

La technologie CRISPR-CAS9 intervient dans plusieurs arènes, de l'agriculture et l'environnement à la médecine moderne. Elle nourrit rapidement plusieurs polémiques avec sa capacité de modifier le génome de façon rapide et peu coûteuse. Dans le cadre des biotechnologies, elle se démarque en effet par sa facilité d'utilisation, son faible coût et sa précision. Pourtant, en France, le sujet des biotechnologies végétales et notamment des OGM reste très controversé. Il fait l'objet d'une réaction négative assez largement répandue dans la population. Ces nouvelles technologies de « gene editing » peuvent modifier la perception générale vis-à-vis des nouvelles biotechnologies mais posent néanmoins de nouvelles questions éthiques.

Aussi, notre étude commencera par analyser l'impact de CRISPR-CAS9 sur l'agriculture et l'environnement, ensuite nous verrons les divergences qui existent à l'heure de modifier les cellules germinales et pour finir nous étudierons l'enjeu économique derrière cette technologie.

CRISPR-CAS9 ET SON IMPACT SUR L'ENVIRONNEMENT ET L'AGRICULTURE :

Deux camps s'opposent, les tenants des biotechnologies transgéniques et les opposants à ces technologies (principalement l'Europe).

La modification ciblée du génome (gene editing) a été identifiée par la Commission européenne comme une technologie parmi d'autres nécessitant un examen plus approfondi de ses impacts.

En février 2016, le symposium de la FAO sur « Le rôle des biotechnologies agricoles dans les systèmes alimentaires durables et la nutrition » [1] avait pour but principal d'aider au déploiement de nouvelles biotechnologies dans le domaine agricole. Un des principaux axes du symposium concerne les systèmes alimentaires durables et en particulier le potentiel des nouvelles techniques de modifications ciblées du génome, telle que CRISPR-Cas9. Cette technologie est particulièrement efficace et peut faciliter la culture et l'exploitation de domaines agricoles.

Néanmoins, les positions de l'Union européenne et de la France sont radicales. En particulier, la ministre hongroise s'est prononcée contre l'utilisation des biotechnologies en agriculture. La question est simple : pourquoi une telle position ?

La réalité première est que, étant donné le caractère révolutionnaire des technologies tel que CRISPR-CAS9 qui est très récente, leur effet à long terme n'est pas encore évalué. De ce fait, l'impact sur la santé et l'environnement peuvent être autant positif que négatif. Beaucoup de scientifiques restent en effet réticents. C'est par exemple le cas du français Jean de Foucauld – cadre chez Ceva Santé Animale - qui s'exprime dans le symposium de la FAO [2] ; selon lui, on ne peut à ce stade permettre l'introduction directe sur le marché de biotechnologies si récentes même si elles ont fait leurs preuves en laboratoire. Par ailleurs, selon le comité d'éthique de l'INSERM, les évaluations doivent se faire sur des périodes longues compte-tenu du caractère transmissible du gène guide. Des mesures de

réversibilité devraient être prévues en cas d'échappement ou d'effet indésirable. En revanche, la recherche scientifique est toujours encouragée. C'est là un avis partagé par Olivier le Gall, chercheur, aujourd'hui directeur général délégué aux affaires scientifiques à l'INRA et qui s'est également exprimé à ce symposium. Pour lui, l'édition de gènes est un événement majeur pour la recherche fondamentale et porte de nombreux espoirs en sélection génétique. Selon lui la controverse qui frappe CRISPR-CAS9 dans le domaine de l'agriculture puisqu'elle est liée aux OGM n'a pas lieu d'être ; la réglementation des OGM en Europe repose sur une directive de 2001 et la technologie d'édition génomique ne semble pas être couverte par celle-ci dans la mesure où les variétés modifiées par ce procédé sont similaires à celles qui auraient pu être trouvées naturellement. [3] Contrairement aux techniques traditionnelles, CRISPR-Cas9 va simplement modifier l'ADN de l'espèce ciblée.

Mais la controverse est bien là, obtenir une modification d'une espèce par des causes naturelles est-il équivalent à cette même modification mais obtenue avec CRISPR-CAS9 ?

D'après le chercheur le Gall, l'édition génétique, donne un résultat qui est généralement impossible à distinguer de celui d'un processus naturel. La position de l'INRA est donc la suivante : les experts de l'Inra expliquent le plus souvent que l'édition de gènes ne relève pas de la réglementation OGM classique, parce que le produit lui-même ne peut pas être distingué de ce que produit la nature.

En revanche, Guy Kastler, délégué général du Réseau Semences Paysannes jusqu'à début 2016 et membre de la Confédération paysanne, de Nature & Progrès, a développé une position opposée [4] aux biotechnologies dans l'agriculture et l'alimentation. Paysan dans l'Hérault et engagé depuis les années 70 dans le mouvement bio, il assure que les modifications ainsi réalisées sur les espèces sont dangereuses. M. Kastler conclut en effet en demandant à la FAO d'arrêter ce nouveau « bio-piratage » et de ne plus soutenir ces nouvelles technologies, dont CRISPR-CAS9, qui permettent de faire des modifications génétiques.

Par ailleurs, aux États-Unis, les recherches autorisées par le ministère de l'agriculture (USDA) avec modification ciblée du génome sont très nombreuses et se portent maintenant majoritairement sur la technique CRISPR-Cas9. L'USDA a indiqué en avril 2016 que dans ce cas précis, le champignon modifié par la technologie CRISPR-Cas9 ne sera pas soumis à la loi sur les produits issus de l'ingénierie génétique. Cette décision pose la question des moyens de détection de traces d'ADN étrangers dans le génome.

Récemment, les académies nationales américaines (Sciences, Technologie, Médecine, NAS) ont créé un comité pour évaluer la technologie de guidage de gène via CRISPR en vue d'un rapport sur la science, l'éthique et la gouvernance de la recherche en ce domaine. Lors d'une réunion tenue à Washington le 28 octobre 2015, les chercheurs se sont demandés si les cadres réglementaires et éthiques existants sont suffisants pour guider le développement de cette technologie, et ils ont constaté que beaucoup doit être appris sur les effets écologiques d'un « *gene-drive* », la spécificité des cibles, et la capacité de propager efficacement une modification génétique dans une population ou une espèce.

En France, les experts accompagnés par le député et membre de l'OPECST Jean-Yves Le Déaut [5] se prononcent pour une analyse au cas par cas, pour chaque événement génétique considéré. Selon ces derniers, plus une modification est précise, moins il y aura d'impact éventuel sur les gènes voisins. Il est finalement, de l'avis de la Commission européenne que les techniques de modification ciblée du génome étant plus précises que la mutagenèse, logiquement, elles devraient être exemptées des lourdes procédures d'évaluation de l'EFSA. (*European Food Safety Authority*)

RISQUE SUR LA SANTE DE L'USAGE DE CRISPR-CAS9

Les auditions menées par la Commission européenne ont également toutes confirmé les termes du rapport de l'Académie des sciences américaines, qui conclut, à partir des analyses de toutes les études menées depuis vingt ans, qu'aucune preuve d'effet négatif sur la santé n'a été apportée. L'usage de CRISPR-CAS9 permettant une modification ciblée du génome, les risques sont quasi nuls.

Pourtant, **Gilles-Éric Séralini**, biologiste français, professeur de biologie moléculaire à l'université de Caen, très critiquée lors de l'audition publique de l'OPECST en 2012 prétend le contraire. En effet, selon lui, quelque soit la méthode utilisée, la modification génétique des organismes vivants a un possible impact négatif sur l'environnement et notre santé. De même, le comité éthique de l'INSERM qui s'est exprimé à ce sujet met en exergue le fait que les conséquences à long-terme de la correction doivent être évaluées. Elle cible également plusieurs risques sujets à controverse dont l'effet dit « off-target », susceptible de modifier un gène non désiré et important ou encore la modification de la descendance de la cellule modifiée par CRISPR-CAS9 et finalement la possible génération d'effets inconnus du fait de la mutation cible. Ce même comité fait référence à la possibilité d'éradiquer une population entière avec CRISPR-CAS9, en particulier celle des moustiques. Ceci a par ailleurs un possible impact écologique. . Il y a en effet peu de travaux qui prédisent l'effet écologique d'un changement induit par la modification d'un gène ou la disparition d'une espèce en un court laps de temps. Il y a ici une énorme place pour l'ignorance, l'erreur humaine ou l'insouciance de causer des dommages.

DIVERGENCES DANS LE MONDE SCIENTIFIQUE : PEUT-ON TOUCHER AUX CELLULES GERMINALES ?

Si la communauté scientifique reconnaît dans son ensemble que la technologie CRISPR-CAS9 est révolutionnaire et permet de faciliter la recherche dans les biotechnologies, elle se voit divisée lorsque qu'il s'agit de savoir si on peut ou non toucher aux cellules germinales. Cela peut-il modifier totalement l'évolution de l'espèce humaine ?

Pour commencer, la recherche à ce stade concerne surtout l'espèce animale. Des résultats récents d'une étude test menée au Panama semblent soutenir l'efficacité de la technique CRISPR-CAS9 puisqu'elle aurait permis de réduire les populations de moustique *Aedes aegypti* qui y transmettent la dengue. Pour autant, nous avons déjà vu les effets pernicieux et les controverses autour de la modification d'une espèce animale, notamment son possible impact sur la biodiversité. Toujours est-il que là où les divergences sont majoritaires et marquantes réside dans la modification des cellules germinales de l'homme.

En effet, une partie de la communauté scientifique s'oppose à l'édition des cellules germinales dont le scientifique Edward Lanphier (président du conseil d'administration de Sangamo Biosciences) et un pionnier dans l'édition génomique et scientifique à Sangamo BioSciences, Fyodor Urnov. [6] Tous deux

lancent un moratorium comme l'avait fait Paul Berg en 1974 dans le cas de la recombinaison de l'ADN pour ne pas toucher aux embryons humains, et ceci même pour la recherche.

Alors qu'à l'inverse, en janvier 2017, le généticien Xingxu Huang (avec 32 publications recensées sur *Web of Science*) de la ShanghaiTech University en Chine publie le résultat des recherches réalisées avec son équipe qui consiste à modifier le génome d'embryons humains rejetés. L'équipe cherche en effet à étudier la possibilité de corriger le gène dont la mutation est responsable de la Beta-Thalassémie en utilisant des zygotes humains écartés du parcours de la fécondation in vitro en raison de leur anomalie. Cette publication qui a été autorisée dans le journal scientifique *Protein & Cell* est rejetée la même année par les journaux *Science* et *Nature* pour des raisons éthiques.

Comme Xingxu Huang, une partie de la communauté scientifique pense que la modification génomique d'embryons humains a un bel avenir devant elle puisqu'elle peut permettre d'éradiquer des maladies génétiques avant même que le bébé ne naisse. Mais ceci n'est pas l'avis de Fyodor Urnov qui suggère que cette technique appliquée à des embryons humains n'est ni éthique ni sûre.

Si CRISPR-CAS9 est si révolutionnaire et les controverses autour si nombreuses, force est de reconnaître que ceci est dû à son faible coût et à sa facilité de réalisation. D'autres techniques existent en effet et sont en pratique même plus utilisées que CRISPR-CAS9 à ce jour. C'est le cas de l'ARN-I (ARN interférent) ou encore de TALEN qui est bien plus utilisée que CRISPR-CAS9 comme peut le montrer un graphique de l'OPECST cité dans un rapport de l'assemblée nationale au nom de « L'OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES ». Plus encore, Crispr-CAS9 n'a pas le monopole sur les laboratoires.

Ce qui fait de CRISPR-CAS9 une technologie particulière c'est donc certainement sa rapidité et son faible coût.

UN FAIBLE COÛT POUR TOUS LES POSSIBLES

La technique CRISPR-Cas9 se distingue donc notamment par son faible coût par rapport aux autres biotechnologies. Pour seulement 10 euros, on peut réaliser une expérience selon le même rapport de l'assemblée nationale. À titre de comparaison, une intervention par méganucléase coûte de l'ordre de 50 000 euros, par méganucléases doigts de zinc 5 000 euros et enfin par TALEN 1 000 euros.

Ce faible coût explique l'explosion du nombre de publications. Ceci est recensé par Nicole Haeffner-Cavaillon, chercheuse à l'INSERM, 2514 docs ont été publiés sur CRISPR-CAS9 depuis 2011 dont 57 publications en France.

Cet enjeu financier a été ciblé par le comité d'éthique de l'INSERM ; plusieurs entreprises de biotechnologies ont déjà investi dans CRISPR-CAS9 (Juno Editas, Novartis Intellia, CRISPR Therapeutics, Regeneron Adicet Bio) et proposent des produits utilisant cette technique. Il est aussi intéressant de noter que Jennifer Doudna, à l'origine de la découverte de CRISPR-CAS9 avec Emmanuelle Charpentier et avec pas moins de 30 publications recensées à son nom sur *Web of Science*, qui a lancé un moratorium pour l'usage de CRISPR-CAS9, est impliquée dans une entreprise de biotechnologie qui utilise ce procédé : Intellia Therapeutics. Cela permet en effet de nuancer sa position contre l'usage de CRISPR-CAS9 à ce stade avancé. Même si le physicien David Warmlash défend qu'il faut plutôt un peu moins de 10000 dollars pour réaliser une expérience de modification

génomique avec CRISPR-CAS9, l'idée est que ce faible coût de réalisation provoque un investissement massif. En Chine, par exemple, la NSFC (National Natural Science Foundation of China) a investi 23 millions de yuans pour 42 projets sur CRISPR [7] en 2016.

Il est donc assez normal de considérer cet enjeu à l'heure de mettre en exergue les différentes controverses autour de CRISPR-CAS9 et cela est à mettre en relation avec ce qui a été vu antérieurement. Précédemment, nous avons vu l'impact sur l'environnement et la santé. Du fait de sa précision et de son faible coût CRISPR-CAS9 peut par exemple provoquer un changement d'attitude vis-à-vis des OGM en France et en Europe, une controverse nouvelle alimentée par cet enjeu économique énorme. De la même manière, le niveau de recherche peut augmenter exponentiellement contribuant à la découverte de tous les possibles. Un exemple frappant, au cœur d'une polémique, est la possibilité de designer soi même son bébé avec les « designer babies ». Ceci est théoriquement faisable avec l'évolution de la technologie CRISPR-CAS9.

CONCLUSION :

La technologie CRISPR-CAS9 est tout à fait révolutionnaire et c'est sans doute en cela qu'elle alimente autant de controverses. Nous aurons noté que la communauté scientifique est divisée à l'heure de savoir si il faut ou non poursuivre la recherche sur les embryons humains. Si de nombreuses maladies peuvent être évitées, les risques restent non négligeables et la possibilité de réaliser l'impossible est une réalité à présent. Aussi, si le potentiel thérapeutique de CRISPR-CAS9 est indéniable, il s'agit maintenant d'évaluer l'incertitude sur les risques de la technique et celles sur ses utilisations non motivées médicalement à l'instar de l'« *human enhancement* » tant sujet à polémique. [8]

Références :

- [1] <http://www.unmultimedia.org/radio/french/2016/02/fao-le-role-des-biotechnologies-agricoles-dans-les-systemes-alimentaires-et-la-nutrition/#.WSrRr2jyIU>
- [2] <http://www.fao.org/3/a-i5922e.pdf>
- [3] <http://www.agrapresse.fr/olivier-le-gall-l-dition-de-g-nes-est-un-v-nement-majeur-art412875-46.html?Itemid=358>
- [4] <http://www.fao.org/3/a-i5922e.pdf>
- [5] http://www2.assemblee-nationale.fr/content/download/52204/505402/version/1/file/Rap+Biotech+RAPPORT2903_1723.pdf
- [6] <http://www.nature.com/news/scientists-sound-alarm-over-dna-editing-of-human-embryos-1.17110>
- [7] <http://www.genengnews.com/print/43490>
- [8] <http://www.isscr.org/docs/default-source/am17/press-program-releasefinal.pdf?sfvrsn=4>

EXPERTISE TECHNIQUE ET SCIENTIFIQUE

Rapport individuel ETIC

FOUFA Mastafa
