

médecine « répare » l'ADN

AURÉLIE TONINATO

Il y a quelques mois, une famille de Trélex, en Suisse, lançait un appel aux dons pour financer la première phase de recherche d'une thérapie génique sur mesure pour Erik, leur bébé souffrant d'une maladie rare incurable. Au printemps, un nourrisson américain atteint d'une pathologie génétique ultra-rare avait justement bénéficié d'une telle stratégie personnalisée pour « corriger » son ADN.

Décrite comme une « avancée révolutionnaire », la thérapie génique a déjà permis l'élaboration de plusieurs traitements. Comment la « haute couture » de la génétique manipule-t-elle les gènes ? Décryptage de son fonctionnement, de ses promesses pour soigner des maladies génétiques, voire des cancers et la surdité, mais aussi de ses risques.

L'ADN, un grand livre avec une série de recettes

Pour comprendre le mécanisme derrière la thérapie génique personnalisée, il faut d'abord réviser quelques notions de biologie. Imaginez le génome – l'ensemble du matériel génétique, l'ADN – comme une sorte de grand manuel qui contient toutes les instructions nécessaires au fonctionnement de l'organisme. Chaque cellule contient ce livre, écrit avec des suites de lettres, les gènes, qui forment des « phrases » indiquant comment produire les protéines qui donneront lieu aux anticorps, aux hormones, etc. Dans le cas de maladies génétiques, ces instructions sont défectueuses, à cause de « mots » mal orthographiés ou manquants.

C'est là qu'intervient la thérapie génique. Elle permet de corriger un gène (édition génomique) ou d'en remplacer un déficient par un fonctionnel (transfert de gène). Soit de manière *ex vivo*, avec des cellules prélevées et modifiées en laboratoire avant d'être réinjectées dans l'organisme. Soit *in vivo*, en injectant dans l'organisme un vecteur – souvent un virus inoffensif – qui apporte aux cellules le code génétique nécessaire à la production de « ciseaux » moléculaires capables de couper l'ADN à un endroit précis. C'est une approche de ce type qui a été utilisée sur le bébé américain. Elle peut également viser à

apporter une copie de gène sain.

Enfin, il existe encore un autre procédé, qui n'agit pas directement sur l'ADN, mais sur sa copie, l'ARN messager (ARNm). Le manuel d'instructions ne sort jamais du noyau de la cellule. Dès lors, quand une protéine doit être fabriquée, la cellule envoie dans le cytoplasme un duplicata de la recette nécessaire : l'ARNm. Celui-ci est ensuite « lu » par les ribosomes, qui se chargent de fabriquer les protéines. On peut créer en laboratoire de petites molécules qui auront pour finalité de modifier l'ARNm, à l'image de ce qui a été fait pour le vaccin contre le covid.

« C'est comme si on ajoutait un additif au carburant d'une voiture pour optimiser sa puissance ou corriger une panne », illustre le Dr Philippe Khau Van Kien, médecin adjoint au service de médecine génétique des Hôpitaux universitaires de Genève. « Avec les autres techniques, on remplace les pièces – édition génomique – voire le moteur entier – transfert de gène. Mais cela nécessite des moyens considérables. »

Le spécialiste précise que chaque mutation possède ses spécificités : « La technique de réparation choisie dépendra de multiples facteurs. » Pour Erik, c'est la voie de transfert de gène qui est envisagée.

Coûteux, complexe et risqué

Plusieurs médicaments utilisant ces procédés sont déjà commercialisés. En Suisse, une dizaine de thérapies géniques ont été approuvées – bien davantage aux États-Unis et en Europe. Parmi elles, des traitements pour une maladie qui affecte la vue, pour un type d'hémophilie ou encore pour l'amyotrophie spinale infantile « pour laquelle, il y a moins de dix ans, la mortalité à 4 ans était de 100 % », relève le médecin genevois. « Aujourd'hui, on peut espérer en guérir ! » Par ailleurs, Genève devrait pouvoir traiter prochainement ses premiers patients atteints d'encéphalopathie épi-

leptique, une maladie du cerveau qui perturbe le développement intellectuel et moteur.

A l'avenir, ces thérapies ne concerneront plus seulement des pathologies rares, mais pourraient être utilisées dans le cas de maladies auto-immunitaires, de surdité ou encore de cancers – c'est d'ailleurs déjà le cas pour la leucémie chez certains enfants.

Pour autant, on est encore loin d'une généralisation. Car le développement est long, très complexe et coûteux. Dans le cas du bébé de Trélex, les chercheurs indiquent qu'après une phase préclinique nécessitant 500.000 francs suisses (554.000 euros), une deuxième phase pour produire cette thérapie coûtera, elle, 2 millions de francs suisses.

Surtout, la manipulation du matériel génétique n'est pas sans danger : risques de rejet ou d'injection de erreurs dans la recette, difficulté à prédire l'évolution du gène inséré et à anticiper les effets secondaires, entre autres. Lors des premières thérapies géniques, au début des années 2000, des enfants ont développé une leucémie après avoir été traités... Le vecteur viral ne s'était pas inséré au bon endroit.

« Depuis, le choix du vecteur a été revu, les garde-fous et les vérifications sont beaucoup plus nombreux », commente le Dr Philippe Khau Van Kien.

« Pour certains patients, la maladie est tellement sévère qu'on a finalement tout à gagner et pas grand-chose à perdre. Une balance coût-bénéfice-risque doit être faite. Cela ne veut pas dire qu'il faut faire n'importe quoi. Des garde-fous sont indispensables, mais sans empêcher de traiter des patients très lourdement atteints. »

Enfin, *quid* du risque de dérives ? En 2018, un médecin, surnommé le « Dr Frankenstein chinois », a modifié le génome de jumelles, *in utero*, pour les rendre résistantes au VIH... « Ces traitements sont des outils formidables, qui rendent possible ce qu'on pensait être de la science-fiction il y a quelques années », conclut le spécialiste. « Mais ils doivent être utilisés pour traiter des maladies sévères. Si on se met à dévoyer cet objectif, on va créer des problématiques éthiques. »

Pour certains patients, la maladie est tellement sévère qu'on a finalement tout à gagner et pas grand-chose à perdre

Philippe Khau Van Kien
Médecin

”

Ces outils formidables doivent être utilisés pour traiter des maladies sévères. Si on se met à dévoyer cet objectif, on va créer des problématiques éthiques

Philippe Khau Van Kien

”

trise pas »

techniques d'insertion des gènes : CRISPR-Cas9. La méthode est bien plus précise et permet de bien meilleurs résultats. Avant cela, on insérait le gène là où c'était possible dans l'embryon, et ça pouvait donner des choses dramatiques.

Est-ce que toutes ces méthodes doivent nous procurer de l'espoir, notamment pour soigner des maladies ? Ou l'idée est-elle de les supprimer en amont ?

Oui, il y a beaucoup de progrès récents qui doivent nous enthousiasmer, concernant les thérapies géniques par exemple. Mais il y a évidemment des différences entre le fait de soigner et le fait de prévenir. Il y a des centaines de milliers d'anomalies génétiques qui peuvent provoquer des maladies ou avoir des conséquences graves, et on se dit que ça serait bien de pouvoir toutes les faire disparaître. Mais éliminer quelque chose de génétique, ça veut dire travailler sur l'embryon, car on ne peut pas modifier les cellules d'un adulte ou d'un enfant. Or, travailler sur l'embryon est à la fois encore assez imprécis, mais surtout parfaitement interdit dans un certain nombre de pays. Récemment, un médecin chinois a es-

sayé de modifier le génome de petites jumelles pour leur donner un gène qui leur permettrait de résister au virus du sida. Spontanément, on pourrait se dire que c'est une bonne chose, mais en réalité, il y a des accidents qui peuvent survenir et qu'on ne maîtrise absolument pas. Ce médecin a d'ailleurs été condamné.

Dans tous les cas, ces questions sont essentielles, car il existe une grosse pression sociale. Le problème étant que si l'on commence à modifier le génome pour éliminer des maladies graves, on pourrait ensuite le modifier pour des maladies bénignes. Quel est le risque, *in fine* ? Que l'on se mette à modifier les génomes pour d'autres caractéristiques qui n'ont rien à voir avec les maladies, comme la taille ou la couleur des yeux.

Ne risque-t-on pas de glisser vers une forme d'eugénisme ?

C'est vrai, mais les avis divergent. Une partie de la population est favorable au fait de pouvoir éliminer les maladies génétiques, mais aussi au fait de pouvoir « améliorer » les enfants. Même parmi les chercheurs, diverses positions s'expriment. Pour l'heure, nos connaissances sur ce qui se passe quand on insère de l'ADN ne sont pas suffisantes

pour que l'on soit sûr du résultat. En revanche, dès que nous le serons, la question va se poser de façon évidente. D'autant qu'il y a beaucoup d'argent en jeu, car il ne faut pas oublier que de nombreuses sociétés gérées par des multimilliardaires sont dans cette course au génie génétique.

Les digues éthiques à tous ces changements sont-elles suffisamment solides ?

A vrai dire, en tant que citoyen, je ne pense pas. Il y a bien eu des lois bioéthiques, mais les lois peuvent changer. Ce sont vraiment des questions légales. Un maïs OGM est interdit en France mais autorisé ailleurs en Europe. De la même manière, l'euthanasie comme le suicide assisté sont autorisés en Belgique ou en Suisse mais interdits en France. Or, les gens voyagent. Et même si l'on comprend très bien la volonté d'éradiquer certaines maladies, les choses sont toujours plus complexes. Prenons l'exemple de la drépanocytose : c'est une maladie du sang liée à un gène muté. Si celui-ci est présent à deux exemplaires, il provoque une maladie grave, mais s'il n'est présent qu'en un seul exemplaire, il protège du paludisme, car il modifie le sang d'une manière précise. Dans ces conditions, on a

du mal à agir. Ainsi, nos connaissances sont loin d'être suffisantes : un gène que l'on considère comme néfaste peut être positif.

En règle générale, on maîtrise donc peu de choses. On pourrait par exemple modifier les moustiques pour les rendre stériles et ainsi réduire leur population : aujourd'hui, des outils permettent d'envisager leur élimination. Spontanément, on se dit que ça serait une bonne chose, car beaucoup de gens meurent à cause des virus transmis par les moustiques. Mais que va-t-il réellement se passer ? Si on élimine le moustique dont le parasite se sert, ce dernier évoluera peut-être pour trouver un autre vecteur. Il n'y a absolument aucun moyen de le savoir. On touche à des équilibres qu'on ne maîtrise pas, sans prédiction sérieuse, c'est le cœur du problème. Ainsi, beaucoup de choses, théoriquement, pourraient mal tourner, même s'il ne faut pas être alarmiste.

Et les peurs concernant le transhumanisme, sont-elles fondées ?

Le transhumanisme, c'est la volonté de dépasser ce que nous sommes pour arriver à un être humain augmenté, c'est l'idée d'aller au-delà. Les transhumanistes envisagent des modifications bio-

logiques, mais aussi technologiques. Là encore, les sujets sont multiples : durée de vie ou implants neuronaux susceptibles de piloter des machines qui pourraient remédier à des problèmes physiques. Certains vont plus loin et estiment que nous pourrions également contrôler via ces implants des machines du quotidien, comme des téléphones ou des machines qui permettent d'enregistrer les pensées des autres. L'armée américaine essaie de développer une télépathie bio-informatique pour qu'il n'y ait plus de mots échangés sur le champ de bataille, mais des échanges par l'esprit. Cela semble stupéfiant ! Et cela suscite évidemment des inquiétudes, car le contrôle social pourrait être bien plus puissant et efficace. Toutes ces innovations doivent donc faire l'objet d'une grande attention.



Bricoler le vivant
JEAN-BAPTISTE DE PANAFIEU
Dunod
176 p.
17,90 euros
e-book 12,99 euros