

ATELIER 2016 de la PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE

MODIFICATIONS CIBLEES DES GENOMES ET ENJEUX ETHIQUES



Volet 1 : « Modifications ciblées du génome humain et thérapies »,
le 14.04.16.

Animatrice : **Anne Cambon-Thomsen**, Directrice de recherche émérite au CNRS, UMR 1027 Inserm et Université Paul Sabatier – Toulouse III, Responsable de la Plateforme Genotoul Societal et Présidente de la Société Française de Génétique Humaine.

Prise de notes : Lucie Serres

Intervenants :

- **Emmanuelle Rial-Sebbag**, Chargée de recherches Inserm, UMR 1027, Inserm, Université de Toulouse.
« Ingénierie du génome humain : quels enjeux juridiques ? »
- **Pierre Cordelier**, Directeur de recherches Inserm, UMR 1037, Inserm, Université de Toulouse.
« Les nouvelles approches de modification ciblée du génome. »

Voici la première séance d'un atelier que nous organisons chaque année sur des thèmes différents, chacun des volets abordant différentes facettes d'une même problématique générale. Cette dernière s'appuie sur des bases scientifiques solides, avec des intervenants en capacité de répondre à vos interrogations. Nous soulèverons la question de la responsabilité des scientifiques, et plus particulièrement en ce qui concerne le développement des applications liées aux avancées scientifiques. L'ensemble de ces éléments étant appréhendé au regard de l'éthique. Cette année nous avons fait le choix d'aborder l'ingénierie du génome qui concerne aussi bien les hommes que les animaux, les plantes et les micro-organismes. Les ateliers ayant été organisés selon cette segmentation, il est donc possible qu'il y ait des répétitions d'un atelier

PLATEFORME GENETIQUE ET SOCIETE

Génopole® Toulouse Midi-Pyrénées
Inserm et Univ. Toulouse 3 Paul Sabatier UMR 1027 -
Epidémiologie et analyses en santé publique
IFERISS (Institut Fédératif d'Etudes et de Recherches
Interdisciplinaires Santé et Société)
Faculté de médecine 37 allées Jules Guesde
31073 Toulouse cedex 7 - Tél. + 33 (0) 5 61 14 56 20
<http://societal.genotoul.fr>

Contacts :

Anne CAMBON-THOMSEN (Responsable plateforme)
anne.cambon-thomsen@univ-tlse3.fr
Emmanuelle RIAL-SEBBAG (Responsable d'équipe)
emmanuelle.rial@univ-tlse3.fr
Lucie SERRES (Coordinatrice)
serres.lucie@gmail.com
Antonia SEGURA (Assistante logistique) :
antonia.segura-terradas@inserm.fr

à l'autre sur le plan des technologies et de leur description. Nous avons d'ailleurs choisi cette thématique au vue des avancées technologiques en cours dans les domaines de l'ingénierie du génome, que ce soit en termes de précision ou de rapidité, qui représentent aujourd'hui une véritable rupture technologique qui se répand à l'ensemble des communautés scientifiques. Cela pose le problème plus général des changements de paradigme scientifique mais également des interrogations en termes d'applications, c'est pourquoi il nous est apparu particulièrement intéressant d'aborder cette thématique sous différents angles.

Aujourd'hui nous avons choisi de parler de l'ingénierie du génome chez l'Homme, ce qui se fait depuis longtemps étant donné que la thérapie génique est déjà une ingénierie du génome. Mais en quoi les nouvelles technologies, qui seront explicités par la suite, donnent-elles de nouvelles possibilités ? Cela concerne alors deux grands domaines d'applications thérapeutiques, autrement dit médicales, que sont l'intervention sur le génome de cellules somatiques qui consiste à apporter des modifications qui ne peuvent se transmettre à la génération suivante, et l'intervention sur le génome de cellules germinales ou embryonnaires où il existe une possibilité de transmission. Vous aurez donc des explications sur les technologies actuellement utilisées dans le cadre de ces deux domaines, ainsi que des éléments juridiques étant donné que les interventions sur le génome humain sont largement encadrées par le droit. Pour cela vous aurez d'abord une intervention sur les nouvelles méthodes d'ingénierie du génome avec Pierre Cordelier qui travaille dans ce domaine sur différents types de génomes. Il est chercheur à l'Inserm et Président de la Société Française de Thérapie Cellulaire et Génique. N'hésitez pas à poser des questions afin d'approfondir certains des points présentés et plus particulièrement sur le plan technologique. Puis dans un deuxième temps nous écouterons Emmanuelle Rial-Sebbag, juriste et chercheur à l'Inserm, qui vous expliquera l'encadrement juridique de l'intervention sur le génome humain. Qu'elle est la situation actuelle ? Et en quoi ces nouvelles technologies questionnent cet encadrement juridique ? Là aussi vous aurez une explication technique sur les termes juridiques qui ne sont pas toujours évidents à comprendre pour tout le monde. Ensuite comme nous le faisons habituellement dans ces ateliers, nous aurons une discussion générale qui a pour but de répondre à vos interrogations et d'identifier les questions qui vous intéressent pour en discuter aujourd'hui. Puis on se répartira autour de ces questions en petits groupes afin d'en débattre pendant quarante minutes, puis de rapporter aux autres les éléments de discussions abordés.

[Tour de table – *Présentation des participants*]

PRESENTATION DE PIERRE CORDELIER

« Les nouvelles approches de modification ciblée du génome. »

Je suis directeur de recherche à l'Inserm, exerce au Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse et j'ai depuis 2014 la responsabilité de la Société Française de Thérapie Cellulaire et Génique. C'est pour ça que nous avons déjà échangé en préambule avec Anne Cambon-Thomsen et Emmanuelle Rial-Sebbag sur les conséquences éthique et sociétales que peuvent avoir ces nouvelles avancées scientifiques, qui sont de plus en plus efficaces, dans l'édition du génome. Le message que veut faire passer un professeur de recherche est qu'il vaut mieux en parler et en débattre plutôt que de sombrer dans le nihilisme ou l'euphorie. Mon rôle est de vous donner des bases parce que, comme vous allez le voir, vous aurez de plus en plus d'informations sur les technologies applicables au génome. Je vais donc aborder rapidement les possibilités qui existent à l'heure actuelle, vous dire exactement ce que l'on peut en attendre d'après le retour d'expertises scientifiques, et surtout soulever les limitations qui nécessiteront d'attendre peut-être quelques années avant de voir se développer des applications.

Un potentiel sans précédent pour la médecine de précision

L'émergence de ce type d'outils extrêmement précieux offre la promesse d'une médecine de précision personnalisée qui nous permettrait, grâce à une meilleure connaissance de la structure du génome, de pouvoir corriger ou améliorer le statut génétique d'un organisme. Il faut voir aussi que cette approche peut s'appliquer non seulement à l'être mais également à l'environnement, ce que vous aborderez dans les prochains volets de l'atelier. Alors comme toujours dans le cadre d'une grande avancée scientifique il se trouve qu'avec de grands pouvoirs viennent de grandes responsabilités, et comme l'on augmente notre efficacité et notre connaissance, on augmente forcément les risques. Nous verrons que ce dont on parle à l'heure actuelle et qui est mis sous la lumière, CRISPR/Cas9, n'est autre qu'une évolution majeure de l'efficacité et de la facilité mais des problèmes étaient déjà là avec les générations précédentes. Effectivement le rôle des scientifiques que nous sommes est de veiller à ce que les deux grandes conditions d'application de ce genre de techniques soient appliquées, c'est-à-dire l'efficacité et la spécificité. Hors vous verrez que c'est ce qui bloque encore à l'heure actuelle.

Les différents outils d'édition du génome

Le problème ne se posait pas avant ces deux ou trois dernières années puisque nous disposions d'enzymes capables d'aller cliver une séquence d'acide nucléique mais qui étaient limitées par leur efficacité et leur spécificité. Vous avez peut-être vu passer beaucoup de travaux sur les meganuclease ou zinc finger nuclease, et on peut démocratiser l'utilisation des outils de l'édition du génome. Plus récemment, il existe également les TALEN qui correspondent à une autre approche qui peut être appliquée et qui a montré une certaine efficacité. Mais on avait déjà des

outils disponibles qui n'étaient limités que par leur spécificité et dans certains cas leur efficacité. Ce qui a été vraiment important ces dernières années c'est que l'on a un nouveau système d'édition du génome, le système CRISPR/Cas9 qui nous intéresse aujourd'hui, dont je vous donnerai certaines précisions par la suite. Ce dernier a le mérite d'être simple et on l'abordera avec la mode du « *do it yourself* », même si on n'en est pas encore là. Il est également peu coûteux, ce qui est important pour que la recherche avance, et il est formidablement efficace. Vous voyez que c'est quelque chose qui a vraiment une efficacité très améliorée.

CRISPR/Cas9, le « système immunitaire » bactérien

Alors quelques bases parce que finalement c'est la recherche fondamentale qui a mise en place des découvertes, qui étaient certes peu appréciées à l'époque, mais qui ont provoqué les résultats d'aujourd'hui. En effet dans de nombreuses situations le système d'interférence à l'ARN, qui est un système de clivage et de séquence, est un système de protection. On peut comparer ça à un système immunitaire bactérien qui pourrait être infecté ici par des virus ou par des phages. On pourrait dire que c'est une éducation qui se passe au niveau de l'immunisation, c'est à dire que l'ADN viral va être coupé en morceaux et finalement une reconnaissance va se mettre en place. Pour les étapes suivantes, la prochaines fois que l'infection se produira le génome de la bactérie aura été modifié parce qu'il aura gardé l'empreinte de cette infection pour pouvoir reproduire ces petits guides d'ARN, dont on déterminera l'importance par la suite pour lui-même, et complexé avec une activité RNase dans ce cas-là afin d'aller cliver l'ADN infectieux par la suite. C'est ce système-là qui se met en place pour la première fois dans les bactéries, qui a ensuite été reporté dans les eucaryotes et qui nous intéresse aujourd'hui.

Chronologie du système CRISPR/Cas9

C'est donc un système naturel très basique qui a été découvert vers la fin des années quatre-vingt, comme nous allons le voir, puisque finalement c'est une recherche qui est assez jeune mais ce système a été découvert en 1987 par des chercheurs fondamentaux qui travaillent sur les bactéries. L'extrapolation avec une immunité adaptatrice contre l'infection aux phages ou virale a été faite aux alentours des années 2000. Presque dans la foulée on s'est rendu compte que les CRISPR/Cas9 étaient capables d'aller cibler une séquence d'ADN, et finalement toute une évolution s'est faite pour faire les premières démonstrations d'ingénierie du génome des eucaryotes dans les années 2013. Et on verra qu'en 2014, 2015, et encore la semaine dernière, ça c'est vraiment accéléré.

Les américains adorent travailler dans leur garage...

Là on se dit que finalement ça va très vite et on sait que les américains adorent travailler dans leur garage, si vous regardez un peu toutes les entreprises qui sont sorties d'un garage (ex : HP,

Apple...) et qui arrivent à faire des choses conséquentes. La question que l'on peut se poser est : « Est-ce que cela peut se reproduire pour ce genre d'approche ? ».

L'émergence du « *Do it yourself* »

On parlait tout à l'heure de l'émergence du « *do it yourself* », et on peut voir ce genre de plan sur internet (cf. : diaporama) avec des bio-hackers. Et comme on commence à se dire que cette approche peut avoir des conséquences assez importantes, on se dit que peut-être une fois de plus on va avoir des modèles de pseudos laboratoires capables de reproduire ce genre de chose. Mais heureusement qu'au niveau scientifique il faut quand même une formation assez solide malgré tout ce qu'on peut dire.

Cependant, de l'avis des plus grands « *It's not something you can do in your garage...* »

David Baltimore qui a quand même reçu le prix Nobel de Médecine pour la découverte de fonctions essentielles à l'infection du VIH, fait partie de ceux qui pensent que c'est finalement quelque chose d'assez compliqué pour pouvoir encore être pratiqué par des gens. L'idée de modifier le génome avec ce type d'approche peut se faire de deux manières. Soit vous avez une séquence d'ADN que vous voulez cibler, disons que c'est une mutation et que vous vous voulez juste éteindre un gène, on a entendu parler de modèle transgénique, on peut juste faire de la modélisation et non pas faire ensuite de la clinique. Attention il y a beaucoup d'applications qui sont en recherche et, même si on a parlé de thérapies somatiques, il ne faut pas considérer le CRISPR/Cas9 seulement comme une approche thérapeutique de modification germinale. Ce sont donc des outils de modélisation qui nous permettent de reproduire une mutation ou de corriger un gène dont je vous montrerai les applications par la suite. Pour cela vous avez une séquence d'ADN que vous avez séquencé et dont vous connaissez la séquence, et vous allez utiliser les small guides RNA, c'est-à-dire de petits ARN guides, qui vont permettre d'assurer la reconnaissance de l'ADN à cibler et de systèmes plus complexes pour avoir cette activité de coupure. Et de la façon dont vous faite le design de votre expérience, soit vous allez appuyer sur la touche « supprimer » pour couper et vous aurez donc une méthode qu'utilise l'ADN pour se recoller, soit vous pouvez couper et donner en même temps à la cellule une séquence que vous aurez corrigé, c'est-à-dire que la mutation que vous avez là vous pouvez la remplacer par quelque chose qui n'est plus muté et qui est donc censé être fonctionnel. Voilà à quoi peut servir ce genre d'application.

Et tout ça, en combien de temps ?

Le principal intérêt scientifique ici est le temps, et il y a des gens dans la salle bien mieux placés que moi pour en parler, car en général en recherche vous étudiez les pathologies, vous identifiez des gènes, vous essayez de modéliser cette pathologie chez le petit animal, et vous entreprenez des protocoles qui peuvent au bout de six mois, de façon conventionnelle de recombinaison

homologue, générer un animal transgénique. Et on voit de plus en plus dans la littérature que le fait d'utiliser ce système CRISPR/Cas9 peut accélérer grandement les choses.

Jusqu'où pouvons-nous aller ?

Alors il y a eu pleins de démonstrations, vous verrez des choses assez fantaisistes sur différents types de données, même certains nous montrent des animaux génétiquement modifiés avec CRISPR/Cas9 en Chine. Il existe deux principales publications en ce qui concerne les animaux, une l'année dernière dans un journal scientifique très prestigieux nommé *Cell* avec des résultats forcements corroborés, validés, et scrutés dans les moindres détails, et une autre qui est parue dans *Nature Biotechnology* l'année dernière. En fait ça a été la première démonstration du fait qu'on pouvait modifier génétiquement un primate avec ce système. L'étude portait sur 5 ARN guides, donc potentiellement 5 ARN capables d'aller modifier le génome de ces primates, ciblant 3 gènes particuliers. Dans une première série d'expériences les scientifiques les ont injecté dans le stade fertilisé unicellulaire, et ont réussi à traiter 8 embryons, le système ayant agit sur 2 gènes sur 3. Puis ils ont repris cette approche pour la faire sur 86 embryons, transférés dans 29 femelles porteuses, ce qui est déjà beaucoup de travail, et parmi elles une seule est arrivée à terme. Vous voyez déjà qu'on n'est pas à : « Je fais une modification, j'ai un nouvel embryon, j'ai un nouveau bébé... ». Toujours avec cette approche, et à partir des jumeaux nés de la précédente femelle, les résultats obtenu lors de la première d'expérience se sont répétés, c'est-à-dire que 2 de ces 3 gènes avaient été modifiés. Alors effectivement c'est très efficace mais ça a quand même certaines limites d'efficacités, même s'il est vrai qu'avec d'anciens systèmes il était extrêmement difficile, voire impossible, d'arriver à ce genre de résultat.

Pouvons-nous corriger des maladies ?

Le second exemple porte sur des modifications somatiques, à partir d'animaux malades qui ont été générés par la science pour reproduire une pathologie, la thyrosinémie qui correspond à un problème de tyrosinate, et l'idée est ici de montrer que chez les animaux adultes, telle qu'une souris mâle adulte, on peut corriger cette mutation. Sur la diapositive on peut voir des hépatocytes, les tâches sombres étant l'expression de la Fah qui est l'enzyme impliquée dans cette maladie. Donc si vous envoyez un système CRISPR/Cas9 dans le foie d'un animal adulte, par des techniques d'hydrodynamisme en injectant un liquide dans les systèmes d'irrigation du foie, ça va aller modifier physiquement les hépatocytes. Si vous ne corrigez pas cela, c'est-à-dire que vous donnez tout ce qu'il faut sauf les ARN guides, vous ne voyez pas apparaître les points marrons, alors que si vous corrigez, c'est-à-dire que vous amenez l'ARN guide capable de cibler, de cliver, de modifier la mutation, et en plus d'amener une séquence valable qui va corriger l'anomalie, vous avez quelques points marrons évalués à 0,5 % des hépatocytes qui vont être capables de ré-exprimer cette enzyme. Mais si vous attendez assez longtemps, comme les hépatocytes ne meurent pas et ont un bénéfice prolifératif, ils vont pouvoir recoloniser un tiers de l'ensemble des cellules du foie, ce qui est largement au-dessus de la fenêtre thérapeutique.

C'est quelque chose qu'il faut aussi considérer car si vous n'avez besoin que d'un nombre limité de cellules à corriger vous pouvez appliquer ce type de prolifération, par contre si vous avez besoin de modifier cent pour cent des cellules là on va se heurter à des problèmes de délivrance du message. Du coup les souris ont pu survivre en l'absence de cette molécule qui compensait l'anomalie génétique, la correction ayant été faite.

Et chez l'Homme ?

Bien sûr la question que l'on se pose, et c'est plus particulièrement pour ça que l'on est là aujourd'hui : « Est-ce que c'est applicable à l'homme ? ». Donc il faut savoir qu'en décembre dernier il y a eu une magnifique conférence à Washington où l'on a appris que de nombreux scientifiques (ex : Chine) essayaient de modifier des embryons humains fertilisés, mais incapables d'aller plus loin dans les stades d'évolution. Ces travaux avaient été proposés à de journaux prestigieux tels que *Nature* et *Science* mais leurs éditeurs ont dit qu'ils n'en voulaient pas. Et c'est finalement un journal anecdotique appelé *Protein and Cell* qui a reporté en 2015 ce travail, qui représente la première caractérisation de la modification de cellules germinales humaines. Alors les cellules somatiques on le fait déjà depuis longtemps et ça marche très bien, mais avec les cellules germinales on entre dans un autre problème qui sera développé par la suite avec Emmanuelle Rial-Sebbag. Donc effectivement ça montre la faisabilité, après c'était dans un cadre à visé de correction de la mutation de la bêtathalassémie, donc le gène HBB qui est non fonctionnel. Donc voilà je vous ai donné quelques données scientifiques, et le résumé de cette étude qui est très honnêtement évalué par son auteur montre bien qu'on a une efficacité très mauvaise dans les cellules germinales, mais malheureusement le risque d'avoir des cassures non voulues et en grand nombre est beaucoup plus important que d'avoir la correction du gène escomptée. Alors des personnes commençaient à dire que c'était peut-être le caractère anormal des embryons qui faisait que ce n'était pas possible, parce que je vous rappelle quand même que ce soit chez la souris ou chez l'homme ça marche très bien sur des cellules adultes, par contre si c'est des cellules germinales il y a des limitations. Finalement il y a quelques jours on nous a fait passer un message en nous disant que ce résultat-là avait été reproduit par un autre laboratoire, même si ce n'est pas dans le but de corriger une mutation mais de cibler une protéine essentielle à l'infection par le VIH, afin de protéger les cellules de l'infection par le VIH en cassant un gène. Et même un an après on avait toujours ces limitations avec des off-target, c'est-à-dire des cassures qui n'étaient pas voulues et non contrôlées, en abondance bien plus importante que la correction qui reste très faible.

Intégrer les limitations du système

La conclusion produite à l'issue de cette publication confirme que l'on a énormément de difficultés techniques pour faire du « *precision editing* », c'est à dire de l'édition du génome dans les cellules embryonnaires. C'est la position du scientifique et même s'il y a de très jolies choses qui se passent dans tous les organismes, au niveau des cellules embryonnaires humaines on a

encore des résistances qui font qu'on est encore loin d'avoir une efficacité suffisante pour avoir une projection clinique. Et c'est un peu ce que disaient les deux auteurs après avoir arrêté parce que si on veut avoir 100 % de correction on est loin d'avoir les outils qui nous le permettent à l'heure actuelle. Pour finir et résumer les limitations scientifiques du système, ce qui pourra être discuté si vous le souhaitez, c'est que le gros problème de cette technologie mis en évidence par les premières études sur les cellules germinales humaines renvoi à des ciblage hors cibles et des clivages non désirés. Il y a donc énormément de nouvelles approches techniques basées sur les Cas9, voire sur les dérivés de Cas9, qui permettent de contourner ce type de limitations en amenant des nickases qui sont deux Cas9 qui travaillent de concert pour aller cibler une partie du génome, c'est-à-dire que vous avez plus de spécificité quand vous utilisez deux systèmes avec deux small guides RNA, ce qui demande beaucoup plus de travail et de réflexion. C'est donc réalisable mais bien plus compliqué. Alors j'avais beaucoup aimé cette illustration où la personne qui a perdu ses clefs regarde juste sous le lampadaire alors que ses clefs sont dix mètres avant là où il cherche. Maintenant tout le monde essaye de faire du séquençage massif pour voir s'il a d'autres sites non voulus de clivage afin de sélectionner les meilleures combinaisons parce que c'est encore un peu empirique. La seconde limitation, et là on entre directement dans mon champ d'investigation, c'est : « Comment se propage une information ? Comment l'analysons-nous chez le receveur ? ». Bien sûr beaucoup de personnes travaillent maintenant sur des systèmes basés soit sur des virus, soit sur des molécules chimiques qui vont permettre de transmettre l'information dans la cellule ciblée, ou d'autres travaillent à l'heure actuelle sur la modification de cellules souches qui seraient capables de se différencier pour donner la cellule attendue *in-fine*. Il a aussi d'autres problèmes qui attrahent aux réarrangements inter et intra chromosomiques, et c'est des combinaisons qui sont peut-être un peu poussées pour l'objet de cette discussion. Mais surtout ce que je vous disais c'est qu'on a non seulement un problème de spécificité, mais on aurait peut-être aussi un problème pour arriver à délivrer le message. Alors les scientifiques travaillent sur une nouvelle génération de Cas9 qui a une activité et une efficacité bien supérieure à ce qui se fait à l'heure actuelle. Voilà les réponses que peuvent apporter les scientifiques afin d'améliorer la sécurité et l'efficacité de l'édition du génome par cette méthode. Je vous remercie pour votre attention.

ECHANGES AVEC LES PARTICIPANTS

- On appelle ça « édition du génome » mais qu'est-ce que ça veut vraiment dire ?
- Ça me permet de dire une chose que je n'ai pas abordé en introduction, il y a deux sociétés savantes que sont la Société Française de Thérapie Cellulaire et Génique que préside Pierre Cordelier, et la Société Française de Génétique Humaine que je [Anne

Cambon-Thomsen] préside actuellement, qui ont monté ensemble un groupe de travail afin de réfléchir à ces domaines-là. Ce dernier qui vient de publier une tribune dans *Le Monde* hier a fait un premier travail sur la terminologie, et la première question était : « Alors qu'on se préoccupe du débat public en France, comment dit-on « genome editing » en français ? ». L'édition du génome ça ne veut rien dire en français car « éditer un texte », « être éditeur », ce n'est pas ce à quoi l'on fait allusion donc ça ne peut pas être traduit par ce terme-là. Alors on a fait un ensemble de travaux, et il y avait en particulier l'un de nos collègues philosophe qui a comparé comment on en parlait en Italie et en France dans le monde des médias, en dehors du fait que l'on met entre parenthèses « *genome editing* » et que l'on ne le traduit pas dans un certain nombre de cas. Et finalement après plusieurs discussions on a trouvé que le terme « ingénierie ciblée du génome » traduisait le mieux ce que l'on fait avec CRISPR/Cas9, et que Pierre Cordelier vient de rappeler. On n'est pas resté là-dessus seulement pour la précision du terme, parce que « ingénierie » renvoi aussi aux OGM, fait peur, très technologique, et ce n'est pas un terme qu'emploie généralement le grand public, mais en même temps on trouvait que c'était précis et que ça n'anticipait pas les applications dans un sens ou dans l'autre. On a aussi considéré que le terme « chirurgie du génome » quand on parlait des thérapies et des applications en thérapie était un bon terme, mais peut-être pas pour en parler de manière générale parce que chez l'animal, les plantes... on n'est pas forcément dans la notion de chirurgie qui renvoie quelque part à la thérapeutique. Donc c'est une vraie question que vous posez. L'Académie Nationale de Médecine dit la même chose que ce groupe et nous avons publié un article là-dessus dans *l'American Journal of Bioethics*, qui avait lui-même une série de publications sur différents aspects sociétaux et éthiques de l'ingénierie ciblée du génome. L'un des ces articles évoquait d'ailleurs cette terminologie, et c'est pourquoi nous avons fait une réponse à cette publication avec notre groupe de travail. Je trouve que votre question est très bien parce qu'elle correspond à la première que l'on s'est posée : « Comment faut-il parler ? », et à la fois : « Qu'est ce qui n'induit pas une certaine interprétation ou un certain positionnement par le terme initialement employé ? ».

- Je voudrais revenir sur la notion d'efficacité. Si vous voulez quand les applications se portent sur des cellules somatiques on est content, et lorsqu'on passe aux embryons qui sont un sujet délicat on trouve que c'est très inefficace. Est-ce réellement une question d'efficacité ? Ou est-ce que l'on se dit : « On veut aller par-là donc on dit que c'est bien » et « On ne veut pas aller par-là donc on dit que c'est moins bien » ?

La meilleure réponse à apporter à cette question est de savoir si ce système-là avait été utilisé dans les deux cas, c'est à dire pour du germinale et du somatique. Autrement dit aller voir si à la base le système était aussi compétitif que ce qui avait pu être montré au niveau somatique, et ça je n'ai pas les données pour vous répondre. Après clairement depuis le début, même si je ne m'intéresse pas à la thérapie germinale, il a été identifié un problème de base surtout en terme

de capacité, peut-être pas de clivage mais de livraison de tout ce qui est système Cas9, small guides... et je pense que c'est une combinaison de tout. Si vous avez du mal à livrer une protéine qui est moins active que ce qui arrive désormais en recherche, avec des small guides qui ne sont pas complètement optimisés, si vous avez des cellules qui elles-mêmes présentent une résistance à ce genre de modification, comme les cellules germinales, vous avez peu de chances de réussite. Moi je l'interprète comme ça. Par contre quand vous passez à du somatique ça marche très bien, il n'y a pas de soucis, et vous êtes dans les meilleures conditions très contrôlées, très ciblées. Le germinal il y a beaucoup de gens qui travaillent là-dessus et des retours que j'ai eu c'est un peu plus compliqué, ça marche très bien par rapport au reste, c'est une évolution, mais il manque encore une évolution supplémentaire pour optimiser tous les paramètres : delivery, design, efficacité, et après bien sûr spécificité. Ça doit fonctionner parce que quand les gens travaillent sur du germinal ils voient plus d'effets secondaires néfastes que de corrections voulues. Donc le système fonctionne mais après il faut le remettre sur les bons rails pour que finalement ça aille là où ça doit aller, et non pas là où ça veut aller.

- Il est vrai que biologiquement c'est d'une complexité majeure entre les cellules germinales et somatiques.
- Ceci-dit si l'on est un peu optimiste ne pourrait-on pas considérer, qu'au vue des efforts de recherche absolument considérables qui se sont mis en place très rapidement sur ce sujet, ce problème d'efficacité ou de manque de spécificité va être probablement résolu ?

Oui en tant que scientifique je suis tout à fait d'accord avec vous.

- J'ai retenu une phrase que vous avez dite : « Il est difficile pour l'instant d'avoir une projection clinique ». En êtes-vous vraiment sûr ?

C'est une discussion qui croise ce qu'Emmanuelle Rial Sebbag va dire tout à l'heure, mais au niveau somatique je suis tout à fait d'accord, ça peut très bien se passer, c'est d'ailleurs ce que des gens ont essayé de faire. Le modèle du VIH était germinal bien sûr mais il faut distinguer le somatique du germinal, au niveau somatique je suis tout à fait d'accord, ce n'est pas plus compliqué et c'est beaucoup mieux que d'autres méthodes de thérapie génique.

- Ceci-dit, on en parlera dans le deuxième atelier, mais il a aussi tout un tas de travaux qui ont commencé sur les espèces animales qui montrent aussi des réussites. J'ai essayé de lire régulièrement la littérature sur les applications au niveau des animaux d'élevages, et je n'ai pas aperçu dans ce que j'ai lu cette dichotomie que vous décrivez comme assez forte entre le somatique et le germinal, en tous les cas pour le monde animal. Je n'ai pas l'impression qu'il y a un différentiel de difficultés aussi grand que ça dans d'autres espèces animales. C'est pour ça que je suis un petit peu étonné.

Je suis tout à fait d'accord, mais ce n'était pas l'objet de la discussion d'aujourd'hui.

La prochaine séance porte sur cette thématique animale donc on pourra justement la développer. On va maintenant passer la parole à Emmanuelle Rial-Sebbag sur les aspects juridiques.

PRESENTATION D'EMMANUELLE RIAL-SEBBAG

« Ingénierie du génome humain : quels enjeux juridiques ? »

Alors je vais vraiment cibler sur des choses qui existent et d'autres qui n'existent pas totalement encore chez l'humain ou avec le « matériel humain », en sachant qu'il y a pas mal de choses qui sont très anticipées dans le discours que je vais avoir aujourd'hui car il y a beaucoup de choses qui n'existent pas encore. C'est donc un exercice d'anticipation qui n'est pas très naturel pour les juristes d'ailleurs, parce que très souvent on a quand même besoin d'y voir un peu plus clair dans la science qui est en train de se faire pour être en capacité de dire de quel droit l'on parle.

Innovation et droit

C'est pour ça que je vais commencer cette présentation en vous disant juste quelques petites mots sur les liens entre l'innovation et le droit, et pour vous dire à quel point la place de juriste est finalement très compliqué. Parce que dès qu'une innovation émerge la première question que l'on vient nous poser est : « Mais qu'est-ce qu'on a le droit de faire ? » ou « Qu'est-ce qu'on n'a pas le droit de faire ? ». Et là c'est extrêmement complexe pour nous de répondre à cette question. Alors il y a des éléments évidents que l'on peut caractériser, et d'autres où l'on est obligé de faire tout un exercice intellectuel, et peut-être même de se tromper, d'émettre des hypothèses comme les scientifiques le font, c'est là d'ailleurs toute l'utilité de faire de la recherche en droit quand on travaille dans le domaine de l'innovation. La façon dont on va travailler est de ce dire : « D'accord on a quelque chose d'innovant qui arrive, en l'occurrence ici le CRISPR/Cas9, à quoi le raccroche-t-on ? », « Est-ce qu'on le raccroche à une catégorie juridique qui existe déjà ? ». Là pour nous c'est facile et on arrivera à vous dire ce que vous avez le droit de faire et ce que vous n'avez pas le droit de faire. En revanche quand on est dans une situation où certains caractères permettent de rattacher cette innovation à une catégorie, mais peut-être pas à d'autres, on peut se poser la question de savoir s'il est éventuellement nécessaire de créer une nouvelle catégorie ou un nouveau régime juridique, auquel cas il faut adopter de nouvelles réglementations et de nouvelles lois. Avec CRISPR/Cas9 on est exactement dans ce contexte-là, c'est-à-dire : « Qu'est-ce qui relève de l'existant au niveau du droit ? », et au contraire : « Qu'est ce qui n'en relève pas et mérite peut-être que l'on essaye de poser un certain nombre d'hypothèses ? ».

Ingénierie ciblée du génome

Alors cette ingénierie ciblée du génome, bien évidemment Pierre Cordelier en a parlé mieux que moi, sauf que le problème pour nous est que l'on est obligé de vous comprendre parce que pour pouvoir « mettre dans des boîtes » ou « créer de nouvelles boîtes » il faut que l'on comprenne exactement ce que vous faites. Et finalement, de ce que j'en ai compris et de ce qui a été dit,

c'est que bien évidemment du côté des cellules somatiques faire de l'édition du génome revient à peu près à faire de la thérapie génique, en revanche quand on fait des cellules germinales se pose la question de la transmissibilité. Ce qui se fait dans le contexte du somatique est pour une personne bien identifiée que l'on pourra peut-être reproduire chez un autre patient mais pour ce dit patient, par contre ce que l'on va faire chez l'embryon ou dans la cellule germinale a pour objectif d'éradiquer le gène « anormal » pour les générations futures, et c'est ça la vraie difficulté pour nous et j'imagine aussi le vrai enjeu qui se pose. Alors là c'est facile, on a deux cadres juridiques distincts, donc jusqu'ici tout va bien.

La transmissibilité et la crainte eugéniste

La question de la transmissibilité est cruciale pour le droit parce qu'on a un article du Code Civil qui nous explique depuis les premières lois de bioéthique, qui a depuis ont été complété plusieurs fois, que bien évidemment nul ne peut porter atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine, donc au génome collectif. Ce qui voudrait quand même dire qu'on ne peut pas tout faire concernant le génome humain comme par exemple : « Toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection de personnes est interdite. ». Il y a bien évidemment une interdiction formelle de l'eugénisme, au sens de la sélection à partir de critères ou de caractères préalablement établis. L'avant dernier point correspond au clonage : « Est interdite toute intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée » y compris à visée thérapeutique. Et le dernier point qui est celui qui nous intéresse : « Sans préjudice des recherches tendant à la prévention ou au traitement des maladies génétiques », cette première partie de phrase renvoyant à la thérapie génique, puis : « Aucune transformation ne peut être apportée au caractère génétique dans le but de modifier la descendance de la personne », nous avons donc un problème. Et on voit bien la césure en termes de statuts juridiques entre ce qui peut se faire pour une personne en terme thérapeutique et ce qui pourrait se faire dans les cellules germinales ou les cellules embryonnaires qui pourraient être transmises, et qui sont donc ici clairement interdites.

En Europe

Alors si on n'avait que le droit français, déjà on va voir que ce n'est pas très facile, mais en plus on a le droit européen. Au niveau du droit européen l'instrument juridique qui paraît actuellement le plus approprié mais qui n'est pas le seul est la Convention d'Oviedo, celle-ci s'intéresse aux relations entre les droits de l'Homme et la biomédecine, et a été ratifiée en France en 2011. Il y a deux articles qui vont nous intéresser, l'article 13 qui lui aussi est scindé en deux, avec les interventions sur le génome humain : « Une intervention ayant pour objet de modifier le génome ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques », et il faut couper cette phrase ici, elle concerne ce qui se fait dans le domaine de la thérapie et de la thérapie génique, autrement dit : « Quels sont les domaines d'applications qui peuvent être utilisés ? ». Là [Article 13 : « Et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire

une modification dans le génome de la descendance »] c'est plus une orientation vers l'embryon, et davantage sous l'angle de la procréation médicalement assistée. Il faut voir qu'il y a vraiment deux cadres qui non pas s'opposent mais devraient se compléter, qui sont d'une part tout ce qui concerne la modification génétique, et d'autre part tout ce qui concerne la procréation médicalement assistée, qui sont des cadres juridiques là aussi distincts. Vous allez voir que c'est extrêmement complexe. Deuxième article qui est peu cité dans la littérature que j'ai pu lire jusqu'à présent... alors qu'il n'y a déjà pas beaucoup de choses sur l'embryon humain à l'échelle européenne parce qu'on n'est pas tous d'accords. On a donc un gros problème concernant la recherche et l'utilisation ultérieure des embryons car il existe des pays où c'est interdit, des pays où c'est autorisé, et des pays où c'est autorisé sous conditions. Enfin on a tout un tas de régimes et il n'y a aucune unification concernant l'embryon en Europe. Donc le Conseil de l'Europe a dit : « Si vous faites de la recherche sur les embryons il faut que ce soit encadré et que ça respecte la législation nationale dans les pays où c'est autorisé ». Ce qui va nous intéresser nous c'est la phrase suivante : « La constitution d'embryons humains à fin de recherches est interdite ». On retombe sur la question de la procréation médicalement assistée, ce qui veut dire que l'on n'a pas le droit de faire de clonage thérapeutique, on n'a pas le droit de créer des embryons strictement pour la recherche. C'est assez communément admis dans les pays qui autorisent la recherche sur l'embryon, où finalement la recherche est uniquement autorisée sur ce que l'on appelle les embryons surnuméraires, et derrière se posent la question de la viabilité, de leur « normalité »... Mais c'est un principe qui est largement reconnue pour l'Europe, sauf en Angleterre, selon lequel : « On ne peut pas faire d'embryons directement pour la recherche ». Si on reprend nos deux boîtes initiales avec le somatique et l'embryon... on va commencer par le somatique.

CRISPR/Cas9 et cellules adultes

Si on fait des cellules somatiques on parle de cellules adultes donc on n'est pas dans des cellules qui vont se différencier et qui vont ensuite se transmettre à la descendance, on est dans des cellules adultes qui auront été bien caractérisées et bien ciblées. L'idée est quand même de soigner une pathologie génétique et au sens du droit français ce sera clairement une thérapie génique, y compris au sens du droit européen. Alors je me suis posée la question suivante : « D'accord on va modifier le génome au sein d'une cellule et on va utiliser des outils qui sont quand même plus de la thérapie cellulaire que de la thérapie génique ». Que nous dit le droit quand on est face à ces objets « frontière » ? Clairement dans le domaine des thérapies innovantes si l'on peut avoir les deux qualifications c'est celle de la thérapie génique qui l'emportera, c'est dit très clairement par le règlement de 2007 concernant les thérapies géniques. Donc si on a un choix à faire entre les deux ce sera obligatoirement la thérapie génique au sens juridique du terme qui l'emportera, et c'est autorisé bien évidemment. Vous vous souvenez la première partie de la phrase du Code Civil : « On a le droit de faire de la thérapie génique chez un adulte mais il y a un certain nombre de conditions à respecter », et là on est plus dans le domaine de la recherche et de la thérapie. Au niveau de la recherche il y a bien sûr tout

ce qui concerne les essais près cliniques et les essais cliniques, donc toutes les règles qui concernent les bonnes pratiques. Et l'objectif va être soit de réaliser un médicament de thérapie génique, en se rapprochant davantage de l'humain, soit de réaliser une préparation de thérapie génique. Ces deux termes là, médicament et préparation, sont deux termes qui sont des objets du droit, mais du droit français et non pas du droit européen. En droit européen on n'a que médicament de thérapie génique. En France on aime bien faire des choses un peu différentes donc on a dit : « D'accord pour les médicaments mais on peut aussi faire des préparations de thérapie génique ». Je vais vous expliquer quelle est la différence. Alors comment fait-on de la recherche ? Et tout ça comprends et englobe CRISPR/Cas9, il n'y a pas de difficulté particulière. Donc on a toutes les règles du droit de l'Union Européenne qui s'appliquent, le règlement sur les thérapies innovantes et les essais cliniques, les règles du droit national, on a des institutions dédiées comme le Haut Conseil des Biotechnologies, on a certaines commissions existantes au sein de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, les procédures sont clairement décrites et il y a des essais cliniques qui sont en cours utilisant CRISPR/Cas9. Donc ça ne pose pas de problème dans le domaine somatique, on en est déjà aux essais cliniques. De mémoire le dernier en date concernait une leucémie de l'enfant. C'était une patiente certes mais ça existe, donc si on est arrivé à faire un essai clinique c'est bien que tous les outils et tous les éléments permettant de sécuriser et de répondre aux critères étaient bien là. Pour la thérapie, c'est-à-dire une fois qu'on a passé le cap de la recherche et qu'on veut le mettre sur le marché, l'objectif est très clairement d'avoir une Autorisation de Mise sur le Marché. Alors c'est là où se trouve la différence entre médicament et préparation. Soit on est capable de préparer ce médicament dit de thérapie génique de manière industrielle, c'est-à-dire comme un médicament dans des boîtes, et à ce moment-là on est dans le médicament, ce qui est déjà le cas avec un premier médicament de thérapie génique venu de Chine qui n'a pas été regardé d'un très bon œil et le Glybera qui lui par contre a eu une saga incroyable que je ne développerai pas ici.

[Interruption de l'enregistrement]

IDENTIFICATION DES QUESTIONS A DEBATTRE

- Là il y a une interdiction qui relève d'une autre nature puisqu'on a quand même une règle qui dit : « Pas d'embryons transgéniques »... Avoir cette approche un peu plus éthique, et la question est finalement : « Quels sont les arguments moraux qui nous interdiraient de faire du CRISPR/Cas9 étant donné que l'on fait quand même déjà une certaine sélection ? ». Alors je me suis déjà posée la question et les arguments que l'on peut peut-être discuter sont que premièrement avec CRISPR/Cas9 il y a une intervention extérieure sur l'embryon, il y a une manipulation que l'on ne trouve pas dans le DPI où l'on sélectionne l'embryon lui-même sans le modifier, il y a ce premier caractère là. Deuxièmement : « Est-ce qu'il y a une question liée à la retransmission ? », c'est-à-dire : « Est-ce qu'en utilisant CRISPR/Cas9 on est sûr que ça ne se retransmettra pas ? », et « Est-ce qu'on est sûr qu'avec le DPI aussi ça ne se retransmettra pas ? ». Il y a des questions qui sont quand même liées à l'utilisation des deux techniques qui n'ont pas le même objectif. Mais c'est vraiment un argument que l'on trouve assez régulièrement : « Si on a le DPI pourquoi aller faire du CRISPR/Cas9 chez l'embryon humain ? », sans parler des autres espèces où ça peut peut-être avoir un intérêt. De toute façon le discours selon lequel on aurait finalement laissé passer une forme d'eugénisme derrière le DPI, c'est quelque chose qui a été largement débattu, discuté, à l'occasion des lois de 94, et on a tranché, c'est-à-dire qu'on a estimé que ça apportait plus de bénéfices que cela ne créait de risques pour la société au sens large. Et encore je trouve que ça a été débattu de manière... on n'en parlerait pas aujourd'hui comme on en a parlé dans les années 90.
- J'avais une question. Il me semble qu'en Angleterre on a autorisé de prendre maintenant les embryons tôt et « normaux », et pendant une période de 7 jours on peut faire des manipulations si après on détruit l'embryon.
- Oui c'est vrai.
- Alors la question que je me pose est que nous avons vu que l'expérience se fait sur des embryons qui ne sont pas « normaux », et on a beaucoup parlé d'effets off-target, et pourtant chez la souris et d'autres animaux ça marche beaucoup mieux. Alors si maintenant on commençait à dire qu'on peut permettre d'étudier les embryons « normaux » est-ce ça va faire avancer la recherche ?
- C'est une question que je me suis déjà posée et à laquelle je ne sais pas répondre, parce que c'est une vraie... pour moi c'est une question de fond.
- C'est aussi la base de la définition des conditions de la recherche.

- Voilà c'est exactement la question que je me suis posée. J'ai utilisé le terme de viable mais peut-être qu'il aurait fallu mettre « normaux », mais c'est vraiment la question que ça m'a évoqué quand j'ai vu qu'il y avait ce programme de recherche qui venait d'être autorisé en Angleterre.
- Une autre question ?
- Une autre question éventuellement parce qu'on n'en a pas du tout parlé aujourd'hui, mais le thème si j'ai bien compris c'était CRISPR/Cas9 et son utilisation à visée thérapeutique, on n'a pas parlé des xénogreffes, et c'est peut-être une transition avec le prochain volet, est-ce qu'il faut en parler aujourd'hui parce que c'est de la médecine pour l'Homme ? Donc ce sont des organes de cochons utilisés pour supprimer des séquences pathogènes afin de pouvoir greffer des organes plus facilement, j'imagine que ça soulève aussi des débats éthiques à n'en plus finir.
- Mais disons que sans les modifier ça en soulève déjà, on n'a pas besoin de CRISPR/Cas9 pour aborder ces questions sur la xénogreffe.
- Parce qu'il y a énormément de choses qui sont écrites là-dessus aussi, et quand vous faites une recherche simplement sur CRISPR/Cas9 vous avez tous les noms des espèces animales, 70% des articles sont sur le cochon donc j'ai l'impression qu'il y a un effort de recherche...
- Et vous pensez que c'est dans cet objectif de xénogreffes ?
- Oui. J'ai l'impression qu'il y a un effort de recherche énorme aussi dans ce domaine qui se met en place, et là ce n'est pas pour l'élevage clairement c'est pour...
- Oui c'est pour la santé humaine.
- Peut-être que les questions ne sont pas idéalement formulées et qu'il faudra les reformuler mais on a essayé de dégager quatre questions. Qui est intéressé par chacune de ces questions afin de constituer les groupes ? Pour le moment on a cinq questions et il faut faire deux groupes. La première question porte sur la proposition suivante : « Est-ce que le médicament vivant ou intelligent, on peut échanger sur la nomenclature là aussi, est différent dans la mesure où c'est déjà pris en compte ? », et : « Dans quelle mesure ça pose de nouvelles questions ? ». Est-ce qu'il y a des gens qui sont preneurs pour discuter de ça ? Personne. On la gardera pour mémoire dans le compte rendu. Deuxième question portant sur les bases de la définition des conditions de la recherche, puisque c'était l'une des questions abordées.
- Et est-ce que deux et trois ce n'est pas un peu la même question ?

- Deux et trois ça se rejoint donc on peut les considérer comme deux facettes, deux façons de poser la même question. Est-ce que ceux qui sont intéressés pour discuter de ça ? Il y a 10 personnes, on peut faire un groupe là-dessus. Ensuite l'aspect sur les techniques existantes comme par exemple le DPI, et éventuellement d'autres éléments, *versus* les nouvelles technologies. Est-ce que l'arrivée de CRISPR/Cas9 fait se reposer des questions sur les conditions dans lesquelles on a finalement appliqué le DPI ? Avec 8 personnes il y a un autre groupe là. Après si vous discutez de la même chose ce n'est pas grave, le principe des groupes c'est parce qu'il est difficile que tout le monde prenne la parole quand on est à 30, et que finalement tout le monde puisse dire quelque chose. Et puis l'aspect xénogreffes et CRISPR/Cas9 est une ouverture superbe sur le prochain atelier qui portera sur l'animal. Je propose qu'on fasse deux groupes mais qu'on garde quand même cet aspect-là qui sera certainement développé la prochaine fois. Voilà vous avez les questions 2/3 et 4/5 ensembles.

Synthèse des questions à débattre :

- ~~1. Médicament « vivant »~~
2. Bases de définition des conditions de la recherche
3. Recherche à visée de connaissance et d'application
4. Techniques existantes *versus* CRISPR/Cas9
5. Xénogreffe et CRISPR/Cas9

DEBATS ENTRE LES PARTICIPANTS

Débat :

2. Bases de définition des conditions de la recherche

3. Recherche à visée de connaissance et d'application

- J'aimerais bien qu'on explicite un peu le sujet de la discussion. Je comprends bien la réflexion autour de la recherche à visée de connaissances ou d'applications, par contre les bases de définitions des conditions de la recherche c'est moins clair pour moi.
- D'après ce qui a été dit c'est que pour certaines recherches il fallait absolument avoir un objectif final, un produit à fournir à l'issue de la recherche et à mettre sur le marché, ce qui est juste impossible dans le cas de la recherche fondamentale où l'on ne sait pas forcément ce à quoi on va arriver.
- Il y avait aussi une histoire avec les embryons...
- La question sur laquelle on nous demande de discuter c'est : « Comment un groupe de recherche définit la finalité de son travail ? », « Peut-on envisager une recherche finalisée sans recherche fondamentale ? ». Quelle est la question sur laquelle on doit débattre précisément ?
- Je pense qu'au niveau législatif il y avait ce différentiel entre : « Je fais de la recherche pour faire de la recherche » et « Je fais de la recherche en vue d'une réimplantation par exemple, ou de l'étude de l'infertilité ». En revanche prendre un embryon juste pour faire de la recherche sur l'embryon et regarder comment marche CRISPR/Cas9 et off-target on n'a pas le droit. Il y avait un côté législatif... je veux dire si c'est juste pour faire de la recherche sur l'embryon on n'a pas le droit. Est-ce que ça c'est discutable ?
- Il y a un questionnement sur l'embryon dans la recherche.
- Finalement est-ce qu'on n'aurait pas le droit de travailler sur l'embryon humain pour regarder comment améliorer la technique sans qu'il y ait encore de perspectives suffisantes ? Eventuellement la loi peut changer, peut-être que la loi est restrictive parce qu'on ne maîtrise pas bien la technique mais si on arrive à montrer c'est en toute innocuité et que ça agit peut-être que ce sera autorisé.
- Est-ce qu'il est acceptable d'un point de vue éthique de travailler sur un produit humain sans avoir un but thérapeutique ? C'est ça la question. Est-ce que la réflexion est soutenable éthiquement dans les cas où elle ne l'est pas juridiquement ? La décision est prise juridiquement mais la société doit réfléchir à ce qu'elle accepte ou pas.

- Je crois qu'il n'y a pas de recherche fondamentale sans perspectives thérapeutiques.
- Bien sûr que si, il y a l'acquisition de la connaissance dans l'espoir de... mais pas dans l'objectif de...
- Ça veut dire que l'on doit se restreindre, et rechercher que si l'on est sûr que ça va fonctionner.
- La question est claire et c'est la réflexion des scientifiques, on veut absolument travailler dans ce sens et pour la connaissance. La question qui se pose après est : « Si vous n'avez pas le droit de l'appliquer à quoi ça sert ? ». Pour le moment la vision de la société est trop binaire, et en tant que scientifique on le ressent... tant que l'on n'a pas les outils bien précis pour être le plus près possible d'arriver à nos fins on ne pourra rien proposer, on fait déjà ce raccourci qui est gênant, alors que nous on est pour la recherche fondamentale mais après on nous pose de suite la question : « Oui mais si vous y arrivez-vous êtes hors la loi ».
- Mais tant que vous n'avez pas une certaine idée de votre réussite future, dont on peut discuter des critères qui indiqueront un futur succès, même si ils sont difficiles à définir... ce premier pas dont on peut discuter, tant qu'il n'est pas franchi, est-ce que la société doit autoriser une recherche sur l'embryon humain ?
- Qu'est-ce que le succès ici ?
- C'est des critères que les chercheurs définissent dans leurs domaines d'actions spécifiques, c'est extrêmement difficile, et c'est des critères subjectifs que l'on demande.
- La question s'est posée bien en aval de nos compétences scientifiques. On peut faire de l'édition du génome, ça y est c'est parti... et pour ce qui est des embryons... c'est un peu les mêmes problèmes que lorsqu'on a eu le séquençage du génome humain.
- Ceci dit ce n'est pas une proposition indéfendable de ce dire finalement : « Quels sont les objectifs ? », « A quoi ça sert de travailler là dessus sachant qu'on n'a pas envie d'aller vers là ? »
- C'est ça la question, mais nous on ne fait pas que ça pour ça, on peut tourner la question dans tous les sens mais la société ne ressent que des valeurs sociétales, c'est-à-dire davantage en santé publique.
- Qui n'a pas envie d'aller vers là ? Je n'ai pas très bien compris.
- C'est à dire d'être capable d'aller modifier le génome de l'embryon et de le faire.

- Sans objectifs thérapeutiques précis?
- Si même avec un objectif précis qui serait éventuellement d'éliminer les mutations mucoviscidose pour l'enfant et dans la descendance.
- Je crois que là la question est quand il n'y a pas cet objectif... à visée de connaissances ou d'applications.
- On ne sait pas toujours quelles vont être les applications de cette connaissance.
- C'est ce que la société n'accepte pas très bien je crois, et que des fois c'est juste de la connaissance... c'est ça le débat.
- Est-ce que la difficulté ne vient pas du fait que quelqu'un qui fait de la recherche fondamentale a bien des objectifs même s'ils ne sont pas finalisés, thérapeutiques ou autres, mais il a bien des objectifs. Est-ce que la difficulté ne vient pas du fait que ces objectifs en recherche fondamentale sont mal explicités, et que la société a du mal à se les approprier?
- Est-ce qu'ils sont mal explicités ou est-ce qu'ils sont explicités volontairement de manière fautive ? Pour reprendre l'exemple du séquençage du génome humain ça excitait les généticiens, la société elle s'en foutait un peu, et c'est pour obtenir des financements qu'un certain nombre de scientifiques, et non des moindres, on dit au gens : « Quand on aura le génome humain on sera capable de guérir des maladies ». Et le problème ensuite, étant donné que ça ne se réalise pas parce que c'était quand même vendre de la foutaise, c'est que les scientifiques ne sont plus crus quand ils proposent autre chose. Et depuis quarante ou cinquante ans c'est comme ça. Quand les scientifiques sont là en train de dire : « On va vaincre le cancer », ce qui est une aberration... que les gens voient que même si la mortalité diminue, le nombre de cas augmente. C'est ça le problème, quand ensuite on veut véritablement faire de la recherche fondamentale sans être capable de donner des visées applicables, obligatoirement thérapeutiques, la société ne croit plus les scientifiques.
- Je ne suis pas tout à fait d'accord, je pense qu'on a encore une image qui est assez bonne auprès de la société, j'en ai l'impression.
- Pas sur tous les domaines. En ingénierie génétique c'est quand même très difficile d'avoir une bonne image auprès de la majorité de la population, et très souvent c'est là où l'on fait des trucs bizarres en laboratoire, il n'y a qu'à voir comment les OGM sont assez mal accueillis.

- Les OGM, il n'y a qu'à voir l'opinion que les gens ont de l'industrie chimique, de l'industrie nucléaire, il y a une méfiance totale envers la science.
- C'est une autre question qui n'est pas liée à celle-là.
- Oui mais ça en fait partie.
- C'est un positionnement par rapport à la connaissance, par rapport au pouvoir, c'est quelque chose de très global.
- Non pas obligatoirement, parce qu'il y a des gens qui ont des faits précis.
- Alors après pour revenir sur ce que l'on disait... recherche fondamentale à visée de production de connaissances, et recherche plus finalisée avec des applications clairement identifiées. Ma question était : « Est-ce que les gens qui font de la recherche fondamentale ne pêchent pas aussi par manque d'explicitation de leurs objectifs de connaissances à produire ? », et en terme de connaissances à produire : « Qu'est-ce qu'on attend d'une recherche sur l'embryon avec CRISPR/Cas9 ? ». Est-ce que ça on est capable de l'expliciter suffisamment bien ?
- Est-ce qu'il y a des objectifs précis ?
- Ça rejoint la question : « A quoi ça sert d'utiliser CRISPR/Cas9 sur des embryons humains si on n'a pas pour finalité de soigner ? »
- Je pense qu'une recherche appliquée, finalement quand on peut dire ce qu'on veut faire, c'est facile pour le grand public de dire : « On est d'accord » ou « On n'est pas d'accord ». Quand on produit des connaissances en disant : « Je vais montrer qu'on est capable de faire ça mais sans forcément m'avancer sur les applications », là il a libre champ de dire : « Oui mais là ça va être appliqué comme ci ou comme ça ».
- Je suis d'accord avec cette analyse parce qu'il y a le pouvoir et le vouloir aussi : « Est-ce qu'on peut le faire ? », ça c'est une question à laquelle on n'a pas encore répondu et : « Est-ce qu'on veut le faire ? »... mais forcément quand le train est lancé...
- Oui mais... et c'est à mon avis la question, si on ne veut pas le faire est-ce que ça a un intérêt de pouvoir le faire ?
- Est-ce que ça revient sur ce qu'on disait précédemment : « Qu'est-ce qu'on attend ? »
- Le chercheur montre qu'il peut le faire, après que l'on veuille le faire c'est autre chose, notre métier c'est de générer de la connaissance.

- Le chercheur montre qu'il peut le faire avec des risques et c'est sans doute une part de ces risques qui trouble la société.
- C'est ça les gens sont beaucoup plus mûrs dans la compréhension des mécanismes off-target, qu'ils veulent bien maintenant évaluer.
- Le chercheur montre qu'il peut le faire c'est une connaissance, je suis bien d'accord.
- C'est de la technique, ce n'est pas de la science.
- C'est de la connaissance quand même.
- Il va pouvoir améliorer son savoir-faire de mieux en mieux.
- Et là ça viendra justement calmer le débat.
- Mais quelles connaissances en biologie fondamentale pourrait-on acquérir en travaillant sur des embryons avec cette technique-là qu'on ne pourrait pas acquérir d'autres manières ?
- La question qui a été posée est juste, il y a déjà une dichotomie légale. Et puis au niveau pratique, scientifique, il y a un souci d'efficacité entre ce qu'on est capable de faire sur une cellule adulte par rapport à ce qu'on est capable de faire sur une cellule germinale. Après on retombe dans le travers de dire : « Si on veut améliorer ça c'est que l'on veut aller plus loin », mais notre métier de chercheur c'est de générer de la connaissance point final. Et là on a une conception des choses que le grand public n'a peut-être pas, c'est que lui se préoccupe seulement des conséquences si l'on arrive à le faire, nous on sait que pour l'instant on n'est pas capable de bien le faire et proprement, il y a une dimension supplémentaire et c'est pour ça que je suis toujours embêté de parler de ça parce que pour moi c'est fantastique mais ce n'est pas mûr. Alors cette considération on l'a nous mais le grand public n'est pas... le bénéfice-risque n'est pas bien apprécié je pense.
- Je ne pense pas que le grand public se réfère sur des questions de qualité, du fait qu'il y ait des off-target, ce n'est pas la dessus...
- Non ce n'est même pas là-dessus, c'est donc une dimension supplémentaire, et si tout se passe bien : « Quelles sont les conséquences ? ».
- C'est de l'ordre du fantasme en fait.
- Exactement.
- Je ne sais pas si... moi ça ne me choque pas tellement, finalement dans le fond on se dit que c'est quelque chose qu'on ne voudra pas et qui est naît alors : « Quel est l'intérêt

d'aller démontrer que l'on sait bien le faire, et l'améliorer, si derrière on sait que l'on ne veut pas l'utiliser ? »

- On commente les recherches avant que les chercheurs eux-mêmes ne soient arrivés à leurs résultats, et on commence déjà à prévenir les conséquences de quelque chose qui n'existe pas encore. C'est peut-être pas mal mais on n'est pas sûr d'y arriver non plus.
- Si on n'y arrive pas le débat ne se pose pas.
- Comment peut-on à priori éviter les détournements possibles ?
- Ça c'est important. Parce que là on parle de choses qui sont plus de l'ordre de la transhumanisation, on voit aussi arriver : « Je veux un garçon, peau claire, caucasien... », alors déjà qu'ils nous disent : « On va pouvoir reproduire cela », alors que c'est multigénique, voir environnemental, et on ne pourra pas le faire mais certains n'y connaissent rien. Là on parle seulement de correction de maladies génétiques identifiées avec une physiopathologie connue, et on se pose déjà des questions éthiques là-dessus, alors qu'au niveau scientifique on a plus de doutes sur le fait que si l'on cible ce gène de manière correcte on va le réparer. Dites-vous bien que toutes les exagérations sont possibles aussi, une fois que ça c'est faisable... Je ne sais pas si vous avez vu les images des lévriers...
- Oui il y a des mutations naturelles qui sont connues chez le bovin depuis 30 ans qui reproduisent la même chose, il y a même une race dans laquelle on a fixé ce gène, la mutation de la myostatine.
- Il y a des sélections qui permettent d'avoir...
- Oui donc là il y a une sélection.
- Sur l'animal on se projette moins que sur l'Homme... travailler sur les embryons, tout le monde a déjà mangé un œuf de poule, les embryons animaux on les mange, on les utilise fréquemment, c'est tout de suite beaucoup plus complexe si on parle d'un embryon de la même espèce, en tout cas de l'espèce humaine. C'est surtout d'un point de vue intellectuel et idéologique que ça pose problème, en tous les cas un questionnement.
- Pour en revenir à la question, le législateur aurait eu tort, d'après certains d'entre vous, de faire ces deux parties parce qu'au final il n'y a qu'une seule catégorie si on génère tout le temps une application thérapeutique. Le législateur a fait cette dichotomie du fait des peurs et des fantasmes comme vous l'avez dit, c'est la seule cause en fait mais elle n'est pas vraiment réelle. Les chercheurs sont pour la plupart d'accord pour dire qu'il y a une application thérapeutique. C'est bien ça ?

- Thérapeutique ou diagnostique.
- Est-ce que cette dichotomie est due à une mauvaise interprétation du législateur ?
- Je ne sais pas, parce que si dans la loi il est aussi dit que ce n'est pas applicable, que l'on ne peut pas faire ces modifications génétique sur l'embryon, même si ça marchait bien, parce qu'on traiterait la maladie génétique mais en même temps on modifierait les gamètes et l'espèce. Donc si la loi dit ça d'un côté, elle peut faire cette dichotomie en disant finalement : « Vous n'allez produire que de la connaissance mais que l'on ne voudra pas appliquer ».
- Même si l'on modifie les gamètes de manière génétique, on rétablit une fonction qui a été perdue ou qui est mal faite par le gène, donc on rétablit...
- On revient à l'espèce.
- Voilà on revient à l'espèce, à la majorité de la population.
- Sachant qu'il y a aussi des mutations qui entraînent des maladies génétiques vitales homozygotes ou autres, qui ont des rôles protecteurs à l'état hétérozygote, contre d'autres pathologies, que cette diversité joue aussi sur quelque chose, il n'y a pas de génome parfait.
- Non.
- C'est ça qui est difficile, de se dire qu'effectivement on peut enlever les mutations les unes après les autres, mais est-ce que cette diversité ne sert pas à quelque chose ? Est-ce qu'on ne joue pas avec le feu ?
- Après par rapport à la visée de connaissances ou d'applications, on peut aussi utiliser ce système pour mieux comprendre les éléments de recombinaison homologue ou d'autres phénomènes de réparation, qui n'ont à pas forcément une application très directe, mais qui permettent d'avoir une meilleure vision mécanistique au niveau de ces phénomènes pour comprendre comment les mutations peuvent être réparées par la suite. Donc là c'est vraiment du fondamental et l'application derrière...
- Elle n'est pas immédiate.
- Ce qui ne nécessite peut être pas de l'embryon.
- C'est ça le problème.

- Alors effectivement ça peut se faire sur d'autres espèces aussi, mais peut-être qu'après dans les modèles « idéaux » on pourra se dire que le modèle le mieux approprié c'est l'embryon humain... dans une vision vraiment très lointaine.
- A mon avis c'est ça, c'est-à-dire que si la société est contre cette finalité lointaine c'est là où l'on ne comprend pas que l'on s'engage là-dedans.
- Cette semaine on a fêté l'anniversaire de la théorie de la relativité générale, et on nous explique que le GPS qui existe aujourd'hui n'aurait pas existé si je ne sais pas combien d'années avant Einstein n'avait pas produit sa théorie. Est-ce qu'on doit reparler de ça dans ce contexte-là ? C'est à dire que l'on peut envisager de faire des recherches à visée purement fondamentale sur ces cellules-là même si on ne sait pas forcément ce que ça apportera de plus ou de mieux, et peut-être qu'un jour ça mettra la lumière sur une chose à laquelle on n'avait pas pensé. Est-ce que ces arguments-là sont recevables vis-à-vis de la société ?
- Ça a justement été présenté au début, quand CRISPR/Cas9 a été découvert c'était un simple mécanisme de défense pas plus, une cellule, et maintenant on a l'idée de faire des modifications du génome, on ne peut pas prévoir dans 15, 20, 30, ou 50 ans ce que deviendront les connaissances que l'on a actuellement.
- Sauf que là le législateur a souhaité prévoir.
- Parce qu'on est sur les embryons.
- Mais c'est très efficace d'après ce que vous dites.
- On parle des risques à produire cette connaissance parce qu'il y aura peut-être de futures applications, mais est-ce qu'il n'y aurait pas aussi des risques à ne pas produire cette connaissance ?
- Oui.
- Par exemple si d'autres pays la développe énormément, et qu'on ne comprend plus où ils en sont... par rapport à l'échelle internationale, si on ne développe pas cette connaissance, qu'est ce qui peut se passer après ?
- En quoi le fait de développer ces connaissances sur l'embryon est particulièrement effrayant ?
- C'est au-delà du fait que l'on soit pour ou contre.

- Un texte produit par des sociétés savantes formule à la fin la proposition suivante : « La recherche visant l'étude ciblée du génome de l'embryon humain, des cellules germinales humaines et de leurs précurseurs, devrait donc avec un encadrement strict être autorisées ».
- Je suis assez d'accord avec ça.
- Cette proposition vise à promouvoir une recherche responsable, et c'est le terme de responsable qui est important parce que ce que l'on fait là est-ce que ça ne peut pas être fait dans un garage ?
- Oui mais même si on le fait bien ça n'empêche pas que ce soit fait dans un garage.
- C'est vrai, on peut faire une recherche responsable dans un garage.
- Moi je ne suis pas en désaccord avec ça, j'essaie juste de comprendre cette dichotomie par rapport à la législation, et d'expliquer pourquoi cette question se pose.
- De toute façon la même question se pose pour la thérapie génique somatique de base, puisqu'une des choses qui doit être vérifiée en premier c'est que les gamètes ne soient pas touchés. Maintenant on est parti en clinique sur une thérapie génique où il n'y avait aucun risque mais il fallait le prouver, il y a donc bien ce blocage.
- Pour revenir sur ce que je disais tout à l'heure, la distinction entre somatique et germinale est moins cruciale. Pour nous par contre, je parle des espèces agronomiques et pas des espèces animales modèles, de types souris ou rats, je parle des modifications ciblées du génome à des fins d'utilisation agronomique d'animaux produisant plus et mieux, tout en limitant les effets secondaires défavorables, et environnementaux... j'ai l'impression qu'il y a pas mal de discussions chez nous en ce moment autour des OGM. Est-ce que ça tombera sous le coup de la réglementation sur les OGM ou pas ? Et il n'y a pas longtemps, *Nature* dans un éditorial se positionnait très clairement là-dessus en disant : « Il n'y a pas lieu que ça relève de la réglementation sur les OGM », à partir du moment où il y aura des déclarations en bonne et due forme.
- Il n'y en a pas.
- Je vous le montrerai, et il y a des gens qui s'avancent en disant... en tous les cas ce qui est clair pour beaucoup de gens, et apparemment les britanniques et les américains militent pour ça, c'est tout ce qui est KO, c'est-à-dire la première voie de réparation évoquée où l'on mine complètement tout ce qui est de la variabilité génétique naturelle, qui sont des phénomènes qui se produisent tous les jours... et donc ça il n'y a pas lieu de réglementer de façon particulière, une simple déclaration suffira, et éventuellement dans l'autre

modalité de réparation qui est la recombinaison homologue, on apporte quelque chose, et si ce quelque chose est un gène d'une autre espèce là c'est de la transgénèse donc la réglementation OGM s'appliquerait, si par contre c'est complètement homologue, dans l'éditorial ils disent que ça se discutera au cas par cas. C'est une position qui est défendue par beaucoup de gens et l'idée est de favoriser la commercialisation de nouveaux produits avec de l'ingénierie ciblée.

- Actuellement les espèces végétales, même si on y reviendra sûrement dans le volet sur les végétaux... mais les nouvelles espèces de plantes qui arrivent sur le marché sont issues de mutagénèses aléatoires, on prend un paquet de graines, on les fait muter de manière random, on les fait pousser, on regarde celles qui poussent le mieux, et puis c'est une nouvelle espèce.
- Imaginez si vous voulez faire ça avec des Hommes.
- Voilà avec des animaux ce n'est pas possible, mais sur des plantes c'est ce qui est fait actuellement et elles ne sont pas considérées comme OGM.
- Non parce qu'elles ne le sont pas.
- Elles ne le sont pas, mais pourtant on a quand même touché au génome même si c'est des mécanismes autres.
- Depuis la domestication...
- Mais en quoi ça change quelque chose là ?
- Parce que là on est plus acteur, c'est exactement le problème de la DPI où l'on est plus spectateur, alors que là on est acteur, on prend une décision.
- On intervient.
- Alors que c'est peut-être plus... enfin dans une visée eugéniste ça serait sans doute plus efficace de produire pleins d'embryons, de faire du séquençage de génomes entiers à partir d'une cellule ou deux sur tous, et puis de choisir... c'est ce qu'on est susceptible de faire en animal, quand les coûts du séquençage auront vraiment baissé, on produit pleins d'embryons, puis on séquence tout, et on choisit celui qui a la meilleure combinaison de gènes.
- Sauf que vous avez un but à peu près clairement déclaré, vous voulez que ça produise plus, de 500 grammes de bavette vous voulez en produire 800 grammes par animal, mais chez l'Homme ce serait quand même un peu plus compliqué.

- Oui.
- C'est pour ça qu'il me semble que c'est une question qui, moi personnellement, n'a strictement aucun intérêt, parce que vous pouvez séquencer douze embryons et dire aux parents : « Voilà les séquences, vous choisissez maintenant ». Je ne sais pas comment ils répondront.
- C'est déjà le cas aux Etats-Unis.
- C'est pour ça que lorsqu'on parle d'applications il y a deux chapitres, il y a les applications scientifiques, thérapeutiques, de service à l'humanité, etc., et puis les applications commerciales, ça peut se recouper en partie mais cette dimension-là est aussi très présente.
- Comment se positionnerait-on si une entreprise chinoise envisageait de commercialiser de l'ingénierie à la carte ? Et après vous envoyait un embryon congelé que vous réimplantez dans la maman ? C'est de la science-fiction peut-être encore aujourd'hui mais...
- Je ne sais pas si vous aviez vu ce reportage dramatique concernant les cellules souches diffusé par Envoyé Spécial à une grande heure d'écoute. On avait fait une tribune en disant : « Mais c'est n'importe quoi ». Alors c'était dans un but très général de médecine régénératrice, je ne sais plus exactement dans quel contexte, mais ils leur promettaient d'utiliser les cellules souches pour pouvoir réparer leur maladie plus tard. Donc ils les congelaient, ils les gardaient, et une personne s'était fait offrir ça pour ses 18 ans en Belgique... sa banque de cellules souches, alors qu'il n'y a aucune utilisation clinique de cellules souches à cette visée. On s'était élevé contre ça car ça n'existe pas, on ne peut pas accepter, ce n'est pas possible.
- Et là par contre il n'y a pas de législation, c'est-à-dire qu'on légifère sur des choses qui n'existent pas et on ne légifère pas sur des choses qui sont déjà une réalité.
- On y voyait des choses aberrantes, par exemple une personne venait pour une liposuction, et se faisait réinjecter des cellules souches, présentes dans le gras, dans les paupières, et le hasard a fait que cette personne a utilisé des crèmes qui ont stimulé la production de calcium par ces cellules qui se sont changées, parce qu'elles sont pluripotentes, et elle entendait des « clic-clic » quand elle clignait des yeux. C'est affreux. Et je ne vous parle pas des gens qui sont tétraplégiques à qui on promet une injection qui va les remettre sur pieds.

- On peut même faire plus simple en faisant une biopsie de peau, en cultivant des fibroblastes, en les stockant, et le jour où il y a besoin de réparer un foie, on modifie avec CRISPR/Cas9 et on redifférencie en hépatocytes.
- Il y a des applications cliniques de cellules souches.
- Oui.
- Au Japon ils font une banque de cellules souches, en cherchant des donneurs universels.
- Oui il y a même des banques d'IPS, il y a des choses qui existent. On a travaillé avec des gens sur le site de l'Oncopole qui disaient que ça leur fait plus de mauvaise publicité qu'autre chose. La question c'est qu'un jour quelqu'un nous proposera de prendre des embryons, de les modifier et de les banquer.
- J'entendais à la radio l'autre jour que le Comité d'éthique de l'Inserm allait bientôt rendre un rapport. Est-ce qu'il est déjà paru ?
- Pas encore.
- Vous savez en quels termes les choses ont été discutées dans ce groupe ?
- Ce sont des gens qui sont associés à... ils sont au courant de ce qui est fait, et ils ont signé le même papier je crois.
- Et le Comité Consultatif National d'Ethique s'est aussi emparé de ça ou pas encore ?
- Je ne crois pas non.
- J'ai l'impression que tout le monde est un peu d'accord pour pouvoir faire de la science pour la connaissance.
- On peut aussi se dire que le législateur a choisi de... je pense qu'on est d'accord en connaissant le sujet ou en faisant de la science, mais l'orientation du législateur a été donné par la société dans son ensemble.
- Je suis d'accord mais je ne suis pas non plus contre le législateur, je comprends la démarche qu'il y a derrière.
- Et je dirais que dans la mesure du possible si on pouvait éviter de faire ces recherches sur l'embryon et qu'il y a des alternatives il faut le faire et après... c'est pour ça qu'il faut que ce soit encadré. Quels sont les objectifs ? Pourquoi ai-je besoin de travailler sur l'embryon ? Pour montrer quoi que je ne puisse pas faire autrement ?

- On ne peut pas faire autrement... Le modèle animal à toutes ces limites et le nombre de fois où les médicaments fonctionnaient chez la souris et chez l'Homme... l'expérimentation animale c'est nécessaire.
- En oncologie il y a des choses qui arrivent déjà en clinique sans passer par-là. Après est-ce que c'est bien ou est-ce que ce n'est pas bien ?
- Là aussi c'est très encadré en tous les cas.
- Tout à fait.
- Chaque année il y a une chose qui revient à chaque fois, c'est le fait que les scientifiques arrivent à mieux communiquer leurs domaines d'expertises, et ça diminuerait les questions de la société.
- C'est trop technique.
- Oui mais de la vulgariser.
- Non ce n'est pas possible, dès que la dépêche est partie de l'AFP c'est fini, on a des exemples...
- Vous voulez dire que vous ne gérez pas la communication, parce que vous ne savez pas le faire.
- On est entraîné, il n'y a pas de soucis, mais dès que vous publiez une dépêche AFP elle va être reprise par trente-quatre sites internet dans la nuit, qui vous déforment le mot que vous avez précisément choisi.
- Mais vous pouvez délivrer trente-cinq sites pour dire le contraire.
- Non on ne peut pas.
- Parce que l'Inserm ne met pas les moyens dans la communication, elle les met ailleurs et elle a déjà très peu de moyens, je suis d'accord. Mais les scientifiques ne mettent pas les moyens financiers à communiquer.
- Ça c'est très compliqué.
- On peut communiquer de la façon la plus carré possible, vous prêtez le flanc à des interprétations... on a des exemples, on est passé de choses prometteuses à majeures en 24 heures, c'est fantastique, alors que ça nous avait pris 10 ans pour le faire. Contrôler la dépêche de l'AFP il n'y a pas de soucis, mais le lendemain vous vous rendez compte que...

- Sur ce sujet-là, CRISPR/Cas9 et l'ingénierie ciblée, je suis complètement stupéfait de voir l'ampleur que ça prend dans les médias généralistes. Emmanuelle Charpentier est passée sur France Inter dans l'émission « La tête au carré », elle était à la matinale de France Inter avec Patric Cohen, elle était au Grand Journal de Canal +, il y a eu une semaine avec toute une série d'émissions spécifiquement dédiées à ça sur France Culture, tous les grands journaux, tous les journaux de vulgarisation de la recherche pour la science, tous en ont fait un dossier, enfin on en fait des caisses et des caisses sur ce sujet en ce moment. En plus de 20 années de recherches je n'avais jamais vu un sujet susciter autant de buzz.
- C'est quand même pas mal.
- Et ça fait peur.
- Mais du coup les chercheurs ont quand même eu là un super espace pour s'exprimer. Alors pourquoi ça continue à faire autant fantasmer ?
- Parce qu'il y a une minorité qui communique et que la majorité des chercheurs ne le font pas.
- Lisez ce qu'il y a entre guillemets en italique, parce que nous on est chercheurs mais regardez ce qu'il y a autour et vous comprendrez de suite. Vous pouvez communiquer de façon précise, au mot près... et disons qu'ils vendent ça comme le dernier exploit sportif. Si vous voulez c'est de la consommation ce genre de communication. Nous on voit ça comme ça, au départ on est poussé à communiquer pour montrer l'importance qu'on a dans la société, qu'il y ait des personnes qui sachent ce qu'on fait exactement... puis ça nous dépasse.
- Et les patients ils en parlent de ça ? Vous avez eu l'occasion d'en parler avec des patients ?
- Pas spécifiquement, et rarement, mais après ils nous interrogent davantage sur des thérapies... ça existe mais ils n'arrivent pas avec des questions très pointues, très précises. Alors ça dépend soit c'est des myopathies et donc il y a par exemple des communications sur les chiens ou les souris, et puis ils disent « Alors c'est quand ? », soit si on est dans le cadre de déficiences intellectuelles, d'anomalies chromosomiques, on a l'impression qu'on arrive malgré tout un peu après la bataille, même si on arrivait à changer le gène, dans tout ce qui est finalement congénital et malformatif c'est un petit peu compliqué... après tout ce qui va être dégénératif éventuellement. Alors oui il y a beaucoup de questions mais rarement très précises. Les gens arrivent avec un article et demandent : « Quand est-ce qu'on fait ça ? ». Après c'est sûr que les gens qui sont dans

des associations de patients, où il y a des choses spécifiques parce que c'est une pathologie spécifique, bien sûr ils vont en parler parce que dans l'association on en parle.

- Et sur c'est aspects éthiques ils expriment des points de vue particuliers ?
- D'une manière générale c'est plus nous. Sur le prénatal... des fois ils ne comprennent pas trop nos points de vue éthiques, pourquoi ils n'ont pas le droit de choisir d'interrompre la grossesse, c'est eux les parents, si ça sort du cadre légal et que l'on ne considère pas que c'est une maladie d'une particulière gravité ce n'est pas concevable.
- Est-ce qu'il y a aujourd'hui une définition de ce qu'est une maladie génétique ou est-ce que... je crois avoir noté tout à l'heure qu'il y a des choses qui seraient autorisées s'il y avait vraiment comme finalité de soigner des maladies génétiques. Est-ce qu'il y a finalement une définition de ce qu'est une maladie génétique ?
- Je dirais que c'est une maladie monogénique où...
- Forcément ? Parce que par exemple le diabète de type 2 il a une prédisposition...
- Il y a une part de génétique, mais ce n'est pas une maladie génétique.
- Et le cancer du sein ?
- Le cancer du sein c'est pareil, 95 % c'est multifactoriels et chez 5 % des patientes c'est génétique, et encore ce n'est pas suffisant... c'est un risque sur deux de développer un cancer. Là on peut se dire que c'est une maladie génétique, même si elle n'est pas que génétique.
- Et il y a un seuil quelque part où il n'y a pas de définition formelle ? Parce qu'on pourrait dire qu'une maman qui porte une mutation BRCA1 ou BRCA2, qui a un fort risque d'avoir un cancer du sein, pour éviter qu'elle transmette ce fort risque à sa fille... devoir modifier les embryons pour éliminer la mutation.
- Je crois que le cancer du sein ça démarre quelques années après que la femme ait eu des enfants.
- Oui mais elle peut avoir la mutation. Je crois que si on arrivait à utiliser cette technique il faudrait rester dans les mêmes principes éthiques que maintenant, c'est-à-dire : « Est-ce que c'est une maladie qui justifie d'interrompre la grossesse ? ». C'est ce qu'on a fait pour le diagnostic préimplantatoire, malgré tout les indications sont les mêmes, ce n'est pas parce qu'on n'interrompt pas la grossesse que l'on va sélectionner un peu plus les embryons. A mon avis il faut rester dans ce cadre-là, et si on est capable de traiter

quelque chose c'est : « Est-ce qu'avec cette anomalie génétique j'interromprais la grossesse ? », si ce n'est pas le cas il n'y a pas de raison d'aller l'enlever.

- Je voudrais aussi rappeler une chose, un individu c'est 30 000 gènes, 23 paires de chromosomes, un développement pendant 9 mois dans le ventre de sa mère, et une jeunesse dans une famille, bonne ou mauvaise peu importe, c'est tout ça un individu, ce n'est pas un gène, même si le gène va lui conférer une maladie. Je connais des gens homozygotes pour une maladie récessive, qui ont les deux mutations, et qui ne sont absolument pas malades.
- Ça c'est au cas par cas après.
- C'est au cas par cas mais si on l'avait testé alors qu'il était embryon on l'aurait éliminé.
- CRISPR/Cas9 et épigénétique. Si on ne modifie pas les génomes mais les épigénomes, est-ce que c'est plus acceptable ?
- Normalement l'épigénétique et CRISPR/Cas9 c'est deux choses parallèles.
- Oui on a aussi beaucoup parlé d'épigénétique, mais là j'ai l'impression que c'est un cran au-dessus en terme de médiatisation, pour CRISPR/Cas9 je pense qu'on en parle... l'ampleur est plus importante.

Débat :

4. Techniques existantes versus CRISPR/Cas9

5. Xénogreffe et CRISPR/Cas9

- Nous allons parler des deux questions suivantes, d'une part la question de l'articulation de CRISPR/Cas9 avec des techniques existantes, et notamment la question du DPI... est-ce que l'on peut justifier l'utilisation d'une nouvelle technologie au regard d'une technique qui existe déjà ? Et derrière cette question uniquement technologique il y a quand même une question morale par rapport au fait de savoir si on n'est pas dans une question de sélection supplémentaire avec CRISPR/Cas9 ? Comment envisagez-vous aussi la question du DPI, parce que je trouve que c'est quelque chose dont on ne discute pas forcément beaucoup, c'est quelque chose d'admis qui finalement n'a pas été complètement discuté. Et parmi les autres techniques qui peuvent poser des questions morales, et peut-être aussi juridiques, il y a celle de la xénogreffe et de l'utilisation de CRISPR/Cas9 chez des animaux pour peut-être augmenter la tolérance du greffon.
- Quelqu'un pourrait présenter la situation actuelle ? Dans quelles conditions est-ce utilisé ?

- Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est une méthode particulière de diagnostic prénatal appliqué à l'Homme. Il est lié à la prévention de la naissance d'enfants atteints de maladies génétiques graves incurables et dont la découverte entraîne, lorsqu'il y a une grossesse, la possibilité légale de recourir à une interruption de grossesse, volontaire bien sûr, pour un motif médical. L'alternative est de faire un diagnostic préimplantatoire qui est fait sur l'embryon au stade de 16 cellules, c'est à dire au troisième jour de croissance *in vitro* après une fécondation. Cette fécondation *in vitro* provient de gamètes congelées dont on prend l'éjaculat, puis on tri, on lave et on congèle les spermatozoïdes. On fait la même chose pour les ovocytes qui eux par contre, jusqu'à une date extrêmement récente, étaient forcément des cellules prélevées de manière extemporanée, chez des femmes préparées à une ovulation extensive, donc avec un risque hormonal et même cardiovasculaire chez certains. On récupère les ovocytes, on décongèle les spermatozoïdes, puis on fait une injection... juste pour introduire tout à l'heure quand on a dit qu'il n'y a pas de manipulations de l'embryon humain ou des gamètes humains au départ c'est faux.
- Quand je disais ça c'était des manipulations de type CRISPR/Cas9.
- Oui c'est très important et je vais vous dire pourquoi. Cette technique est une alternative qui permet, et ça je pense que personne ne peut le critiquer, de ne pas recourir à une interruption de grossesse pour motif médical, mais « simplement » de ne pas réimplanter les embryons détectés comme malades. Pour les détecter comme malades on prélève une à deux cellules de cette masse, et c'est sur ces une à deux cellules que l'on fait l'analyse génétique, donc sur un patrimoine génétique assez limité, pour détecter les anomalies familiales ou plus exactement la région autour du gène incriminé dans la pathologie, et même souvent on n'est pas capable d'aller chercher la mutation et on utilise des techniques beaucoup plus simples de marqueurs au niveau de l'ADN pour aller repérer la région à risque. Soit l'embryon est sain et il est trié sur son aspect, c'est une technologie strictement humaine et le spécialiste de la reproduction dit si chacun d'entre eux est ré-implantable. Mais tout ce qui est surnuméraire est congelé et il n'y aura donc pas une deuxième stimulation de la femme, on ressortira les embryons. Très récemment on avait autorisé en France, là aussi avec un certain retard, la vitrification des ovocytes qui est une technique de congélation empêchant les cryofractures d'ovocytes extrêmement fragiles, qui permet donc d'avoir des ovocytes congelés, de les préserver avant toute manipulation sous forme d'embryon, au lieu d'avoir à congeler des embryons on peut congeler des gamètes.
- Est-ce que ça se fait couramment ?
- Oui.

- Pour les maladies graves.
- Et dans un nombre limité de centres de soins, il y en a quatre qui y ont autorisés avec Clamart dans la région parisienne, Strasbourg dans l'est, Montpellier dans le sud et très récemment, depuis un ou deux ans maintenant, Nantes qui commence à avoir une activité routinière.
- Si c'est très fréquent combien de bébés qui naissent aujourd'hui en France sont passés par cette fertilisation *in vitro* par rapport au total des naissances ?
- Par rapport au total de bébés nés c'est une toute petite fraction, il y a plus de 800 000 grossesses d'enfants nés vivants en France tous les ans et il doit y en avoir entre 100 et 300 qui sont nés par DPI, toute causes confondues, il y a les maladies génétiques et il y a les hypofertilités des couples.
- D'accord il y a d'autres raisons.
- Le chiffre exact je ne l'ai pas...
- Après si vous voulez vraiment avoir les chiffres exacts, il faut savoir que l'Agence de la Biomédecine produit tous les ans un rapport d'activité, et cette dernière veille au sens large du terme... est en charge de toutes ces activités dans le domaine de la reproduction. Et ils font un rapport quantitatif et qualitatif tous les ans, qui est accessible sur internet et donc facilement consultable, où vous avez tous ces camemberts, où ils vous donnent tous les aspects.
- J'ai l'impression que l'on parle quand même de deux choses qui ne sont pas forcément liées avec d'une part la DPI et d'autre part la fécondation *in vitro*. La DPI se fait forcément à chaque fois...
- Je peux vous expliquer c'est très facile, en fait on utilise la technique de fécondation *in vitro* dans deux indications et c'est ce que prévoit la loi. Alors tout à l'heure vous disiez : « Pourquoi il y a peu de centres ? », alors bien évidemment parce que c'est très cher, et surtout il faut que ça corresponde à un très haut degré de qualité et de sécurité. Puis il faut aussi que tout le personnel soit particulièrement formé pour ces activités-là, et c'est la raison pour laquelle on crée de centres en fonction de l'activité nécessaire de manière locale, régionale, et des compétences. Donc il y a deux indications pour la fécondation *in vitro*, d'une part l'infertilité aux sens juridique et médical du terme, et là on ne parle que de la technique de fécondation *in vitro*, et puis à côté de ça l'autre indication, c'est à dire en dehors de toute infertilité, c'est pour éviter la transmission d'une maladie génétique grave et incurable. Il y a donc vraiment deux indications et c'est vrai que cette technique

du diagnostic préimplantatoire ne peut se faire que sur des embryons dans des « boîtes », on ne peut pas le faire *in vivo*.

- Même si on a fait la FIV dans un cadre d'infertilité on fera ce test là ?
- Non, ça n'a rien à voir. Ce sont deux indications complètement différentes, d'une part l'infertilité et d'autre part le fait de ne pas transmettre une maladie génétique.
- D'accord.
- Ça c'est une autre question éthique, il y a des gens qui veulent le faire avant de réimplanter.
- De manière systématique ?
- De manière systématique... ça a été proposé et c'est débattu...
- Est-ce qu'on a les moyens de les détecter au niveau embryonnaire ?
- Oui on aurait des moyens de les détecter, il y a des gens qui l'on montré, on fait ce qu'on appelle du méthylome sur cellules saines, c'est-à-dire que l'on aurait probablement montré une anomalie d'empreinte, sauf que l'on ne connaît pas très bien cela dans l'embryon humain. Ça fait davantage parti des sujets d'études que thérapeutiques.
- Et cette discussion que l'on a sur l'amélioration des techniques de fécondation *in vitro*, c'est un débat que l'on retrouve dans CRISPR/Cas9, où quelque part la question de l'amélioration des techniques dites d'infertilité ou de développement de la grossesse, qui seraient plutôt non pas dans la « boîte » DPI mais dans la « boîte » fécondation *in vitro*, ça pourrait être utile dans ce contexte-là, et que si c'est pour mieux comprendre le développement de l'embryon et éventuellement des grossesses ça paraîtrait légitime. Donc on déplace le débat éthique de ce que l'on pourrait considérer comme une manipulation génétique vers « on va améliorer une technologie déjà existante ».
- Ça fait partie du débat et de ses limites. L'hypofertilité et l'infertilité en est un exemple... avec une infertilité masculine il n'y a pas de formation de spermatozoïdes mais on peut aller chercher des spermatozoïdes par ponctions testiculaires, et en faisant ces techniques d'injection *in vitro* on peut arriver à une fécondation, dont on sait qu'il y a un petit surcroît de maladies d'empreintes à côté, mais comme c'est tellement petit, et pas statistiquement démontré... mais d'un autre côté on transmet une co-fertilité maternelle. Alors si on conçoit un garçon par cette méthode là on transmet ce caractère héréditaire d'infertilité masculine, et c'est là où l'on peut se dire que si en plus on utilise CRISPR/Cas9 sur l'embryon l'enfant n'aurait pas cette infertilité.

- Et en fait dans le discours bioéthique, avant la légalisation de la technique, il y a avait cette idée selon laquelle on n'allait quand même pas non plus aller au-delà de la nature. Et de dire aux gens d'accord on donne déjà un coup de main pour avoir un bébé, on le fait en dehors du corps des femmes, par contre la limite que l'on se donne c'est que l'on ne va pas en plus aller regarder autre chose que la pathologie pour laquelle on a « sélectionné » son caractère sain, on ne va pas aller regarder ailleurs. Sauf que là ce n'est pas juste regarder ailleurs, c'est que l'on sait qu'il y a un potentiel risque de transmettre cette infertilité. Donc ça veut dire que l'on sait que l'on est en capacité de transmettre quelque chose qui va potentiellement nuire à la vie de ce futur Homme. Comment pose-t-on la question là ? C'est dur, moi je n'arrive pas à répondre à ces questions.
- C'est dur parce que l'on n'est pas dans la pathologie et là où ça devient peut-être un peu plus facile de répondre c'est que... imaginons que l'on ait cinq embryons, que ces cinq embryons soient testés, et que sur ces cinq embryons on retrouve une mutation familiale délétère. Qu'est-ce que l'on fait ? Aujourd'hui on ne fait rien, on met les embryons de côté et on dit que l'on ne peut pas les utiliser.
- Est-ce que vous le dites aux parents ?
- Non, on dit aux parents qu'il n'y a pas eu d'embryons ré-implantables utilisés, que ce soit par la qualité visible de l'embryon ou que ce soit parce qu'on a découvert des maladies pathogènes. Le deuxième point éthique là-dessus est celui des maladies dominantes à révélation tardive. Donc les parents s'engagent par avance à ne pas savoir. Aujourd'hui si on imagine une science-fiction, quelque chose de stable et non délétère pour le futur... est-ce qu'on prend la décision de ne pas offrir cet enfant ou est-ce qu'on prend la décision de corriger ?
- Si on ne sait pas corriger le défaut on n'aura pas la réponse donc effectivement il n'y a pas de discussion, mais si on avance va se poser le problème et il faut effectivement se poser la question. Donc là il y a un autre choix moral qui est : « Qu'est-ce que l'on fait ? ». Est-ce qu'on va vers CRISPR/Cas9 ? Est-ce qu'on réimplante ou est-ce qu'on remet en jeu la stimulation avec tout ce que ça comporte de désagréable et de risqué ? Qu'est-ce qu'on fait ? C'est un vrai questionnement bénéfiques *versus* maléfices, sachant que notre responsabilité aura déjà été d'engager ce couple en disant : « On va vous aider par différentes techniques ». Et si ça ne marche pas qu'est ce que l'on fait ? Ça c'est le vrai débat...
- Ce qui est intéressant c'est que le discours actuel est vraiment d'opposer les deux techniques, d'avoir cette approche dite de subsidiarité, on a déjà vu ça quand on a beaucoup parlé de la recherche sur l'embryon *versus* la recherche sur les IPS, on disait que c'est l'un ou l'autre parce que l'un pose moins de questions éthiques, et finalement il

vaut mieux s'engager dans cette voie que sur la voie de l'embryon qui en pose trop. Alors que ce qui est dit là est que l'on pourrait finalement imaginer une combinaison des deux techniques, et ça c'est quelque chose que l'on n'entend pas beaucoup en ce moment. Une combinaison des deux techniques, c'est-à-dire faire du DPI et ensuite peut-être utiliser CRISPR/Cas9 en fonction des résultats de ce DPI, c'est intéressant comme discours et ça pose les questions différemment en tous les cas que sous l'angle de la subsidiarité, ça les posent vraiment différemment.

- C'est les champs du possible.
- Qu'elles sont ces maladies que l'on repère en DPI ? Il y a une liste j'imagine...
- Non justement. Alors ça je crois que c'est une des plus belles choses que l'on ait fait dans la loi, relativiser ce qu'est la gravité, c'est la loi Veil de 75... la formule est « forte probabilité au moment du diagnostic d'une maladie d'une particulière gravité et reconnue comme incurable ».
- Donc ce sont les professionnels eux-mêmes qui déterminent ce qu'est la particulière gravité.
- Quand on se met à parler d'eugénisme génétique c'est parce que oui il y a de l'eugénisme dans le diagnostic prénatal, mais c'est un eugénisme de bienfaisance.
- Est-ce que c'est pertinent, avec un peu de futurisme peut-être, de dire que CRISPR/Cas9 appliqué sur un seul embryon produit naturellement une famille porteuse comparé aux applications actuelles ? Parce que dans le premier cas ce serait de réparer génétiquement la mutation qui apparaît naturellement sur un individu, avec tous les aléas naturels, alors que l'autre est une sélection ultérieure sans modifier les gènes. Je ne sais pas si c'est quelque chose de réaliste ou si c'est une invention de l'esprit... avec un critère donc je ne connais pas la valeur : « Est-ce que c'est plus ou moins naturel ? ». Si je laisse la grossesse d'un couple porteur continuer sans faire de fertilisation *in vitro*, mais sur l'embryon que j'ai entre les mains je répare les mutations que je pourrai trouver... Est-ce que c'est plus naturel que le fait de dire « parce qu'il y a un couple porteur il faut que je fasse une fertilisation *in vitro* et ensuite la sélection parmi les embryons » ?
- Je comprends bien ce que vous dites mais je ne vois pas techniquement comment extraire un embryon naturellement du corps de la mère. Donc il y a un gros problème technique, on ne peut pas aller le chercher avant la modification, ce sont des embryons avant la modification.
- Alors ce n'est pas possible.

- Je pense que techniquement il y a des obstacles.
- A la naissance ?
- Alors à la naissance ce n'est plus un embryon c'est un individu, et on passe à la thérapie génique si on sait faire.
- Là il n'y a pas de problème c'est de la thérapie génique par contre c'est très encadré... les obstacles restent encore une fois beaucoup plus techniques que juridiques.
- A la condition qu'on n'aille pas modifier la lignée germinale, et donc qu'on soit capable de cibler le ou les organes malades. Alors que là on aura été bienfaiteur vis-à-vis de l'embryon par la modification, toujours en étant dans la science-fiction, mais on aura modifié le patrimoine futur de sa descendance. Donc là aussi j'ai lu dans des rapports scientifiques qu'à ce moment-là pourquoi ne pas le rendre stérile ? C'est un avis contre le fait que j'accepte de ne pas modifier le patrimoine génétique de l'humanité mais ce n'est pas moi qui l'ai décidé pour moi ce sont mes concepteurs, avec d'un côté les concepteurs scientifiques et médicaux et de l'autre les concepteurs parentaux, qui vont tous ensemble « dans mon dos », et peut-être contre ma volonté, décider que je ne serais pas une être fertile.
- Ce sont de drôles de responsabilités.
- Oui c'est lourd.
- C'est un mur ou une porte encore fermée, mais c'est comme ça qu'on avance... on ouvre une porte puis on en ferme une autre.
- On ne fait plus un enfant pour transmettre dans ces cas-là, on fait un enfant pour soi.
- C'est ça.
- Je ne sais pas, je crois que c'est trop compliqué. Et on se retrouve dans des situations qui sont telles que pour avoir un enfant on arrive à 4, 5, 6, 7 interruptions médicales de grossesse avant de dire : « J'en aurai pas finalement ». C'est compliqué.
- Oui je pense qu'il faudrait y travailler.
- Ce sont des débats qui ont été abordés dans le cadre de la procréation médicalement assistée parce que vous vous doutez bien que la procréation médicalement assistée n'est pas venue du laboratoire à la pratique sans avoir ces interrogations.
- C'est quand même en raison de tous les progrès qui ont été fait de manière assez rapide, et tout ce qui s'est fait dans le domaine de la recherche concernant la fécondation *in vitro*

que l'on en est arrivé à adopter des lois. Ça à quand même été le moteur de l'adoption des lois de bioéthique de 1994, les premiers bébés éprouvette... donc le domaine de la reproduction reste quand même un sujet...

- Oui et si on ne s'inquiète pas à l'avance on arrive trop tard.
- Il faut quand même poser la question de l'enfant à tout prix. Quel est le ressort de cette souffrance ? Et aussi accompagner les parents.
- Ça dans tous les cas c'est fait parce que, je ne vais pas retracer tout le parcours, mais il y a une prise en charge sociale et psychiatrique du couple.
- Il faut qu'ils aient le droit à avoir un enfant. Ceux qui font une fécondation *in vitro*, on leur donne le droit d'avoir un enfant, c'est pas du tout la même chose que les couples qui procréent de manière naturelle. Et en fait il y a un ressort qui se joue là derrière qui est intéressant, et qui a déjà été discuté, selon lequel « on vous donne accès à de la technologie, on vous donne accès éventuellement à l'enfant, parce que bien sûr on ne peut pas le promettre à cent pour cent, mais voilà vous devez être en capacité de le recevoir, et de le recevoir dans les meilleures conditions possibles, parce qu'on vous offre cette possibilité sur le plan technique, donc vous devez être en capacité sociale de le recevoir ». J'avais discuté avec une professeur de gynécologie qui travaille dans le domaine de la fécondation *in vitro* qui me disait : « Il y a quelque chose aussi qu'on essaye d'éviter c'est qu'on a vu, plutôt sur le plan psychologique, des femmes qui avaient elles-mêmes une très forte pression sociale ou familiale, qui les conduisait à venir faire une fécondation *in vitro*, et qui derrière demandaient une interruption de grossesse ». Et elle m'a dit : « Ce n'est pas si rare... pas fréquent mais ça existe ». Et elle me disait : « C'est vraiment beaucoup pour éviter ces difficultés-là ». Donc ce n'est pas que la psychologie du couple, je crois que c'est aussi tout l'environnement qu'il y a autour du couple, et le fait d'avoir un enfant tout simplement.
- Pourquoi ne pas les diriger vers l'adoption ? Je ne sais pas quand la nature dit non.
- Disons que là on pose la question de la disponibilité de la technologie, et c'est la question qui va se poser avec CRISP/Cas9, c'est-à-dire qu'à chaque fois on est toujours dans la même dynamique, c'est-à-dire qu'on va faire des découvertes scientifiques, technologiques, dont on pense qu'elles vont pouvoir apporter un certain bénéfice, soit à l'ensemble de la population, soit à une partie de cette population, et la question qui va se poser est : « Qui va y avoir accès ? », « Dans quelles conditions ? », et « Pourquoi faire ? ». La question c'est toujours la même : « Est-ce que parce que la technologie est disponible tout le monde y a droit ? », ou bien a contrario : « Est-ce que si cette technologie est disponible, une fois qu'elle est bien évidemment évaluée, sûre, et soumise à un process qualité, on décide au contraire de ne la réserver qu'à une certaine

partie de la population ? ». Et c'est clairement ce qui s'est passé dans le domaine de la reproduction, en tous les cas de la fécondation *in vitro*, on a décidé que chez nous c'était des couples hétérosexuels, devant justifier plus ou moins d'une vie commune, et toutes ces conditions se sont d'ailleurs beaucoup assouplies depuis 1994.

- Oui elles se sont assouplies, mais je crois qu'on ne peut pas opposer la parentalité civile ou légale, à la parentalité biologique... c'est un faux débat parce que la population des gens qui vont accepter l'un par rapport à l'autre est très facilement observable.
- C'est vrai.
- Ceux qui vont s'accrocher à la parentalité biologique à tout prix, quelque soit l'origine finalement, quelle soit d'ordre biologique, morale, personnelle, pressions familiales...
- Vaste question.
- Est-ce que l'utilisation de cette technique n'est pas encore charger la responsabilité des parents de faire le choix de l'utiliser ou non ?
- Ça posera la question. De toute façon tout dépend... sauf si la loi, comme elle l'a fait pour la fécondation *in vitro*, réserve l'utilisation de ces technologies à des cas bien particuliers, comme on avait donné l'exemple du PDI qui concerne les maladies d'une particulière gravité, ce n'est pas tout le monde qui dit : « Scannez mon embryon parce que je veux voir si tout va bien ». En tous les cas on n'a pas le droit de le faire.
- Mais il y a quand même des gens qui défendent...
- Voilà donc c'est toujours cette idée de la disponibilité de la technologie *versus* son utilité sociale. Il y a vraiment toujours cette balance qui se fait.
- Et ce que vous souligniez tout à l'heure c'est la réification de l'embryon, c'est à dire que si on peut avoir un contrôle de qualité supplémentaire pourquoi ne pas l'utiliser.
- Parce que finalement qu'est-ce qui est différent entre le DPI et CRISPR/Cas9 par rapport au fait que ce soit une manipulation interne ou externe ? Qu'est-ce que ça change ?
- Qu'il y a une volonté manifeste humaine de modifier la constitution de l'embryon pour son bien et celui de son entourage familial, ça c'est le côté bénéfique...
- Et de sa descendance on est d'accord ?
- Et de modifier le patrimoine génétique dans des conditions dont on ne maîtrise pas...
-

- **** serait là elle dirait, je ne pense pas trahir sa pensée, elle dirait : « Oui mais on ne modifierait peut-être pas plus que ce qui nous modifie dans notre environnement sans qu'on le sache ».
- C'est pour ça que j'ai tenu à vous dire qu'il y a un surcroît de maladies d'empreintes, parce que... à quelque chose qui n'est déjà pas anodin on rajoute une autre préoccupation, puis on dira ça marche à peu près et on rajoutera une troisième manipulation, une manipulation plus extensive du génome humain, et de ce passage de correction du défaut, ou d'édition, parce que *edito* en latin c'est quand même corriger des fautes... donc c'est bien de l'édition du génome.
- Récemment dans le magazine *Science* il y avait un article très intéressant sur les mutations chez l'Homme, et en fait de nombreuses nouvelles mutations arrivent et c'est fréquent, alors nous pouvons dire que l'on ne veut pas jouer aux dieux, ne pas essayer nous même, mais les choses changent tout le temps à cause des mutations, et après il y a une sélection où les mauvaises mutations sont éliminées.
- On dit que c'est 10^{14} par jour et par cellule donc c'est gigantesque, par contre là si c'est la gonade qui est la cellule reproductrice...
- Je dirais que les mutations dans les cellules somatiques sont beaucoup plus fréquentes que les mutations dans les cellules germinales.
- Alors là c'est très intéressant parce qu'on arrive directement sur le problème CRISPR/Cas9, et on arrive directement de CRISPR/Cas9 au transhumanisme en disant : « Si l'Homme mute tellement, si l'Homme est tellement imparfait, c'est le prix de sa plasticité d'accord, mais si on sait le détecter on va faire du « genome editing » sur l'embryon, et puis la première chose qu'on va faire c'est de lui mettre des super enzymes de systèmes de répression de l'ADN, donc on va remplacer tout ça avec quatre ou cinq gènes, et il ne faut pas oublier que l'embryon ne sera plus jamais le même. Donc là est la dérive, c'est un très bon exemple, on va vous faire que du bien... l'intelligence, les yeux, la taille... tout ça on n'y touche pas, par contre on va vous faire quelqu'un qui sera beaucoup plus résistant que vous au cancer et on arrive au transhumanisme. Ça sert d'argument et là effectivement on n'est pas dans le déterminisme génétique.
- Il ne nous reste que quelques minutes, est-ce qu'on peut parler des bêtes ?
- Oui dans le domaine de la xénotransplantation il y a surtout deux espèces que sont les singes et les cochons, même si maintenant tout le monde dit que le singe pose des questions éthiques, alors que pour le porc le problème est maintenant dans la présence de rétrovirus dans le génome du porc, et d'autre part la présence d'antigènes sur les cellules qui peut entraîner un rejet. Jusqu'à maintenant on a assez bien réussi chez les

porcs à éliminer les antigènes que l'on ne souhaite pas, et même insérer des gènes humains pour avoir des antigènes humains sur les cellules. Et assez récemment, il y avait un article qui décrivait comment la technique CRISPR/Cas9 pouvait éliminer chez l'être humain toute une série de rétrovirus. Maintenant reste que pour les organes qui vont être transplantés chez l'Homme il faut quand même une immunosuppression très forte pour éviter qu'il y ait un rejet. Alors si on réussit cela ces malades greffés sont très susceptibles aux infections virales, et l'un des problèmes est que chez ces malades-là on a le réservoir de recombinaison chez les virus, c'est-à-dire que... vous connaissez tous la grippe aviaire qui peut passer chez l'Homme dans une seule condition... maintenant il y a aussi des virus spécifiques au porc qui résistent à l'Homme, alors si on a un Homme greffé avec un organe de porc on a un terrain mixte, et la transmission de virus est possible. Ce que l'on dit là nous ne savons pas comment le maîtriser alors ça constitue pour moi un grand problème.

- Est-ce qu'avec CRISPR/Cas9 on pourrait réduire ce risque ?
- Non CRISPR/Cas9 peut servir d'une part pour éliminer des rétrovirus, et d'autre part faciliter l'accès des gènes humains dans les cellules mais ce sera un mixte.
- On ne pourra jamais... enfin pour l'instant ça ne pourra pas le contenir.
- Alors je ne sais pas ce qu'on fera dans le futur mais jusqu'alors le risque est là.
- L'autre problème c'était aussi la durée de vie, c'est-à-dire qu'un porc vit un certain temps, je ne sais pas peut-être vingt ans, et quand on va utiliser un organe que l'on va implanter chez un Homme qui peut vivre jusqu'à plus de quatre-vingt ans... alors comment peut se comporter un organe qui est finalement programmé pour vivre vingt ans ?
- Dans ce cas là on dit qu'on a vingt ans et après on change l'organe contre un autre.
- D'accord.
- Pour reprendre ce qui a été dit juste avant... on a opposé deux techniques que sont CRISPR/Cas9 et le modèle standard, mais on peut opposer une autre technique à la xénogreffe qui est la technique IPS, et l'équipe de Yamanaka à Kyoto a sélectionné des personnes dans la population japonaise pour en faire des donneurs universels de cellules IPS, pour faire de la médecine régénérative sur tous les organes, et ils font des banques d'IPS qui vont permettre de faire de la médecine régénérative non pas pour l'individu mais pour 70% de la population japonaise. Ils préparent des banques de cellules universelles pour toute la population, et on n'est pas dans l'organe mais dans la restauration de l'organe. Donc là aussi il y a une alternative et il faudra être attentif à

cette correction des organes parce que ces deux techniques ne sont ni au point, ni indemnes des défauts.

- Sauf qu'il y a quand même le système appelé « natural killer » qui attaque justement des cellules, ces cellules-là ont toujours travaillées et maintenant on peut peut-être maîtriser la réaction, là où je voudrais bien voir des résultats.
- C'est à l'échelle nationale ?
- C'est tenu par le gouvernement, et ils font des banques IPS.
- C'est des lignes organoïdes qu'ils font là ?
- Non.
- Parce que ça aussi ils le font, et à partir de ça ils vont recréer en trois dimensions...
- Oui c'est en fonction de l'organe malade, c'est *in vitro* puis on réinjecte...
- Mais j'ai vu aussi dans un article qu'ils faisaient des organoïdes pour recréer en trois dimensions toutes les interactions cellulaires, parce que ce n'est pas seulement l'histoire d'un type cellulaire, c'est vraiment les interactions environnementales.
- Avec les cultures *in vitro* ils y arrivent...
- Et paraît-il qu'ils réimplantent d'où l'importance de plusieurs types cellulaires pour fonctionner correctement.

Compte-rendu :

2. Bases de définition des conditions de la recherche

3. Recherche à visée de connaissance et d'application

Alors nous avons commencé notre réflexion en essayant d'explicitier la question qui nous était posée. Puis on est finalement parti du fait que la loi ferait un distinguo entre les recherches sur l'embryon qui ont clairement une finalité thérapeutique et les recherches sur l'embryon qui n'en auraient pas forcément, la loi interdisant à priori les secondes. Est-ce qu'en tant que scientifiques nous considérons que cette dichotomie est pertinente ? Est-ce justifié d'interdire les recherches qui n'ont pas une vocation explicité ? On a notamment dit qu'on pouvait bien entendre l'argument du citoyen et du législateur qui dit que l'on peut considérer qu'il est difficile de travailler sans avoir d'objectifs clairs d'applications, on peut tout à fait entendre cet argument-là. En tant que scientifiques on doit bien considérer toutes les alternatives au travail sur un embryon humain, comme par exemple le fait d'utiliser les embryons d'autres espèces, d'autres types cellulaires. On doit bien se poser cette question-là : « Ne peut-on éviter dans la mesure du possible de travailler sur l'embryon humain ? ». On peut entendre et comprendre ce qui a conduit à cette dichotomie dans la loi mais ceci-dit notre opinion, assez largement partagée, est que c'est quand même dommage de s'interdire de travailler sur des embryons humains sans avoir forcément d'idées claires sur d'éventuelles applications qui pourraient en découler. On s'est posé la question suivante : « Pourquoi la loi est-elle comme ça aujourd'hui ? ». Et l'une des réponses est peut-être que lorsqu'on dit recherche fondamentale les objectifs sont mal explicités et mal compris. Ce n'est pas parce qu'il n'y a pas d'applications médicales à l'issue d'un travail de recherche qu'il n'y a pas d'objectifs à un travail de recherche fondamentale. On s'est donc dit qu'il y avait peut-être besoin de mieux expliciter les objectifs de recherche fondamentale en se posant la question suivante : « Que pourrait-on produire comme connaissances en travaillant sur l'embryon humain que l'on ne pourrait pas produire sans travailler sur l'embryon humain ? ». Alors là on a évoqué un certain nombre de réponses à cette question-là. Une réponse simple est déjà que si l'on travaille sur l'embryon humain avec cette technologie CRISPR/Cas9 on pourra dire que ça marche, ce que l'on n'est pas capable de dire encore aujourd'hui, c'est une connaissance en soi, une connaissance importante, et qui débouchera éventuellement sur pleins de choses. Un autre exemple illustrant l'intérêt qu'il pourrait y avoir à travailler sur des embryons humains est de comprendre pourquoi cette technologie d'ingénierie du génome marche apparemment beaucoup mieux sur les cellules somatiques que sur les cellules embryonnaires. Est-ce que c'est si clair que ça ? Et en tous les cas si c'est clair : « Pourquoi est-ce que ça marche mieux d'un côté que de l'autre ? ». C'est des travaux qui permettront éventuellement de faire moins nettement la frontière qu'aujourd'hui entre le travail sur des cellules somatiques et des cellules embryonnaires. Un troisième exemple renvoie au fait que de travailler sur l'embryon humain nous permettra peut-être de mieux comprendre un certain nombre de mécanismes de biologie fondamentale, la recombinaison

homologue ayant été évoquée, en tous les cas des connaissances que l'on ne pourrait pas forcément produire à partir d'une espèce différente que l'espèce cible qu'est l'Homme. Il faudrait peut-être se forcer à mieux expliciter nos objectifs de recherche fondamentale. Mais globalement on considère quand même que cette dichotomie entre recherche fondamentale et recherche appliquée est relativement arbitraire et non justifiée, que le législateur a peut-être une interprétation assez erronée des choses, et qu'il n'y a pas lieu de faire une frontière étanche entre ces deux pans de la recherche. Après la discussion été un peu moins structurée sur la fin. Ne faut-il pas envisager la question également sous l'angle suivant : « Est-ce qu'il n'y a pas des risques à s'interdire de faire des recherches sur l'embryon sans visées thérapeutiques particulières ? ». La question a été posée en disant : « D'autres le feront sans doute donc n'y a-t-il pas aussi des risques pour nous à ne pas le faire ? », un des risques étant de mal évaluer ce que feront les autres si nous ne le faisons pas nous même. On pourrait conclure en disant que globalement on est assez d'accord avec les conclusions des sociétés savantes, autrement dit qu'il faut faire de la recherche sur l'embryon, qu'il y ai ou pas des applications clairement identifiées aujourd'hui. Et puis on a aussi pas mal discuté de communication scientifique, en disant qu'un des problèmes auquel on est actuellement confronté c'est qu'on est en plein dans la science-fiction. On est plus à discuter, notamment dans les grands médias, de ce qu'on pourrait peut-être faire un jour que sur ce qu'on est concrètement en situation, en capacité scientifique de faire aujourd'hui, et ça fausse complètement la perception de la recherche par le grand public. Pourtant dans le cas particulier de ces nouvelles technologies d'ingénierie ciblée il y a un espace de communication incroyable qui s'est ouvert, on en parle partout, à la radio, à la télé, dans les journaux, et les scientifiques ont justement eu une opportunité un peu unique d'expliquer leur travail, c'est bien ce qu'ils ont fait mais malheureusement quand on dit ça à un journaliste, puis que c'est répercuté par écrit, on retombe toujours sur cette emprise de scénario science-fiction qui pollue toute la réalité.

- J'avais juste une petite remarque concernant le régime juridique, pour que ce soit vraiment clair, la recherche sur l'embryon n'est pas interdite mais autorisée. Dans le contexte de CRISPR/Cas9 ce qui est interdit c'est vraiment ce qui concerne les embryons transgénique, chimérique. C'est ça qui pose problème et non la recherche sur l'embryon en soi. J'ai presque envie de dire qu'on a quand même un petit espoir que le législateur nous entende, parce que dans l'historique de l'évolution de la loi sur la recherche sur l'embryon on avait commencé par dire qu'il fallait effectivement, pour qu'on puisse le faire, qu'il y ai des progrès thérapeutiques majeurs, on a modifié ce verbatim en disant dans la loi de 2013 : « Il faut que ça montre des progrès médicaux majeurs », donc ça voulait dire qu'il y avait vraiment une place pour la recherche fondamentale. Il y a quand même eu un assouplissement de la loi et je pense qu'il y a aussi un assouplissement de l'évaluation par l'Agence de la Biomédecine qui est l'institution qui évalue les protocoles de recherche sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires. Clairement je pense qu'on est plutôt dans une bonne dynamique, et que les pouvoirs publics sont

plutôt à l'écoute. Mais on a vraiment une barrière dont il faut qu'on parle qui concerne la création embryons transgéniques, et de savoir si ça c'est véritablement un obstacle, peut-être que demain l'Agence de la Biomédecine va nous expliquer comment il faut entendre et comprendre cette histoire d'embryons transgénique qui n'est définie nulle part, et qu'ils auront une définition très souple qui permettra d'expérimenter CRISPR/Cas9. Moi je ne suis pas l'Agence de Biomédecine je ne sais pas, pour l'instant je dis simplement qu'on a un obstacle mais qu'on pourra le lever. Je crois qu'effectivement un des leviers qui permettrait que ça se fasse à un moment donné c'est malgré tout la communication des scientifiques eux-mêmes, et ça me paraît extrêmement important. Maintenant à qui communiquer ? Peut-être qu'il ne faut pas communiquer qu'avec les journalistes, peut-être qu'il faut aussi communiquer avec les agences, les évaluateurs, avec des gens qui sont en bout de chaîne et qui vont vous permettre ou pas de faire votre recherche. C'est peut-être avec eux qu'il vaut mieux parler.

- Oui la ligne est quand même... On nous dit qu'on n'a pas le droit de faire d'embryons transgéniques mais le fait d'appliquer CRISPR/Cas9 sur les cellules germinales humaines ça en est. On parlait de la question de la réimplantation dans le groupe...
- C'est pour ça que je parlais tout à l'heure de la question de la réimplantation, parce que ça aussi ça va être un critère pour les agences. Si on arrive à expliquer que la loi telle qu'elle est écrite a été écrite dans un contexte de réimplantation, alors là *mea culpa* et il faut que j'aie lire les travaux préparatoire de la loi de 94... ce n'est pas la science qui se fait aujourd'hui. Donc soit il suffit d'explicitier le terme, au sens de la loi embryon transgénique c'est celui qui sera réimplanté et ça c'est interdit, sur ça je pense qu'on est tous d'accord, et là ça laisse un espace pour faire de la recherche plus fondamentale sur certains mécanismes, mais on a besoin que quelqu'un nous dise quelque chose.
- C'est comme la séparation entre préparation et médicament, parce que préparation c'est un concept scientifique alors que médicament c'est à visée médicale.
- Oui. Ça a une autre vocation parce que c'est dans le cadre de l'enregistrement des produits mais je pense que c'est un argument qu'on pourrait avoir, c'est-à-dire que si on n'est pas dans le contexte de la réimplantation on n'est pas dans l'esprit de la loi. Il faut trouver de bons parlementaires auprès de qui il faut faire du lobbying.
- Je ne comprends pas la notion de séparation entre préparation, où il a très clairement une visée thérapeutique, et si ça devait se faire sur l'embryon ça serait à visée de réimplantation et la recherche fondamentale sur un embryon...
- Non c'est l'esprit.
-

- C'est que mettre une frontière entre ce qui va rester un peu fait au cas par cas, la préparation... mais après c'est toujours à visée...
- Je pense que la question de la réimplantation elle est... c'est un vrai critère.
- On pourrait opposer la notion d'embryon en tant que « masse cellulaire en devenir, en développement », qui peut être un produit d'étude fondamentale pour la connaissance de notre propre espèce, qui finalement ne serait être acquise sans travailler directement sur l'espèce, *versus* un projet parental, la création d'un être humain.
- Mais c'est déjà le cas et c'est tout à fait ça qui est déjà argumenté dans la thérapie cellulaire. C'est l'argument avancé et accepté, ça ne pose pas de problème. Ce qui pose un problème c'est de modifier le génome de cet embryon, c'est ça le problème.
- Pour en faire vivant qui est lui-même capable de reproduction.
- Ou pas.
- Et de le créer pour la recherche ?
- Ça ce n'est pas possible, c'est interdit, il ne faut pas le faire.
- Aujourd'hui.
- Nul n'est censé ignorer la loi, principe de base.

Compte rendu :

4. Techniques existantes versus CRISPR/Cas9

5. Xénogreffe et CRISPR/Cas9

Nous avons discuté de deux points que sont l'opposition de la correction embryonnaire par la technique CRISPR/Cas9 au diagnostic préimplantatoire et à l'élimination pure et simple des embryons porteurs d'une anomalie génétique dans le cadre d'un diagnostic préimplantatoire. Le deuxième point qui a été soulevé, et là aussi nous avons essayé de faire une opposition entre deux techniques prometteuses, mais qui n'ont pas aujourd'hui d'émergence à l'échelon clinique, sont l'humanisation d'animaux pour devenir des donneurs d'organes pour l'Homme malade contre une médecine régénérative de précision liée à la sélection de cellules IPS qui pourraient servir de « réservoir universel » à condition d'être sélectionnées sur des antigènes d'histocompatibilité qui permettent des greffes non pas au seul individu qui est le donneur de la cellule mais à un groupe d'individus qui seraient presque identiques, minimisant les risques de rejets. Sur le premier point on a opposé la technique de sélection d'embryons par le diagnostic

préimplantatoire et la correction du défaut embryonnaire génétique par le Cas9, sans avoir une position complètement tranchée et définitive sur l'outil. A propos deux points. Le premier point c'est que le diagnostic préimplantatoire, qui consiste à éliminer les embryons malades, pose un problème moral d'élimination de ces embryons alors qu'on a mis en route toute une technologie médicale pour pallier soit aux difficultés de fécondation du couple, soit, et surtout dans le cas présent, à l'anomalie génétique qui amènerait à la naissance d'un enfant malade. Donc la question qui se pose : « Est-ce que cet enfant malade qui n'a que ce défaut génétique recherché a un mérite de vie équivalent à celui qui ne l'aurait pas et qui sera sélectionné ? ». Si la réponse est positive et qu'il a un mérite de vie équivalent à celui qui serait sélectionné naturellement par le hasard dans la loterie génétique, et si on pouvait lui appliquer une technologie corrective comme Cas9 : « Pourquoi ne pas le faire ? ». Alors la réponse est : « Oui il y a une bienfaisance vis-à-vis de l'embryon », les oppositions sont : « Oui d'accord il y a une bienfaisance mais on ne sait pas jusqu'où va aller l'impact de cette modification sur le génome en plein développement, et même en admettant que la technologie soit parfaite il est certain qu'on va modifier cette structure génétique à une, deux, trois, quelques bases près, dans la descendance de cet enfant et donc atteindre le patrimoine de l'espèce ». Ce n'est pas grave ou c'est grave, on ne le sait pas, donc il y a forcément une expérimentation à avoir à un moment là-dessus, un risque à prendre. Et le deuxième point est que l'on ouvre là une porte à la manipulation plus extensive du génome humain, surtout si cette première manipulation a marché et qu'elle a montré son caractère anodin. Si on a réussi à sélectionner un embryon qui sera corrigé sur un défaut donné, pourquoi ne pas sélectionner les embryons qui seront non seulement indemnes du défaut recherché dans le cas présent, mais qui en plus seront des Hommes plus beaux, plus forts, plus intelligents ou plus dociles, ça dépend des civilisations dans lesquelles on va les placer, du caractère génétique que l'on va vouloir sélectionner. Donc pourquoi pas mais la réponse n'est pas univoque, oui il faut le faire par bienfaisance pour l'embryon et peut-être qu'il ne faut pas le faire par respect pour l'embryon malade. La deuxième question qui se posait par rapport à cette correction de l'embryon était celle de la responsabilité que l'on donnait à des parents d'accepter une technique qui finalement était une correction extrêmement ponctuelle par rapport à une absence totale de garanties d'une « bonne qualité » de cet embryon, qui pouvait très bien être porteur d'autres défauts, qui eux aussi sont une source de désappointement pour les individus et l'individus à venir qui n'avait pas choisi de venir muni de ces défauts. Et puisqu'il avait été ingénieré par la science et la médecine pouvait avoir à redire sur les défauts qu'on avait laissé passer. D'où la porte ouverte à certains discours : « Si on est capable de détecter une anomalie et de la corriger, pourquoi ne pas chercher toutes les anomalies que l'on pourrait chercher sur cet embryon, sachant qu'on est aujourd'hui capable de séquencer une cellule unique et d'en tirer un certain nombre de conclusions ? ». Donc d'un côté nous avons la bienfaisance et de l'autre côté un certain nombre de restrictions, parce qu'il y a des portes ouvertes vers des terrains qui restent aujourd'hui du domaine de la fiction mais qui demain, comme CRISPR/Cas9 était du domaine de la fiction hier, vont peut-être devenir du domaine de la réalité. Nous n'avons pas de position tranchée, pas de fermeture nette non plus, mais peut-être des solutions en deux

étapes en disant que dans certaines circonstances si il n’y avait pas d’embryon sain on pourrait exceptionnellement envisager, si la technique était montrée comme anodine, une correction de cet embryon par CRISPR/Cas9 pour éviter au couple, et en particulier à la femme, de resubir toutes les étapes de stimulation, de sélection, et de production de nouveaux embryons. Donc peut-être quelque chose à ouvrir par étapes, avec là aussi beaucoup de discussions et de restrictions et non pas un enthousiasme effréné pour le faire. Deuxième point sur les xénogreffes qui consistent à modifier la composante génétique d’animaux. Mogens Thomsen nous a bien cadré le problème. Alors il été très tentant d’aller vers les primates, et plus ils étaient proches de l’Homme plus ça devenait facile, mais là aussi il y a une éthique chez les grands primates qui sont en voie de disparition. Et si on n’a pas envie de faire souffrir les Hommes on n’a peut-être pas non plus envie de traiter ces animaux, qui très proches de nous, de la même manière qu’on traite d’autres animaux qui nous paraissent un tout petit peu plus éloignés, en tous cas moins refléter notre image d’être vivant en tant qu’humain. On s’intéresse donc aux cochons parce que ce n’est pas très loin de l’Homme et que ces cochons peuvent être humanisés. Premièrement en leur greffant des gènes qui codent pour les antigènes HLA humains et qui augmentent donc la tolérance à la greffe des organes de ces animaux, qui ont par ailleurs des organes d’un gabarit qui va très bien à l’individu adulte. Mais ces animaux ont aussi des virus endogènes et là aussi la technique CRISPR/Cas9, non contente d’amener éventuellement les bons gènes, pourrait aussi retirer ceux qui deviendraient potentiellement mauvais. Donc de multiples manipulations sont possibles. Mais même comme ça on n’arrive pas à faire des animaux parfaits et le gros danger est que l’immunosuppression, nécessaire à la tolérance des greffes humanisées de ces animaux, amène à une susceptibilité aux maladies infectieuses importante et confère une double susceptibilité, premièrement pour l’individu qui reçoit très immunodéprimé et deuxièmement une susceptibilité du greffon à recevoir et à intercepter des virus auxquels l’animal initial était lui-même sensible, avec le risque de créer de nouvelles espèces virales émergentes liées à la recombinaison de l’un avec les autres. Donc des obstacles qui font un tout petit peu peurs et auxquels on a aussi essayé d’opposer la sélection de cellules IPS, rendues artificiellement pluripotentes à partir de cellules adultes, pour servir de réservoir... à partir d’une étude exhaustive en population et de création de banques... de réservoir de tissus communs comme on le fait aujourd’hui avec quelques groupes sanguins, des réservoirs de globules rouges communs à l’ensemble des receveurs potentiels que nous sommes avec les donneurs, que nous sommes là aussi éventuellement, parce qu’on aurait réussi à rendre un peu plus compatible, par une étude génétique exhaustive de la population, ces banques d’IPS avec leur utilisation thérapeutique. Le gros obstacle est que l’on reste dans la science-fiction parce qu’on n’a pas encore fait ce travail d’approche systématique de l’effort qu’il faudrait faire pour créer ces banques, et ce n’est que de la médecine de réparation car aujourd’hui on n’est pas capable de fabriquer *ex vivo des organes*, comme dans une imprimante 3D, même si certaines techniques de culture cellulaire en trois dimensions permettent de recréer certaines structures qui sont assez proches (ex : organ buds). Là aussi nous n’avons pas de position tranchée. Et dans le deuxième cas d’énormes obstacles technologiques sont à vaincre avant de prouver l’innocuité et la faisabilité clinique.

- Sauf qu'il a été dit que ces banques quasi-nationales existaient déjà au Japon donc ce n'est pas tant de la science-fiction que ça.

La banque non, l'utilisation clinique de la banque oui. Donc les japonais se sont donné les moyens de faire de la recherche et de l'expérimentation humaine à grande échelle, le jour où cette l'expérimentation humaine à grande échelle sera libérée...