dessus pour leurs dire de temps en temps, pour qu'ils screenent les doctorants en fait. Et apparemment il y a 1 ou 2 doctorants où en fait ils ont refusé qu'ils viennent en thèse dans lesdits labos pour ne pas qu'ils se forment à ces techniques. Parce qu'ils avaient des doutes sur la volonté de ces travaux. Mais je n'ai pas de confirmation, ça ça avait été dit dans des émissions sur France inter etc... Donc ils le prennent quand même au sérieux, c'est des choses prises au sérieux mais j'avais entendu, il y avait un rapport du MBA je crois, une agence américaine. Donc c'est celui qui avait dit « oui les CRISPR moi je les mets sur la liste des armes de destruction massive » Mais donc moi ce que je trouve beaucoup plus intéressant, probable et beaucoup plus dangereux comme scénario, c'était pas le scénario de X-fives, je ne sais pas si vous avez vus la dernière saison de X-five donc tout le scénario repose sur les CRISPR. A la fin, le dernier épisode, il y a Scully qui fait « it's CRISPR cas-9 ! ». Donc voilà, ça a fait tout un boucan dans la petite communauté. Non mais par contre ils disent qu'on pourrait modifier très facilement euh ... je sais pas des pommes de terres pour leur faire exprimer une toxine hyper dangereuse. Ça impossible de savoir. Et ils en mettent, je sais pas, quelques centaines, quelques milliers sur le marché américain. Impossible de les détecter. Ça je trouve ça beaucoup plus plausible et beaucoup plus dangereux. Il y a ça ou sinon ce dont ils ont peur c'est les assassinats ciblés, ça on n'y est pas encore mais c'est-à-dire... Bah les CRISPR ça permet de reconnaître de l'ADN. Donc de reconnaître quelque chose de spécifique et d'induire une réaction spécifique en fonction de la personne, et qui pourrait apparaître comme une cause naturelle. Mais ça selon moi on n'y est pas encore mais c'est des possibles évolutions.

En quoi les questions morales et éthiques que peuvent poser les applications de découvertes scientifiques sont-elles prises en compte par les scientifiques en amont de leur recherche ?.

C'est une très bonne question ! Globalement j'ai envie de dire pas du tout [rire]. Pour être vraiment honnête, ce sont vraiment des questions que je me pose. Quand des gens travaillent dans des labos on travaille souvent sur un sujet très très petit, très très précis et on a du mal à se dire que ça peut vraiment avoir un impact. Il y a beaucoup de gens qui disent que globalement, dans la recherche, quand on va travailler sur un sujet, quelqu'un d'autre va le faire un mois après. C'est une façon de voir que personne n'est vraiment indispensable dans le milieu scientifique. C'est un peu la vision qu'on a quand on commence à bosser sur quelque chose, souvent on va faire notre chmilblique et

c'est à peu près tout. En tous cas dans notre labo où on travaille sur les CRISPRs.

Par contre ceux qui ont découvert les CRISPRs, Mme Charpentier et Mme Doudna, elles pensaient étudier un ARN d'une bactérie X ou Y. Elles n'avaient aucune idée de ce que ça allait donner. Donc en amont c'est très difficile d'imaginer la chaîne de réaction qu'il va y avoir en aval. Elles n'ont pas du tout pensé que ce serait ce que ça a été. Parce qu'elles ont hérité d'un outil, elles se sont dit « Ha ouais on pourrait modifier le génome ». Sauf que dans 99,99999% des cas qui ont eu lieu avant pour des outils où on s'est dit « tient on pourrait étudier le génome », ça marchait pas. Et là, one in a million, ça marche partout ! C'est jamais arrivé tout le monde était « Whaou ! Ça marche ! » Très improbable. Donc elles ne pouvaient pas du tout imaginer tout ce qui en découlait.

C'est d'ailleurs pour ça qu'à posteriori, Doudna a beaucoup pris position sur des questions éthiques. C'est parce qu'elle s'est dite « Mince c'est sans même un peu mon rôle, je n'étais pas capable de le prévoir (et ça personne ne peut lui en vouloir), par contre maintenant que j'ai découvert un truc qui a possiblement des conséquences importantes, c'est clairement à moi de « take a stand » et de dire des choses.

Après nous, (moi là je vais être très honnête) nous dans notre labo c'est pas comme si on se retrouvait et qu'on discutait de questions éthiques dans des réunions. Bon après on travaille pas chez l'humain, on travaille pas sur des choses comme ça...[elle réfléchit]. Je pense que après chacun va avoir son questionnement personnel et ses choix sur lesquels on va travailler ou pas travailler. Je sais qu'il y a des gens qui travaillent sur des sujets en utilisant des CRISPRs où moi, systématiquement, je vais leur demander d'y réfléchir. Je pense que par exemple...[elle réfléchit]

Vous avez entendu parler des Gene Drive ? C'est un concept qui existe depuis longtemps qui est juste rendu possible par des CRISPRs et qui est quand même assez... [elle laisse un blanc]... Costaud !

Le concept c'est de biaiser l'hérédité pour faire hériter forcément une version d'un gène. Je m'explique : donc les moustiques portent le paludisme. Ok ? Le concept (enfin il y a plusieurs possibilités), c'est soit de faire qu'il y ait l'hérédité d'un gène qui, en fait, empêche de transporter le paludisme, soit même que ce soit un gène qui empêche d'avoir une descendance : qui rend les moustiques porteurs stériles. Si petit à petit ça se développe bah du coup on tue toute une population.

Donc dans l'idée on se dit, « Super ! On va éradiquer le paludisme ! » Mais en fait on détruit tous les écosystèmes. C'est une réaction en chaîne, on n'a aucune idée, c'est vraiment l'effet papillon. On peut éradiquer une espèce en une ou deux années quoi. Même si moi je suis persuadé que l'évolution va toujours trouver un moyen de gagner et que ça ne marchera pas mais bon quand même dans l'idée...

Donc les gens qui vont travailler là dessus vont se poser beaucoup plus de questions éthiques puisque globalement si un de leurs moustiques sort de leur laboratoire, potentiellement, si c'est un moustique qui porte le Gene Drive, ça peut éradiquer une espèce. Donc là y'a quelques

questionnements à se poser...

Après il faut savoir qu'il y a les chercheurs qui vont être sur l'aspect fondamental, puis les chercheurs sur l'appliqué qui vont avoir des envies de changer le monde ou je sais pas quoi... d'avoir un effet, de créer un nouveau médicament... Le vrai problème aussi c'est qu'il y a d'autres motivations qui vont être aussi de réussir sa carrière, trouver un poste... « Voilà »... Et ça.... Non mais c'est...[elle réagit à notre étonnement] Non mais la science c'est des humains ! Donc par exemple les gens qui ont modifié des embryons humains ils n'ont pas dit « on est des evil guys qui

voulons faire l'eugénisme. » Ils ont plutôt dit « On veut permettre de sauver des familles qui ont des maladies génétiques », ils ont dit que c'était des embryons qui de toutes façons étaient destinés à la mort (ce qui est vrai, car c'était des embryons surnuméraires de FIVE), et nous ce qu'on veut juste voir, bah en fait, c'est si on peut les sauver.

En fait en France on fait ce qu'on appelle du diagnostique prénatal. C'est à dire que pour les familles qui ont des enfants qui ont des maladies génétiques, quand il y a deux parents qui ont eu un gamin avec une maladie génétique et bien pour le suivant, ils font une FIVE. Et ils sectionnent les embryons qui n'ont pas cette maladie génétique. Donc là est-ce que c'est vraiment si différent ? Au lieu de sélectionner l'embryon, je regarde juste et si « à bah mince cet embryon il lui manque un gène ça va lui donner une maladie incurable horrible [grimace] », est ce que je remplace pas ce gène si je peux ? Est ce que c'est si différent en termes conceptuels ? pas tant que ça ! Et les gens qui vont faire des modifications sur les embryons humains, à la base ils le font pour ça.

Ou alors il y en a qui le font en disant « Je vais éviter que quelqu'un ai un gène qui lui donnera avec 75% de chances de cancer ». C'est souvent bon comme intention. Et après il y a souvent aussi des volontés beaucoup plus personnelles, de faire quelque chose qui est important dans le monde, la science, de faire parler de soit, d'avoir des postes etc...

Toute à l'heure vous disiez que Mme Doudna c'était rendu compte que c'était un peu sa responsabilité de traiter les problèmes moraux... Qui d'autre pourrait porter cette responsabilité morale ?

[Grand soupir] C'est difficile... Pour moi en fait le rôle des scientifiques va être d'alerter les pouvoirs publics et l'opinion en ensuite de répondre présent quand les gens ont des questions à poser. Pour pouvoir expliquer l'aspect scientifique et anticiper, on va dire, les possibles conséquences qu'il y a et d'avoir un avis scientifique sur « bah si je mets un Gene Drive est ce que y'a X% population qui va changer ou Y% ». De pouvoir formuler un avis, par contre ce n'est pas à eux, ce n'est pas aux scientifiques de dire : « il faut qu'il y ait de l'eugénisme » ou « il faut qu'il n'y en ait pas ». Ça ce sont des questions de société. Pour moi en fait ça doit être des questions de société.

En France on a des comités consultatifs de bioéthique, il y a des lois de bioéthique, donc il y a des choses qui existent. Moi je pense que en fait ce sont des questions comme la PMA et la GPA qui doivent être débattues par tout le monde. Et après, il y a des pays qui vont avancer plus vite que

d'autres. C'est à dire que GPA, PMA ça existe déjà dans pleins d'autres endroits dans le monde.

C'est à dire que en Chine il y a des études qui ont été faites qui montrent que 60% des gens seraient complètement Ok, n'ont aucun problème, avec le fait d'éditer le génome de l'enfant pour qu'il soit en bonne santé. En France, je pense qu'il y a... aller... 2%, 3% maximum ! On est pas du tout sur les mêmes façons de voir les choses. Et du coup pour moi est-ce que les états ont un rôle ? Sûrement ! Mais avant tout pour aussi faire débat de ces questions. Ça n'est pas au décisionnaire public de prendre la décision comme ça tout seul dans son coin.

Enfin pour moi il faut avant tout que les gens entendent parler de ces sujets et ensuite se demandent comment on organise des débats de société. Pour moi ce n'est pas le rôle des scientifiques, ça c'est le rôle des gens qui font des politiques publiques ou justement de l'éthique. De savoir comment consulter, prendre des avis raisonnés ou quoi que ce soit. Le rôle du scientifique c'est de faire sortir cette information du monde scientifique et d'être disponible pour répondre sur ses sujets de compétence, dès qu'il est sollicité.

Et aussi, pour moi, justement, en tant que doctorante, je répond dès qu'on me pose des questions. Il y a des gens qui vont me solliciter, je vais répondre, intervenir dans des débats... Ça c'est mon rôle. Mais par contre est ce que c'est mon rôle de décider ? J'ai le droit d'avoir mon avis mais mon avis est personnel et aussi valable que le votre. Et quand on fait intervenir un certain nombre de scientifiques il y en a plein qui ne disent même pas leur avis pour ne pas influencer les choses. C'est donc un rôle hyper important.

Après j'espère qu'il y a un paquet de scientifiques qui sont capables d'avoir leur avis et d'essayer de s'investir dans ces sujets là à plein d'égare. Moi je suis investie, j'ai monté une association de vulgarisation et de promotion des sciences. J'ai travaillé sur un cours à Science Po, voilà c'est ma façon de voir les choses. Mais il y a plein de gens pour qui ce n'est pas leur rôle de faire de l'éthique. Et je sais que moi c'est quelque chose qui m'intéresse mais dans le labo les autres doctorants, pas forcément. Quand on va les solliciter ils vont répondre mais ils ne vont pas aller à l'avant de ça. Car leur rôle c'est la production de connaissances pas forcément la contextualisation. Donc il y a plusieurs visions.

Pourquoi cette obsession de travaillera avec des embryon humain ?

Parce que quel que soit le modèle animal... Déjà il faut savoir qu'avec le CRISPR tout à été modifié. Les gens ont travaillé avec des singes, des souris, avec tout. Le problème c'est que aussi proche soit-on du chimpanzé, par exemple, (1% de différence dans le génome), un chimpanzé et un humain c'est pas pareil. Et ces différences ont de l'importance. Par exemple sur les mécanismes de la reproduction on va pouvoir apprendre pleins de choses en travaillant sur des modèles animaux mais ça n'a quand même rien à voir. Il y a un gap au niveau des connaissances. C'est à dire il y a des choses où on montre que ça marche pareil chez la bactérie et chez l'homme. Mais y'a des choses, ça ne marche pas pareil chez toi ou chez moi !

En biologie en fait y'a des process qui vont être les mêmes pour tout le vivant et des process qui vont être extrêmement spécifiques. D'où la nécessité de travailler sur tout... C'est pour ça que les gens travaillent sur ce qu'on appelle des lignés cellulaires. Alors les lignés cellulaires ce sont des cellules que l'on va cultiver comme des bactéries mais qui sont des cellules humaines qui vont donner un certain nombre d'informations. Mais il n'y a pas de modèle plus proche, on va dire, par exemple pour tout ce qui est biologie de la reproduction, que l'embryon. Après pour les CRISPRs, au sujet du travail sur l'embryon ce qui se fait ça n'est pas pour mieux comprendre l'embryon. Là il y a vraiment des volontés de guérir.

Nous en France on est extrêmement sensible à la modification de l'embryon humain. Mais par exemple demain (voilà ce qui est en train d'arriver), demain tu fais un cancer, pas de bol, sauf qu'on te dit : il y a une nouvelle thérapie qui existe (il y a déjà un cas qui a été traité comme ça), on va prendre tes cellules immunitaires, on va les enlever de ton corps, on va les modifier génétiquement avec des CRISPRs pour que ton système immunitaire aille cibler ton cancer, tu te dis « SUPER ! » En ce moment il y a trois essais cliniques qui vont être lancés dans l'année qui vient. Afin d'utiliser CRISPR pour modifier le système immunitaire des patients pour qu'il aille cibler précisément les tumeurs cancéreuses.

Et ça a marché dans ce cas là ?

La fois où ça a été utilisé (elle allait mourir dans les deux semaines), ils ont eu une autorisation spéciale pour tester ce traitement et elle a été guérie ! C'est pour ça qu'il y a tant d'espoir dans les CRISPRs. Il y a autre chose qui a été publiée l'année dernière...[elle hésite]

En fait je vais vous donner deux trois exemples pour vous montrer la portée. Parce qu'en France, le plus souvent, dès qu'on va parler de ces sujets on va directement parler des problèmes éthiques, mais en terme de portée de ce que ça peut faire c'est incroyable !

Donc il y a des gens qui ont traité la Myopathie du Chêne, maladie des muscles (les patients sont très handicapés) qui est une maladie génétique. Ils l'ont traité sur des souris adultes, avec des CRISPRs encore. On met en fait des CRISPRs dans des virus avec des bouts de gènes qu'on veut remplacer (décrit simplement). Ils ont réussi à restaurer à 40% certaines fonctionnalités chez les souris... Mais l'espoir thérapeutique ! Ce sont des choses où il n'y avait même pas d'espoir de médicament, ça n'existe pas ! Ils ne peuvent même pas atténuer les symptômes, et là, c'est des choses, pour les personnes concernées, même si il y en a cent, deux-cent, mais ça leur change complètement la vie ! Parce que c'est pas une vie...

Là il y a eu des recherches (mais là c'est encore plus à long termes), ils ont modifié d'un coup 150 gènes chez un cochon, dans l'espoir qu'il y ait plus de compatibilité aux niveaux des systèmes immunitaires pour que un jour, on puisse greffer des coeurs de cochons chez les humains ! Là encore si on arrive un jour à avoir des cochons qui produisent des organes humains... On est sur une autre planète quoi !

Donc c'est pour ça que les CRISPRs font tant d'espoir. C'est une nouvelle boîte à outil qu'on vient d'inventer pour permettre aux biologistes de l'appliquer dans tout : travailler sur le VIH, les greffes d'organes... Et là faut se dire que la preuve que l'on pouvait éditer des génomes, c'était il y a quatre ans : c'était hier ! Donc c'est en quatre ans qu'ils ont prouvé ça. Prouvé ça veut dire qu'au moment où ça a été publié ils ont pu travailler 6 mois après.

Donc là avec tous les progrès qu'il y a eu on sait pas où on en sera dans 10 ans. Et ce n'est pas du tout focalisé sûr le fait de modifier les bébés, faire des designers babies et compagnie... C'est surtout ce qu'on va faire en terme de médecine qui va complètement changer le milieu de la recherche. C'est à dire que avant, c'était une thèse pour faire une souris avec un gène KO... Maintenant c'est un mois ! Mais si ça, ça dure plus que un mois, le doctorant qui passait une thèse à faire ça, ça lui fait deux ans et onze mois pour faire la recherche sur la maladie qui l'intéressait et pour laquelle il a fait ce modèle.

Tout d'un coup, il y a eu plein de choses impossibles que l'on pouvait faire. Les chercheurs quand on leur donne un nouvel outil technologique, ils peuvent concevoir des expériences qui sont beaucoup plus grosses, et qui vont faire plus de choses, qui vont pouvoir aller beaucoup plus vite.

Et à votre avis dans 15 ans qu'est ce qu'on sera capable de faire ?

Alors là... je ne sais pas... Ça va beaucoup dépendre de la maturité de la technique. Là ce dont je vous parle, ce sont des articles qu'ils ont publié dans des journaux en disant « Regardez c'est une piste ». On est pas du tout proche d'une maturité technologique. La maturité technologique c'est les CRIPRs qui vont permettre de modifier les récepteurs des cellules immunitaire pour aller cibler des cancers. Ça ? essais cliniques demain !

Il y a aussi une start'up française qu'ont co-fondé David avec Xavier (des doctorants du laboratoire). Eux ils veulent révolutionner le monde des antibiotiques en utilisant les CRISPRs pour faire des antibiotiques ciblés pour le microbiome. Voilà ! Le problème de la résistance aux antibiotiques c'est des milliers de mort. L'OMS pense que ça va être des millions de morts dans 10 ans. Ça permet d'avoir, pas une solution pour tout ça, mais rien qu'une partie de ces morts là, c'est génial !

Donc je ne sais pas où on en sera et surtout je ne sais pas quelle sera la maturité technologique des produits. Par contre, ce que je pense, c'est que les CRISPRs en bio, c'est un peu comme internet, c'est quelque chose qui transforme tout. Au début on voyait internet comme ceci pour cela : une certaine utilisation... Et maintenant on se rend compte que c'est beaucoup d'autres choses... Comme les smartphones ! C'est un peu le passage de la lampe au transistor : on ne sait pas ! Et c'est pour ça que les gens les appellent disruptives. Parce que on est incapable de savoir ce que ça va créer. Finalement les CRISP sont peut être le niveau de base qui va permettre l'invention du truc d'après qui là va vraiment tout exploser.

Mais en tous cas, pour des milieux comme celui de la recherche (qui inclus les start'ups et compagnie), ça a déjà tout transformé, c'est en fait dans tous les labos au bout de quatre ans. C'est

devenu un outil que tout le monde utilise tous les jours : c'est une vraie boîte à outil. C'est vraiment des... en anglais on dit : « enabling technologies ». Ce sont vraiment des trucs qui vont permettre de faire faire d'autres choses.

Combien ça coûte une manipulation génétique aujourd'hui ?

Ca dépend quel modèle animal... parce qu'avec des bactéries ça ne coûte rien hein. Une boîte de pétrie avec des antibiotiques, c'est 4€. Pour une réaction, pour modifier une bactérie génétiquement, c'est moins de 10€ je pense. Après pour des génomes humains, ça va être beaucoup plus cher. Encore une fois ça dépend vraiment de ce que l'on va faire, quelles cellules,

si c'est pour modifier un organisme ou une lignée cellulaire qu'on a depuis super longtemps, si on compte le prix du matériel à acheter en dure comme les centrifugeuses, les trucs, les machins, ou qu'on garde juste le prix de ce qu'on appelle les réactifs...

Donc c'est quasiment impossible de dire combien coûte une manipulation génétique mais en tous cas les prix diminuent beaucoup et dans des labos de routine qui le font... [elle hésite] c'est de l'ordre de moins de mille euro... Je ne sais pas vraiment... En fait j'en sais rien...[elle rit] En vrai c'est hyper dure à estimer car déjà je ne travaille pas dans ces labos là. Mais comme tout si on en fait 150 en parallèle ça va être beaucoup moins chère que si je suis un labo qui va essayer d'en faire une et qui n'en a jamais fait. Et en plus après ça va dépendre de l'équipement qu'il y a dans l'institut etc... Mais c'est pas le big mac quoi, on va pas être capable de comparer dans tous les pays. [elle rit] C'est pas un produit fini comme ça. Donc c'est un peu difficile.

Par contre c'est clairement en train de baisser, ce qui était très cher avant (et la raison pour la quelle on dit que c'est pas chère du tout les CRISPRs), c'est que, premièrement, ça marche très bien donc on a pas à le faire pleins de fois. C'est ça qui coûte cher en biologie. C'est que ça fonctionne souvent très mal et du coup on doit le refaire, dix, quinze, vingt fois. Et ça peut prendre du temps pour les personnes qui vont le faire. Parce qu'il faut aussi prendre en compte qui le fait : si c'est un thésard qui est payé 1 400€ en France ou un super généticien qui travaille dans une boîte de pharma et qui est payé 10 000€ le mois. Rien que ça, le coût de la manipulation génétique peut complètement diminuer. Mais avant ce qui coûtait chère, c'est qu'il fallait refaire. Là les CRISPRs ça marche très bien il n'y a pas besoin de le refaire : énorme économie.

L'autre chose c'est que avant il fallait concevoir des protéines. Maintenant avec les CRISPRs on fait juste un PCR, c'est très rapide de les reprogrammer. Avant il fallait utiliser des Zinc-Finger protéines, des TALENs... Et ça il fallait faire de l'ingénierie de protéine qui coûte très cher car c'est très compliqué et ça prend du temps, de l'argent, des réactifs etc...

Donc c'est pour ça qu'on dit que les coûts diminuent. Mais les manipulations génétiques avec ce qu'on appelle des enzymes de restriction (que l'on fait depuis les années 70 chez les bactéries) ça ne coûtait déjà pas cher du tout. Mais le truc c'est que maintenant chez les humains ça ne coûte pas chère non plus.