

L'ÊTRE HUMAIN FACE AUX DÉFIS DES TECHNOSCIENCES

Pour rester acteur de sa vie

COLLOQUE

5, 6 et 7 avril 2018

HÔPITAL PURPAN

Centre d'enseignement et de congrès

Allée Jean Dausset, 31300 Toulouse



Faut-il poser des limites à la manipulation du vivant ?

Par Amélie Poincard, Gabrielle Léonétout, Sarah Duverdin, Nathan Nougue et Elias Samrakandi

Sous la tutelle de Didier Vilette et Fanélie Bertrand-Trouvé

ABSTRACT

La manipulation du vivant est un sujet extrêmement vaste. Prise en son sens le plus large, elle concerne toute activité réalisée par un organisme et impactant son environnement. Toutefois, un type de manipulation se distingue des autres par son constant progrès, sa rapidité de mise en œuvre et ses conséquences qui commencent à nous dépasser : il s'agit de la *manipulation génétique*. En effet, les techniques génétiques font émerger de plus en plus de risques et de questionnements éthiques. Elle peut s'observer selon deux niveaux, respectifs à deux objectifs différents et prenant place dans deux espaces distincts. D'une part, la manipulation génétique qui a lieu dans les limites physique du laboratoire, c'est-à-dire d'un espace clos et contrôlé : elle s'inscrit dans la recherche fondamentale, dont le but est d'améliorer la connaissance du vivant. La réflexion éthique sur les limites qui doivent alors s'imposer ne diffère pas de celle qui concerne l'expérimentation humaine ou animale en général. Ainsi, puisqu'en France l'expérimentation est déjà très encadrée par la loi, il ne nous a pas semblé nécessaire de la limiter plus, tant que la manipulation ne sort pas du laboratoire. D'autre part, nous avons considéré le monde extérieur, comme le lieu d'application des techniques mises au point en laboratoire. De grands espoirs sont placés dans les bénéfices de ces techniques, tant dans le domaine de la santé que dans le domaine environnemental. Cependant, les risques et les enjeux éthiques, sont proportionnels à ces possibles bénéfices, comme par exemple l'utilisation du Gene Drive pour éteindre une espèce de moustique ou d'une façon plus générale la diffusion d'espèces génétiquement modifiées dans les écosystèmes.

Il est alors du devoir de l'Homme de trouver des alternatives et de fixer des limites à ces applications. En effet, limiter la manipulation génétique du vivant est fondamental ; la complexité de cette limitation impose une réflexion multidisciplinaire, liant les Comités d'Ethique les institutions de pouvoir politiques pour les faire respecter. Sans frontières géographiques pour ces technologies qui impliquent le futur de l'humanité et des écosystèmes, il est essentiel que les limites soient posées de manière internationale : chacun doit s'impliquer dans les débats éthiques, afin de considérer à la fois ses intérêts, ceux des générations futures et ceux de la biosphère.

Préambule

La manipulation du vivant est intrinsèque à toute vie. Tout organisme vivant, du plus simple au plus complexe et dès lors qu'il doit se nourrir et se reproduire, manipule son environnement à son profit et impacte ainsi la vie présente dans son milieu. Cependant, jusqu'à un passé récent, ces manipulations restaient équilibrées et s'inscrivaient dans le cycle millénaire de la vie.

Depuis des siècles, les progrès scientifiques et technologiques de l'Homme l'ont placé tout en haut de l'échelle des manipulateurs. Lui aussi manipule le vivant de différentes manières, de par sa simple interaction avec son environnement. Cette manipulation peut être d'ordre environnementale, telle la modification de l'écosystème par l'introduction d'une espèce non-endémique. Elle peut également être d'ordre génétique, par la modification directe et volontaire du génome des êtres vivants. Dans un souci de réalisme et compte tenu de l'ampleur du sujet, nous avons décidé de traiter de la manipulation qu'exerce l'Homme sur les êtres vivants au niveau génétique.

Depuis une cinquantaine d'années, la manipulation génétique du vivant a atteint de nouveaux sommets tant en possibilités qu'en vitesse d'exécution : ce qui prenait à l'Homme des centaines de générations est réalisable en seulement quelques étapes aujourd'hui, offrant de nouvelles possibilités envisageables à l'échelle humaine. Ces possibilités entraînent leur lot d'opportunités et de risques soulevant des questions bioéthiques quant aux potentielles limites à imposer à ces manipulations. C'est cette balance entre progrès et dangers que nous avons tenté d'examiner, en nous interrogeant au travers de questions scientifiques et éthiques sur les limites à imposer à la manipulation du vivant.

A partir de la définition des termes de notre problème, nous le mettrons en perspective au regard de l'histoire évolutive de l'Homme. Nous traitons enfin la manipulation du vivant en fonction de ses limites spatiales, à commencer par l'espace confiné du laboratoire et enfin des applications à l'échelle planétaire peuvent en découler.

Qu'est-ce que « le vivant » ?

Tous les êtres vivants se nourrissent, croissent, se reproduisent et meurent. Ils sont composés d'une ou plusieurs cellules contenant une information génétique, qui se transmet et évolue au fil des générations et des interactions avec leur environnement. La cellule compose alors la première brique de construction du vivant. On divise généralement les êtres vivants en fonction de leur filiation phylogénétique à partir du dernier ancêtre commun universel, une cellule à l'origine de toutes les espèces vivantes actuelles (Woese., 1977). Il y a ainsi les Archées, Procaryotes et Eucaryotes. Il y a ainsi les Archées, Procaryotes et Eucaryotes.

On peut également diviser les êtres vivants en fonction de la nature de leur information génétique. La grande majorité possède une information génétique sous forme d'ADN – à l'exception de certains virus à ARN, dont l'appartenance au vivant est encore discutée aujourd'hui. La plupart des Eucaryotes (dont font partie plantes et animaux) possèdent deux copies de chaque chromosome dans leur noyau : ils sont diploïdes. Chaque gène possède deux versions, les allèles, séparés au cours de la formation des gamètes, constituant alors la phase haploïde (une seule copie de chaque chromosome). Ainsi lors de la reproduction, les gamètes haploïdes provenant chacun d'un des deux parents fusionnent et forment un individu avec les deux copies de chaque gène. A l'inverse, la plupart des Procaryotes (dont font partie les

bactéries) possèdent une seule copie de chaque gène sous forme d'ADN circulaire directement dans la cellule. Malgré ces quelques éléments, une définition "scientifique" et exhaustive, correspondant et englobant tous "types" de vivant est très difficile à donner. Selon Jean Gayon, il en existe d'ailleurs plus de 20 ! Ces définitions se répartissent dans plusieurs conceptions philosophiques du vivant qui déterminent des enjeux éthiques différents.

Selon la théorie mécaniste, développée d'abord par Descartes, les êtres vivants ne sont pas différents d'une *machine*, la vie ne tenant qu'à un assemblage opportun d'éléments. Ainsi, le tout – le vivant – est entièrement réductible à la somme des parties qui le composent. Il répond strictement aux lois physico-chimiques de la matière et est totalement explicable par celles-ci. Le vivant est pensé comme inerte et "démontable" : il serait possible de séparer chacun de ses éléments, puis de le reconstituer. L'impossibilité physique de déconstruire un vivant, puis de le "remonter" n'est qu'un problème factuel, qui peut se résoudre grâce au développement de la technique. Cette théorie, longtemps - et encore - adoptée par de nombreux biologistes constituent une base de réflexion éthique concernant la manipulation du vivant. En effet, si l'être vivant répond exactement aux mêmes lois que l'eau, ou la pierre, quel problème peut-il y avoir à le manipuler ? S'il n'est qu'un assemblage de parties, pourquoi ne pourrait-on pas diviser, modifier ou détruire certaines de ces parties comme nous modifions la terre, ou la roche ? Pourquoi la biologie aurait-elle plus de raison de limiter ses expériences que la physique ou la chimie, alors que ces trois sciences travaillent, selon les mécanicistes sur de la pure matière ? Adhérer pleinement au réductionnisme cartésien, c'est finalement considérer que si l'on accorde une plus grande valeur au vivant qu'à un autre objet, ce n'est que parce que sa structure est plus *complexe* : sa manipulation ne pose ainsi pas plus (ou moins) de problèmes que la manipulation des roches ou des cours d'eau.

Pourtant, le plus souvent, lorsque nous considérons le vivant et que nous nous interrogeons sur notre *devoir* ou notre *droit* à le manipuler, nous le pensons sous l'angle de l'éthique, jugeant qu'il ne devrait pas être traité de la même manière que n'importe quel objet matériel. Par habitude, nous lui attribuons quelque chose de plus qu'à la simple matière. Cette habitude se rapproche du grand courant philosophique opposé au mécanisme : le vitalisme. Initié par Joseph Barthez, le vitalisme entend par « être vivant », certes de la matière, mais une matière animée par un principe, une force, un « *élan vital* » (Bergson, *L'évolution créatrice*). Bichat, qui a pour but d'enraciner le vitalisme dans une authentique démarche scientifique, conçoit la vie comme « *l'ensemble des fonctions qui s'opposent à la mort* » : en analysant finement ces fonctions, il établit que le principe vital qui rend possible toutes les opérations de la vie (multiplication cellulaire, déplacement, métabolisme), est une résistance à la mort, entendue comme une "altération" des objets physiques. Il détermine une contradiction manifeste entre les dynamiques de la matière (loi de la thermodynamique), qui vont dans le sens de la dégradation et celles de la vie qui vont dans le sens de la conservation. Fort d'une grande cohérence théorique, le vitalisme convint beaucoup de scientifiques et entraîne une conception du vivant comme objet répondant au plan d'une autre entité, d'une force, qui insuffle la vie dans la matière, dans l'inerte. Ainsi, en s'interrogeant sur la manipulation du vivant par le prisme du vitalisme, on ne peut qu'encourager sa limitation : le vivant est *plus* que de la matière, et ce *plus* doit être respecté. Toutefois, un des écueils du vitalisme (qui conduira à son déclin) c'est que l'idée d'un *but*, d'une *finalité*, lui est sous-jacente : pourquoi une force extérieure insufflerait-elle la vie dans la matière ? Le vitalisme s'approche alors d'un finalisme, empreint de mysticisme et de religion. Le vivant devrait être respecté parce qu'il a été voulu ainsi par une entité (qu'on peut nommer Dieu par exemple) dans un but précis, que nous ne pouvons connaître ; il faudrait limiter sa

manipulation au nom d'un dessein divin, dont on ne peut prouver l'existence. La critique de Claude Bernard juge par ailleurs le vitalisme incompatible avec les méthodes expérimentales qui donnent une valeur scientifique aux théories soutenues dans le domaine des sciences de la nature (*Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*). Selon lui et de nombreux autres scientifiques, il n'est pas possible de limiter la manipulation du vivant, en limitant dès lors les connaissances et progrès, au nom d'un « but de la vie » que l'on ne peut ni comprendre ni prouver.

Ce conflit théorique entre mécanisme et vitalisme est aujourd'hui encore celui qui anime la biologie. Théorique précisons-nous, parce que définir le vivant n'est pas nécessaire à la biologie qui n'en a pas besoin pour avancer dans ses découvertes et dans la connaissance de son objet. Il s'agit d'un enjeu épistémologique, pour justifier théoriquement l'existence de la biologie comme science distinguée de la physique ou de la chimie mais également pour déterminer quelles doivent être les *applications* (nous y reviendrons) de la science du vivant. Ainsi, il existe aujourd'hui deux courants de positions théoriques respectivement apparentés au mécanisme ou au vitalisme. Mais avant tout, on peut observer un consensus des scientifiques sur un point, qui se réfère notamment aux propriétés émergentes : le vivant, *pour l'instant*, ne répond pas strictement aux lois de la matière. C'est l'idée qui se développe sous le terme d'émergentisme : dans certaines conditions des propriétés apparaissent, sans que l'on puisse les identifier en analysant de manière distincte les parties d'un tout. Ces propriétés, sont nouvelles et irréductibles et ne peuvent exister sans le tout. Le tout ne peut donc être réduit à la somme de ses parties et a même une influence directe sur celles-ci. Pour illustrer cette idée, nous pouvons prendre l'exemple d'organismes unicellulaires nommés myxomycètes. Ceux-ci peuvent se rassembler en colonie de milliers, voire de millions d'individus ; lorsqu'ils le font, la colonie fonctionne de manière coordonnée, accomplissant des tâches précises. Si l'on place cette colonie, dans un labyrinthe avec quatre chemins qu'elle pourrait recouvrir en totalité et deux points de nourriture au bout de deux des chemins, celle-ci va s'autoorganiser afin que ces deux points soient reliés par le chemin le plus court possible, en se retirant des autres chemins et des impasses. Ainsi, les myxomycètes ne fonctionnent pas simplement comme une colonie d'individu prêt à se séparer ou à se battre pour accéder à la nourriture ; au contraire, elle fonctionne comme un tout et devient en quelque sorte organisme à part entière. D'autres exemples d'émergence encore plus spectaculaires ne sont d'ailleurs toujours pas expliqués empiriquement ; l'émergence de la conscience à partir du physique (le cerveau, les neurones) ou celle de la vie elle-même à partir de l'inanimé. Bien qu'on puisse expliquer les mécanismes de la pensée, ou comprendre le fonctionnement du vivant, on ne peut pas, aujourd'hui encore, démontrer empiriquement quelles conditions sont nécessaires à l'apparition de la conscience ou de la vie, on ne peut pas les recréer.

Il est ainsi possible, au sein d'une communauté scientifique qui s'accorde sur l'existence de ces propriétés émergentes, de distinguer deux points de vue : pour certains, qui rejoignent le mécanisme cartésien ces propriétés nouvelles et irréductibles ne le sont qu'à cause d'un manque de technique mais seront dans un avenir plus ou moins proche entièrement explicables par la réduction du tout à ses parties. C'est à dire qu'on pourra expliquer parfaitement et même recréer le développement de la conscience (par exemple, découvrir qu'un souvenir négatif se situe précisément dans tel ou tel synapse et le retirer) ou créer la vie elle-même, à partir de matière inerte. Pour d'autres, il existe dans ces propriétés quelque chose d'intrinsèquement inexplicable et irréductible : si on isole les parties du tout, ces propriétés disparaissent. Ces scientifiques même s'ils se rapprochent du courant vitaliste, laisse toutefois de côté l'idée *de dessein, de but* ; il s'agit plutôt d'une théorie *organiciste*, ou *holiste*, qui considère que le vivant ne peut se comprendre

qu'en étant observé comme un tout. L'organisme, qui tend vers la vie, possède cette capacité à s'autoorganiser et influence sans cesse l'action des éléments qui le constituent : certains organes par exemple, effectuent la tâche d'un autre s'il est défaillant.

Se dessinent alors deux points de vue concernant la manipulation du vivant ; pour les premiers – les réductionnistes – il n'est pas nécessaire de la limiter : il faut continuer à développer des techniques toujours plus précises, afin de comprendre parfaitement le fonctionnement du vivant, ou même de recréer ce fonctionnement. Pour les autres - les holistes - il faut rester prudent lors de nos manipulations des êtres vivants : en effet modifier de manière conséquente un organisme constitue un risque d'empêcher ou même de détruire cette faculté d'auto-organisation et les propriétés qui en émergent. Toutefois, avant de développer la question des risques, il semble nécessaire de revenir sur le terme de manipulation.

Quel sens donner au terme « manipulation » ?

Manipuler, du latin « *manipulare* » signifie « conduire par la main, ». Au-delà de cette définition inoffensive, ce mot porte une connotation négative : on « manipule » quelqu'un, ou quelque chose, pour parvenir à ses fins, souvent de manière insidieuse, ou trompeuse. Ainsi, pour de nombreuses personnes qui lisent ou entendent « manipulation du vivant » s'entremêlent fantasmes et inquiétudes, activées par les ouvrages ou films de science-fiction : des scientifiques cherchent-ils à manipuler le vivant pour créer une armée d'entités immortelles, mi-hommes mi-robot ? Cette connotation négative, voir même effrayante entraîne également les questions que nous nous posons dans cet article : quel risque y a-t-il à manipuler le vivant ? Comment peut-on contrôler cette manipulation ? Pour tenter de répondre à ces questions et sans ignorer le poids porté par ce mot, nous nous en tiendrons à sa définition scientifique c'est à dire la *réalisation d'une expérimentation*, sur un objet (ici, un être vivant) dans un cadre et un but précis, déterminés à l'avance. Nous pourrions donc distinguer deux types de « manipulation du vivant » en fonction de l'action réalisée : d'une part, la *manipulation environnementale*, que l'homme a toujours pratiquée, c'est à dire une modification de son environnement et des organismes, favorisant un caractère d'intérêt et d'autre part, la *manipulation génétique*, c'est à dire une modification directe du génome de l'individu, dans le but d'obtenir un caractère d'intérêt précis. (1)

La manipulation du vivant : une activité ancestrale.

L'Homme manipule le vivant depuis la nuit des temps. Il l'utilise pour satisfaire ses besoins primaires et améliorer sa survie à travers le développement de l'agriculture et de l'élevage, améliorer sa santé via l'utilisation des connaissances découvertes sur le vivant ou encore son confort, en utilisant le vivant pour développer son hygiène de vie.

Les plus anciennes traces d'*Homo sapiens* – l'Homme moderne – dateraient du Paléolithique Moyen, il y a environ -300.000 ans et se trouvent au Maroc (Hublin et al., 2017). L'homme est comme toutes les autres espèces soumis à la *Théorie de l'évolution (De l'origine des espèces, Darwin, 1859)* : seuls les individus les plus adaptés à leur environnement survivent et se reproduisent. C'est ce que Darwin nomme la *sélection naturelle*, qui se produit à différentes échelles : l'information génétique d'un organisme est soumise à des mutations aléatoires et stables qui peuvent engendrer de nouveaux caractères donnant ainsi un avantage à un individu plutôt qu'à un autre. Cet individu peut alors mieux se nourrir ou se protéger ; sa lutte pour la survie est améliorée. Du fait de ce caractère avantageux, il aura également plus de chances de se

reproduire et de transmettre son information génétique à une descendance viable et mieux adaptée à son environnement ; sa lutte pour la reproduction est améliorée. Ainsi la mutation sera conservée au fil des générations au vu de l'avantage sélectif qu'elle procure, et participera à l'adaptation des descendants à leur environnement. De la même manière, l'avantage peut devenir désavantage et si la modification génétique est peu avantageuse l'individu moins bien adapté aura moins de chances de transmettre son information génétique.

Très tôt, l'Homme a utilisé ses mains et ses facultés cognitives pour utiliser ces principes à son avantage. La domestication, soit le processus qui façonne et maintient un caractère chez une espèce à l'avantage de l'espèce humaine, et non plus à celui de l'espèce concernée, est la première manipulation que nous détaillerons ici.

Dans l'histoire, le premier exemple connu est celui du chien (*Canis lupus familiaris*) dont la domestication remonte au Paléolithique Supérieur d'environ -20.000 à -40.000 ans (Botigué, et al., 2017). Ses origines remontent à celle du loup sauvage (*Canis lupus*) : à cette époque, les communautés nomades de chasseurs-cueilleurs évoluent sur les mêmes territoires que les loups, chassent les mêmes proies et sont organisés en groupes sociaux d'échelle identiques. La capture de louveteaux et leur dépendance aux humains pour survivre aurait contribué à la naissance du chien domestique. En sélectionnant artificiellement les loups les moins agressifs et les plus dociles et en leur donnant un environnement propice à leur développement (partage de la nourriture, protection), l'Homme a favorisé la pérennité de certains caractères, menant à la création d'une espèce nouvelle – chose qui n'aurait certainement pas eu lieu en conditions naturelles. Grâce à sa domestication, le chien a permis dans un premier temps à *Homo sapiens* de mieux chasser, de mieux se protéger des et pourrait être aussi à l'origine de la suprématie d'*Homo sapiens* sur *Homo neanderthalis* (Shipman, P. L., 2012). La domestication du chien est très singulière par rapport aux domestications s'ensuivent ; le chien en lui-même ne produit pas directement de ressource, contrairement aux autres organismes domestiquées par la suite.

Entre la fin du Paléolithique et le début du Néolithique, les Hommes changent de mode de vie : ils passent d'un style de vie nomade à sédentaire, qui s'accompagne vers -9000 de la Révolution Néolithique, c'est-à-dire la naissance de l'agriculture dans le Croissant Fertile. On définit l'agriculture comme la culture de plantes et l'élevage d'animaux domestiques utilisés pour les sociétés humaines (Gupta., 2004). Le mouton et la chèvre ont été les premiers animaux domestiqués après le chien, élevés pour leur chair, leur lait et leur capacité à fournir de la matière première pour confectionner vêtements et tissus. Au même moment, la domestication des plantes alimentaires telles que le blé, le seigle, l'orge, les lentilles, ou le maïs se met en place. Elle se caractérise par un « *Syndrome de domestication* » soit l'émergence de traits spécifiques à la sélection artificielle humaine : des graines plus grosses, une diminution du temps de dormance avant la germination, une meilleure résistance... (Meyer. et al., 2013). La perte de l'égrenage, c'est-à-dire de la dispersion spontanée des graines matures nécessaire à la dissémination de l'espèce, est considérée comme le trait le plus important de domestication : il marque la dépendance de l'espèce à l'action de l'Homme pour se disséminer (Fuller., 2007). Des études archéologiques sur l'apparition de ces traits ont permis d'estimer que le temps nécessaire pour obtenir une espèce domestiquée à partir d'une variété sauvage (que l'on trouve à l'état naturelle) peut prendre d'une vingtaine d'années à deux mille ans (Meyer et al., 2013). Aujourd'hui encore, les espèces que nous côtoyons sont le résultat de ce processus de domestication.

Si on reprend l'exemple du chien, on constate qu'il est aujourd'hui principalement utilisé comme animal de compagnie, pour le confort humain. Les croisements successifs de certaines

lignées ont conduit à des races canines parfois fragiles, dont l'un des plus flagrants exemples est le Bouledogue français. Ce dernier a besoin de beaucoup de soins car il présente des problèmes respiratoires et osseux, liés à la sélection des individus les plus petits ; dans la plupart des cas, ces chiens sont incapables de se reproduire et de mettre bas naturellement (Evans. et al., 2010). Face à cet exemple, on peut se demander s'il est éthique de sélectionner des espèces animales ayant une santé génétiquement détériorée et incapables de se reproduire naturellement, uniquement pour le confort de l'Homme ? Néanmoins, la manipulation environnementale des êtres vivants de manière « intéressée » est-elle propre à l'espèce humaine ? Selon certains biologistes, d'autres espèces sont aussi à l'origine de domestication, comme les fourmis champignonnistes par exemple, qui cultivent des champignons qui leur fournissent une ressource alimentaire (Nygaard, 2016).

Quoi qu'il en soit, la *manipulation environnementale* par sélection s'appuie donc sur des espèces ou des variétés déjà disponibles dans la nature. De plus, contrairement à la manipulation génétique, elle ne fait qu'accélérer les principes de l'évolution pour les utiliser au profit de l'Homme (Darwin, 1868). Dans l'absolu, toutes ces mutations auraient pu arriver à un moment ou un autre au cours de l'évolution, ce qui n'est pas le cas pour le gène de fluorescence de la méduse ("*Green Fluorescent Protein*" ou GFP) inséré dans le génome d'une souris, par exemple. Ainsi, bien que la manipulation environnementale soulève de nombreuses et importantes questions éthiques, nous avons choisi de nous concentrer ici sur les problématiques liées à la manipulation génétique des êtres vivants.

Manipulation génétique : des lois de Mendel jusqu'à leur dépassement.

Ce choix a d'abord été motivé par le formidable essor des techniques de manipulations génétiques au cours des cinquante dernières années, mais aussi par les problématiques universelles qu'elles soulèvent. Nous essaierons donc de comprendre la nature de la rupture historique ainsi que les nouveaux enjeux marqués par « *l'ère de la manipulation génétique* ». (2)

La génétique est la science qui étudie l'hérédité, c'est-à-dire la transmission par les organismes vivants de caractères via leurs gènes. C'est en 1865 que Gregor Mendel, en étudiant la transmission de caractères visibles chez le petit pois, pose les principes fondamentaux de la génétique aujourd'hui appelés les *Lois de Mendel*. Chez un organisme diploïde, les paires d'allèles se séparent indépendamment les unes des autres durant la formation des gamètes et l'organisme formé par la réunion des deux gamètes hérite de deux allèles pour chaque caractère. La génétique classique conceptualise ainsi l'hérédité grâce à deux concepts complémentaires : le génotype et le phénotype. Le *génotype* constitue l'ensemble des allèles d'un individu et produit le *phénotype*, qui représente l'ensemble des caractères remarquables de cet individu. Plus tard, la génétique moléculaire, marquée par la découverte de la structure de l'ADN (*acide désoxyribonucléique*) par James Watson et Francis Crick en 1953, permet de mieux comprendre le lien entre le génotype et le phénotype. L'ADN est transcrit en ARN (*acide ribonucléique*) puis traduit en protéines : celles-ci possèdent différentes fonctions au sein de la cellule et conduisent à l'apparition de caractères particuliers.

Sur ces bases se développe le génie génétique, soit la *manipulation directe* du génome grâce aux biotechnologies. En 1971, les enzymes de restriction, molécules capables de couper l'ADN sur des séquences spécifiques sont découvertes (Danna et al., 1971). En 1972, en utilisant ces enzymes, Paul Berg développe un protocole qui vise à insérer un gène de virus, connu pour être cancérogène, dans la bactérie *Escherichia Coli*, très répandue dans le monde mais aussi dans

le tractus intestinal humain (Jackson et al., 1972). Il est l'un des premiers à créer ainsi de l'**ADN recombinant** (provenant de différents organismes) : cette technique sera ensuite reprise chez d'autres espèces, notamment la souris. A la suite de ses travaux, Paul Berg tire la sonnette d'alarme et organise en 1975 la « *Conférence Asilomar sur l'ADN recombinant* » pour décider avec la communauté scientifique, des limites à imposer à cette technique (Berg., 2008, chronique dans Nature). Il est important de noter que dans les recommandations pour l'expérimentation publiées à la suite de cette conférence, l'utilisation de gènes toxiques potentiellement nocifs pour les humains, animaux et plantes n'a pas été autorisée, les scientifiques ne disposant pas à ce moment de moyens assez fiables pour contenir les risques biologiques putatifs.

En 1989, le premier « *Knock-Out* » chez la souris est réalisé (Koller et al., 1989). Cela consiste à invalider un gène précis, généralement par la délétion de la séquence du gène. Cette manipulation génétique est rendue possible grâce à la similitude entre les séquences d'ADN et grâce au phénomène de **recombinaison homologue** qui en découle : deux brins d'ADN similaires ou identiques peuvent s'échanger des fragments de séquences. On peut ainsi faire synthétiquement une séquence d'ADN dont les extrémités sont identiques à celles d'un gène, mais contenant un *gène rapporteur*, comme par exemple une résistance à un antibiotique. La recombinaison homologue remplace alors la séquence du gène par la séquence de résistance à l'antibiotique, provoquant la délétion du gène visé et l'apport d'un nouveau caractère de résistance. Il est ensuite facile de repérer les individus porteurs de la délétion : ils survivent à une exposition à l'antibiotique utilisé. Cet outil permet d'étudier et de comprendre la fonction des gènes pour la recherche fondamentale, et de réaliser des modèles animaux de pathologies humaines en recherche appliquée.

En 2001, la séquence du génome humain est révélée dans la revue Science, après plus de dix ans de recherche (Venter et al., 2001). Cet événement relance le débat de l'inné et de l'acquis ("*Nature versus Nurture*"), jusqu'alors dominé par l'idée que le phénotype est le résultat du génotype uniquement. Cependant, même la connaissance de la séquence complète du génome ne permet pas de déduire le fonctionnement du vivant, même celui d'une bactérie. En 1926, Thomas Morgan, dans son discours de prix Nobel, illustre parfaitement la contradiction du paradigme génotype-phénotype : « *Si les gènes déterminent les caractères alors comment se fait-il que dans un organisme multicellulaire, les cellules n'ont pas toutes le même phénotype étant donné qu'elles ont toutes les mêmes gènes ?* ». De plus, de nombreux exemples dans la nature mettent l'accent sur le fait que l'information génétique à elle seule ne peut expliquer le fonctionnement du vivant : certaines tortues par exemple, acquièrent leur identité sexuelle en fonction de la température à laquelle les œufs ont été exposés. Ainsi, les phénotypes des individus ne dépendent pas uniquement de leur génotype *sensu stricto*, mais résultent aussi de l'action de leur environnement sur l'expression de leur génome. C'est en 1999, que l'équipe d'Emma Whitelaw publie dans *Nature Genetics* la première évidence de l'hérédité des caractères acquis chez la souris (Morgan et al., 1999). C'est l'avènement de l'épigénétique qui étudie les caractères transmissibles qui ne modifient pas le génome, mais qui en régulent l'expression.

Toutes ces découvertes ont radicalement élargi le champ de la recherche concernant la compréhension des génomes ; on considère désormais que le phénotype d'un individu n'est pas seulement la somme de ses gènes, mais comprend en plus toutes les interactions des gènes entre eux et avec leur environnement, interactions qui demeurent encore aujourd'hui, très loin d'être complètement élucidées.

Grâce aux nucléases capables d'édition du génome telles que *TALN* (Boch., 2009) et *ZFN* (Rebard. et al, 2002) l'Homme est également devenu capable de réaliser des mutations

génétiques ciblées, sans avoir à passer par la recombinaison homologe. Ces techniques nécessitent cependant un important travail en amont afin de produire des protéines effectrices : chaque mutation nécessite sa propre protéine synthétisée *in vitro*. Le processus est facilité quand l'équipe d'Emmanuelle Charpentier publie la découverte du système *CRISPR-CAS9* (Jinek. et al., 2012). Comparé à un « ciseau moléculaire », l'enzyme *CAS9* est composée d'une partie protéique portant l'activité nucléase de clivage de l'ADN et d'une partie ribonucléique, sous forme d'un petit fragment d'ARN qui, grâce à sa complémentarité avec la séquence visée, apporte à la *CAS9* la spécificité de reconnaissance de l'ADN. L'enzyme est donc capable de viser une séquence précise et d'entraîner son clivage. Les mécanismes naturels de réparation de l'ADN peuvent ensuite être contournés en fournissant à la cellule une copie modifiée par l'Homme de la séquence clivée. La cellule répare la coupure en utilisant la copie exogène, insérant ainsi dans le génome la mutation d'intérêt. De cette manière, on peut générer des modifications génétiques ciblées dans des génomes désormais connus, dans un temps très court et donc, pour un coût dérisoire : en effet, il ne faut que six mois environ pour réaliser une mutation d'intérêt chez la souris avec le système *CRISPR-CAS9*. Ainsi, on peut ici voire apparaître ce que nous considérons comme une rupture temporelle dans la manipulation du vivant : ce qui était envisageable sur une durée de vingt ans à plusieurs millénaires est maintenant réalisable en seulement six mois grâce aux progrès technologiques.

Ainsi, les lois de la génétique mendélienne sont maintenant contournables, comme avec l'une des utilisations du système *CRISPR-CAS9*, par exemple : le « *Gene Drive* ». Son principe est simple : en plus de réaliser la mutation d'intérêt, on peut insérer dans le génome l'outil moléculaire pour le faire. Ainsi, tous les descendants de l'individu auront le matériel nécessaire pour modifier leur propre génome et le transmettre à leur tour. Nous développerons ultérieurement l'intérêt de cette technique, ses potentiels bénéfiques, risques et limites ; cependant, nous pouvons d'ores et déjà pointer du doigt l'étendue des conséquences de son utilisation : la diffusion rapide d'une modification génétique à la totalité de l'espèce concernée.

Durant des millénaires, les hommes ont sélectionné le phénotype des espèces en espérant sélectionner les génotypes d'intérêt. Désormais, la démarche peut être inversée : on réalise une manipulation du génotype, dans le but d'obtenir un phénotype d'intérêt. La différence majeure entre ces deux techniques de manipulation est une différence temporelle : alors qu'il fallait au moins vingt ans pour domestiquer une plante par exemple, il est aujourd'hui possible de le faire en dix fois moins de temps. C'est en grande partie de cette rupture historique et de l'impressionnant changement d'échelle temporelle dans les manipulations, entraînés par les progrès technos scientifiques, que découle notre problème : devons-nous poser des limites à la manipulation génétique du vivant ?

Limitation : nécessité et enjeux

Comme nous l'avons vu avec l'exemple de la conférence d'Asilomar, la communauté scientifique à l'origine des bouleversements technologiques des dernières décennies, est consciente des risques potentiels et tente de les réguler en ce qui concerne la recherche. Toutefois, les réglementations sont différentes d'un Etat à un autre. Récemment par exemple, la manipulation génétique des embryons humains pour la recherche, déjà d'actualité en Chine, a été autorisé au Royaume Uni. En France, ces manipulations sont interdites par la loi ; de plus, les protocoles des équipes de recherche qui travaillent sur des modèles animaux sont systématiquement contrôlés par des Comités d'Ethique.

D'autre part, les Organismes Génétiquement Modifiés (OGM), sont déjà commercialisés pour la consommation humaine, alors que leurs effets à long-terme sur la santé sont encore controversés. Actuellement, les techniques de manipulation génétique à grande échelle comme le « *Gene Drive* » sont déjà planifiées, alors que la recherche est bien loin d'avoir élucidé le fonctionnement d'un seul génome, mais encore moins de leurs interactions au sein d'un écosystème.

Face à une technologie qui ne connaît pas de frontières, il nous faut d'emblée poser notre point de vue : il faut effectivement poser des limites à la manipulation génétique du vivant. A l'interface entre risques et bénéfices, ces limites émanent dans l'idéal d'une autorité internationale.

Nous avons décidé de traiter les limites de la manipulation génétique en fonction de ses deux utilisations : d'une part la manipulation génétique qui a pour objectif une meilleure connaissance du vivant et dont l'exercice est restreint physiquement aux laboratoires de recherche, et d'autre part les applications de ces recherches, qui peuvent nécessiter que les OGM soient diffusés dans les écosystèmes .

Le laboratoire : lieu de recherche et de connaissances

« Nous ne devons pas oublier que les sciences ont avant tout une destination plus directe et plus élevée, celle de satisfaire au besoin fondamental qu'éprouve notre intelligence de connaître les lois et les phénomènes » (Auguste Comte). L'Homme semble en effet avoir un besoin intrinsèque de chercher à comprendre le monde qui l'entoure et de se questionner sur son propre fonctionnement. : C'est en réponse à ce besoin que s'instituent les sciences. La Biologie, l'étude de la vie, est un des moyens qui nous permettent d'atteindre ces buts. Après avoir utilisé le vivant comme ressource pour satisfaire ses besoins primaires, l'Homme a commencé à le questionner, pour mieux se comprendre et mieux comprendre son environnement. La compréhension de ce qui fait le vivant, de son comportement et de ses caractéristiques peut être décryptée au moins en partie par l'information génétique qui le compose. La manipulation génétique est un moyen très puissant pour accéder à la mécanique qui régit le génome : elle permet par exemple de déterminer la fonction d'un gène, en l'inactivant ou en le sur-exprimant. Au sein du laboratoire, les manipulations ont ainsi pour but de répondre à une problématique : *Comment fonctionne le vivant ?*

La recherche fondamentale en biologie a ainsi pour unique objectif l'approfondissement de nos connaissances du monde vivant, des organismes, des plus simples aux plus complexes ; l'Homme peut alors être amené à modifier génétiquement différents organismes en fonction des questions scientifiques qui se posent : ces expériences concernent les bactéries, plantes et animaux (dont l'homme lui-même). De même qu'il y a une variété importante d'organismes potentiellement manipulables, il y a une pléthore de techniques mises en œuvre dans les laboratoires. On peut par exemple modifier le génome en lui-même, créant ainsi des OGM ou bien agir sur l'épigénétique, donnant lieu à des Organismes Epigénétiquement Modifiés.

Un des organes les plus fascinants et certainement des plus complexes du vivant est le cerveau. La protection naturelle du cerveau et son importance dans le fonctionnement des organismes rendent son étude délicate. La manipulation génétique nous permet d'en comprendre un peu plus le fonctionnement, notamment grâce à une technique innovante appelée optogénétique. Comme son nom laisse le supposer, cette technique utilise des manipulations génétiques afin de rendre des cellules excitables sensibles à la lumière. Dans l'étude du système

nerveux, cela consiste à faire exprimer par des neurones une protéine photo-excitable trouvée dans la nature puis de permettre à de la lumière (via des fibres optiques par exemple) d'éclairer ces neurones dans le cerveau. La *Channel rhodopsine 2* (ChR2), tirée d'une algue unicellulaire, est une protéine qui permet l'activation des neurones ; à l'inverse l'halorhodopsine permet d'inhiber l'activation des neurones. Cette technique est par exemple utilisée sur les rongeurs, et permet enfin de déchiffrer *in vivo* la complexité des réseaux neuronaux. Il est possible d'accéder avec grande précision à la fonction des différentes aires cérébrales sur les comportements observés. D'un point de vue plus appliqué, cette technique a permis de mieux comprendre les réseaux de neurones impliqués dans maladie de Parkinson par exemple (Gradinaru et al., 2009).

Ainsi, si les manipulations génétiques et leurs résultats restent confinés et restreints au seul espace du laboratoire, les individus et écosystèmes extérieurs ne sont pas impactés : on peut donc considérer que les risques objectifs sont faibles. Dans ces conditions, les manipulations génétiques du vivant soulèvent essentiellement des questions éthiques. La principale question est celle de la légitimité de l'homme à manipuler le vivant. De quel droit l'homme s'arroge-t-il le pouvoir de manipuler le génome d'autres êtres vivants ? La raison généralement invoquée est l'avancée des connaissances. Cependant, cette raison ne nous semble pas pouvoir s'appliquer de façon similaire à tous les organismes : si les unicellulaires (bactéries, levures, etc...) ainsi que les plantes n'ont pas de système nerveux, n'ont pas de conscience de soi et ne ressentent pas de douleur, il en va tout autrement des animaux. Les animaux, considérés de nos jours comme des êtres conscients et sensibles, sont susceptibles de ressentir la douleur. A ce stade de nos réflexions, il nous semble que les considérations sur la manipulation génétique ne sont pas fondamentalement différentes de celles qui concernent l'expérimentation animale à des fins de recherche. En effet, les questionnements éthiques doivent s'appliquer à l'expérimentation animale en général, que cet animal ait été ou non préalablement génétiquement modifié. L'expérimentation animale peut consister en des procédures invasives, pouvant être source de douleur et conduire dans certains cas à l'euthanasie des animaux. Les chercheurs ont toujours considéré que cela était un mal nécessaire à l'avancée des connaissances, pouvant dans certains cas avoir des répercussions très positives sur la santé humaine. Cependant ces considérations font l'objet de débats de plus en plus vifs dans la société, qui ont conduit à l'édiction de la règle des 3R (Réduire, Remplacer, Raffiner) pour mieux contrôler l'usage des animaux, qu'ils soient génétiquement modifiés ou pas, dans le cadre de la recherche scientifique. Ce contrôle s'exerce au travers de comités d'éthique qui s'assurent que des méthodes alternatives ne sont pas disponibles, que le nombre d'animaux est réduit au maximum et que la souffrance animale est prise en compte dans les protocoles. Il nous semble donc que *l'internationalisation* des contrôles et des règles sur l'usage des animaux à des fins scientifiques doit devenir une priorité.

Enfin, même si la manipulation génétique en laboratoire n'impacte pas directement le reste du monde, les découvertes et les savoirs qui en découlent le peuvent, en franchissant le seuil du laboratoire. Les scientifiques ont donc une **responsabilité** vis-à-vis des vérités générales qu'ils tirent de leurs expérimentations sur la nature, car elles seront potentiellement amenées à quitter le laboratoire pour s'aventurer dans le reste du monde. Selon la loi de Gabord (prix Nobel de physique), « *tout ce qui est techniquement faisable, possible, sera fait un jour, tôt ou tard* » : chaque découverte scientifique, même si son but unique n'est que l'accroissement la connaissance, porte en elle les risques de ses possibles applications.

Le monde extérieur : à l'interface entre bénéfice et risques

En effet, une fois qu'une technique de manipulation génétique a été mise au point en laboratoire ou qu'un OGM y a été créé, se pose la question de son utilisation dans le monde extérieur. Chaque découverte est potentiellement applicable, et il existe ainsi de nombreux domaines d'application : la santé, l'environnement, l'agriculture etc... Manipuler le génome est un procédé technique et scientifique : si l'on considère que la science est neutre, alors la manipulation l'est également. Les réflexions éthiques doivent donc entrer en jeu pour déterminer si oui ou non une manipulation peut sortir du cadre du laboratoire : elles doivent évaluer le « bienfondé » de cette manipulation, prévoir les dangers de son application et surtout déterminer la capacité de l'Homme à en faire un usage « correct », correspondant à un cadre juridiquement posé. En effet, l'éthique ne peut pas condamner d'emblée la manipulation génétique sous prétexte que celle-ci est risquée, sans prendre le risque de devenir une morale doctrinale. La plupart des utilisations des manipulations génétiques se justifient parce le *bénéfice* qu'elles semblent pouvoir apporter à l'homme, supprime les risques de son application.

D'abord certains bénéfices sont liés aux *besoins humains primaires*. Les principales plantes transgéniques cultivées sont des plantes de grande culture : le soja, le maïs, le coton et le colza. Dans leur grande majorité, l'apport par transgénèse de gènes bactériens rend ces cultures résistantes à un herbicide (le glyphosate ou Roundup par exemple) ou à des insectes ravageurs. En réduisant la compétition avec les herbes adventives sensibles au glyphosate, les avantages attendus sont d'augmenter les rendements des plantes cultivées et de réduire le travail du sol. L'utilisation de plantes devenues résistantes à certains ravageurs permet par ailleurs de réduire l'emploi des insecticides et permet aussi d'optimiser les rendements. D'autre part on peut évoquer le projet de développement d'un riz transgénique, le riz doré. Ce riz est supposé présenter un avantage nutritionnel ; il permettrait de compléter les carences en provitamine A, qui sont responsables de centaines de milliers de cas de xérophtalmie active entraînant la cécité, en particulier dans les populations pauvres, notamment en Asie. Il faut noter que la culture et l'utilisation des plantes génétiquement modifiées sont diversement acceptées par les populations : fortement implantées en Amérique et en Chine, elles font l'objet de vives critiques – sur lesquelles nous reviendrons ensuite – en Europe (notamment en France).

Viennent ensuite les avantages **thérapeutiques** de telles manipulations, dont la santé humaine constitue l'un des enjeux majeurs. La thérapie génique notamment, consiste à introduire un ou plusieurs gènes dans une cellule humaine, dans le but d'apporter un allèle fonctionnel pouvant suppléer à l'allèle défectueux responsable d'une pathologie. Un premier traitement des enfants atteints du SCID-X (SCID, *Severe Combined Immunodeficiency*, liée au chromosome X) dans les années 1998-99 a montré la pertinence d'une thérapie génique. Plus récemment, dans le cadre du traitement de l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle, un virus vecteur d'une version corrigée du gène pathologique a permis la multiplication de cellules génétiquement corrigées, parmi lesquelles des cellules souches pouvant assurer la production continue pérenne d'une peau saine. Malgré de nombreux effets secondaires graves, ces succès thérapeutiques permettent de placer de grands espoirs dans la thérapie génique. La technologie CRISPR-CAS9 veut frapper plus fort encore : en effet, elle permet d'envisager de soigner le cancer et les maladies génétiques héréditaires rares. Même s'il reste encore des obstacles à son utilisation chez l'Homme, cette technique a déjà fait ses preuves dans des modèles de rongeurs adultes porteurs de maladies génétiques humaines, notamment dans le cas de la myopathie de Duchenne. Chez l'Homme, les seuls essais cliniques de thérapie génique conduits à ce jour – en France pour le moins – concernent les cellules somatiques : c'est-à-dire que l'altération génétique thérapeutique ne sera pas transmise à la descendance des patients traités. La manipulation des cellules de la lignée germinale (ovules et spermatozoïdes) est quant à elle interdite en France depuis la

ratification de la *Convention d'Oviedo* du 4 avril 1997.

Enfin, il existe des bénéfices *environnementaux*. Au Canada par exemple, l'utilisation d'une variété de colza particulière, le canola, tolérant aux herbicides, permet de diminuer le nombre de labour. Or, labourer la terre libère de grandes quantités de CO₂ ; le bilan d'émission de dioxyde de carbone s'améliore donc grâce à cette Plante Génétiquement Modifiée (PGM). La surface de culture du canola permet en effet une réduction d'un million de tonnes – l'équivalent de 22 milliards de kilomètres parcourus en voiture – par rapport à une même surface de culture de colza labourée conventionnellement. Par ailleurs, les espèces résistantes aux ravageurs (produisant des toxines Bt) permettent à la fois de réduire l'utilisation des pesticides insecticides et donc la contamination des sols et des eaux, mais également de favoriser la biodiversité en évitant les épandages massifs des insecticides.

Il existe ainsi de nombreux avantages à l'application des manipulations génétiques. Néanmoins ceux-ci ne peuvent en aucun être considéré en dehors des risques qui y liés. Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'emploi des PGMs fait l'objet de vives oppositions dans certaines parties du monde, notamment en France : ceux qui s'y opposent mettent en avant l'absence de consensus sur l'*innocuité de ces plantes* quand elles sont utilisées pour l'alimentation humaine (cf. l'étude très contestée de Séralini). Par ailleurs, la possible dissémination des transgènes à d'autres espèces végétales est un phénomène scientifiquement avéré, contre lequel il est très difficile de lutter. Enfin, l'un des problèmes majeurs de l'emploi de plantes génétiquement modifiées reste qu'elles sont fondamentalement associées à une agriculture productiviste, industrielle, mondialisée et dominée par les géants de l'agrochimie. En Europe, de nombreux agronomes et agriculteurs s'élèvent contre ce modèle de développement agricole et mettent en avant des alternatives agronomiques dont ils assurent qu'elles peuvent nourrir les populations de façon beaucoup plus durable et moins inféodée aux géants de l'agrochimie.

La manipulation génétique revêt de nouvelles caractéristiques qui rendent son impact considérable sur l'évolution de la nature. En effet, l'Homme semble en devenir le maître, puisqu'il peut permettre artificiellement à une espèce de perdurer dans son environnement, environnement qu'il semble également maîtriser. Ainsi, certaines espèces sont non seulement dépendantes de l'Homme, mais aussi de sa technologie. Ces techniques permettent aussi à l'espèce humaine d'influer sur son propre développement.

On pourrait par exemple décider de sélectionner en tel ou tel caractère génétique au nom de l'efficacité. C'est ce qu'on appelle l'*eugénisme* qui est en réalité déjà pratiqué dans notre société. En effet, on peut aujourd'hui prévenir l'apparition d'affections handicapantes avec des outils tels que le dépistage prénatal, à la suite duquel beaucoup de couples choisissent de recourir à l'Interruption Médicale de Grossesse. On peut aussi sélectionner les embryons sains lors d'une Fertilization In Vitro. De plus, la technique CRISPR-CAS9 pourrait modifier le génome humain pour stopper ou prévenir le développement d'une pathologie. Dans le cas de la cardiomyopathie hypertrophique par exemple, des chercheurs ont réussi à éditer le génome d'embryons humains malades et de corriger pour 72% d'entre eux la mutation héréditaire à l'origine de la maladie. En France, il est toutefois interdit de manipuler des embryons humains. Cependant, en Grande-Bretagne, l'Autorité de la Fertilisation Humaine et de l'Embryologie a

autorisé pour la première fois en février 2016, la manipulation génétique à des fins expérimentales d'embryons humains au Francis Crick Institute. Si pour l'instant cette recherche est extrêmement contrôlée, principalement dans le temps (les embryons sont manipulables sur une période de 15 jours) et dans l'espace (pas d'implantation dans des mères), l'ouverture de cette possibilité jusqu'alors considérée comme non éthique soulève des questions. En effet, cette décision interroge sur les possibilités futures et les applications : serait-il possible que d'ici quelques années, la modification de la constitution d'un embryon humain, dans le but de prévenir toute pathologie génétique héréditaire, fasse partie de l'arsenal thérapeutique quotidien ? Si l'on fait le choix de considérer comme éthique le fait de couper court aux transmissions de maladies génétiques lourdes, on supprime une première diversité : celle basée sur l'état pathologique et l'état sain, c'est à dire ces maladies déterminées par le génome de base d'un individu. Même s'il semble que cette possible transformation soit un service rendu aux potentiels malades, il reste cependant à noter que la société se dirigerait alors vers une normalisation encore plus importante, réduisant la diversité et considérant peut-être un seul état (l'état sain) comme acceptable. De plus, il est également nécessaire de s'interroger sur les conditions d'accès à cette technologie : sera-t-elle universelle et accessible pour tous, ou dépendra-t-elle de critères économiques, favorisant dès lors une seule partie de la population ? L'Homme, suivant une logique de progrès et de perfectionnisme pourrait en vouloir toujours plus : si une telle technique était mise en place, comment être sûrs qu'après s'être affranchi de gènes pathologiques défectueux, l'Homme n'irait pas jusqu'à modifier les embryons pour favoriser des performances intellectuelles ou des caractères esthétiques ? A terme, la technologie pourrait ainsi permettre d'accéder au « bébé parfait » : conçu avec davantage d'intelligence, des critères physiques jugés plus « esthétiques ». Même si l'on peut envisager un cadre légal qui permettrait de différencier pathologie génétique lourde (handicap) et autres pathologies « supportables » (si tant est que de telles limites entre deux types de pathologies soient possibles à établir), on peut aussi envisager que l'Homme, d'ici quelques années, aura envie d'outrepasser ces lois, de les ouvrir, d'en créer de nouvelles et toujours continuer à progresser, « à s'améliorer ».

Les médias parlent beaucoup de CRISPR-CAS9, que nous avons cité de nombreuses fois, technique révolutionnaire permettant l'édition du génome qui a en même temps été déclarée découverte scientifique de l'année 2015 et classée au rang des armes de destruction massive par la NSA. Une de ces applications les moins populaires de cette technique est le *Gene Drive*, dont nous avons déjà décrit le fonctionnement.

Le paludisme, maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*, est la parasitose la plus importante chez l'Homme : grâce à la technique du *Gene Drive*, il est désormais possible d'en supprimer le vecteur principal, à savoir le moustique du genre *Anopheles*. L'équipe d'Anthony James, de l'université de Californie à Irvine, a développé un moustique porteur d'un gène empêchant *Plasmodium* de survivre. La technique du *Gene Drive* permettrait de propager cette nouvelle population de moustiques à travers toute l'Afrique, sauvant potentiellement des millions de personnes. Cependant, une autre équipe (Hammond, 2015) a réussi à créer une souche de moustiques porteurs du paludisme génétiquement stérile. La libération d'une telle souche dans la nature provoquerait à terme la disparition de la maladie par l'extinction de son hôte principal (4). Un autre exemple est le projet Predator Free en Nouvelle-Zélande qui a pour but d'éliminer huit espèces de nuisibles d'ici 2050, en prévoyant d'utiliser la technique du *Gene Drive*. Ces espèces invasives sont à l'origine de la destruction de l'écosystème Néo-Zélandais, provoquent des millions de dollars de pertes dans l'agriculture, et menacent les espèces endémiques d'extinction. Ainsi, l'intérêt de l'utilisation du *Gene Drive* est

certain. Mais quelles seront ses conséquences ? Si l'effet de la manipulation génétique est assez prévisible à l'échelle d'un individu, elle ne l'est plus du tout à l'échelle d'un écosystème vieux de quatre milliards d'années. On ne connaît pas les répercussions à long-terme : et si ce moustique nourrissait une certaine espèce de poissons et entraînait sa disparition, coupant la population de sa ressource alimentaire ? Une des limites envisageables serait donc l'utilisation d'*alternatives* comme une technique récemment mises au point et qui pourrait permettre de limiter dans le temps la dissémination du *Gene Drive* : le « *Daisy-chain Gene Drive* ». Celle-ci consiste à séparer les différents éléments du *Gene Drive* dans différents individus de la population. Ainsi, au fil des générations, certains individus propageront la mutation, tandis que d'autres n'auront pas le matériel génétique pour, menant ainsi à terme à la perte de séquences nécessaires à son fonctionnement. Ainsi, alors que beaucoup placent de grands espoirs dans l'application de ces nouvelles technologies, celles-ci présentent de nombreux risques, tant pour notre santé, notre alimentation, que pour notre environnement.

Responsabilité : l'idéal d'une réflexion éthique internationale

Les manipulations du vivant, notamment génétiques, entraînent donc des conséquences à des échelles temporelles et spatiales qui commencent à nous dépasser. C'est pour cela qu'il devient capital de s'interroger collectivement sur les risques, notamment éthiques, de celles-ci. Il est tout d'abord nécessaire de nous interroger sur la hiérarchisation des intérêts des différents êtres vivants que nous établissons généralement : les intérêts des hommes sont-ils plus importants que ceux des autres organismes ? En tant qu'acteur principal de la manipulation du vivant, et même s'il ne peut se mettre à la place des êtres vivants qu'il manipule ou obtenir leur consentement, l'Homme doit s'interroger et se remettre en question. Bien que sa vision soit anthropocentrée et alors que les autres êtres vivants ne peuvent pas revendiquer leurs droits, il est nécessaire d'envisager l'avenir en englobant non seulement ses propres besoins et intérêts, mais également ceux des autres vivants, ne serait-ce que pour préserver la vie elle-même : on pourrait parler ici de la nécessité de développer une vision "écocentrée" de la manipulation du vivant. Par ailleurs, à cause du caractère imprédictible des répercussions de l'utilisation de ces techniques, toute la responsabilité de l'Homme est d'agir en prenant en compte les conséquences possibles et leur domaine de réalisation (impact sur la vie humaine, sur la biosphère etc...) tout en restant conscient de la difficulté de donner une réponse "universelle", "bonne", et "juste" concernant la manipulation étant donné les diversités sociales et culturelles de notre monde.

Poser des limites à la manipulation du vivant nous semble donc fondamental : comme nous l'avons déjà dit, ces limites doivent être réfléchies dans le prisme de la balance bénéfices/risques de chaque projet. Dans un grand nombre de pays qui possèdent ces nouvelles technologies ces réflexions sont déjà d'actualité : en effet, de nombreux Comités Ethique nationaux ont été créés à la suite du CCNE français. Cependant, aucun de ces comités n'a de pouvoir décisionnel officiel. Ainsi, il faut que la politique entre en jeu : il est nécessaire de renforcer la collaboration entre les organismes éthiques multidisciplinaires et institutions politiques. En effet, le pouvoir législateur de la politique est le seul à pouvoir imposer de véritables limites à la manipulation du vivant et doit prendre sa place, en tant que l'un des acteurs majeurs du futur. Enfin, les citoyens ont également un grand rôle à jouer : ceux qui ont une possibilité directe d'influencer la politique, doivent être informés clairement des avancées scientifiques, des applications et des risques possibles. Ils doivent également faire l'effort de s'impliquer dans les débats éthiques contemporains qu'est la manipulation du vivant, pour devenir des acteurs de leur futur, protecteurs des générations futures des espèces qui composent

avec eux la biosphère. Comme le précise Hans Jonas dans le *Principe Responsabilité*, et même si l'on peut considérer cette idée comme une utopie, il est essentiel de parvenir à des réflexions à la fois individuelles et collectives, locales et mondialisées concernant l'éthique de la manipulation du vivant. Dans une vision "écocentrée" les intérêts humains seront bien-sûr pris en compte, non pas en privilégiant l'immédiateté d'un bénéfice ou d'un confort mais en étant observés en rapport aux générations futures, au cœur d'une biosphère, dont les intérêts sont également à respecter.

Bibliographie

- Berg, Paul. « Meetings That Changed the World: Asilomar 1975: DNA Modification Secured ». Comments and Opinion. *Nature*, 17 septembre 2008.
- Bergson, Henri, Frédéric Worms, et Arnaud François. *L'évolution créatrice*. 12e édition. Quadrige. Paris: Presses universitaires de France, 2013.
 - Bernard, Claude, et François Dagognet. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Nouvelle édition. Champs 836. Paris: Flammarion, 2008.
 - Bichat, Xavier, et André Pichot. *Recherches physiologiques sur la vie et la mort Anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine Discours sur l'étude de la physiologie: préface, considérations générales*. GF-Flammarion 808. Paris: Flammarion, 1994.
 - Boch, Jens, Heidi Scholze, Sebastian Schornack, Angelika Landgraf, Simone Hahn, Sabine Kay, Thomas Lahaye, Anja Nickstadt, et Ulla Bonas. « Breaking the Code of DNA Binding Specificity of TAL-Type III Effectors ». *Science (New York, N.Y.)* 326, n° 5959 (11 décembre 2009): 150912.
 - Botigué, Laura R., Shiya Song, Amelie Scheu, Shyamalika Gopalan, Amanda L. Pendleton, Matthew Oetjens, Angela M. Taravella, et al. « Ancient European Dog Genomes Reveal Continuity since the Early Neolithic ». *Nature Communications* 8 (18 juillet 2017): 16082.
 - Callaway, Ewen. « UK Scientists Gain Licence to Edit Genes in Human Embryos ». *Nature News* 530, n° 7588 (4 février 2016): 18.
 - Danna, Kathleen, et Daniel Nathans. « Specific Cleavage of Simian Virus 40 DNA by Restriction Endonuclease of Hemophilus Influenzae* ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 68, n° 12 (décembre 1971): 291317.
 - Darwin, Charles, Edmond Barbier, et Carl Vogt. *De la variation des animaux et des plantes à l'état domestique*. 2e édition. Paris: C. Reinwald et Cie, 1879.
 - Delord, Julien, Philippe Bouchet, et Alain Dubois. *L'extinction d'espèce: histoire d'un concept et enjeux éthiques*. Archives-Muséum national d'histoire naturelle. Paris: Publications scientifiques du Muséum national d'Histoire naturelle, s. d.
 - Descartes, René, Ferdinand Alquié, et Denis Moreau. *Oeuvres philosophiques*. Édition corrigée. Textes de philosophie 6. Paris: Éditions Classiques Garnier, 2010.
 - Descartes, René, Johan Caterus, Marin Mersenne, Thomas Hobbes, Antoine Arnauld, Pierre Gassendi, Pierre Bourdin, et al. *Les meditations metaphysiques de René Descartes, touchant la premiere philosophie. Dediées à Messieurs de Sorbonne. Nouvellement divisées par articles, avec des sommaires à côté, & avec des renvois des articles aux objections, & des objections aux réponses, pour en faciliter la lecture & l'intelligence. Tome premier [-second]*. Nouvelle édition, Revûë & Corrigée. A Paris: Chez Pierre Huet, sur le Perron de la Sainte-Chapelle, au Soleil levant. M. DCC. XXIV, 1724.
 - « Do the Eyes Have It? » *American Scientist*, 6 février 2017.
<https://www.americanscientist.org/article/do-the-eyes-have-it>.
 - Evans, Katy M., et Vicki J. Adams. « Proportion of Litters of Purebred Dogs Born by Caesarean Section ». *The Journal of Small Animal Practice* 51, n° 2 (février 2010): 11318.
 - Fuller, Dorian Q. « Contrasting Patterns in Crop Domestication and Domestication Rates: Recent Archaeobotanical Insights from the Old World ». *Annals of Botany* 100, n° 5 (1 octobre 2007): 90324.

- Gradinaru, Viviana, Murtaza Mogri, Kimberly R. Thompson, Jaimie M. Henderson, et Karl Deisseroth. « Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry ». *Science (New York, N.Y.)* 324, n° 5925 (17 avril 2009): 35459.
- Grimm, David. « Dawn of the Dog ». *Science* 348, n° 6232 (17 avril 2015): 27479.
- Gupta, Anil K. « Origin of agriculture and domestication of plants and animals linked to early Holocene climate amelioration ». *Current Science* 87, n° 1 (2004): 5459.
- Hacein-Bey-Abina, S., C. Von Kalle, M. Schmidt, M. P. McCormack, N. Wulffraat, P. Leboulch, A. Lim, et al. « LMO2-Associated Clonal T Cell Proliferation in Two Patients after Gene Therapy for SCID-X1 ». *Science (New York, N.Y.)* 302, n° 5644 (17 octobre 2003): 41519.
- Hammond, Andrew, Roberto Galizi, Kyros Kyrou, Alekos Simoni, Carla Siniscalchi, Dimitris Katsanos, Matthew Gribble, et al. « A CRISPR-Cas9 Gene Drive System Targeting Female Reproduction in the Malaria Mosquito Vector *Anopheles Gambiae* ». *Nature Biotechnology* 34, n° 1 (janvier 2016): 7883.
- Herzberg, Nathaniel. « Un moustique génétiquement modifié contre le paludisme ». *Le Monde.fr*, 25 janvier 2016, sect. Sciences.
http://www.lemonde.fr/sciences/article/2016/01/25/le-moustique-ogm-contre-le-paludisme_4853263_1650684.html.
- Hirsch, Tobias, Tobias Rothoefl, Norbert Teig, Johann W. Bauer, Graziella Pellegrini, Laura De Rosa, Davide Scaglione, et al. « Regeneration of the Entire Human Epidermis Using Transgenic Stem Cells ». *Nature* 551, n° 7680 (16 2017): 32732.
- Hublin, Jean-Jacques, Abdelouahed Ben-Ncer, Shara E. Bailey, Sarah E. Freidline, Simon Neubauer, Matthew M. Skinner, Inga Bergmann, et al. « New Fossils from Jebel Irhoud, Morocco and the Pan-African Origin of *Homo Sapiens* ». *Nature* 546, n° 7657 (juin 2017): 28992.
- Jackson, D. A., R. H. Symons, et P. Berg. « Biochemical Method for Inserting New Genetic Information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA Molecules Containing Lambda Phage Genes and the Galactose Operon of *Escherichia Coli* ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 69, n° 10 (octobre 1972): 29049.
- Jinek, Martin, Krzysztof Chylinski, Ines Fonfara, Michael Hauer, Jennifer A. Doudna, et Emmanuelle Charpentier. « A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity ». *Science (New York, N.Y.)* 337, n° 6096 (17 août 2012): 81621.
- « A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity ». *Science (New York, N.Y.)* 337, n° 6096 (17 août 2012): 81621.
- Jonas, Hans, et Jean Greisch. *Le principe responsabilité: une éthique pour la civilisation technologique*. Champs 784. Paris: Flammarion, 2008.
- Kant, Immanuel, et Alain Renaut. *Critique de la faculté de juger*. Édition avec mise à jour de la bibliographie. GF 1088. Paris: Flammarion, 2000.
- Koller, B. H., et O. Smithies. « Inactivating the Beta 2-Microglobulin Locus in Mouse Embryonic Stem Cells by Homologous Recombination ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86, n° 22 (novembre 1989): 893235.
- Ma, Hong, Nuria Marti-Gutierrez, Sang-Wook Park, Jun Wu, Yeonmi Lee, Keiichiro Suzuki, Amy Koski, et al. « Correction of a Pathogenic Gene Mutation in Human Embryos ». *Nature* 548, n° 7668 (août 2017): 41319.
- Mendel, Gregor. *Versuche über Pflanzen-Hybriden*. 1. Auflage. Verhandlungen des Naturforschenden Vereines in Brünn. Brünn: Naturforschender Verein, 1866.
- Meyer, Rachel S., et Michael D. Purugganan. « Evolution of Crop Species: Genetics of Domestication and

Diversification ». *Nature Reviews. Genetics* 14, n° 12 (décembre 2013): 84052.

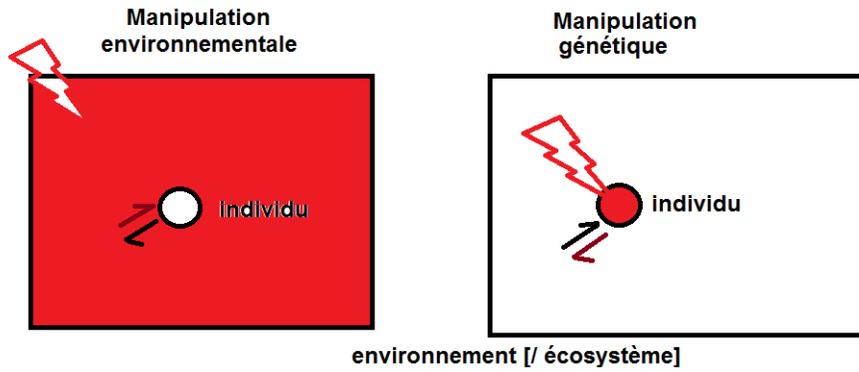
- Morgan, H. D., H. G. Sutherland, D. I. Martin, et E. Whitelaw. « Epigenetic Inheritance at the Agouti Locus in the Mouse ». *Nature Genetics* 23, n° 3 (novembre 1999): 31418.
 - Morgan, Thomas Hunt. *The Theory of the Gene*. New Haven, Yale University Press; London, H. Milford, Oxford University Press, 1928. <http://archive.org/details/theoryofgene02morg>.
 - Nagel, Georg, Tanjef Szellas, Wolfram Huhn, Suneel Kateriya, Nona Adeishvili, Peter Berthold, Doris Ollig, Peter Hegemann, et Ernst Bamberg. « Channelrhodopsin-2, a Directly Light-Gated Cation-Selective Membrane Channel ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, n° 24 (25 novembre 2003): 1394045.
 - Naranjo, Steven. « Impacts of Bt crops on non-target organisms and insecticide use patterns ». *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources* 4 (1 juin 2009).
 - Nygaard, Sanne, Haofu Hu, Cai Li, Morten Schiøtt, Zhensheng Chen, Zhikai Yang, Qiaolin Xie, et al. « Reciprocal Genomic Evolution in the Ant–fungus Agricultural Symbiosis ». *Nature Communications* 7 (20 juillet 2016): 12233.
 - Purugganan, Michael D., et Dorian Q. Fuller. « Archaeological Data Reveal Slow Rates of Evolution during Plant Domestication ». *Evolution; International Journal of Organic Evolution* 65, n° 1 (janvier 2011): 17183.
- « rdnaguidelines.pdf ». Consulté le 23 mars 2018.

<http://www.southalabama.edu/departments/research/compliance/resources/rdnaguidelines.pdf>.

- Rebar, Edward J., Yan Huang, Reed Hickey, Anjali K. Nath, David Meoli, Sameer Nath, Bingliang Chen, et al.
« Induction of Angiogenesis in a Mouse Model Using Engineered Transcription Factors ». *Nature Medicine* 8, n° 12 (décembre 2002): 142732.
- Serres, Michel. *Le contrat naturel*. Champs 241. Paris: Flammarion, 2009.
 - Smyth, Stuart J., Michael Gusta, Kenneth Belcher, Peter W. B. Phillips, et David Castle. « Environmental impacts from herbicide tolerant canola production in Western Canada ». *Agricultural Systems* 104, n° 5 (1 juin 2011): 40310.
- Venter, J. Craig, Mark D. Adams, Eugene W. Myers, Peter W. Li, Richard J. Mural, Granger G. Sutton, Hamilton O. Smith, et al. « The Sequence of the Human Genome ». *Science* 291, n° 5507 (16 février 2001): 130451.

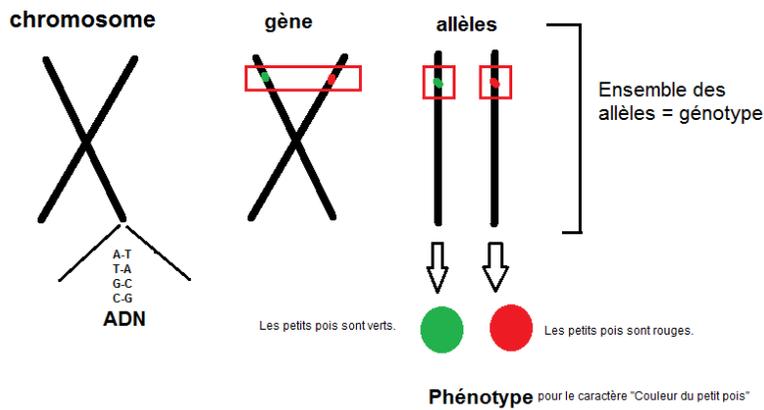
Annexes

1 – Manipulation environnementale et génétique

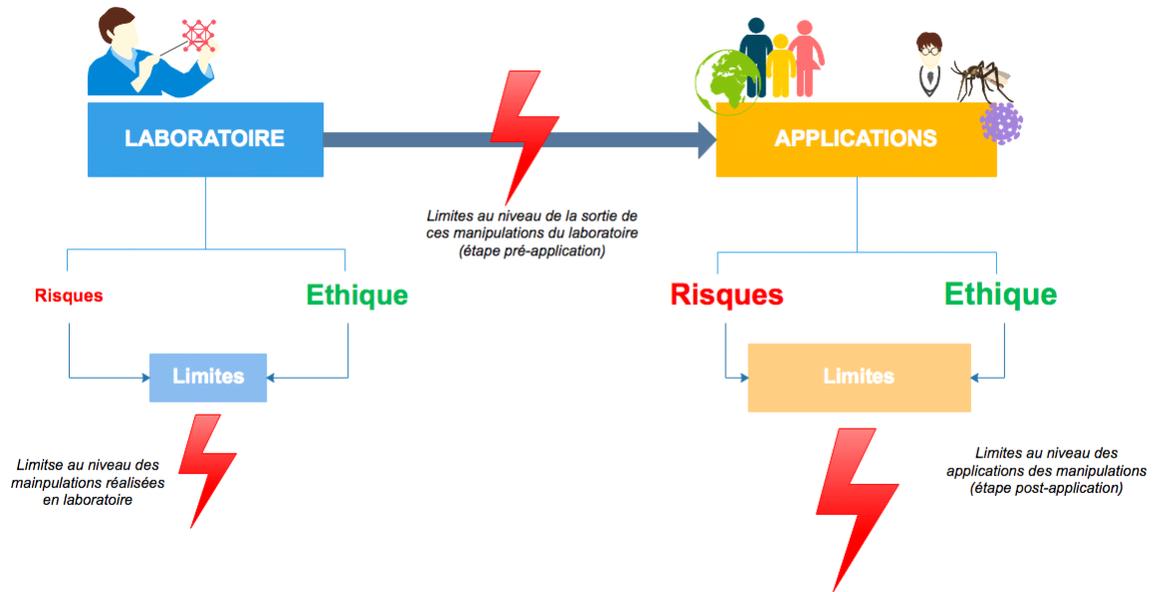


2 – Les lois de Mendel

La génétique pour les nuls: l'exemple de la couleur des petit pois.



3 - Catégorisation de la manipulation en 2 lieux



4 – Le paludisme et le Gene drive

