

Améliorer génétiquement l'être humain

Par **Dirk Draulans**

Des scientifiques accentuent la pression afin de pouvoir travailler sur les gènes d'embryons humains. D'abord pour prévenir des maladies génétiques. Mais ensuite?

En Argentine, la question de savoir si des chevaux génétiquement modifiés pourraient être utilisés lors de matchs de polo a donné lieu à d'interminables débats. Concrètement, il s'agissait de cinq clones de Polo Pureza, une jument vainqueur de nombreuses compétitions, modifiés génétiquement de manière à développer davantage de muscles. Objectif: courir plus vite que la concurrence. La technique utilisée reposait sur le système CRISPR-Cas9, couronné par le prix Nobel en 2020, qui permet d'apporter des modifications à l'ADN en des points précis d'un génome (l'ensemble du matériel génétique d'un organisme vivant). Dans le meilleur des cas, elle sert à corriger des erreurs conduisant à des maladies; dans le pire des cas, à créer des capacités physiques supplémentaires. Mais finalement,

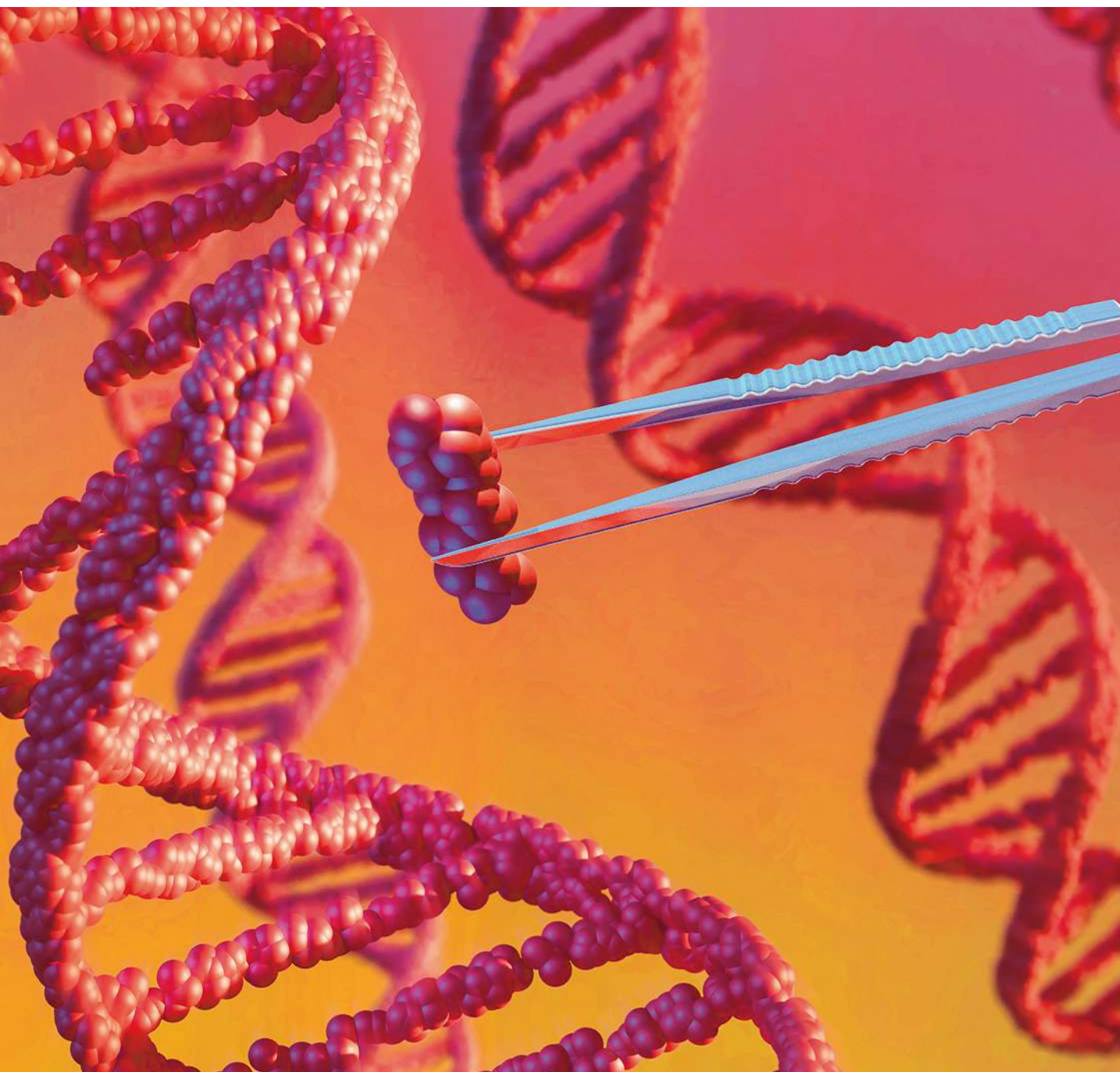
la fédération argentine de polo a interdit l'utilisation de ces animaux.

Dans l'élevage, contrairement au sport, on se montre moins réticent à l'égard des modifications génétiques. Le gain économique y pèse plus lourd... Ainsi, le système CRISPR a déjà permis de produire des vaches mieux adaptées à la chaleur, ce qui les rendrait plus résistantes au réchauffement climatique. Des moutons ont également été créés pour développer davantage de muscles, et donc davantage de viande. Quant aux porcs «modifiés», ils sont moins touchés par un virus mortel auquel les porcelets sont particulièrement sensibles. La viande de certains provoquerait également moins de réactions allergiques chez l'être humain et ce, en inactivant un gène responsable de la production d'une molécule de sucre au potentiel allergène. Des chercheurs avancent également l'option de rendre les organes porcins mieux adaptés à la transplantation chez l'homme: ils seraient génétiquement «humanisés», ce qui limiterait le risque de rejet.

Pour l'instant, ces «produits» ne sont pas encore disponibles sur le marché. La question de leur rentabilité se pose.



La plupart des pays refusent les essais cliniques sur des embryons humains génétiquement manipulés.



GETTY

En outre, il semble que les animaux génétiquement modifiés soient globalement en moins bonne santé que les versions originales. Et il subsiste toujours le risque de voir des modifications génétiques se retrouver accidentellement dans la nature, avec des conséquences imprévisibles.

Cela n'empêche pas certains «visionnaires» de rêver déjà à voix haute de la modification génétique d'embryons humains. L'idée sous-jacente: pouvoir corriger des gènes défectueux d'un

embryon, de manière à exclure d'emblée des maladies graves. Ce n'est pas formulé aujourd'hui en ces termes (le marketing fait son œuvre), mais il est inévitable qu'à terme, on réfléchisse à l'«amélioration» des êtres humains.

Obligation morale

Un rôle de premier plan dans ces développements a été revendiqué par une trentenaire Canadienne d'origine chinoise: Cheng Cheng «Cathy» Tie. A 18 ans, elle a fondé sa première entreprise ...

La technologie CRISPR permet de détecter et de corriger des erreurs dans les gènes.

... de biotechnologie, après avoir abandonné ses études en bioinformatique. Elle a notamment pu compter sur le soutien de la Thiel Foundation, à l'origine de laquelle on trouve le milliardaire Peter Thiel, ami d'Elon Musk, qui estime pouvoir développer technologiquement l'avenir de l'humanité sans trop d'ingérence, surtout de la part des pouvoirs publics.

La dernière initiative de Cathy Tie, qui aime se présenter sous le nom de «Biotech Barbie», fut la création de l'entreprise Manhattan Genomics, une référence à peine dissimulée au projet Manhattan, par lequel les Etats-Unis ont développé la bombe atomique dans les années 1940. Dans *Nature*, elle affirmait avoir l'ambition de «modifier le génome d'embryons humains afin de prévenir des maladies génétiques». Elle parlait d'«une obligation morale envers les patients aux prises avec des maladies terribles et incurables». Tie a fondé Manhattan Genomics avec la généticienne d'origine albanaise Eriona Hysolli. L'entreprise affirmait pouvoir –et vouloir– ramener à la vie des animaux disparus, comme le mammouth laineux. Elle a même prétendu avoir ressuscité le loup géant: trois chiots étaient nés. Toutefois, pour la plupart des observateurs, il ne s'agissait de rien de plus que de loups gris contemporains dotés de quelques gènes modifiés. La «dé-extinction» est moins évidente qu'il n'y paraît. Après seulement six mois d'activité, Manhattan Genomics annonçait sur X cesser ses activités...

Bébé KJ

Des expériences de technologie génétique ont déjà été menées sur des cellules humaines pour le traitement de patients, mais pas sur des embryons ni sur des cellules reproductrices: uniquement sur des cellules corporelles ordinaires. Aux Etats-Unis, en 2023, un traitement CRISPR de cellules souches sanguines a été approuvé pour lutter contre des anomalies sanguines génétiques.

Le *New England Journal of Medicine* a publié l'an dernier le traitement réussi sur KJ, un bébé qui souffrait d'une maladie génétique mortelle du foie. Les soignants n'ont pas utilisé le système CRISPR-Cas9 originel, qui nécessite de couper les deux brins de l'ADN dans un chromosome, ce qui peut entraîner de graves effets secondaires. Ils ont recouru à une nouvelle version de la technologie, qui vise exclusivement à remplacer, dans la longue chaîne d'ADN, les éléments erronés («bases»)



Cheng Cheng «Cathy» Tie rêve de modifier le génome humain, avec le soutien du milliardaire Peter Thiel.

par les bons. Il a fallu six mois pour repérer et corriger les erreurs dans le gène concerné de bébé KJ, ce qui a été présenté comme un record.

L'une des conséquences de ce succès fut que les chercheurs ont été submergés de demandes de parents d'enfants gravement malades en quête d'une solution. C'est l'ultime «médecine personnalisée». Pour chaque cas pris séparément, il faut rechercher les causes génétiques et examiner dans quelle mesure elles peuvent être résolues rapidement. Cela ne fonctionne évidemment que pour des affections ayant une cause simple: dans le meilleur des cas, un seul élément d'ADN erroné. Les chercheurs se concentrent actuellement sur sept gènes.

La modification génétique d'embryons est une tout autre affaire que l'intervention sur des cellules corporelles. Presque toutes les cellules de l'enfant portent alors la modification, qui est également transmise aux générations suivantes. Les premiers résultats concluants ont été publiés en 2015, dans *Cell*, par une équipe de scientifiques chinois, mais ils n'ont pas implanté leurs embryons dans le corps d'une femme, de sorte qu'ils ne sont pas nés. Ces chercheurs se sont montrés critiques à l'égard des projets de Manhattan Genomics. Dans

RESEAU SOCIAL X

Nature, ils avaient fait savoir que «la technologie est encore loin d'être prête, sans même parler du fait que l'on n'a pas encore suffisamment réfléchi à son éthique, au consensus social et à son cadre juridique».

Biotech Barbie n'était pas (et ne l'est sans doute toujours pas) d'accord avec cela: elle estimait que le progrès scientifique ne devait pas être entravé par des préoccupations relevant de la critique sociale. Quelques jours après la cessation d'activité de Manhattan Genomics, elle a d'ailleurs annoncé publiquement la création d'une nouvelle société, Origin Genomics, destinée à faire progresser la correction génétique germinale. Reste que la modification génétique héréditaire d'embryons est illégale dans la majeure partie du monde. Mais les «visionnaires» du secteur affirment avec assurance que ses avantages deviendront bientôt si évidents que les obstacles juridiques pourront être écartés sans difficulté.

Modèle mathématique

Nature a publié une analyse qualifiée de controversée, qui concluait qu'une poignée seulement d'interventions génétiques sur des embryons humains suffirait à réduire significativement le risque d'affections générales, comme les problèmes cardiovasculaires, la maladie d'Alzheimer, la dépression et le diabète. Les «interventions héréditaires» deviennent ainsi des «mesures préventives utiles» qui permettraient à la société d'économiser beaucoup de coûts de soins de santé.

Mais, dans la même édition de *Nature*, cette approche, qui repose entièrement sur un modèle mathématique, a déjà fait l'objet de vives critiques. D'autant que les affections autour desquelles le modèle s'articulait ne sont pas causées par un ou quelques gènes, mais par une combinaison de centaines, voire peut-être de milliers d'erreurs possibles. Cela devient alors très difficile.

Le modèle reposait sur une situation particulière: les «allèles protecteurs rares». Il s'agit de variants génétiques qui ne sont pas répandus dans la population, mais qui, lorsqu'ils sont présents, offrent à leurs porteurs une résistance naturelle supplémentaire contre des maladies. La création illégale de deux filles (Lulu et Nana, qui sont nées) résistantes au virus du sida par le biotechnologue chinois He Jiankui (qui fut marié à Cathy Tie), en 2018, tournait autour de l'ajout de tels allèles rares à des embryons. Le scientifique dut purger

trois ans de prison pour «exercice illégal de la médecine».

Etant donné que la majorité des gens ne sont pas porteurs de ces allèles, leur introduction au stade embryonnaire pourrait produire un gain de santé significatif. Le modèle mathématique a calculé que l'ajout d'une dizaine d'allèles par maladie pourrait entraîner une réduction drastique du risque de la développer. Dans des cas exceptionnels, le succès pourrait aller jusqu'à une probabilité de problèmes jusqu'à 60 fois plus faible, même si, dans la plupart des cas, un doublement de la protection est considéré comme plus réaliste.

Application parfaite

Cependant, la réalité est moins rose. D'abord, le modèle repose sur une précision de la modification génétique proche de la perfection. Il faut aussi une identification correcte des problèmes. Les premières indications apparaissent selon lesquelles les éléments génétiques préjudiciables peuvent fortement varier d'une personne à l'autre, en fonction notamment de l'environnement et du mode de vie. Les auteurs passent aussi assez facilement sur les risques liés à l'intervention elle-même. Ils tablent sur un avenir dans lequel la technologie ne présenterait plus de problèmes de sécurité.

Un argument important contre l'utilisation générale des allèles rares est qu'il existe peut-être une raison évolutive fondée expliquant pourquoi ils sont rares. Ils peuvent peut-être offrir une protection contre certaines affections, mais se révéler perturbateurs ailleurs. Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, d'exclure que leur ajout à un organisme entraîne une moins bonne santé. Ou, comme les auteurs de la critique l'ont formulé assez crûment: de nombreux animaux qui ont été génétiquement modifiés sont en moins bonne santé que leurs congénères naturels vivant dans des situations comparables.

La question finale posée par les critiques du modèle publié dans *Nature* est la suivante: «Est-il judicieux de séduire dès maintenant les parties prenantes, y compris le grand public, avec une technologie qui, dans le meilleur des cas, n'est encore rien de plus qu'une vision d'avenir et, dans le pire des cas, ne sera jamais suffisamment sûre pour être utilisée?» Voilà qui ressemble à un cas classique où poser la question, c'est y répondre ●

«Le progrès scientifique ne doit pas être entravé par des préoccupations relevant de la critique sociale.»