



BÉBÉS GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS

Enjeux éthiques soulevés par
la modification génétique
des cellules germinales
et des embryons



COMMISSION DE L'ÉTHIQUE
EN SCIENCE ET EN TECHNOLOGIE

Québec 



BÉBÉS GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS

Enjeux éthiques soulevés par
la modification génétique
des cellules germinales
et des embryons

**Commission de l'éthique
en science et en technologie**

888, rue Saint-Jean, bureau 555
Québec (Québec) G1R 5H6
www.ethique.gouv.qc.ca

Coordination

Julie Samuël, secrétaire générale (jusqu'au 12 janvier 2018)

Sylvain Pelletier, secrétaire général (à partir du 3 avril 2018)

Recherche et rédaction

David Hughes, conseiller en éthique

SOUTIEN TECHNIQUE

Secrétariat

Tchonang Chimène Nandjou, adjointe administrative

Révision linguistique

Philippe-Aubert Côté, rév.a.

Communications

Évangéline LeBlanc

Graphisme, mise en page et accessibilité

Alphatek

Photo de page couverture

Shutterstock, Sebastian Kaulitzki

Avis adopté à la 91^e séance

de la Commission de l'éthique en science
et en technologie le 7 décembre 2018.

© Gouvernement du Québec

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019.

ISBN : 978-2-550-83480-9 (version PDF)

Pour faciliter la lecture du texte, le genre masculin
est utilisé sans aucune intention discriminatoire.

Québec, le 18 février 2019

Monsieur Pierre Fitzgibbon
Ministre de l'Économie, de la Science et de l'Innovation
710, Place D'Youville, 6^e étage
Québec (Québec) G1R 4Y4

Monsieur le ministre,

C'est avec plaisir que je vous transmets par la présente notre dernier avis intitulé *Bébés génétiquement modifiés : enjeux éthiques soulevés par la modification génétique des cellules germinales et des embryons*.

En espérant le tout à votre entière satisfaction, je vous prie d'accepter, Monsieur le Ministre, l'expression de ma haute considération.

Le président de la Commission,



Jocelyn Maclure

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES SIGLES ET DES ACRONYMES	VII
RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS	X
INTRODUCTION	2
1. CONTEXTE	7
1.1. Éléments d'histoire des technologies de modification génétique	7
1.1.1. L'ingénierie du génome	7
1.1.2. Le transfert mitochondrial	8
1.2. Le désir d'enfant génétiquement lié	8
1.3. La frénésie dans les discours publics et scientifiques	9
2. NOTIONS PRÉALABLES DE GÉNÉTIQUE	12
2.1. Génome, phénotype et environnement	12
2.2. ADN nucléaire et ADN mitochondrial	14
2.3. Cellules souches, cellules germinales et cellules somatiques	15
2.4. Les maladies génétiques	16
2.4.1. Maladies génétiques liées à l'ADN nucléaire	17
2.4.2. Maladies génétiques mitochondriales	17
2.4.3. Techniques de modification génétique	17
3. L'INGÉNIERIE CIBLÉE DU GÉNOME	20
3.1. Techniques	20
3.2. Faisabilité et efficacité	24
4. LE TRANSFERT MITOCHONDRIAL	28
4.1. Techniques	28
4.2. Faisabilité et efficacité	30
5. SOLUTIONS DE RECHANGE À LA MODIFICATION GÉNÉTIQUE DES CELLULES GERMINALES ET DES EMBRYONS	34
5.1. Autres modes de reproduction	35
5.1.1. Solutions de rechange à l'ingénierie du génome des cellules germinales et des embryons et au transfert mitochondrial	35
5.1.2. Solution de rechange à l'ingénierie du génome des cellules germinales et des embryons seulement	38
5.1.3. Solution de rechange au transfert mitochondrial seulement	38
5.2. Autres options thérapeutiques	38
5.2.1. Solutions de rechange à l'ingénierie du génome des cellules germinales et des embryons, et au transfert mitochondrial	38
5.2.2. Solutions de rechange au transfert mitochondrial seulement	39

6. ENCADREMENT NORMATIF ET PRISES DE POSITION D'ORGANISATIONS ET DE GROUPES D'EXPERTS	43
6.1. Déclarations et conventions internationales	43
6.2. Lois et règlements	46
6.2.1. Canada	46
6.2.2. Hors Canada	49
6.3. Prises de position d'organisations et de groupes d'experts	51
6.3.1. Initiatives internationales	51
6.3.2. Initiatives nationales	52
7. ENJEUX ÉTHIQUES	57
7.1. Méthodologie de l'analyse éthique	57
7.1.1. Démarche	57
7.1.2. Valeurs et principes éthiques en jeu	57
7.2. Les risques pour la santé humaine	61
7.2.1. Risques pour la santé associés à l'ingénierie ciblée du génome des cellules germinales et des embryons	61
7.2.2. Risques pour la santé associés au transfert mitochondrial	64
7.2.3. Autres problèmes généraux liés aux risques pour la santé	66
7.3. La rareté des cellules germinales et des embryons pour la recherche	72
7.3.4. La rareté des ovocytes	72
7.3.5. La rareté des embryons à une cellule pour la recherche	73
7.4. Du désir d'enfant génétiquement lié aux besoins médicaux du futur enfant	74
7.4.1. Le désir du couple d'avoir un enfant génétiquement lié	74
7.4.2. Les besoins médicaux de l'enfant	76
7.5. Le caractère éthiquement justifié des applications potentielles	77
7.5.1. Les indications médicales	78
7.5.2. La création de bébés « sur mesure » et l'augmentation des capacités	82
7.6. Le caractère intergénérationnel des effets de la modification génétique des cellules germinales et des embryons	85
7.7. La délocalisation de la recherche et le tourisme médical	86
7.8. Le transfert mitochondrial et l'identité de l'enfant	87
7.9. L'éducation et la participation du public	89
CONCLUSION	92
LEXIQUE	94
RÉFÉRENCES	97
MEMBRES DU COMITÉ DE TRAVAIL	105
RELECTURE CRITIQUE DU MANUSCRIT	106
COMMISSION DE L'ÉTHIQUE EN SCIENCE ET EN TECHNOLOGIE	107

LISTE DES SIGLES ET DES ACRONYMES

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNmt	ADN mitochondrial
ADNn	ADN nucléaire
ARN	Acide ribonucléique
ARNg	ARN guide
Cas9	<i>CRISPR associated protein 9</i>
CRISPR	<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> (courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées)
GP	Globule polaire
GP1	Premier globule polaire
GP2	Second globule polaire
HFEA	<i>Human Fertilisation and Embryology Authority</i>
ICGCGE	Ingénierie ciblée du génome des cellules germinales et des embryons
NASEM	<i>The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine</i>
SNP	Polymorphisme nucléotidique ou snip (<i>single-nucleotide polymorphism</i>)
TFMM	Transfert du fuseau mitotique maternel (<i>maternal spindle transfer</i>)
TGP	Transfert de globule polaire (<i>polar body transfer</i>)
TGP1	Transfert du premier globule polaire
TGP2	Transfert du second globule polaire
TM	Transfert mitochondrial
TPN	Transfert pronucléaire (<i>pronuclear transfer</i>)



RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS¹

Les maladies génétiques sont causées par des anomalies au niveau des gènes* ou des chromosomes*. Certaines d'entre elles sont monogéniques, c'est-à-dire qu'elles sont causées par la défectuosité d'un seul gène (ex. : maladie de Huntington, fibrose kystique pancréatique, myopathies). Il y aurait environ 10 000 maladies monogéniques répertoriées. Leur prévalence mondiale à la naissance serait de 10/1000. D'autres maladies plus complexes, dites polygéniques, résultent de l'effet combiné d'un ensemble de gènes et de facteurs environnementaux (ex. : certains cancers, diabète). Certaines maladies ou certains syndromes génétiques se manifestent à la naissance ou dans la petite enfance, alors que d'autres, comme la maladie de Huntington, surviennent plus tardivement. Les mutations pathogènes peuvent toucher l'ADN* nucléaire (ADNn), mais aussi l'ADN mitochondrial (ADNmt). On évalue que 1 personne sur 5 000 serait porteuse d'une anomalie de l'ADNmt et 1 sur 10 000 présenterait des symptômes cliniques de maladie mitochondriale.

Des développements récents en génie génétique* et en médecine reproductive se sont traduits par des avancées dans le domaine de la modification du génome*. De telles avancées pourraient un jour rendre possible la correction de mutations responsables de maladies chez l'humain. Appliquées aux cellules reproductrices (germinales*) et aux embryons précoces, elles pourraient permettre à des personnes porteuses de mutations morbides de donner naissance à des enfants non atteints. Le génie génétique peut aussi avoir des applications en recherche fondamentale et préclinique (ex. : désactiver un gène pour en étudier la fonction [notamment pour comprendre le développement de l'embryon], création de modèles de maladies). Par ailleurs, certains auteurs croient que le recours à la modification génétique à des fins d'augmentation des capacités (*enhancement*) sera nécessaire dans l'avenir afin de permettre à l'espèce humaine de résister aux micro-organismes pathogènes, puis de survivre dans un environnement de plus en plus hostile. Deux types de technologies en particulier font l'objet d'abondantes recherches et de discussions : l'ingénierie ciblée du génome (ex. : CRISPR-Cas9) et le transfert mitochondrial.

L'ingénierie ciblée du génome et le transfert mitochondrial

L'ingénierie ciblée du génome (*gene editing*) consiste à modifier intentionnellement l'ADN dans le but de changer des caractéristiques structurelles ou fonctionnelles précises dans un organisme. Elle cherche à inactiver, modifier, supprimer ou remplacer des gènes. Lorsqu'elles portent sur des cellules germinales et des embryons à un stade très précoce de développement, les modifications sont génétiquement transmissibles à la descendance.

Le transfert mitochondrial consiste à concevoir un embryon comprenant des mitochondries* d'une femme autre que la mère. Il s'agit de transférer l'ADN nucléaire de la mère dans un ovule de donneuse contenant des mitochondries saines, mais dont l'ADN nucléaire a été préalablement retiré. Les modifications ainsi apportées sont génétiquement transmissibles par la mère.

1 Dans ce résumé, les termes qui sont définis dans le lexique sont suivis d'un astérisque à leur première occurrence.

L'un des principaux facteurs qui pousseraient des futurs parents à avoir recours à des technologies comme l'ingénierie ciblée du génome ou le transfert mitochondrial est le désir d'avoir un enfant en santé, mais qui est aussi génétiquement lié aux deux parents. Si tel n'était pas le cas, ceux-ci pourraient recourir à d'autres options comportant moins de risques, telles que l'adoption, le don de gamètes* ou le don d'embryon. Le diagnostic préimplantatoire* (DPI) peut permettre d'avoir un enfant sain et génétiquement lié, mais cette approche est techniquement impossible pour certains couples. Bien que le désir des parents d'avoir un enfant génétiquement lié soit compréhensible et doive être pris en considération, la Commission a adopté une approche qui priorise la santé et le bien-être du futur enfant, et qui se préoccupe des effets des technologies de modification génétique sur la société, les générations futures et l'espèce humaine.

La modification génétique des cellules germinales et des embryons est interdite au Canada, tant pour la recherche qu'en contexte clinique. Par conséquent, la réflexion de la Commission est principalement prospective et vise à soutenir la prise de décision quant à l'avenir de cette pratique au Québec et au Canada.

Le cadre d'analyse éthique

La Commission a retenu un ensemble de valeurs et principes éthiques afin de constituer un cadre d'analyse adapté aux enjeux liés à la modification génétique des cellules germinales et des embryons. Ce cadre comprend les éléments suivants :

- La promotion de la santé et du bien-être des personnes :
 - La bienfaisance ;
 - La non-malfaisance.
- Le respect des personnes :
 - Le respect de l'autonomie ;
 - La non-instrumentalisation des personnes ;
 - La non-commercialisation des êtres humains et de leurs produits.
- La justice :
 - La distribution équitable des risques et des bénéfices ;
 - La solidarité ;
 - L'égalité des chances.
- La science comme liberté de pensée et comme bien social.
- La précaution.
- L'allocation responsable des ressources.
- La transparence et la démocratie.



Les enjeux et recommandations

1. Les risques pour la santé humaine

L'ingénierie ciblée du génome est associée à des risques pour la santé du futur enfant. Premièrement, les modifications ciblées peuvent entraîner des effets phénotypiques* inattendus parce qu'un même gène peut jouer un rôle dans plusieurs caractères phénotypiques différents. Deuxièmement, l'intervention peut provoquer des modifications génétiques non intentionnelles qui ont le potentiel d'entraîner de graves problèmes de santé. Troisièmement, l'embryon peut présenter un mosaïcisme* cellulaire, c'est-à-dire que les cellules de l'embryon ne sont pas toutes génétiquement identiques. En effet, il se peut que certaines cellules soient modifiées alors que d'autres ne le sont pas. Enfin, les tests postmodification ont des limites importantes. D'une part, certains types de modifications non intentionnelles sont difficiles à détecter. D'autre part, même si l'on identifie une mutation involontaire, il n'est pas toujours possible de dire si celle-ci aura un effet biologique important.

Le transfert mitochondrial est aussi associé à des risques pour la santé du futur enfant. Premièrement, lors du transfert de l'ADNn de la mère vers la cellule saine de la donneuse, une petite quantité de mitochondries maternelles défectueuses est involontairement emportée du même coup. Subséquemment, lors de la division cellulaire et de la production d'ovocytes*, une faible proportion de mitochondries défectueuses peut s'accroître et atteindre un seuil pathologique. Deuxièmement, certaines études suggèrent qu'il existe un potentiel d'incompatibilité entre l'ADN nucléaire de la mère et l'ADN mitochondrial provenant d'une autre personne. De plus, peu de choses sont connues au sujet des interactions entre les mitochondries de la mère et celles de la donneuse dans une cellule. Enfin, les tests postmodification ont des limites importantes : l'information génétique mitochondriale de l'embryon ne permet pas de tirer des conclusions certaines sur le futur état de santé de l'enfant.

Conformément au principe de promotion de la santé et du bien-être des personnes (**bienfaisance, non-malfaisance**), le tableau 1 recense un ensemble d'éléments qui nécessiteraient d'être évalués par les chercheurs de manière à ce que les bénéfices pour les personnes soient maximisés et que les risques de causer des torts soient réduits au minimum :

Tableau 1 – Standards scientifiques

Standards pour la recherche préclinique (dans un premier temps : modèles animaux ; dans un deuxième temps : cellules germinales et embryons humains de moins de 14 jours, sans transfert dans un utérus)

- Évaluer la sécurité des techniques de prélèvement de cellules embryonnaires.
- Évaluer la représentativité des cellules embryonnaires prélevées.
- Évaluer la validité des techniques de séquençage et d'interprétation des données génétiques.
- Évaluer la sécurité et l'efficacité :
 - Critères
 - Succès de la modification ciblée.
 - Évaluer chaque combinaison nucléase-guide-cible-dose (ICGCGE).
 - Absence de mutations involontaires (ICGCGE).
 - Niveau d'hétéroplasmie* acceptable (TM).
 - Absence de modifications épigénétiques involontaires.
 - Absence de mosaïcisme.
 - Méthode
 - Privilégier les séquençages complets.
 - Tester sur plusieurs modèles animaux différents.
 - Tester plusieurs tissus différents (postnatal chez l'animal).
- Évaluer les dommages structuraux potentiellement causés à la cellule lors du transfert de noyau en TM.
- Faire un suivi postnatal longitudinal (animal).

Standards pour la recherche clinique

- Évaluer l'efficacité de chaque intervention (préimplantatoire, prénatal et postnatal)
 - Critères
 - Succès de la modification ciblée.
 - Absence de mutations involontaires (ICGCGE).
 - Niveau d'hétéroplasmie acceptable (TM).
 - Absence de modifications épigénétiques involontaires.
 - Absence de mosaïcisme.
 - Méthode
 - Privilégier les séquençages complets.
 - Tester sur plusieurs tissus différents.
- Mettre sur pied un registre électronique afin de faire le suivi longitudinal d'une cohorte.

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant les risques pour la santé du futur enfant,

[1] la Commission recommande au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès de Santé Canada afin de maintenir l'interdiction de toute recherche clinique et application clinique chez l'humain.

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant la priorité à donner aux études sur les modèles animaux dans une recherche scientifique responsable,

Considérant le manque de recherche préclinique sur des modèles animaux en modification génétique des cellules germinales et des embryons,

[2] la Commission recommande aux organismes subventionnaires de financer davantage la recherche préclinique sur des modèles animaux en modification génétique des cellules germinales et des embryons.

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant les risques pour la santé du futur enfant,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques en modification génétique des cellules germinales et des embryons,

[3] la Commission recommande au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès de Santé Canada afin qu'un ensemble de conditions scientifiques strictes soient préalablement remplies (voir le tableau 1 sur les standards précliniques et cliniques);

[4] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux de mettre sur pied un registre électronique afin de faire le suivi médical longitudinal des enfants ayant été génétiquement modifiés (ICGCGE et TM). Ce suivi devrait être obligatoire jusqu'à ce que la personne suivie puisse consentir pour elle-même (14 ou 18 ans, tel que déterminé par un comité d'éthique de la recherche), après quoi le consentement libre, éclairé et continu de cette personne devra être obtenu.



2. La rareté des cellules germinales et des embryons pour la recherche

La recherche préclinique sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons nécessite l'accès à de nombreux ovocytes et à des embryons à une cellule (zygotes*). Or ces cellules sont rares. Si Santé Canada décidait de permettre ce type de recherche, il faudrait trouver des façons éthiquement justifiées et socialement acceptables de se procurer de telles cellules.

Certains considèrent que la rémunération des pourvoyeuses d'ovocytes contribuerait à réduire les problèmes de pénurie. Cependant, cette option est controversée. En effet, elle contrevient au principe de **non-commercialisation** du corps humain et de ses produits, et comporte des risques d'exploitation de certains groupes de femmes (**autonomie, non-malfaisance**). Compte tenu du manque de consensus social autour de la question de la rémunération des pourvoyeuses d'ovocytes, la Commission propose donc d'autres avenues.

En ce qui concerne les embryons à une cellule, permettre, comme dans d'autres pays (ex. : Pays-Bas, Belgique, Suède, Israël, Japon, Chine), la création d'embryons pour la recherche contribuerait à régler les problèmes de rareté. Cependant, cette option est controversée au Canada. Par conséquent, la Commission propose de ne pas changer la législation avant qu'un certain consensus social soit obtenu sur cette question.

Considérant l'importance, pour la recherche fondamentale sur la reproduction et pour la recherche préclinique sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons, d'avoir accès à des ovocytes humains,

Considérant la rareté des ovocytes humains,

Considérant l'absence de consensus social sur la question de la rémunération des pourvoyeuses d'ovocytes,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre la recherche préclinique sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

[5] la Commission recommande aux organismes subventionnaires de financer la recherche qui vise à développer des façons d'obtenir des ovocytes humains (ex. : à partir de cellules somatiques*, cultiver les ovules de chirurgie jusqu'à maturité). Ces méthodes s'ajouteraient à d'autres sources d'ovocytes telles que le don local, l'importation et la récupération des ovules cryopréservés non utilisés.

3. Du désir d'enfant génétiquement lié aux besoins médicaux du futur enfant

L'une des principales raisons qui pourraient pousser des aspirants parents à recourir à la modification génétique des cellules germinales et des embryons est le désir d'avoir un enfant en santé, mais qui est aussi génétiquement lié aux deux parents. En effet, il existe des options moins risquées que la modification génétique pour les couples porteurs de mutations (ex. : adoption, le don de gamètes*), mais ces options impliquent un sacrifice partiel ou complet du lien génétique avec les parents. Le DPI et le DPN peuvent permettre à certains couples porteurs de mutations d'avoir des enfants génétiquement liés aux deux parents. Cependant, cette option n'est pas techniquement possible pour tous les parents.

Pour certaines personnes, le désir d'enfant génétiquement lié ne justifie pas les investissements de ressources dans la recherche, le développement et l'offre de technologies de modification génétique de la lignée germinale. Pour d'autres, au contraire, le désir d'avoir des enfants génétiquement liés est considéré comme un besoin qui entraîne de surcroît certains droits. Sur ce point, la Commission s'est déjà prononcée en affirmant qu'elle considère qu'il n'existe pas de « droit à l'enfant » et que, par conséquent, l'État n'est pas tenu d'accéder à toutes les demandes en matière de procréation médicalement assistée.

On pourrait croire que, en l'absence d'accès à des technologies de modification génétique, les personnes qui désirent un enfant génétiquement lié et pour lesquels le DPN et le DPI ne sont pas une option se tourneront vers les solutions impliquant le sacrifice complet ou partiel du lien génétique, ou s'abstiendront de concevoir des enfants. Or, des éthiciens rappellent que ces personnes peuvent aussi décider de concevoir un enfant naturellement malgré les risques. Dans ces circonstances, la conséquence sera la naissance d'enfants atteints de maladies génétiques transmissibles. Si l'on tient compte de cette possibilité, on peut justifier le recours à la modification génétique des cellules germinales et des embryons sur la base des besoins médicaux des futurs enfants (**bienfaisance**).

Considérant que le désir d'un couple d'avoir un enfant génétiquement lié est compréhensible, mais qu'il n'est ni un besoin médical ni un droit,

la Commission estime que le désir d'avoir un enfant génétiquement lié n'engendre pas d'obligation pour la collectivité de développer et d'offrir des services de modification génétique des cellules germinales ou des embryons.

Considérant que, pour certaines personnes, le lien génétique avec l'enfant est essentiel,

Considérant que le DPI et le DPN ne sont pas des options techniquement possibles pour certaines personnes porteuses de mutations pathogènes et que ces couples peuvent décider, malgré les risques, de concevoir des enfants naturellement,

Considérant, dans de telles situations, les risques pour la santé des futurs enfants,

la Commission estime que la modification génétique des cellules germinales et des embryons peut être considérée comme un soin médicalement justifié lorsque l'enfant risque de naître atteint d'une maladie génétique grave et qu'il n'y a pas d'autres options reproductive ou thérapeutique.



4. Le caractère éthiquement justifié des applications potentielles

4.1. Les indications médicales

Les risques associés à la modification génétique des cellules germinales et des embryons sont nombreux et potentiellement graves. Ils doivent être justifiés par des bénéfices substantiels pour le futur enfant (**bienfaisance, non-malfaisance**). Les enfants qui pourraient le plus bénéficier de telles interventions sont ceux qui ont de fortes chances de naître atteints d'une maladie génétique très sévère, laquelle a une forte probabilité de se manifester et pour laquelle il n'y a aucune option reproductive ou thérapeutique. Dans ces cas, selon certains éthiciens, avoir recours à la modification génétique afin de prévenir la maladie serait même une responsabilité morale découlant des principes de **bienfaisance** et d'**égalité des chances**. Les risques associés à l'intervention sont plus difficiles à justifier dans les cas de maladies à plus faible pénétrance* et ne sont pas justifiés pour le traitement des porteurs non atteints, ou pour augmenter les chances de succès de la fécondation.

Considérant que les bénéfices pour l'enfant doivent dépasser les risques associés à la modification génétique des cellules germinales ou des embryons (bienfaisance et non-malfaisance),

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,

[6] la Commission recommande de réserver ce type d'intervention uniquement aux maladies très sévères à forte pénétrance et lorsqu'il n'y a pas d'autre option reproductive ou thérapeutique.

La stigmatisation des personnes atteintes d'une maladie génétique et de leurs proches

Dans les sociétés libérales, le respect de l'**autonomie** des personnes implique qu'un couple peut décider d'avoir un enfant qui a de fortes chances d'être atteint d'une maladie génétique. Ceci dit, lorsqu'une technologie médicale préventive est disponible, les couples porteurs de maladies génétiques peuvent subir une forte pression sociale pour qu'ils y aient recours. Ce serait actuellement le cas pour certains tests prénataux, par exemple. Ce type de pression va à l'encontre de l'autonomie des parents et doit être réduit le plus possible.

Par ailleurs, le fait de reconnaître certaines conditions médicales comme des indications légitimes pour une modification génétique risque d'entraîner un accroissement des préjugés et de l'intolérance de la société envers les personnes atteintes de ces maladies. Cette dévalorisation et cette intolérance entraîneraient de la stigmatisation et de la discrimination envers ces personnes ou leur famille, ce qui va à l'encontre du principe de **non-malfaisance**. Elles peuvent aussi mettre davantage de pression sur les parents pour qu'ils recourent à ces technologies.

Considérant que la disponibilité des technologies de modification génétique des cellules germinales et des embryons risque d'entraîner une forte pression sur les futurs parents porteurs de maladies génétiques graves pour qu'ils y aient recours, ce qui va à l'encontre de leur autonomie,

Considérant que le fait de reconnaître certaines conditions médicales comme des indications légitimes pour une modification génétique risque d'entraîner un accroissement de l'intolérance de la société envers les personnes atteintes de ces maladies,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,

[7] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux de s'assurer que les programmes de soutien et d'information en place (ex. : processus de conseil génétique) permettent aux couples de prendre une décision libre et éclairée;

[8] la Commission recommande au gouvernement du Québec de mettre en place ou de bonifier des programmes visant à répondre aux besoins des personnes atteintes de maladies génétiques et de leur entourage, à lutter contre la stigmatisation et la discrimination dont ces personnes pourraient faire l'objet, puis à favoriser l'intégration de ces personnes dans la société.

L'égalité d'accès et l'allocation des ressources

Si un jour la modification génétique de la lignée germinale pour des maladies sévères venait à être reconnue comme un soin de santé approuvé et disponible, il y aurait un risque de créer deux classes de citoyens : ceux qui ont les moyens financiers de recourir à ces technologies et ceux qui ne les ont pas. Or, certaines valeurs et certains principes soutiennent l'idée d'un accès équitable aux soins de santé. D'abord, la **solidarité** appelle à soutenir les plus vulnérables ou démunis, et à réduire les inégalités de santé et d'accès aux soins. De plus, l'inégalité d'accès à ces technologies nuirait à l'**égalité des chances** en ce qu'elle permettrait à certaines personnes de jouir d'une bonne santé, alors que d'autres verraient l'éventail des possibilités offertes à elles significativement réduites. Ainsi, si une technologie de modification génétique de la lignée germinale était approuvée pour la prévention de maladies graves, elle devrait être intégrée au panier de soins puis rendue accessible à tous en fonction des besoins.

Le financement de l'accès aux technologies dans le système de santé (intégration au panier de soins) doit aussi prendre en considération des principes d'**allocation responsable des ressources**. En effet, les ressources étant limitées et les besoins potentiellement illimités, des décisions de priorisation doivent être prises. Un ensemble de questions doivent être abordées : est-ce que le financement des technologies de modifications génétiques pour une indication donnée est une utilisation efficiente des ressources (rapport coûts-bénéfices) ? Quel est le coût d'opportunité d'un tel financement, c'est-à-dire à quels autres recherches et soins de santé doit-on renoncer ? Qu'aurait-on pu faire d'autre avec ces ressources ? Quel est l'impact budgétaire de l'inscription de ces technologies sur les finances publiques ? La pérennité du système public de santé est-elle menacée par le remboursement de ces technologies onéreuses ? Ces questions sont abordées dans les analyses des agences d'évaluation des technologies qui ont le mandat de faire des recommandations aux gouvernements quant au remboursement public des technologies.

Considérant que la solidarité promeut l'égalité d'accès aux soins,
Considérant que l'égalité d'accès favorise l'égalité des chances,
Considérant le rôle des décideurs d'allouer les ressources de manière efficiente et responsable,
dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,

[9] la Commission recommande au gouvernement du Québec d'intégrer ces applications dans le panier des soins de santé remboursés par l'État, sous réserve que l'agence responsable de l'évaluation des technologies établisse que le rapport coût-bénéfices, le coût d'opportunité et l'impact budgétaire soient acceptables.

4.2. La création de bébés « sur mesure » et l'augmentation des capacités

Certains opposants à la modification génétique des cellules germinales et des embryons craignent que le fait de permettre la recherche puis des applications médicales dans ce domaine ouvre la voie à des usages plus controversés (argument de la pente glissante). L'ingénierie ciblée du génome pourrait être éventuellement employée afin de permettre aux parents de choisir toutes sortes de caractéristiques pour leur futur enfant. Il pourrait s'agir de traits physiques ou psychologiques (traits de personnalité, couleur des yeux, sexe, capacité cognitive, force physique, etc.) prisés pour des raisons esthétiques, de performance, etc. Un autre usage controversé est le recours à l'ingénierie ciblée du génome dans le but d'augmenter des capacités biologiques de l'enfant au-delà de ce qui est nécessaire pour être en santé, voire au-delà des limites actuelles du corps humain (*enhancement*).

Certains auteurs font valoir que si les technologies sont un jour sécuritaires et efficaces, **l'autonomie des parents** implique qu'on leur laisse un maximum de latitude dans le choix des caractéristiques génétiques pour leurs enfants. En ce qui concerne plus précisément le recours aux technologies de modification génétique pour des raisons d'augmentation des capacités, certains croient que cela est non seulement permmissible, mais que ce sera nécessaire afin de permettre à l'espèce humaine de résister aux micro-organismes pathogènes, puis de survivre dans un environnement de plus en plus hostile (**bienfaisance**). Le recours aux technologies à des fins d'augmentation serait même une responsabilité morale des parents envers leurs futurs enfants.

À l'opposé, des éthiciens croient que la création de bébés sur mesure et l'augmentation des capacités soulèvent des questions éthiques fondamentales qui devraient être discutées dans l'espace public. Premièrement, selon certaines critiques, ce type d'applications contreviendrait au principe de **non-instrumentalisation** de l'enfant, puisqu'il viserait davantage à répondre aux préférences des parents et à des normes sociales qu'aux besoins du futur enfant. De plus, en façonnant le futur enfant en fonction de leurs préférences, les parents pourraient par le fait même réduire significativement l'éventail des possibilités qui s'offriront à lui. Or, les décisions des parents en matière de modification génétique devraient respecter le droit de l'enfant à un avenir ouvert (**autonomie**), c'est-à-dire un avenir comprenant une variété de plans de vie possibles.

Deuxièmement, les choix des parents en matière de modification génétique peuvent être liés à des préjugés et des normes sociales discriminatoires (ex. : *lookism*, racisme, capacitisme), que ce soit parce que les parents ont internalisé ces normes ou parce qu'ils veulent éviter que leur futur enfant soit discriminé ou stigmatisé. Dans ces cas, les choix individuels conduisent à leur tour au renforcement et à l'exacerbation de ces normes, et à un accroissement de la discrimination et de la stigmatisation, ce qui va à l'encontre du principe de **non-malfaisance**.

Troisièmement, dans la mesure où certaines modifications génétiques donneront un avantage à certains enfants par rapport aux autres, certains font valoir que cela contreviendrait au principe d'**égalité des chances**. Puisque les technologies de modification génétiques risquent d'être plus accessibles aux couples matériellement favorisés, les avantages génétiques conférés à des enfants déjà privilégiés contribueront à l'accroissement des inégalités sociales et économiques.

Considérant que les bénéfices pour l'enfant doivent dépasser les risques associés à la modification génétique des cellules germinales ou des embryons,

Considérant l'absence de consensus social au sujet des modifications génétiques transmissibles pour des motifs autres que médicaux ou pour augmenter les capacités,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,

la Commission réitère la recommandation [6] de réserver ce type d'intervention uniquement aux maladies très sévères à forte pénétrance et lorsqu'il n'y a pas d'option reproductive ou thérapeutique ;

[10] la Commission recommande de ne procéder qu'à des modifications ramenant une mutation à un allèle* humain normal (c.-à-d. un allèle dominant dans la population).

5. Le caractère intergénérationnel des effets de la modification génétique des cellules germinales et des embryons

Les modifications génétiques des cellules germinales et des embryons précoces sont transmissibles à la descendance. Par conséquent, les risques associés à ces modifications touchent non seulement l'embryon ciblé, mais aussi les générations futures et le patrimoine génétique de l'humanité. Certains risques liés à ce type d'intervention sont potentiellement graves et irréversibles. Or, selon certains éthiciens, des risques qui ont le potentiel de causer des dommages très graves et irréversibles à l'humain ou à l'environnement sont moralement inacceptables et nécessitent le recours au *principe* ou à l'*approche* de précaution.

Appliquée à la modification génétique des cellules germinales et des embryons, l'approche de précaution (telle que conçue par la Commission dans des avis précédents) appelle certaines mesures. Une première mesure consiste à adopter des standards scientifiques exceptionnellement élevés lorsqu'il s'agit d'établir l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons. Une deuxième mesure serait, dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques, de réserver ces interventions à un nombre très réduit de patients (tels qu'identifiés dans la recommandation 6), de manière à ce que les effets sur le bagage génétique de l'humanité soient minimes. Enfin, une mesure concerne le TM en particulier. Comme les mitochondries sont transmises exclusivement par la mère, la technique pourrait, dans un premier temps, être appliquée à des embryons mâles seulement de manière à empêcher la transmission de la modification à la descendance. Cette mesure pourrait être appliquée jusqu'à ce que les techniques de TM soient démontrées comme étant sécuritaires.

Considérant que les modifications génétiques des cellules germinales sont transmissibles aux générations futures et qu'elles modifieraient le bagage génétique de l'humanité,

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant que les risques de santé associés à ces modifications sont potentiellement graves et irréversibles,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques en modification génétique des cellules germinales et des embryons,

la Commission réitère la recommandation [3] au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès de Santé Canada afin qu'un ensemble de conditions scientifiques strictes soient remplies (voir le tableau 1 sur les standards en recherche préclinique et clinique);

[11] la Commission recommande d'adopter des standards scientifiques exceptionnellement élevés lorsqu'il s'agit de valider, dans un contexte préclinique, la sécurité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons;

la Commission réitère la recommandation [6] de réserver ce type d'intervention uniquement aux maladies très sévères à forte pénétrance et lorsqu'il n'y a pas d'option reproductive ou thérapeutique, afin de limiter la population ciblée et l'ampleur des effets sur le bagage génétique de l'humanité;

[12] la Commission recommande de n'appliquer, dans un premier temps, le transfert mitochondrial que sur les embryons mâles de manière à éviter la transmission des modifications.

6. La délocalisation de la recherche et le tourisme médical

Le fait de restreindre la recherche préclinique et les essais cliniques dans certaines juridictions peut entraîner leur délocalisation, c'est-à-dire le déplacement de ces activités vers des pays où la réglementation est moins stricte. Ainsi, une réglementation plus stricte peut nuire au développement de l'expertise locale, faire manquer des opportunités scientifiques et entraîner le départ de certains chercheurs de pointe (**liberté scientifique**). De plus, les données probantes sur la sécurité et l'efficacité des techniques pourraient être de moins bonne qualité lorsque les études sont réalisées dans des pays où l'encadrement de la science est moins rigoureux (**science responsable**).

En ce qui concerne les essais cliniques en particulier, ils sont souvent déplacés dans des pays en voie de développement où les populations sont plus vulnérables et moins protégées. Dans ces conditions, les citoyens de ces pays sont plus susceptibles d'être exploités et de consentir à participer à des essais cliniques qui exposent les sujets de recherche à des risques importants (**non-malfaisance ; autonomie**). De plus, ces populations profitent rarement des retombées de la recherche, ce qui soulève des enjeux de justice distributive. Inversement, les pays ayant des réglementations plus strictes protègent davantage leurs populations et peuvent profiter de connaissances développées ailleurs (**distribution équitable des risques et des bénéfices**).

Par ailleurs, lorsqu'on limite l'accès à certaines technologies de la santé, des citoyens peuvent y avoir recours en allant dans des pays où la réglementation est absente ou plus permissive (tourisme médical). Le tourisme médical expose ces patients à des risques pour la santé potentiellement très graves (**non-malfaisance**). De plus, à leur retour, ils sont pris en charge par le système de santé du pays d'origine, ce qui peut entraîner des coûts importants.

Les phénomènes de délocalisation scientifique et de tourisme médical pourraient être atténués par l'harmonisation des réglementations nationales. Le mandat d'uniformiser davantage l'encadrement pourrait être confié à une organisation internationale comme l'Organisation des Nations-Unis.

Considérant les phénomènes de délocalisation de la recherche et de tourisme médical,

Considérant les risques associés au tourisme médical pour les parents et les futurs enfants,

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

la Commission déconseille fortement aux patients de partir à l'étranger afin de recourir à des procédures de modification génétique des cellules germinales ou des embryons ;

[13] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec de soutenir les organismes qui font de la sensibilisation auprès des patients au sujet des risques associés au tourisme médical dans le domaine de la reproduction ;

[14] la Commission recommande au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès du gouvernement du Canada afin que celui-ci travaille activement, dans le cadre des organisations internationales, à l'harmonisation de la réglementation des différents pays en matière de modification génétique transmissible.



7. Le transfert mitochondrial et l'identité de l'enfant

Dans la mesure où le TM implique l'intégration d'une portion de génome (ADNmt) d'une troisième personne lors de la conception, des éthiciens se questionnent sur les effets que cette technique pourrait avoir sur l'identité personnelle du futur enfant. Ils se demandent si une personne informée du fait qu'elle a été conçue à partir de trois contributeurs génétiques pourrait expérimenter de la confusion sur les plans de la représentation de soi et des relations sociales. Ces personnes pourraient-elles vivre de l'ambiguïté identitaire, ou des conflits intérieurs et interpersonnels qui nuiraient à leur **bien-être** ?

Les implications du don biologique varient en fonction des personnes et des produits reçus : sang, tissus, gamètes, embryon, organe d'un donneur vivant (ex. : rein), organe d'un donneur décédé, etc. Comme la pratique est nouvelle, les conséquences du don de mitochondries sur l'identité du futur enfant sont difficiles à prédire. Cependant, certaines caractéristiques de l'ADNmt peuvent laisser croire que le don de mitochondries aurait moins d'impact que le don de gamète, par exemple. En effet, la contribution de l'ADNmt est minime (37 gènes) comparativement à ce que l'enfant reçoit de ses parents biologiques (20 000 – 30 000 gènes de l'ADNn). De plus, contrairement à l'ADNn, l'ADNmt n'est pas associé à des traits phénotypiques normalement impliqués dans la construction de l'identité (ex. : apparence physique, traits de personnalité). C'est pourquoi plusieurs considèrent que le don de mitochondries se rapproche plus du don d'organe que du don de gamètes.

Le TM pourrait peut-être avoir des effets indirects sur l'identité de l'enfant en modifiant la dynamique familiale. Le fait d'avoir été conçu à partir du matériel génétique de trois personnes pourrait possiblement avoir un effet sur les relations familiales : le sentiment de provenir d'une famille atypique, ressentir de la confusion sur le plan des origines, vouloir en connaître davantage sur la donneuse, etc. Notons cependant que l'expérience et la recherche sur les autres formes de procréation assistée et de structures familiales tendent à démontrer que les liens familiaux sont suffisamment flexibles pour s'adapter à une diversité de configurations sans entraîner de dommages psychologiques importants.

Les parents ayant recours au TM devront décider s'ils révéleront à leur enfant qu'il a été conçu à l'aide de cette technique et qu'il est porteur des mitochondries d'une donneuse. En ce qui concerne le don de gamètes (ADNn), divulguer tôt dans la vie de l'enfant le fait qu'il a été conçu à partir de gamètes de donneurs serait mieux que de le faire plus tard et ne causerait pas de détresse (**non-malfaisance**). Certains parents préfèrent néanmoins garder le secret autour du mode de conception de l'enfant. À cet égard, l'**autonomie des parents** doit-elle prévaloir ? Y a-t-il un droit de l'enfant à connaître la vérité sur sa conception ?

Une des recommandations de la Commission est de mettre sur pied un registre électronique afin de faire le suivi médical longitudinal des enfants qui auront été génétiquement modifiés. Ce suivi devrait être obligatoire jusqu'à ce que l'enfant puisse consentir pour lui-même à une recherche (14 ou 18 ans, selon le niveau de risque de ce suivi tel qu'évalué par un comité d'éthique de la recherche), après quoi le consentement libre, éclairé et continu de la personne faisant l'objet du suivi devra être obtenu (**autonomie du sujet de recherche**). Or, pour consentir, cette personne doit être informée des circonstances dans lesquelles elle est née. Par conséquent, dans l'éventualité où les autorités décideraient de permettre le TM, la Commission recommande d'informer l'enfant avant l'âge de consentement à une recherche.

*Considérant que l'ADN mitochondrial ne représente qu'une infime partie du génome d'un individu,
Considérant que l'ADN mitochondrial n'est pas associé à des traits phénotypiques normalement
impliqués dans la construction de l'identité,*

la Commission estime que le transfert mitochondrial aura probablement des effets négligeables sur le futur enfant en ce qui concerne la représentation de soi et les relations sociales ;

la Commission invite les chercheurs à poursuivre la recherche sur les effets potentiels des technologies de la reproduction sur l'identité et les relations sociales.

8. L'éducation et la participation du public

L'élaboration des politiques publiques touchant les sciences et technologies devrait s'appuyer sur un certain consensus social et une participation citoyenne. Cela permet de rendre le processus plus légitime aux yeux de la population et plus démocratique. Qui plus est, les décisions entourant les sciences et technologies devraient pouvoir être soumises à un examen démocratique de manière à rendre les décideurs imputables. Les décideurs doivent donc être transparents, ce qui requiert que les scientifiques, les organismes réglementaires et les gouvernements partagent l'information pertinente avec les parties prenantes (**transparence et démocratie**).

Il faut donc engager la population et susciter une discussion démocratique autour des questions soulevées par la modification des cellules germinales et des embryons. Or, les débats autour de la génétique se font souvent entre spécialistes. Si l'on veut que les citoyens participent aux délibérations, il faut adopter un langage accessible. Comme les opinions des citoyens sont en partie tributaires de la qualité de l'information qu'ils reçoivent, celle-ci doit être la plus objective et la plus juste possible.

Afin de favoriser un véritable dialogue, on doit privilégier des approches participatives et abandonner celles qui cherchent simplement à transmettre de l'information ou à « vendre » la technologie. Transmettre de l'information est un préalable, mais il faut aller plus loin en donnant l'occasion aux citoyens de s'exprimer et en incluant un maximum de points de vue différents. Or, peu de démarches sont entreprises à cet égard.

Différents types d'activités citoyennes peuvent être organisés : conférences, pièces de théâtre, expositions scientifiques, vidéo, forums, ateliers, communications via les médias traditionnels et les médias sociaux, consultations publiques, etc. Certaines organisations ont développé une expertise dans l'éducation du grand public et la délibération participative et devraient être mises à contribution. Des études scientifiques sur les attitudes, croyances et préférences du public peuvent aussi apporter un certain éclairage.

Considérant la nécessité d'impliquer les citoyens dans les délibérations menant au développement des politiques publiques sur les grandes questions de société,

Considérant la nécessité d'obtenir un certain consensus social lorsqu'il s'agit de permettre le recours à des technologies éthiquement et socialement controversées,

[15] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux de soutenir les organisations qui ont une expertise dans l'éducation et la consultation du public afin qu'ils puissent organiser des activités citoyennes sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons (ex. : expositions scientifiques, consultations et délibérations publiques, pièces de théâtre, etc.);

la Commission invite les chercheurs en sciences sociales à faire des études sur les attitudes, croyances et préférences du public concernant la modification des cellules germinales et des embryons.



Conclusion

La Loi fédérale canadienne sur la procréation assistée interdit toute modification génétique potentiellement transmissible chez l'humain, c'est-à-dire toute modification génétique de cellules germinales et d'embryons précoces. Toutefois, la loi pourrait un jour changer. Dans le présent avis, la Commission a adopté une posture pragmatique qui consiste à définir les conditions en vertu desquelles la modification génétique de la lignée germinale pourrait être éthiquement justifiée et propose un ensemble de recommandations qui, croit-elle, favoriseront le respect de ces conditions.



INTRODUCTION

INTRODUCTION²

Les maladies génétiques sont causées par des anomalies au niveau des gènes* (mutation*) ou au niveau des chromosomes* (anomalie chromosomique). Certaines d'entre elles sont monogéniques, c'est-à-dire qu'elles sont causées par la défectuosité d'un seul gène (ex. : maladie de Huntington, fibrose kystique pancréatique, myopathies). Il y aurait environ 10 000 maladies monogéniques répertoriées. La prévalence mondiale de ces maladies serait de 10/1000. D'autres sont plus complexes et sont l'effet combiné d'un ensemble de gènes (maladies polygéniques) et de facteurs environnementaux (ex. certains cancers, diabète). Certaines maladies ou certains syndromes d'origine génétique se manifestent à la naissance ou dans la petite enfance, alors que d'autres, comme la maladie de Huntington, surviennent plus tardivement.

Des avancées récentes en génie génétique* et en médecine reproductive se sont traduites par des percées dans le domaine de la modification du génome*. Ces dernières pourraient un jour rendre possible la correction de mutations responsables de maladies chez l'humain. Appliquées aux cellules reproductrices (germinales*) et aux embryons* précoces, elles pourraient permettre à des personnes porteuses de mutations morbides de donner naissance à des enfants non atteints. Par ailleurs, certains auteurs croient que le recours à la modification génétique à des fins d'augmentation des capacités (*enhancement*) sera nécessaire dans l'avenir afin de permettre à l'espèce humaine de résister aux micro-organismes pathogènes, puis de survivre dans un environnement de plus en plus hostile. Deux types de technologies en particulier font l'objet d'abondantes recherches et de discussions : l'ingénierie ciblée du génome (ex. : CRISPR-Cas9) et le transfert mitochondrial.

L'ingénierie ciblée du génome (*gene editing*) consiste à modifier intentionnellement l'ADN* dans le but de changer des caractéristiques structurelles ou fonctionnelles précises dans un organisme. Elle cherche à inactiver, modifier, supprimer ou remplacer des gènes. Lorsqu'elles portent sur des cellules germinales et des embryons à un stade très précoce de développement, les modifications sont génétiquement transmissibles à la descendance.

Le transfert mitochondrial consiste à concevoir un embryon comprenant des mitochondries* d'une femme autre que la mère. Il s'agit de transférer l'ADN nucléaire de la mère dans un ovule de donneuse contenant des mitochondries saines, mais dont l'ADN nucléaire a été retiré. Les modifications ainsi apportées sont génétiquement transmissibles par la mère.

Dans cet avis, la Commission se penche sur les enjeux éthiques soulevés par la modification génétique des cellules germinales et des embryons. Elle tente d'apporter des réponses à des questions essentielles telles que : quels sont les risques pour la santé du futur enfant et pour les générations futures ? Quels seraient les critères permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de ces technologies ? Quels types d'applications pourraient être justifiés sur le plan éthique ? Quels pourraient être les effets indirects des différents types d'applications potentielles sur certains groupes sociaux et sur la société dans son ensemble ? À l'heure actuelle, la modification des cellules germinales et des embryons est interdite au Canada, tant pour la recherche qu'en contexte clinique. La réflexion de la Commission est donc principalement prospective et vise à soutenir la prise de décision quant à l'avenir de cette pratique au Québec et au Canada.

2 Les termes qui sont définis dans le lexique sont suivis d'un astérisque à leur première occurrence.

L'un des principaux facteurs qui pousseraient de futurs parents à avoir recours à des technologies comme l'ingénierie ciblée du génome ou le transfert mitochondrial est le désir d'avoir un enfant en santé, mais qui est aussi génétiquement lié aux deux parents. Si tel n'était pas le cas, ils pourraient recourir à d'autres options comportant moins de risques, telles que l'adoption, le don de gamètes* ou le don d'embryon. Le diagnostic préimplantatoire* peut permettre d'avoir un enfant sain et génétiquement lié, mais cette approche est techniquement impossible pour certains couples. Bien que le désir des parents d'avoir un enfant génétiquement lié est compréhensible et doit être pris en considération, la Commission a adopté une approche qui priorise la santé et le bien-être du futur enfant, et qui se préoccupe des effets de ces technologies sur la société, les générations futures et l'espèce humaine.

Plan de l'avis

Le chapitre 1 porte sur le contexte dans lequel les technologies de modification génétique des cellules germinales et des embryons sont apparues et se développent. Il commence par rappeler quelques notions d'histoire. Il décrit ensuite deux éléments de contexte importants : le désir d'enfant génétiquement lié et la frénésie autour de ces technologies.

Le chapitre 2 présente les notions de génétique nécessaires à la compréhension des enjeux éthiques associés à la modification génétique des cellules germinales et des embryons. Il aborde les éléments suivants : le rapport entre le génome, l'environnement et le phénotype* ; l'ADN nucléaire et l'ADN mitochondrial ; les cellules germinales, souches et somatiques* ; puis les maladies génétiques. Le lecteur initié à la génétique peut faire l'économie de ce chapitre s'il le souhaite.

Les chapitres 3 et 4 présentent respectivement l'ingénierie ciblée du génome et le transfert mitochondrial. Chacun des chapitres présente la procédure générale ainsi que les différentes techniques et leur faisabilité.

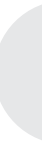
Le chapitre 5 explore les solutions de rechange à l'ingénierie ciblée du génome et au transfert mitochondrial, ainsi que leurs avantages et inconvénients. Il décrit les options suivantes : ne pas avoir d'enfants, concevoir un enfant naturellement malgré les risques, l'adoption, le don de gamètes ou d'embryons, le diagnostic prénatal*, le diagnostic préimplantatoire, l'ingénierie du génome des cellules somatiques, le traitement des symptômes et, enfin, la diminution du taux d'hétéroplasmie*.

Le chapitre 6 passe en revue les déclarations et conventions internationales, les lois et règlements, ainsi que les prises de position d'organisations et de groupes d'experts concernant la modification génétique des cellules germinales et des embryons.

Enfin, le chapitre 7 est consacré aux enjeux éthiques liés à la modification des cellules germinales et des embryons. D'abord, il expose l'ensemble des valeurs et principes éthiques qui constitue le cadre d'analyse. Ensuite, il décrit et analyse les enjeux éthiques qui surgissent des situations où il y a des conflits et des tensions entre les valeurs ou principes. Enfin, il présente une série de recommandations quant aux mesures à prendre afin de répondre aux enjeux éthiques soulevés par ces nouvelles technologies.



1. CONTEXTE



1. CONTEXTE

Ce chapitre porte sur le contexte dans lequel les technologies de modification génétique des cellules germinales et des embryons sont apparues et se développent. Il commence par rappeler quelques éléments d'histoire. Il décrit ensuite deux éléments de contexte importants : le désir d'enfant génétiquement lié et la frénésie autour de ces technologies.

1.1. Éléments d'histoire des technologies de modification génétique

1.1.1. L'ingénierie du génome

Le **génie génétique** renvoie à l'ensemble des connaissances et des technologies permettant la modification artificielle du génome des cellules ou des organismes. Cette modification peut consister à introduire (par transfert ou copie de modèles), à altérer, à remplacer, à supprimer ou à désactiver des gènes.

Le génie génétique peut avoir des applications en recherche fondamentale et préclinique (ex. : désactiver un gène pour en étudier la fonction [notamment pour comprendre le développement de l'embryon], création de modèles de maladies), en médecine (ex. : production de médicaments par des organismes génétiquement modifiés, correction de mutations pathogènes), en production industrielle (ex. : production d'enzymes), en élevage et en agriculture (ex. : création de plantes résistantes aux insectes ou à des herbicides, création d'animaux dont la croissance est accélérée).

La découverte des **enzymes de restriction** en 1965 constitue un moment fondateur en génie génétique. Il s'agit de nucléases capables de découper et recoller l'ADN. C'est grâce à ces nucléases que Paul Berg a, pour la première fois en 1972, inséré in vitro une portion d'ADN dans une autre molécule d'ADN (engendrant ainsi un ADN recombinant). L'un des problèmes avec ces nucléases est qu'elles reconnaissent de très courtes séquences* de paires de bases qui apparaissent à plusieurs endroits du génome. Par conséquent, elles ne permettaient pas de cibler des zones spécifiques d'ADN. La fin des années 1980 est marquée par la découverte des **méganucléases**. Ces dernières ont une plus grande spécificité d'action que les enzymes précédentes puisqu'elles reconnaissent de longues séquences d'ADN (12-40 paires de bases) qui ont beaucoup moins de chances de se répéter à plusieurs endroits dans le génome. Cependant, les procédés pour reprogrammer les méganucléases afin de les rendre spécifiques à une séquence d'ADN précise sont laborieux et coûteux.

Une étape a été franchie en ingénierie du génome lorsqu'est apparue une nouvelle approche combinant un élément pour l'activité enzymatique (coupure ou conversion) et un autre pour la reconnaissance d'une zone de l'ADN. Trois technologies principales adoptent cette approche : les nucléases à doigt de zinc (ZFN), les nucléases effectrices de type activateur de transcription (TALEN), et CRISPR Cas9. Les premières comprennent une nucléase FokI pour cliver et des protéines à doigt de zinc pour le ciblage ; les deuxièmes, une nucléase FokI et des effecteurs de type activateur de transcription ; et les troisièmes, une nucléase Cas9 et un ARN-guide (type CRISPR). À l'heure actuelle, les chercheurs explorent d'autres enzymes qui ont le potentiel d'être encore plus précises et efficaces.

1.1.2. Le transfert mitochondrial

Le transfert mitochondrial consiste à concevoir un embryon comprenant des mitochondries d'une femme autre que la mère. Une première forme de cette technique a été le transfert cytoplasmique, une procédure de procréation assistée qui visait à améliorer la fertilité de femmes plus âgées. Il s'agit dans ce cas de prélever du **cytoplasme*** (lequel contient des mitochondries) de l'ovule d'une donneuse et de l'injecter dans l'ovule de la future mère avant la fécondation. En 1997, un premier bébé ayant été conçu via transfert cytoplasmique est né, puis plusieurs dizaines de naissances ont suivi. Parmi elles, deux cas de Syndrome de Turner et un cas de trouble envahissant du développement ont été répertoriés. En 2001, la Food and Drug Administration a demandé aux cliniques américaines de cesser d'employer cette procédure.

Plus récemment, le transfert mitochondrial a été envisagé comme procédure reproductive afin de prévenir chez l'enfant des maladies causées par les mitochondries défectueuses de la mère. Cette technique, dont il est question dans le présent avis, est différente du transfert cytoplasmique. Il s'agit de transférer l'ADN nucléaire de la mère dans un ovule de donneuse contenant des mitochondries saines, mais dont l'ADN nucléaire originel a été préalablement retiré. Les premiers essais sur des humains ont été réalisés au début des années 2000. Il existe aujourd'hui 3 techniques principales : le transfert du fuseau mitotique* maternel, le transfert pronucléaire et le transfert de globule polaire*.

1.2. Le désir d'enfant génétiquement lié

Les techniques de modification génétique des cellules germinales et des embryons humains pourraient un jour permettre de modifier le génome d'un enfant de manière à prévenir l'apparition d'une maladie génétique. L'un des principaux facteurs qui pousseraient un couple à avoir recours à des technologies comme le transfert mitochondrial ou l'ingénierie ciblée du génome est le désir d'avoir un enfant en santé, mais qui est aussi génétiquement lié aux deux parents³. Si tel n'était pas le cas, ils pourraient recourir à d'autres options comportant moins de risques, telles que l'adoption, le don de gamètes ou le don d'embryon. Le diagnostic préimplantatoire peut permettre d'avoir un enfant sain et génétiquement lié, mais cette approche est techniquement impossible pour certains couples (cf. chapitre 6 pour les options). Le désir d'enfant génétiquement lié est donc un élément fondamental du contexte dans lequel se développent les technologies de modification génétique des cellules germinales et des embryons.

Pour de nombreux couples, le lien génétique est profondément valorisé. Cependant, l'importance accordée à ce lien varie entre les personnes et les cultures⁴. Plusieurs raisons peuvent expliquer la valeur accordée au lien génétique. Compte tenu de l'importance de la transmission génétique dans l'évolution, des facteurs biologiques jouent possiblement un rôle. Cependant, cette valeur accordée au lien génétique est, au moins en partie, socialement construite⁵. En effet, certaines croyances personnelles et culturelles entourant la parentalité génétique (ex. : croyances sur le lien affectif, sur l'identité) peuvent renforcer le désir que leur enfant soit génétiquement lié⁶.

Des éléments idéologiques issus du contexte social plus large renforceraient aussi la valeur accordée au lien génétique. Selon certains sociologues, la génétique prendrait une place grandissante non seulement en médecine, mais dans la culture en général⁷. Ainsi, les comportements humains, les identités et les relations sociales seraient de plus en plus interprétés et expliqués à la lumière des concepts de la génétique, un processus appelé génétisation⁸. Dans ce contexte, le lien génétique est perçu comme l'un des principaux fondements de l'identité et des liens familiaux.

3 Experts consultés; Nuffield 2012 : 68.

4 Van den Akker 2000; Bell 2009; NASEM 2016 : 82.

5 NASEM 2016 : 82.

6 Bos et van Balen 2010.

7 Rose 2006.

8 Hedgcock 2006; Ten Have 2006.

Considérant que l'État, dans les sociétés pluralistes, respecte l'autonomie des personnes concernant leur conception de la vie bonne, ce désir d'enfant génétiquement lié est compréhensible et doit être pris en considération. Cependant, lorsqu'il s'agit de porter un jugement éthique sur une nouvelle technologie, outre l'autonomie des personnes, un ensemble de valeurs et de principes éthiques différents doivent aussi être considérés (cf. 7.1.2.). Nous discuterons des enjeux soulevés par le désir d'enfant génétiquement lié dans la section 7.4.

1.3. La frénésie dans les discours publics et scientifiques

Il y a beaucoup de battage et de frénésie (*hype*) dans les discours publics et scientifiques autour de CRISPR-Cas9 et, quoique dans une moindre mesure, du transfert mitochondrial. Les institutions, les chercheurs et les médias auraient tendance, d'une part, à mettre l'accent sur l'efficacité et les bénéfices potentiels de ces techniques et, d'autre part, à présenter un échéancier irréaliste concernant la disponibilité d'applications cliniques au point⁹.

Le recours à l'exagération et à l'amplification est une pratique répandue dans les discours sur les sciences et la technologie. Le cas des cellules souches en est une illustration éloquent¹⁰. Plusieurs facteurs contribuent à créer ce phénomène : les espoirs des personnes porteuses de maladies génétiques et qui veulent des enfants ; la quête de prestige des universités ; les pressions sur les chercheurs pour l'obtention de financement et la production de connaissances commercialisables ; les exigences des grandes revues scientifiques ; les impératifs commerciaux des firmes de biotechnologie et des médias ; l'absence d'infrastructures indépendantes affectées à la communication des connaissances technoscientifiques au public ; etc.¹¹

Les politiques d'innovation instaurées par les gouvernements jouent aussi un rôle dans l'intensification du *hype* en science et technologie¹². En effet, la croissance économique est devenue un objectif central dans le financement public de la recherche, ce qui met de plus en plus de pression sur les chercheurs pour produire rapidement des connaissances commercialisables et des innovations technologiques¹³. Cette pression peut avoir un effet sur la manière dont les chercheurs présentent leurs projets, les résultats à prévoir et l'état d'avancement de leurs travaux. Pour obtenir du financement, certains chercheurs ont tendance à adopter un discours excessivement optimiste. Dans ces cas, le mode de communication scientifique privilégié est caractérisé par des exagérations concernant, d'une part, l'envergure des bénéfices cliniques et économiques attendus puis, d'autre part, la vitesse à laquelle ces bénéfices vont se réaliser. L'ensemble de ces mécanismes et de ces discours constitue ce qu'on appelle parfois l'« économie de la promesse »¹⁴.

Cette frénésie peut avoir des effets positifs comme un financement accru de la recherche. Cependant, à plus long terme, ces discours indûment optimistes peuvent entraîner une perte de confiance du public et des instances politiques qui déterminent les budgets de recherche envers les institutions scientifiques et les chercheurs¹⁵. De plus, ils peuvent conduire certaines personnes à se tourner vers des pays où la technologie est disponible (tourisme médical)¹⁶, nuire à la compréhension d'une technologie et de ses enjeux par les citoyens, créer des attentes irréalistes, puis nuire à la délibération publique et au développement des politiques¹⁷.

9 Experts consultés ; Mulvihill *et al.* 2017.

10 Caulfield *et al.* 2016.

11 Experts consultés ; Caulfield et Condit 2012 ; Caulfield *et al.* 2016.

12 Experts consultés ; Caulfield et Condit 2012.

13 Experts consultés ; Caulfield et Condit 2012 ; Mulvihill *et al.* 2017.

14 Experts consultés ; Quet 2012.

15 Experts consultés ; Mulvihill *et al.* 2017.

16 Lafontaine 2014 : 230.

17 Experts consultés ; Caulfield et Condit 2012 ; Caulfield *et al.* 2016.



2. NOTIONS PRÉALABLES DE GÉNÉTIQUE

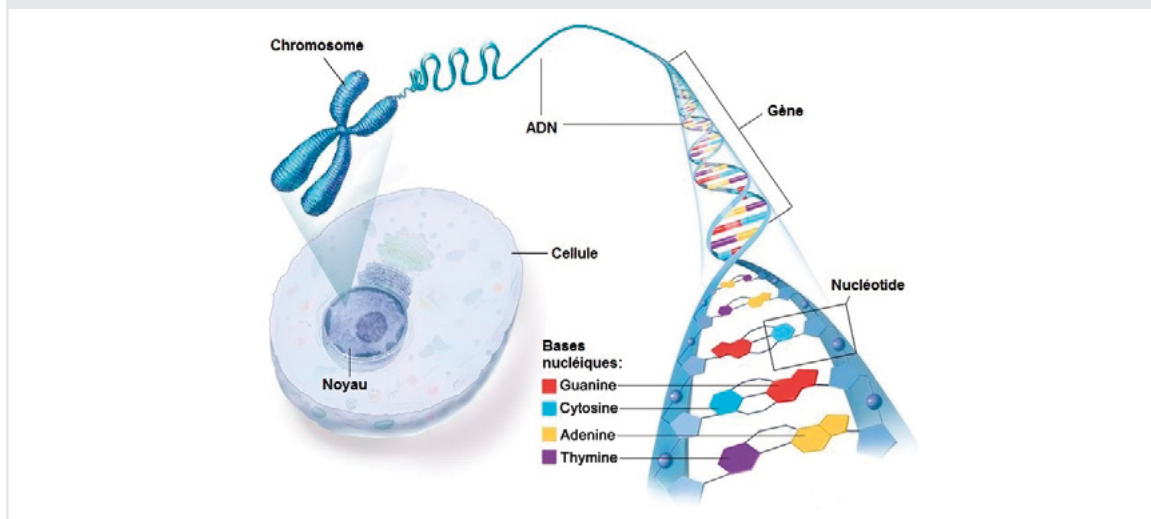
2. NOTIONS PRÉALABLES DE GÉNÉTIQUE

Ce chapitre présente les notions de génétique¹⁸ nécessaires à la compréhension des enjeux éthiques associés à la modification génétique des cellules germinales et des embryons. Il aborde les éléments suivants : le rapport entre le génome, l'environnement et le phénotype ; l'ADN nucléaire et l'ADN mitochondrial ; les cellules germinales, souches et somatiques ; et les maladies génétiques.

2.1. Génome, phénotype et environnement

L'acide désoxyribonucléique* (**ADN**) contient l'information génétique permettant le développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants. L'**ADN** est une macromolécule présente dans toutes les cellules de l'organisme¹⁹. Il est organisé et compacté en structures appelées **chromosomes***. Il est constitué de deux brins enroulés l'un autour de l'autre et qui forment une double hélice. Chacun de ces brins est constitué d'une série de **nucléotides***. Ces derniers sont formés d'une base nucléique (appelé aussi base azotée) (adénine [A], cytosine [C], guanine [G] ou thymine [T]), d'un sucre (désoxyribose) et d'un groupe phosphate. L'ordre dans lequel se succèdent les nucléotides le long d'un brin d'ADN est appelé la **séquence*** de ce brin et constitue l'information génétique. L'ensemble du matériel génétique d'un individu ou d'une espèce contenu dans son ADN constitue son **génome***.

Figure 1 – Structure de l'ADN

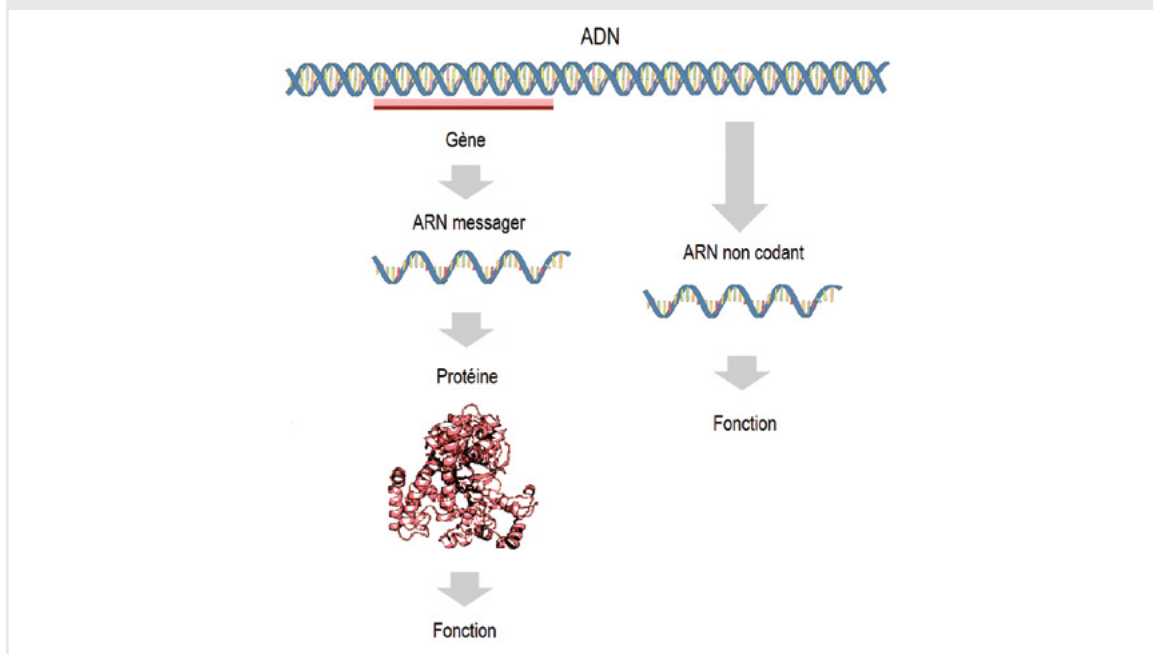


18 La génétique est une sous-discipline de la biologie qui étudie l'hérédité, c'est-à-dire la transmission de caractères et de traits d'une génération à la suivante.

19 Il y a quelques exceptions : les globules rouges matures, les cellules du cristallin et les cellules kératinisées de la peau, des ongles et des cheveux ne contiennent pas de noyau.

L'information génétique est structurée en **gènes***. Un gène est un segment déterminé d'une séquence d'ADN qui a le potentiel d'être transcrit en **ARN*** (acide ribonucléique, un acide nucléique comme l'ADN, mais comprenant un seul brin). La **transcription*** est un mécanisme qui permet de copier l'information génétique contenue dans un gène. Il s'agit de reproduire la séquence du segment d'ADN dans la séquence de l'ARN créé. Les ARN peuvent soit être directement fonctionnels (ARN non codant; ex. : ARN de transfert, ARN ribosomiques, micro-ARN), soit concourir à la synthèse des protéines* (ARN messager). Certaines séquences de l'ADN ne sont pas traduites en protéines ou en ARN fonctionnel. Ces séquences peuvent jouer un rôle dans la régulation de la transcription ou dans l'organisation du génome.

Figure 2 – Transcription de l'ADN en ARN et synthèse des protéines



Les **protéines*** remplissent des rôles structuraux (ex. : cytosquelette de la cellule, élasticité des tissus) et fonctionnels (ex. : métabolisme). La synthèse des protéines se fait par l'assemblage des acides aminés* qui les composent. La séquence des nucléotides de l'ARN messager (elle-même déterminée par la séquence d'ADN) spécifie la séquence des acides aminés de la protéine. Cette séquence déterminera la configuration et la fonction de la protéine.

L'ensemble des protéines compose le **phénotype*** moléculaire d'un organisme, c'est-à-dire l'ensemble de ses caractéristiques biochimiques. Le phénotype moléculaire spécifie à son tour les phénotypes cellulaire et macroscopique, c'est-à-dire les caractères morphologiques, anatomiques et physiologiques d'un individu (ex. : couleur des cheveux et des yeux, forme du visage, taille, dysfonctionnements physiologiques ou anomalies morphologiques, métabolisation d'un médicament, traits de personnalité). Un gène peut contribuer à plusieurs caractères phénotypiques (pléiotropie*) et plusieurs gènes peuvent contribuer à un même caractère phénotypique (polygénie). Il n'y a donc pas toujours de corrélation simple entre les gènes et les caractères phénotypiques.

Le génome peut subir des altérations, c'est-à-dire des changements dans les nucléotides et leur séquence. Ces altérations, appelées **mutations***, peuvent avoir différentes causes. Lors de la division cellulaire, l'ADN se réplique en deux copies, une pour chaque cellule fille. Or des erreurs de réplication peuvent se produire. Des mutations peuvent aussi être causées par la radioactivité, des produits toxiques ou encore des infections virales. Si une mutation touche des cellules qui sont susceptibles de former des cellules reproductrices (cellules germinales; cf. 2.3), elle sera potentiellement transmissible à la descendance. Les mutations peuvent être néfastes et entraîner des dysfonctions plus ou moins graves.

Les caractères phénotypiques ne dépendent pas uniquement du génome, mais aussi de l'**environnement** (biochimique, cellulaire, tissulaire, externe à l'organisme, etc.) dans lequel il s'exprime. L'environnement peut contribuer à façonner le phénotype de différentes manières, à différents niveaux d'organisation et à tous les stades du développement. Par exemple, des mécanismes moléculaires, dits **épigénétiques***, modulent l'expression du génome en fonction de facteurs environnementaux. Ces facteurs enclenchent des mécanismes d'activation et de désactivation des gènes qui peuvent être plus ou moins permanents et être transmis à la descendance. Cependant, contrairement aux mutations, les changements épigénétiques ne modifient pas les nucléotides et leur séquence. Par ailleurs, l'environnement peut intervenir en influençant directement le fonctionnement d'un gène. Par exemple, la consommation régulière et excessive d'alcool réduit la capacité du gène TACE à produire en quantité suffisante une protéine – l'enzyme TACE – impliquée dans une multitude de fonctions importantes.

De manière générale, les traits phénotypiques sont formés par l'action combinée d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux. L'apport respectif des facteurs génétiques et environnementaux dans la formation d'un caractère phénotypique est variable. Lorsqu'un gène ou un groupe de gènes a une forte probabilité d'exprimer un trait phénotypique correspondant, peu importe l'environnement, on dit qu'il a un haut degré de **pénétrance***. Inversement, lorsque l'action de l'environnement est déterminante, on dit que le phénotype a un haut degré de **plasticité**.

2.2. ADN nucléaire et ADN mitochondrial

La plupart du temps, lorsqu'on parle d'ADN, il s'agit de celui contenu dans le **noyau** des cellules, c'est-à-dire l'ADN nucléaire (ADNn). Cependant, le génome humain comprend un autre type d'ADN : l'ADN mitochondrial (ADNmt). En effet, les cellules humaines contiennent un noyau et des organites. Parmi ces organites, il y a les **mitochondries*** qui, notamment, produisent l'énergie cellulaire et participent à la régulation du métabolisme de la cellule²⁰. Le noyau et les mitochondries contiennent chacun des ADN distincts.

L'**ADNn** détermine, en interaction avec l'environnement, les caractères observables des individus (anatomie, physiologie, etc.). L'ADN nucléaire humain est organisé en 46 chromosomes (23 paires) et contient de 20 000 à 25 000 gènes (autour de 3 milliards de paires de bases). La majorité de ces gènes peuvent coder plusieurs variantes d'une protéine (épissage alternatif*), ce qui permet la production d'environ 100 000 protéines différentes. L'ADN nucléaire est transmis par les deux parents (23 chromosomes chacun). Si on compare deux génomes humains, 99,9 % de la séquence d'ADNn est identique et 0,1 % varie selon les populations et les individus²¹.

20 Les mitochondries jouent également un rôle dans les processus d'apoptose, la réponse immunitaire, la synthèse de certaines hormones et la régulation calcique (experts consultés).

21 90 % de cette variabilité sont des différences touchant une paire de bases (appariement de deux bases nucléiques situées sur deux brins complémentaires d'ADN). Ces différences sont appelées des polymorphismes nucléotidiques (*single nucleotide polymorphism*, SNP ou snips). Sur les quelques 3 milliards de paires de base du génome humain, il y aurait autour de 3 millions de SNP.

L'ADNmt est nécessaire au bon fonctionnement de la mitochondrie et, par conséquent, de la cellule. Toutefois, en comparaison avec l'ADNn, il ne représente qu'une infime partie du génome total de la cellule. Le nombre de mitochondries par cellule varie considérablement selon les tissus et le type cellulaire, mais il peut aller jusqu'à quelques milliers. Chacune de ces mitochondries contient plusieurs copies d'ADNmt de sorte qu'une cellule peut en contenir entre 1 000 et 10 000 en moyenne²². Chaque molécule d'ADNmt humain comprend 37 gènes, lesquels codent 13 protéines, 22 ARN de transfert et 2 ARN ribosomiques²³. L'ADNmt est transmis par la mère, car seules les mitochondries du gamète femelle sont conservées après la fécondation.

Figure 3 – Structure de la cellule



2.3. Cellules souches, cellules germinales et cellules somatiques

Lors de la fécondation, les gamètes mâle et femelle (spermatozoïde et ovocyte*) s'unissent pour former un *zygote**, un embryon à une cellule (jour 1). Le zygote comprend d'abord deux noyaux appelés pronucléus*, celui du spermatozoïde et celui de l'ovule. Au moment de la première division du zygote pour former un embryon, les deux pronucléus se fusionneront (processus appelé syngamie). L'embryon se développe ensuite par divisions cellulaires successives. Dans la phase de développement qui s'étend du zygote à une cellule à un embryon à 8 cellules (jours 3-4 environ), les cellules sont **totipotentes***, c'est-à-dire qu'elles peuvent se différencier en n'importe quel type de cellule. À cette étape intermédiaire, les cellules ne sont ni germinales ni somatiques²⁴. À la phase qui s'étend environ du jour 5 au jour 9 (de l'embryon de plus de 8 cellules à l'implantation), les cellules souches se différencient, d'une part en cellules souches germinales (qui deviendront plus tard des gamètes) et, d'autre part, en cellules souches embryonnaires (qui deviendront plus tard des cellules somatiques).

22 Experts consultés; Rooney *et al.* 2015.

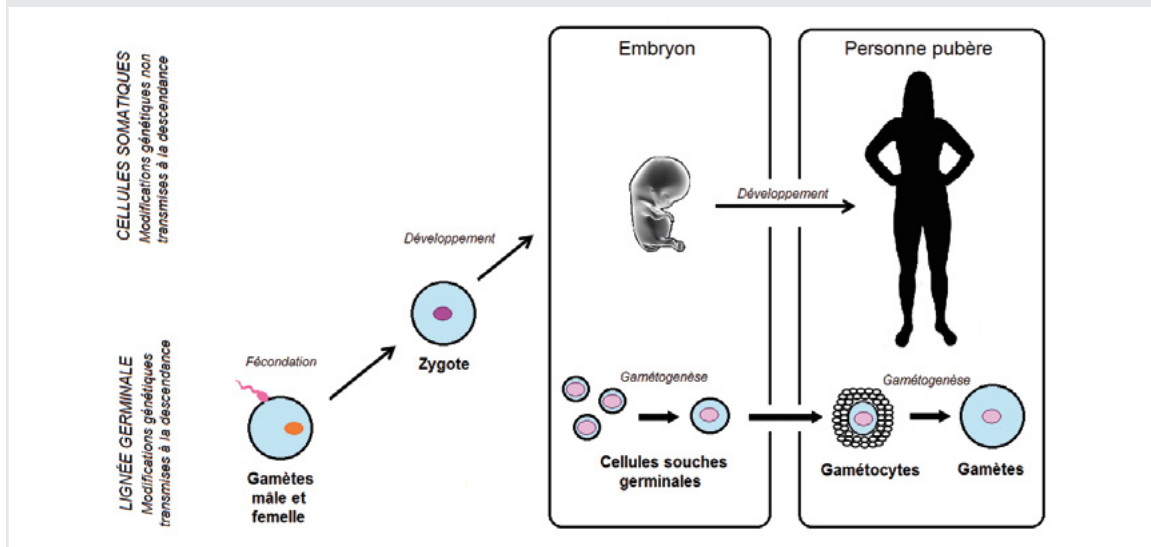
23 Des études récentes suggèrent que l'ADNmt coderait plus de 13 protéines (Capt *et al.* 2016). Voir aussi Lee *et al.* 2016.

24 Experts consultés.

Les **cellules germinales*** sont les cellules d'un organisme qui transmettent l'information génétique à la descendance lors de la reproduction et qui constituent la lignée germinale. La lignée germinale comprend les *cellules souches germinales*²⁵, puis les *gamétocytes*²⁶, qui se divisent et se différencient pour produire les *gamètes** (spermatozoïdes et ovules).

Lors du développement d'un embryon en organisme, il y a production de **cellules somatiques***. Celles-ci comprennent les cellules qui ne sont pas des cellules germinales et qui forment le corps d'un organisme. Elles composent différents tissus, dont la peau, les os, le sang, les organes internes, etc. Le génome reste le même dans chaque cellule, mais différents types cellulaires sont obtenus par l'expression de différents gènes et par des modulations dans l'expression d'un même gène. Contrairement aux cellules germinales, les modifications génétiques (mutations ou interventions humaines) dans les cellules somatiques ne se transmettent pas à la descendance.

Figure 4 – Cellules germinales et somatiques



2.4. Les maladies génétiques

Les maladies génétiques sont des maladies dues à des anomalies dans l'ADN. Ces anomalies peuvent toucher l'ADN nucléaire (ADNn) ou l'ADN mitochondrial (ADNmt). La séquence d'un brin d'ADN – c'est-à-dire l'ordre dans lequel se succèdent les nucléotides – peut être lue par des méthodes de séquençage de l'ADN. Le séquençage permet ainsi d'identifier et de diagnostiquer des maladies génétiques.

²⁵ Cellules germinales primordiales, spermatogonies et ovogonies.

²⁶ Spermatocytes et ovocytes.

2.4.1. Maladies génétiques liées à l'ADN nucléaire

Les maladies génétiques sont causées par une anomalie au niveau des gènes (mutation) ou des chromosomes (anomalie chromosomique). Certaines d'entre elles sont monogéniques, c'est-à-dire qu'elles sont causées par la défectuosité d'un seul gène (ex. : maladie de Huntington, fibrose kystique pancréatique, myopathies). Il y aurait autour de 10 000 maladies monogéniques répertoriées. La prévalence mondiale de ces maladies serait d'environ 10/1000²⁷. D'autres sont plus complexes et résultent de l'effet combiné d'un ensemble de gènes (maladies polygéniques) et de facteurs environnementaux (ex. : certains cancers). Certaines maladies ou certains syndromes d'origine génétique se manifestent à la naissance ou dans la petite enfance alors que d'autres, comme la maladie de Huntington, surviennent plus tardivement. Certaines de ces maladies sont héritées des parents, d'autres sont le résultat de mutations survenues lors de la production des gamètes ou durant la vie de la personne.

2.4.2. Maladies génétiques mitochondriales

Les maladies mitochondriales peuvent provenir d'une anomalie tant dans l'ADNmt que dans l'ADN nucléaire. Comme nous l'avons vu, une cellule contient plusieurs mitochondries et donc plusieurs copies d'ADNmt. Il peut arriver que ces copies d'ADNmt ne soient pas identiques, mais soient de différents types (hétéroplasmie). Ainsi, une cellule peut contenir à la fois des ADNmt sains et défectueux. Lorsque la proportion d'ADNmt défectueux atteint un certain seuil, la cellule devient dysfonctionnelle et la personne atteinte présente des symptômes cliniques de maladie²⁸.

On évalue que 1 personne sur 5 000 serait porteuse d'une anomalie de l'ADNmt et que 1 sur 10 000 présenterait des symptômes cliniques de maladie mitochondriale²⁹. Celle-ci peut être très grave, voire mortelle, et peut se manifester à différents stades du développement, de la conception à l'âge adulte. Les mitochondries étant présentes dans toutes les cellules (sauf les globules rouges³⁰), une pathologie mitochondriale peut toucher n'importe quel tissu ou organe. Certaines de ces maladies n'atteignent qu'un organe, mais la plupart affectent de nombreux organes avec, au premier plan, des signes neurologiques et musculaires. L'expression clinique de ces affections est donc très hétérogène (encéphalomyopathie, retard mental, épilepsie, diabète, cardiomyopathie, surdité, cécité, insuffisance hépatique, etc.).

2.4.3. Techniques de modification génétique

Aujourd'hui, la génétique ne se limite plus à étudier les mécanismes de l'hérédité ainsi que leur rôle dans l'évolution, le développement des organismes et certaines maladies. Le génie génétique, une branche de la génétique, va au-delà de la simple compréhension de l'hérédité pour intervenir sur celle-ci. L'un des objectifs est de modifier le génome de manière à éliminer des anomalies pathologiques. Ces modifications peuvent se faire, d'une part, sur des cellules somatiques ou, d'autre part, sur des cellules germinales et des embryons. Dans le premier cas, les modifications ne sont pas transmises à la descendance, alors que dans le second, elles le sont.

Dans cet avis, la Commission s'intéresse aux modifications génétiques transmissibles des cellules germinales et des embryons. Plus précisément, elle se penche sur deux types de technologie : l'ingénierie ciblée du génome et le transfert mitochondrial.

27 Docherty et Iles 2012 : 116 ; <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>

28 Le seuil d'hétéroplasmie à partir duquel la personne atteinte peut être symptomatique varie en fonction de la mutation. Il se situe généralement entre 60-90 % (NASEM 2016 : 54). Cependant, un taux aussi bas que 10-30 % de la mutation 3243G peut causer des symptômes de diabète (Wallace 2016).

29 Gordman *et al.* 2015.

30 Experts consultés.

A horizontal white line that ends in a solid white circle, positioned to the left of the section header.

3. L'INGÉNIERIE CIBLÉE DU GÉNOME

3. L'INGÉNIERIE CIBLÉE DU GÉNOME

Ce chapitre présente l'ingénierie ciblée du génome. Il décrit la procédure générale ainsi que les différentes techniques et leur faisabilité.

L'ingénierie ciblée du génome (*gene editing*)³¹ consiste à modifier intentionnellement l'ADN dans le but de changer des caractéristiques structurales ou fonctionnelles précises dans un organisme³². Elle cherche à inactiver, ajouter, modifier, supprimer ou remplacer des gènes. Lorsqu'elles portent sur des cellules germinales et des embryons à un stade très précoce de développement, les modifications sont génétiquement transmissibles à la descendance.

Le présent avis porte sur l'ingénierie ciblée du génome des cellules germinales et des embryons humains (ICGCGE). Ceci comprend : 1- la modification génétique de cellules germinales et d'embryons en tant qu'**outil** pour la recherche fondamentale in vitro (ex. : désactiver un gène pour en étudier la fonction) ou préclinique in vitro (ex. : reproduire des modèles de maladies génétiques afin d'identifier des cibles médicamenteuses³³) ; 2- la modification génétique des cellules germinales et des embryons en tant qu'**objet de la recherche préclinique**³⁴ (étude de l'innocuité et de l'efficacité de la modification génétique elle-même sur des modèles animaux et des cellules humaines in vitro) ; 3- les **applications cliniques** sur l'humain (ce qui comprend les essais cliniques).

3.1. Techniques

L'ingénierie ciblée du génome peut être réalisée par différentes techniques. Les nucléases à doigts de zinc (ZFN) et les nucléases effectrices de type activateur de transcription (TALEN) sont employées pour modifier génétiquement des cellules humaines depuis 2005³⁵ et 2010³⁶ respectivement. Depuis 2012, une nouvelle technique est en développement : le système CRISPR-Cas9.

31 Lorsqu'il s'agit d'expliquer une technologie, le choix des termes est important puisqu'il a un effet sur la compréhension et la délibération publique. Les termes utilisés doivent être les plus descriptifs et exacts possible, tout en rendant compte de la complexité de cette technologie (O'keefe *et al.* 2015). La métaphore de l'édition est omniprésente dans la presse écrite et les publications de vulgarisation scientifique (O'keefe *et al.* 2015). Cependant, elle suggère que la technique est très précise et efficace alors que ce n'est pas tout à fait le cas. De plus, bien qu'il soit aussi très répandu en français, employer le terme « édition » dans ce sens est un anglicisme. Le verbe « cibler », pour sa part, est plus juste en ce qu'il présuppose qu'on puisse rater la cible (O'keefe *et al.* 2015). Le terme « modification » est plus exact, mais trop générique puisqu'il peut référer à plusieurs autres techniques (ex. : transfert mitochondrial). De plus, il renvoie spontanément aux organismes génétiquement modifiés (OGM). Par ailleurs, le terme « correction » n'est pas neutre puisqu'il implique un passage à quelque chose de meilleur. De plus, « correction » ne décrit pas la technique, mais renvoie plutôt à un objectif. « Ingénierie ciblée du génome » semble être l'option la plus acceptable en français (Blassime *et al.* 2015 ; Experts consultés).

32 Nuffield Council 2016, p. 4.

33 Hsu *et al.* 2014.

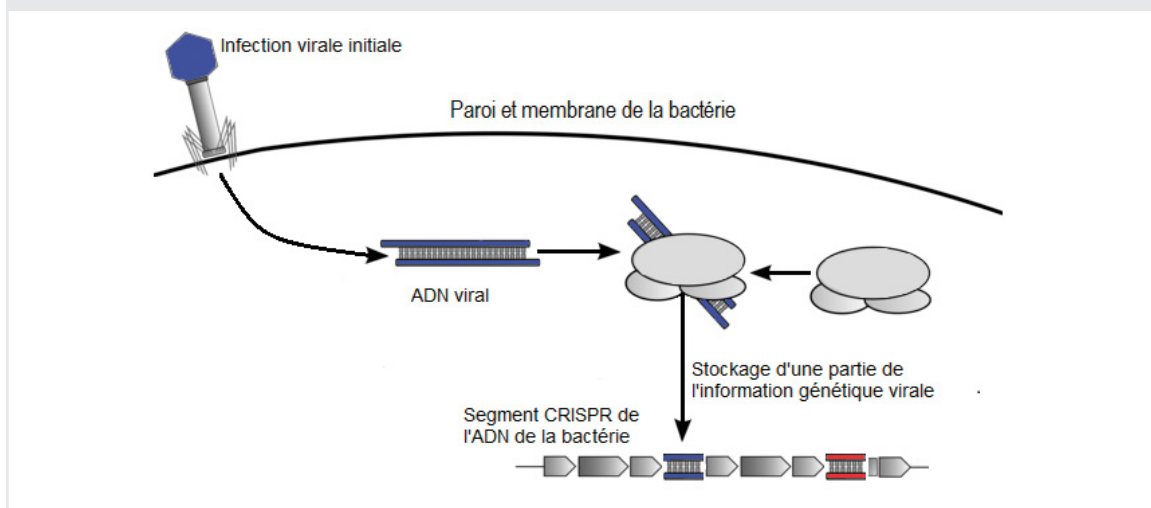
34 Contrairement aux essais et applications cliniques, la recherche préclinique n'inclut pas de transfert dans un embryon.

35 Urnov *et al.* 2005.

36 Miller *et al.* 2010.

En 2005, des biologistes ont émis l'hypothèse selon laquelle une séquence répétitive identifiée dans l'ADN de certaines bactéries constituait une sorte de mémoire immunitaire. Les mécanismes de ce système immunitaire ont ensuite été élucidés grâce aux travaux d'une série de chercheurs, notamment John van der Oost, Luciano Marraffini, Sylvain Moineau et Emmanuelle Charpentier³⁷. Les bactéries copient et conservent dans leur génome une partie de l'ADN des virus qui les ont infectées, elles ou leurs ancêtres. Le segment d'ADN contenant cette information est appelé CRISPR (acronyme anglais pour « courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées ») (cf. figure 5)³⁸.

Figure 5 – Stockage de l'information génétique virale par la bactérie

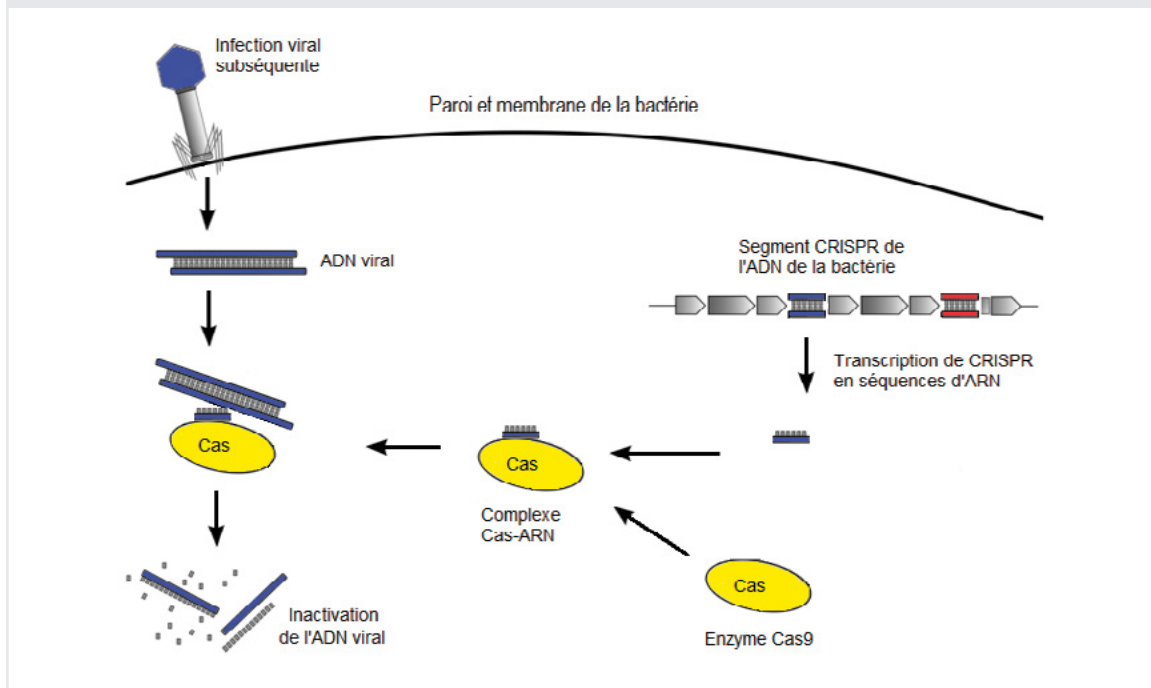


Ce stockage de l'information génétique virale permet aux bactéries de mieux se défendre lors de nouvelles attaques virales. En effet, lors d'une infection, la bactérie se défend à l'aide d'une nucléase de type Cas. L'information génétique virale préalablement gardée en mémoire dans CRISPR est copiée en segment d'ARN. Cet ARN s'associe à l'enzyme Cas9 et la guide de manière à ce qu'elle puisse reconnaître l'ADN viral puis le découper (cf. figure 6).

³⁷ Lander 2016.

³⁸ Charpentier et Kaldy 2015.

Figure 6 – Système de défense bactérien CRISPR-Cas



Une fois les grandes étapes du mécanisme élucidées, les travaux de Virginijus Siksnys, d'Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna, ainsi que ceux de Feng Zhang, ont permis de développer des techniques détournant le système de défense des bactéries dans le but de modifier des génomes³⁹. Il s'agit de joindre à l'enzyme Cas9 un ARN-guide (ARNg) qui correspond à l'ADN qu'on veut cibler. L'ARNg va guider l'enzyme Cas9 à la séquence ciblée et l'enzyme va couper l'ADN à l'endroit voulu. L'ADN va ensuite se réparer à l'aide du système de réparation de l'ADN de la cellule.

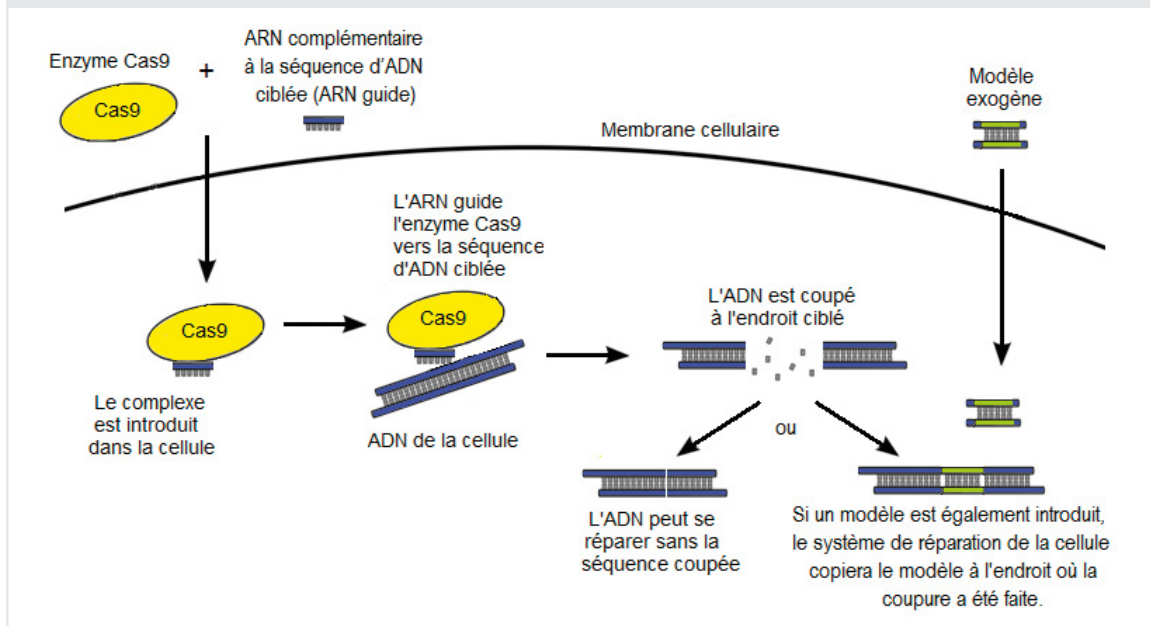
On peut cibler un site avec un ARNg et faire une coupure. Quelques nucléotides peuvent être enlevés ou insérés au site de coupure. Il est aussi possible de cibler deux sites avec deux ARNg. Ceci permet d'enlever le segment présent entre les deux sites de coupures⁴⁰, ou encore de remplacer le segment coupé par un nouveau segment. En effet, si les biologistes introduisent également un modèle (modèle/ADN exogène) dans la cellule lors de la procédure, la machinerie de réparation de l'ADN le copiera à l'endroit où la coupure a été introduite. Outre couper (cliver) de l'ADN et modifier des séquences de nucléotides, le système CRISPR-Cas9 peut aussi servir à effectuer des changements épigénétiques, c'est-à-dire activer et désactiver des gènes sans modifier la séquence de l'ADN⁴¹.

39 Charpentier et Kaldy 2015 ; Lander 2016.

40 Iyombe-Engembe *et al.* 2016.

41 Xu *et al.* 2016 ; Nuffield 2016, p. 9.

Figure 7 – L'ingénierie ciblée du génome à l'aide de CRISPR-Cas9



L'édition de base nucléique (*base editing*) est une variation de la technique CRISPR-Cas9⁴². Il s'agit d'assembler un ARN-guide (ARNg), une enzyme Cas9 inactivée⁴³ et une autre enzyme active⁴⁴. Le couple ARNg-Cas9 va identifier la cible sur l'ADN puis l'enzyme active va causer une conversion chimique de la base nucléique ciblée en une autre base nucléique. Contrairement à l'enzyme Cas-9 dans la méthode originale, l'enzyme active dans l'édition de base nucléique ne fait pas de coupure dans le brin d'ADN. De plus, puisque c'est le type d'enzyme utilisé qui va déterminer le type de modification de la base (ex. : convertir une cytosine en thymine⁴⁵), il n'est pas nécessaire de fournir d'instruction à la cellule (modèle/ADN exogène). Cette approche pourrait être utile dans la prévention de maladies causées par la mutation d'un seul nucléotide (ex. : bêta-thalassémie) ou dans l'inactivation d'un gène défectueux. En théorie, 62 % des maladies héréditaires dues au changement d'un seul nucléotide pourraient être corrigées par cette approche⁴⁶.

42 Offord 2017.

43 Cas9 est inactivée dans son domaine nucléase. Même si elle ne peut plus couper, on doit conserver l'enzyme Cas9 car c'est elle qui identifie la cible sur l'ADN à partir des informations du guide.

44 Une cytidine déaminase ou une adénosine déaminase (Experts consultés).

45 Ou encore convertir une adénosine en inosine [équivalent à une guanine] (Experts consultés).

46 Gaudelli *et al.* 2017.



3.2. Faisabilité et efficacité

CRISPR-Cas9 est plus facile à utiliser que les techniques antérieures. De plus, le complexe ARN guide-Cas9 est simple à produire. En effet, l'ARN-guide est facile à synthétiser et l'enzyme Cas9 est universelle et ne nécessite pas d'être adaptée en fonction des cibles. En 2013, la technique a été employée pour modifier le génome dans des cellules de souris et des cellules humaines⁴⁷. Cependant, l'ingénierie ciblée du génome comporte aussi des risques que nous allons décrire plus loin (cf. 7.2.).

En avril 2015, on apprenait qu'une équipe chinoise de l'Université Sun Yat-sen avait, pour la première fois, modifié le génome de zygotes humains avec la technique CRISPR-Cas9⁴⁸. Les résultats ont été publiés dans la revue *Protein & Cell*⁴⁹. L'équipe a tenté de modifier le gène HBB muté responsable de la thalassémie bêta, une maladie du sang. Sur 86 embryons manipulés, 71 ont survécu dont 54 ont été testés. Parmi les 54 embryons testés, 28 contenaient un ADNn modifié et seulement une faible proportion de ceux-ci comprenait le gène de remplacement souhaité. De plus, les embryons contenaient de nombreuses mutations indésirables. L'expérience a été considérée comme un échec.

En avril 2016, une deuxième équipe chinoise de l'Université de Guangzhou a annoncé avoir modifié le génome d'embryons humains avec la technique CRISPR-Cas9⁵⁰. Leur étude a été publiée dans le *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. Ils ont tenté d'introduire une mutation du gène CCR5 résistant au VIH dans 26 embryons, mais seulement 4 embryons ont été correctement modifiés. De plus, lors du développement de ces derniers, il s'est avéré que les cellules de ces embryons ne contenaient pas toutes la mutation recherchée (mosaïsisme* ; cf. 7.2.1.2.).

En mars 2017, une équipe chinoise de l'Université de Guangzhou publiait les résultats d'une première modification génétique de zygotes humains viables⁵¹. Dans 3 embryons sur 6, la modification aurait été réalisée avec succès. Cependant, une analyse subséquente de ces 3 embryons a révélé que, pour 2 d'entre eux, la modification n'apparaissait pas dans toutes les cellules.

En août 2017, une équipe de chercheurs coréens, chinois et américains a révélé avoir modifié le génome d'embryons humains avec CRISPR-Cas9. L'étude publiée dans la revue *Nature* avait comme objectif de modifier le gène MYBPC3 responsable de la cardiomyopathie hypertrophique⁵². Sur 58 embryons traités, 42 auraient été efficacement corrigés. Selon les auteurs, les génomes modifiés ne contenaient aucune mutation involontaire. Or la validité des résultats de cette étude a été vivement contestée⁵³. En août 2018, l'équipe a répliqué à ces critiques en publiant de nouvelles analyses⁵⁴.

47 Cong, *et al.*, 2013 ; Mali, *et al.*, 2013.

48 Cyranoski et Reardon 2015 ; Sample 2015a.

49 Liang *et al.* 2015.

50 Callaway 2016b ; Regalado 2016.

51 Tang *et al.* 2017.

52 Ma, Marti-Gutierrez, *et al.* 2017.

53 Les chercheurs qui ont mené l'étude ont constaté qu'il y a eu correction d'une petite proportion des cellules traitées. Cependant, ils n'ont pas relevé d'indices (marques, signatures) permettant de conclure que les corrections ont été effectuées à partir de l'information fournie à la cellule par les chercheurs (*exogenous template*). Par conséquent, ils croient que la coupure faite par la nucléase a provoqué une autocorrection du génome paternel à partir de l'information provenant du génome maternel (recombinaison). Or cette interprétation est contestable. D'une part, comme l'intervention a été réalisée avant la fusion des noyaux paternel et maternel dans la cellule, les deux génomes auraient été trop éloignés l'un de l'autre pour qu'il y ait recombinaison entre eux (Egli *et al.* 2017). D'autre part, si le génome paternel s'était corrigé en copiant le génome maternel, il aurait intégré par le fait même d'autres marqueurs maternels. Or les chercheurs n'ont pas rapporté la présence de tels marqueurs afin d'appuyer leur interprétation. D'autres interprétations pourraient expliquer cette correction d'une portion des cellules traitées (experts consultés ; voir aussi Egli *et al.* 2018 et Adikusuma *et al.* 2018).

54 Ma *et al.* 2018.

En septembre 2017, pour une première fois au Royaume-Uni, des chercheurs ont publié les résultats d'une étude en recherche fondamentale ayant recours à l'ingénierie ciblée du génome humain pour comprendre l'embryogenèse. En inactivant le gène OCT4 dans 41 embryons humains, l'équipe de chercheurs a révélé le rôle essentiel de ce gène dans le développement de l'embryon⁵⁵. Notons que l'objectif de ce type de recherche n'est pas d'améliorer les techniques de modification génétique, mais de faire avancer les connaissances fondamentales en embryologie⁵⁶.

Toujours en septembre, on apprenait qu'une équipe chinoise de l'Université Sun Yat-sen avait eu recours à l'édition de base nucléique afin de corriger une mutation (HBB -28 (A>G)) responsable d'une forme de bêta-thalassémie, une maladie génétique affectant les globules rouges⁵⁷. Elle aurait ainsi réussi à modifier une base nucléique du gène HBB en remplaçant une guanine par une adénine dans des embryons humains. Cependant, dans certains embryons, un seul des deux allèles* défectueux a été modifié. Ainsi, les cellules de ces embryons n'étaient pas toutes génétiquement identiques (mosaïcisme).

En août 2018, des scientifiques chinois ont publié une étude dans la revue *Molecular Therapy*⁵⁸. Ils ont entrepris de corriger, chez 18 embryons humains, la mutation responsable du syndrome de Marfan (une base nucléique située sur le gène FBN1). Pour ce faire, ils ont eu recours à l'édition de base nucléique (un ARNg et une Cas9 inactivée liés à une autre enzyme active). Selon les auteurs, la mutation a été corrigée dans les 18 embryons traités. Cependant, deux des embryons auraient aussi subi des modifications involontaires.

Enfin, en novembre 2018, des documents médicaux révélaient qu'une équipe de scientifiques chinois aurait, pour la toute première fois, créé des bébés génétiquement modifiés⁵⁹. L'essai clinique aurait consisté à modifier le gène CCR5 de manière à rendre les enfants résistants au VIH. Selon les déclarations du chercheur principal, chez l'un des bébés, une seule des deux copies du gène CCR5 aurait été modifiée, ce qui est insuffisant pour protéger contre le VIH⁶⁰. De plus, se fondant sur les données présentées en conférence par le chercheur, des généticiens craignent que les enfants soient composées à la fois de cellules modifiées et non modifiées (mosaïcisme)⁶¹. Certains doutent que l'étude ait été effectuée puisqu'aucune preuve n'a été publiée. Cependant, la quasi-totalité de la communauté scientifique est d'avis que, si l'expérience a effectivement été réalisée, il s'agirait d'une application irresponsable d'une technologie qui n'est pas encore au point, et qui plus est pour une indication injustifiée (le gène CCR5 est un gène normal et il existe des manières plus efficaces de prévenir les infections au VIH).

55 Fogarty *et al.* 2017.

56 Les recherches sur les modèles animaux (les bovins, notamment) pourraient élucider une bonne partie des mécanismes biologiques en jeu. Cependant, pour l'étude de certains gènes qui se retrouvent exclusivement chez l'humain, des recherches fondamentales sur des cellules et des embryons humains sont nécessaires (Experts consultés).

57 Liang *et al.* 2017.

58 Zeng *et al.* 2018.

59 Regalado 2018.

60 Sataline et Sample 2018.

61 Kolata et Belluk 2018.



4. LE TRANSFERT MITOCHONDRIAL

4. LE TRANSFERT MITOCHONDRIAL

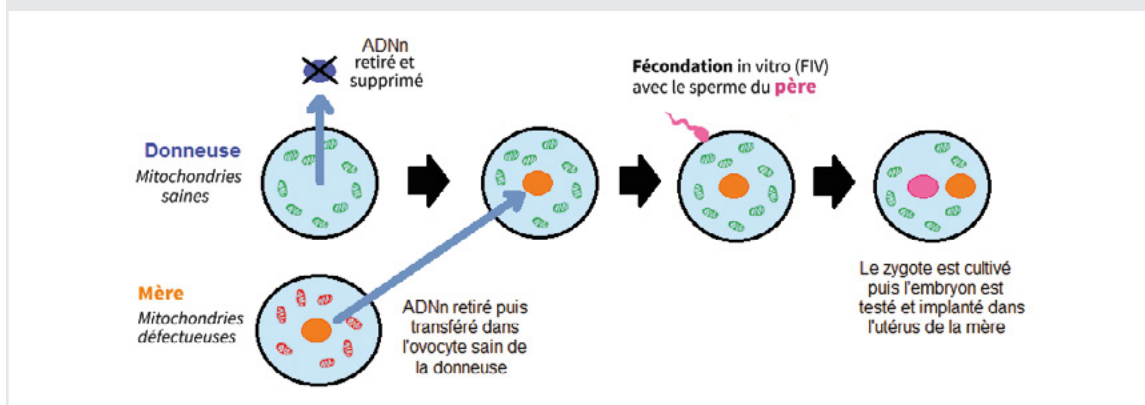
Ce chapitre présente le transfert mitochondrial. Il décrit la procédure générale ainsi que les différentes techniques et leur faisabilité.

Le transfert mitochondrial⁶² vise à réduire la quantité d'ADNmt défectueux dans les cellules. Il est donc pertinent dans les cas de maladies mitochondriales causées par des anomalies dans l'ADNmt, pas dans celles causées par des anomalies dans l'ADNn. Il s'agit de transférer l'ADN nucléaire de la mère dans un ovule énucléé de donneuse contenant des mitochondries saines. Les modifications apportées sont génétiquement transmissibles par la mère. Le transfert mitochondrial peut se faire de trois manières : le transfert du fuseau mitotique maternel (TFMM; *maternal spindle transfer*), le transfert pronucléaire (TPN) et le transfert de globule polaire (TGP1 et TGP2). Le TFMM et le TGP1 sont réalisés sur des ovocytes, le TPN et le TGP2 sont réalisés sur des embryons à une cellule.

4.1. Techniques

Le **transfert du fuseau mitotique* maternel** consiste à transférer l'ADNn de l'ovocyte de la mère à l'ovocyte d'une donneuse comprenant des mitochondries saines et dont l'ADNn a été retiré. L'ovocyte produit est ensuite fécondé in vitro avec le sperme du père pour former un zygote. Celui-ci est cultivé jusqu'à un certain stade du développement embryonnaire (blastocyste). Enfin, l'embryon est testé pour sa composition génétique puis transféré dans l'utérus de la mère.

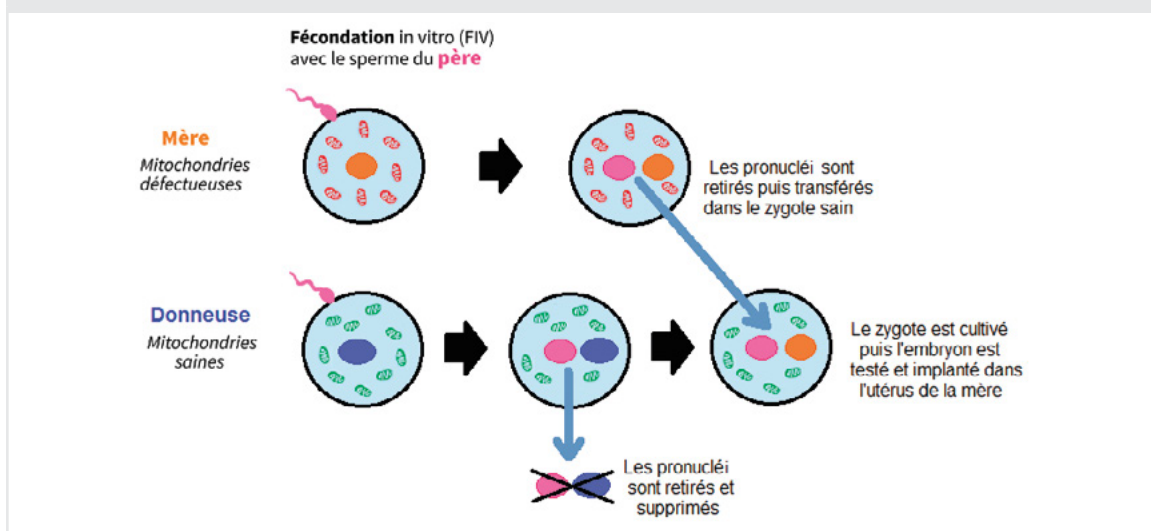
Figure 8 – Transfert du fuseau mitotique maternel



62 Comme dans le cas de l'ingénierie ciblée du génome, le choix des mots est important (cf. note 31). À cet égard, on peut questionner la pertinence de l'expression « transfert mitochondrial » dans la mesure où c'est l'ADNn qui est transféré et non les mitochondries (experts consultés ; Baylis 2017). « Transfert nucléaire » serait plus exact, mais cette expression renvoie au clonage. L'expression « remplacement mitochondrial » est souvent employée. Cependant, le terme « remplacement » a une connotation indûment positive parce qu'il suppose que le remplacement a été complet alors qu'il y a des mitochondries défectueuses résiduelles dans la nouvelle cellule. Par ailleurs, l'expression « bébé à trois parents » est émotionnellement chargée puisqu'elle met l'accent sur les relations parentales et sur les conséquences identitaires potentielles. Bref, l'expression « transfert mitochondrial » n'est pas tout à fait exacte, mais elle est plus neutre que les autres et elle est maintenant répandue au point d'être devenue pratiquement inévitable (Experts consultés ; Ravitsky *et al.* 2015).

La deuxième technique est le **transfert pronucléaire (TPN)**. À la différence de la technique précédente qui est réalisée sur des gamètes femelles avant la fécondation, le transfert pronucléaire est effectué entre des cellules fécondées (zygotes), juste avant que les noyaux femelle et mâle (pronucléus) fusionnent pour former un seul noyau. Il s'agit de transférer les pronucléus des parents dans le zygote des donneurs comprenant des mitochondries saines et dont les pronucléus ont été retirés. Le zygote produit est ensuite cultivé jusqu'à un certain stade du développement embryonnaire (blastocyste). Enfin, l'embryon est testé pour sa composition génétique puis transféré dans l'utérus de la mère.

Figure 9 – Transfert pronucléaire



La troisième technique est le **transfert de globule polaire (TGP)**⁶³. Les globules polaires* sont de petites cellules formées au cours du développement de l'ovocyte (ovogenèse*)⁶⁴. Lors de l'ovogenèse puis de la fécondation, les cellules germinales passent par deux divisions appelées méiose. Premièrement, au stade de l'ovocyte I⁶⁵, celui-ci se divise (méiose I) en deux cellules filles : l'ovocyte II et le premier globule polaire⁶⁶. Deuxièmement, s'il y a fécondation de l'ovocyte II, celui-ci se divise (méiose II) en deux cellules filles : le zygote et le second globule polaire⁶⁷.

Les globules polaires contiennent principalement de l'ADNn et très peu de cytoplasme et d'organites. Ils sont donc de bons candidats pour le transfert de l'ADNn. Il y a 2 techniques principales en TGP. La première (TGP1) consiste à transférer le premier globule polaire de l'ovocyte de la mère à l'ovocyte d'une donneuse comprenant des mitochondries saines et dont l'ADNn a été retiré. La deuxième technique (TGP2) consiste à transférer le second globule polaire de l'ovocyte de la mère à l'ovocyte fécondé (zygote) d'une donneuse comprenant des mitochondries saines et dont l'ADNn maternel a été retiré (cf. figure 10).

63 HFEA 2014b ; NASEM 2016 ; Wolf, Mitalipov et Mitalipov 2015.

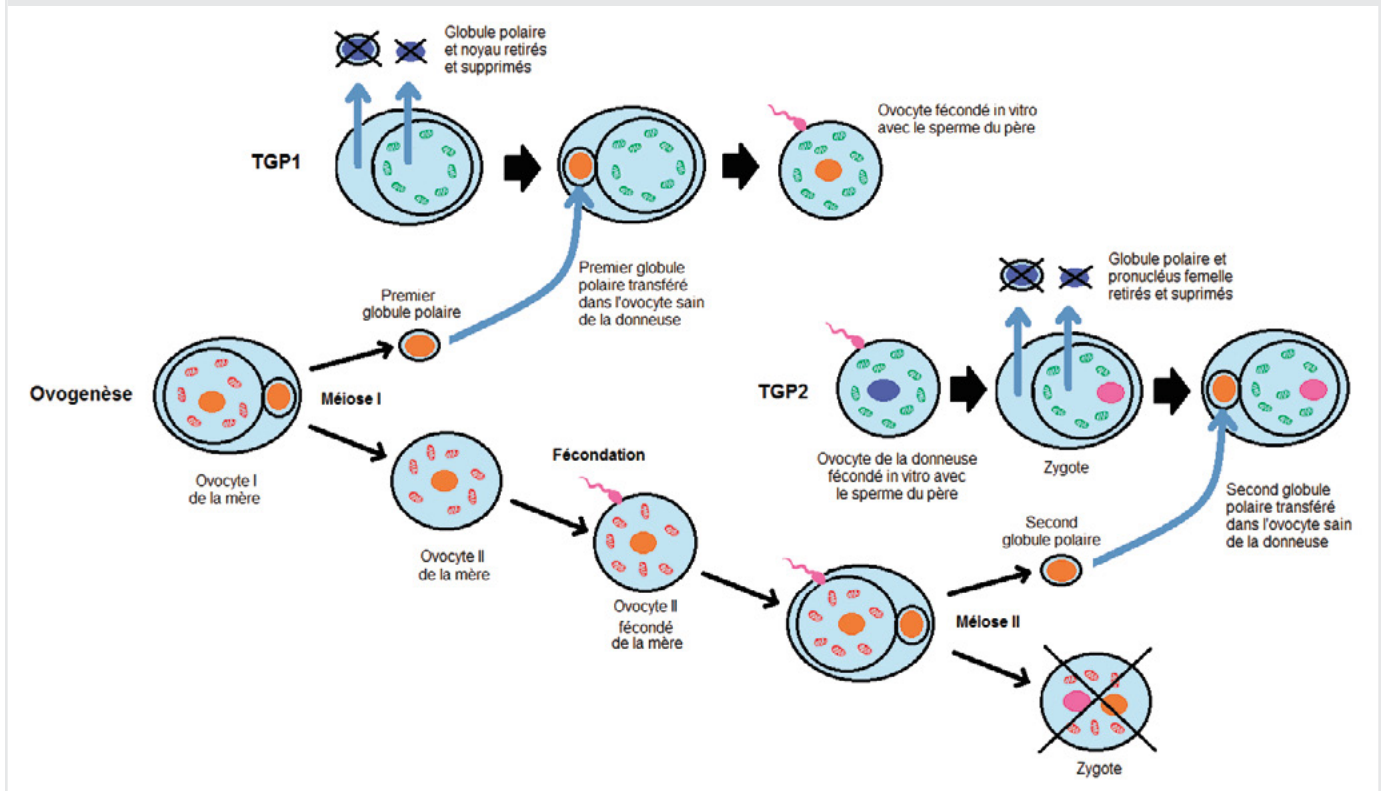
64 Leur rôle est d'expulser des chromosomes de l'ovocyte de manière à ce que l'embryon ait une seule copie de chaque chromosome maternel.

65 L'ovocyte I comprend 4 ensembles de chromosomes.

66 L'ovocyte II et le premier globule polaire comprennent 2 ensembles de chromosomes chacun.

67 Le zygote comprend 1 ensemble de chromosomes + 1 ensemble provenant du spermatozoïde. Le second globule polaire comprend 1 ensemble de chromosomes.

Figure 10 – Ovogenèse et transfert du globule polaire (TGP)



4.2. Faisabilité et efficacité

Transfert de fuseau mitotique maternel

Des études sur des souris et des macaques rhésus ont démontré la faisabilité du recours au TFMM pour la production d'embryons capables de se développer en organismes sains⁶⁸. D'autres études ont démontré la possibilité, par TFMM, de produire des ovocytes humains capables d'être fécondés et de se développer normalement⁶⁹. Cependant, dans l'une de ces études, une portion des ovocytes obtenus par TFMM présentait des problèmes au stade de la fécondation puisqu'ils contenaient un nombre anormal de pronucléus (ex. : 1 ou 3 plutôt que 2)⁷⁰. Lors du transfert du noyau de la mère vers l'ovocyte sain de la donneuse, entre 0,36 %⁷¹ et 0,5 %⁷² des mitochondries maternelles défectueuses auraient été involontairement transférées du même coup (*carryover*).

⁶⁸ Wang *et al.* 2001 ; Tachibana *et al.* 2009.

⁶⁹ Tachibana *et al.* 2013 ; Paull *et al.* 2013.

⁷⁰ Tachibana *et al.* 2013.

⁷¹ Paull *et al.* 2013.

⁷² Tachibana *et al.* 2013.

En avril 2016, le premier bébé conçu par transfert mitochondrial a vu le jour au Mexique⁷³. Une équipe a eu recours au TFMM afin de permettre à la mère, porteuse des gènes responsables du syndrome de Leigh, de donner naissance à un enfant sain⁷⁴. Le bébé semble être en santé, mais il est encore trop tôt pour savoir si l'entreprise a été un succès complet. Selon un suivi récent, des analyses (urine, cheveux et peau) ont révélé que l'enfant posséderait entre 2,36 à 9,23 % d'ADNmt défectueux⁷⁵.

Le transfert pronucléaire

En 2003, une équipe chinoise a eu recours au TPN pour produire cinq embryons viables, qu'elle a transférés dans l'utérus de la mère. Trois des embryons se sont développés. L'un d'eux a été volontairement avorté de manière à favoriser le développement des deux autres, mais ces derniers n'ont pas survécu au-delà de 29 semaines⁷⁶.

Dans une étude de 2010 sur des zygotes humains, le développement jusqu'au stade blastocyste était 50 % plus faible pour les zygotes TPN comparé aux zygotes contrôles (qui n'ont pas été modifiés). On ne sait pas si ce problème a été causé par le transfert lui-même ou par les mitochondries maternelles involontairement transférées (*carryover*)⁷⁷.

Des recherches du Newcastle Group ont révélé que le TPN permettait d'obtenir un haut taux de développement des zygotes jusqu'au stade embryonnaire blastocyste (5-7 jours). Les zygotes produits présentaient moins de 2 % de mitochondries maternelles défectueuses involontairement transférées (*carryover*)⁷⁸.

Transfert de globule polaire

En 2014, une étude sur des souris a comparé l'efficacité du transfert de globule polaire (TGP1 et TGP2) avec celle du TFMM et du TPN⁷⁹. En ce qui concerne le taux de zygotes produits capables de se développer au stade de blastocystes, elle a révélé que le TGP1 obtenait un taux de 87,5 %, le TFMM, 85,7 %, le TGP2, 55,5 % et le TPN, 81,3 %. Une fois transférés, environ 40 % des embryons obtenus par TGP1, TGP2 et TFMM ont conduit à la naissance de souris, contre 53,8 % de ceux obtenus par TPN. Enfin, les embryons obtenus par TFMM et par TPN contenaient respectivement en moyenne 2 318 (5,5 %) et 34 392 (23,7 %) de mitochondries transférées involontairement (*carryover*), alors que ceux obtenus par TGP1 et le TGP2 en contenaient en moyenne 359 (quasi indétectables) et 1902 (1,7 %) respectivement. Selon cette étude, le TGP1 est aussi efficace que le TFMM et le TPN, mais permet de réduire significativement le transfert de mitochondries indésirables.

Plus récemment, une étude a été réalisée sur des ovocytes humains⁸⁰. Les ovocytes modifiés se sont développés moins fréquemment (42 %) que les ovocytes contrôles (75 %). Cependant, une analyse génétique et épigénétique du génome des ovocytes n'a pas révélé de différences notables sur le plan des variations structurelles et de la méthylation*.

73 Le Mexique aurait été choisi en raison du contexte réglementaire plus permissif.

74 Hamzelou 2016.

75 Zhang *et al.* 2017.

76 Bhattacharya et Pagàn Westphal 2003.

77 Craven *et al.* 2010.

78 NASEM 2016 : 52.

79 Wang *et al.* 2014.

80 Ma, O'Neil, *et al.* 2017.



5. SOLUTIONS DE RECHANGE À LA MODIFICATION GÉNÉTIQUE DES CELLULES GERMINALES ET DES EMBRYONS

5. SOLUTIONS DE RECHANGE À LA MODIFICATION GÉNÉTIQUE DES CELLULES GERMINALES ET DES EMBRYONS

Ce chapitre présente les solutions de rechange à l'ingénierie ciblée du génome et au transfert mitochondrial ainsi que leurs avantages et inconvénients. Il décrit les options suivantes : ne pas avoir d'enfants, concevoir un enfant naturellement malgré les risques pour la santé du futur enfant, l'adoption, le don de gamètes ou d'embryons, le diagnostic prénatal, le diagnostic préimplantatoire, l'ingénierie du génome des cellules somatiques, le traitement des symptômes, et la diminution du taux d'hétéroplasmie.

L'ICGCGE et le TM ne sont pas les seules options pour les couples qui sont porteurs de variants génétiques défectueux et qui désirent avoir des enfants. Cependant, il faut d'abord rappeler que les solutions de rechange ne sont pas toujours faciles d'accès. Ensuite, il est important de souligner que les personnes atteintes de conditions génétiques et qui veulent des enfants constituent une clientèle souvent vulnérable⁸¹. En effet, ces personnes peuvent présenter des limitations physiques ou cognitives. Certaines d'entre elles ont déjà dû interrompre une grossesse pour des raisons médicales, ou vivent dans des conditions socio-économiques difficiles. Enfin, ces personnes sont rendues plus vulnérables par un désir d'enfant qui tarde à se réaliser.

Parmi les solutions de rechange, il y a des modes de reproduction et des options thérapeutiques somatiques.

81 AMGQ 2013.

Tableau 1 – Solutions de rechange à la modification génétique des cellules germinales et des embryons

Rechange à...	Autres modes de reproduction	Autres options thérapeutiques somatiques
Ingénierie ciblée du génome des cellules germinales et des embryons ET transfert mitochondrial	<ul style="list-style-type: none"> • Adoption • Don d'ovocytes • Double don de gamètes ou don d'embryon • Diagnostic prénatal et interruption de grossesse • Diagnostic préimplantatoire et sélection d'embryons • Ne pas avoir d'enfant ou avoir un enfant potentiellement atteint 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement standard des symptômes • Ingénierie ciblée du génome des cellules somatiques • Ne rien faire
Ingénierie ciblée du génome des cellules germinales et des embryons seulement	<ul style="list-style-type: none"> • Don de sperme 	
Transfert mitochondrial seulement	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du taux d'hétéroplasmie dans une cellule germinale 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du taux d'hétéroplasmie dans les cellules somatiques

5.1. Autres modes de reproduction

5.1.1. Solutions de rechange à l'ingénierie du génome des cellules germinales et des embryons et au transfert mitochondrial

5.1.1.1. Adoption

Les parents qui veulent éviter la transmission de maladies génétiques peuvent avoir recours à l'adoption. Pour certains couples, cette option leur permettra de satisfaire leur désir de parentalité tout en donnant une famille à un enfant. Cependant, pour d'autres, l'absence de lien génétique avec l'enfant est un inconvénient majeur. De plus, l'adoption peut présenter d'autres difficultés telles que des coûts financiers, un échéancier plus ou moins imprévisible, des incertitudes autour de l'état de santé de l'enfant ou la possibilité que les parents biologiques réclament des droits parentaux⁸².

82 NASEM 2016 : 85.

5.1.1.2. Don d'ovocyte

Une femme qui est porteuse d'une maladie génétique transmissible (ADNn ou ADNmt) peut avoir recours au don d'ovules⁸³. La fécondation in vitro (FIV) permet de féconder l'ovule de la donneuse avec un spermatozoïde du conjoint. L'embryon est ensuite transféré dans l'utérus de la receveuse. Le don d'ovocyte comporte moins de risques que l'ICGCGE ou le TM. De plus, les donneuses doivent subir plusieurs tests médicaux, ce qui rend les risques de transmission de maladies généralement faibles⁸⁴. Cependant, l'enfant aura des liens génétiques avec le père seulement, ce qui peut ne pas satisfaire certains couples.

De son côté, la donneuse doit prendre des médicaments afin de réguler et stimuler la production d'ovules. La médication peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, une condition médicale rare (1,6 %), mais qui peut parfois être sévère. Le prélèvement peut causer un certain inconfort et entraîner des crampes, mais ne comporte qu'un faible risque de complications.

Au Canada, peu de femmes sont prêtes à donner des ovules, notamment parce que la procédure comporte des risques et que la rémunération est interdite (seuls certains frais sont remboursés)⁸⁵. On doit donc importer des ovules de donneuses d'autres pays.

5.1.1.3. Double don de gamètes et don d'embryon

Si les deux parents sont porteurs d'une maladie génétique, ces derniers peuvent avoir recours au double don de gamètes (ovocyte et sperme) ou au don d'embryon⁸⁶. Comme dans le cas de l'adoption, l'enfant n'aura aucun lien génétique avec les parents, ce qui peut ne pas satisfaire certains couples. Cependant, par rapport à l'adoption, certaines mères considéreront comme un avantage le fait de pouvoir porter l'enfant, la grossesse permettant de créer des liens avec celui-ci. De plus, l'enfant n'aura pas connu d'autres parents ni vécu d'abandon⁸⁷.

Le don d'embryons surnuméraires peut être émotivement éprouvant pour des couples en démarche de procréation. Ils sont par conséquent peu enclins à le faire et préfèrent les détruire ou les donner pour la recherche⁸⁸. La Société Canadienne de Fertilité et d'Andrologie (SCFA) tente depuis plusieurs années d'améliorer le système de don d'embryons en développant des guides de pratique et des séances d'information⁸⁹.

5.1.1.4. Diagnostic prénatal et interruption de grossesse

Un couple à risque de transmettre une maladie génétique peut choisir de concevoir naturellement, d'avoir recours au diagnostic prénatal (DPN) puis d'interrompre la grossesse si la maladie a été transmise. Le DPN est la détection pendant la grossesse (*in utero*) d'anomalies ou de malformations chez l'embryon ou le fœtus⁹⁰. Il implique différentes techniques de prélèvement (biopsie de trophoblaste aussi appelé prélèvement de villosités chorales; amniocentèse) et permet d'établir un diagnostic de maladie génétique

83 CEST 2009a : 32; NASEM 2016 : 84.

84 CEST 2009a : 34.

85 Les enjeux éthiques liés à la rémunération des donneuses d'ovules sont discutés dans la section 8.3.

86 Nuffield 2012 : 68; NASEM 2016 : 84.

87 CEST 2009a : 45.

88 Experts consultés; CEST 2009a : 45.

89 Experts consultés.

90 CEST 2009a : 144.

(hémophilie, myopathie, mucoviscidose, etc.). Cependant, le DPN peut causer un stress dû au fait de devoir faire le choix d'interrompre la grossesse. De plus, certaines personnes considèrent que le recours à l'avortement est moralement inacceptable⁹¹. Enfin, les méthodes invasives de prélèvement augmentent faiblement les risques d'avortement spontané⁹².

5.1.1.5. Diagnostic préimplantatoire et sélection d'embryon

Une autre technique permettant de prévenir la transmission de maladies génétiques est le diagnostic préimplantatoire (DPI). On y a recours dans le cadre de la fécondation in vitro afin de tester les embryons pour certaines maladies avant de les transférer dans l'utérus⁹³. Il s'agit de sélectionner un embryon sain pour le transfert et d'écarter les embryons porteurs d'anomalies dans l'ADNn ou l'ADNmt.

La technique a toutefois des limites. Premièrement, le DPI est fiable, mais comporte néanmoins un faible risque d'erreur⁹⁴. Deuxièmement, le recours au DPI n'est pas toujours techniquement possible puisqu'il arrive qu'on ne puisse pas produire un embryon sain. Dans le cas des maladies mitochondriales, l'embryon sélectionné devrait présenter un taux d'ADNmt muté inférieur à 5 %. Or, il se peut qu'un couple ne produise pas d'embryon se qualifiant pour un transfert dans l'utérus⁹⁵. Il en est de même pour les anomalies touchant l'ADNn. Par exemple, dans les cas de maladies causées par un allèle dominant (ex. : Huntington), si l'un des parents possède deux copies de cet allèle, tous les embryons seront affectés⁹⁶. Dans les cas de maladies polygéniques, il faudrait produire une quantité trop importante d'embryons pour arriver à en générer un qui serait sain⁹⁷. Troisièmement, les biopsies impliquées dans le DPI pourraient causer des anomalies de méthylation* et augmenter les risques de syndromes épigénétiques (cf. 7.2.3.2)⁹⁸. Enfin, certaines personnes considèrent que l'élimination d'embryons viables est moralement inacceptable. Le DPI n'est donc pas une option pour elles.

D'autres limites du DPI concernent spécifiquement les maladies mitochondriales. Premièrement, tout comme le transfert mitochondrial, le DPI réduit, mais n'élimine pas totalement la possibilité que des mitochondries défectueuses soient transmises. Dans ces cas, même un faible taux d'hétéroplasmie (moins de 5 %) peut s'élever significativement lors de la division cellulaire et la reproduction, jusqu'à atteindre un niveau pathologique (cf. 7.2.2.1). Deuxièmement, peu de laboratoires au Canada sont équipés pour faire des diagnostics de maladies mitochondriales chez l'embryon. Il pourrait donc y avoir des problèmes d'accès pour les patients souhaitant avoir recours au DPI pour prévenir la transmission de maladies mitochondriales⁹⁹. Troisièmement, il est difficile de faire des prédictions phénotypiques à partir du génotype mitochondrial de l'embryon. En effet, l'expression phénotypique peut varier en fonction des tissus, de l'âge de l'individu, des seuils d'hétéroplasmie, etc. Par conséquent, l'information génétique mitochondriale sur laquelle on se fonde pour sélectionner l'embryon ne permet pas de tirer des conclusions certaines sur le futur état de santé de l'enfant¹⁰⁰.

91 NASEM 2017 : 113.

92 Nuffield 2012 : 69.

93 CEST 2009a p. 143.

94 Experts consultés.

95 NASEM 2016 : 44.

96 NASEM 2017 : 114; Cavaliere 2018 : 2016.

97 Gyngell, Douglas et Savulescu 2017.

98 Experts consultés.

99 Experts consultés.

100 Experts consultés.

5.1.2. Solution de rechange à l'ingénierie du génome des cellules germinales et des embryons seulement

5.1.2.1. Don de sperme

Une femme dont le conjoint est porteur d'une maladie génétique transmissible (ADNn) peut avoir recours à l'insémination artificielle pratiquée avec le sperme d'un donneur¹⁰¹. L'insémination artificielle désigne toutes les formes d'insémination réalisées sans rapports sexuels. La technique comporte peu de risques pour la santé. Cependant, l'enfant aura des liens génétiques avec la mère seulement, ce qui peut ne pas satisfaire certains couples. Le don de sperme n'est pas une option dans les cas de maladies mitochondriales, puisque l'ADNmt est transmis par la mère.

5.1.3. Solution de rechange au transfert mitochondrial seulement

5.1.3.1. Diminution du taux d'hétéroplasmie dans une cellule germinale

La diminution du taux d'hétéroplasmie (*heteroplasmy shift*) dans les cellules germinales est une technique expérimentale. Il s'agit, dans le cadre de la fécondation in vitro, de réduire le taux d'ADNmt pathogène, soit en les détruisant, soit en inhibant la réplication. Cela permet ensuite aux mitochondries saines de repeupler la cellule. Des expérimentations animales ont démontré que, lorsqu'appliquée aux cellules germinales (ovocytes ou zygotes), la technique permettrait de réduire les risques de transmission de l'ADNmt à la descendance¹⁰². Contrairement au transfert mitochondrial, la diminution du taux d'hétéroplasmie n'entraîne pas de risques associés à reconstruction cellulaire. Cependant, la technique ne peut être utilisée lorsque le taux d'ADNmt pathogène dans la cellule est trop élevé.

5.2. Autres options thérapeutiques

Plutôt que d'intervenir sur les cellules germinales (gamètes, zygotes), on peut décider de laisser la grossesse suivre son cours naturel et traiter l'enfant après sa naissance. On peut alors gérer les symptômes, avoir recours à l'ingénierie ciblée du génome des cellules somatiques ou diminuer le taux d'hétéroplasmie dans les cellules somatiques.

5.2.1. Solutions de rechange à l'ingénierie du génome des cellules germinales et des embryons, et au transfert mitochondrial

5.2.1.1. Traitement des symptômes

Différentes approches telles que la prise de médicaments, l'exercice physique et les suppléments alimentaires peuvent parfois aider à traiter et à gérer les symptômes d'une maladie génétique. Par exemple, bien qu'il n'existe aucun traitement efficace contre les maladies mitochondriales, l'activité physique, l'acide folinique et des suppléments d'acides aminés peuvent améliorer l'état de santé¹⁰³. Cependant, les bénéfices associés au traitement et à la gestion des symptômes sont souvent limités.

101 CEST 2009a : 28.

102 Reddy *et al.* 2015 ; NASEM 2016 : 43.

103 NASEM 2016 : 42.

5.2.1.2. Ingénierie ciblée du génome des cellules somatiques

Comme nous l'avons vu, l'ingénierie ciblée du génome peut servir à modifier l'ADN d'une cellule germinale au stade de la conception. Cependant, cette technique peut aussi être employée pour modifier le génome des cellules somatiques chez un individu développé. Il s'agit alors de modifier l'ADN des cellules des tissus atteints. Contrairement aux modifications apportées au génome des cellules germinales, celles apportées aux cellules somatiques ne sont pas transmises à la postérité. Ainsi, l'un des avantages associés à l'ingénierie du génome des cellules somatiques est que les risques sont limités à l'individu qui a été l'objet de l'intervention.

L'une des principales difficultés associées à cette approche est la livraison des nucléases (ex. : Cas9) vers les tissus et les cellules ciblées. Cette difficulté est accrue lorsque la maladie touche plusieurs tissus et organes (ex. : fibrose kystique). Il y a deux approches principales en ingénierie somatique. Dans la première, *in vivo*, les nucléases sont introduites dans les tissus et les cellules affectés du patient. Il existe alors différents modes d'administration : vaporisateurs, injections, crèmes, voie buccale, etc.¹⁰⁴ Dans la deuxième, *ex vivo*, des cellules sont prélevées du patient, modifiées, puis réintroduites dans le même patient. Par ailleurs, une autre difficulté est de cibler les tissus somatiques sans atteindre accidentellement les cellules germinales¹⁰⁵.

Dans l'avenir, l'ingénierie du génome des cellules somatiques pourrait traiter des maladies génétiques telles que l'anémie falciforme, l'hémophilie B, la fibrose kystique, la dystrophie musculaire de Duchenne, la maladie de Huntington, etc. Il y a plusieurs essais cliniques en cours. Cette approche pourrait aussi devenir une option pour le traitement clinique des maladies mitochondriales¹⁰⁶. Dans ce dernier cas, par contre, la mutation en cause doit avoir été identifiée, alors que cela n'est pas nécessaire lorsqu'on a recours au transfert mitochondrial.

5.2.2. Solutions de rechange au transfert mitochondrial seulement

5.2.2.1. Diminution du taux d'hétéroplasmie dans les cellules somatiques

La diminution du taux d'hétéroplasmie (*heteroplasmy shift*) dans les cellules somatiques est une technique expérimentale qui consiste à réduire le taux d'ADNmt défectueux, soit en détruisant ces derniers, soit en inhibant leur réplication dans les cellules des tissus affectés¹⁰⁷. Cela permet ensuite aux mitochondries saines de repeupler la cellule. Cette technique entraînerait une amélioration significative de la condition des patients sur le plan clinique¹⁰⁸. Contrairement au transfert mitochondrial, la diminution du taux d'hétéroplasmie n'entraîne pas de risques associés à la reconstruction d'une cellule germinale. Cependant, la technique ne peut être utilisée lorsque le taux d'ADNmt défectueux dans la cellule est trop élevé.

104 Mullin 2017b.

105 Experts consultés.

106 Experts consultés; NASEM 2016 : 43.

107 Tonin et Entelis 2014.

108 Tonin et Entelis 2014.



6. **ENCADREMENT NORMATIF ET PRISES DE POSITION D'ORGANISATIONS ET DE GROUPES D'EXPERTS**



6. ENCADREMENT NORMATIF ET PRISES DE POSITION D'ORGANISATIONS ET DE GROUPES D'EXPERTS

Ce chapitre passe en revue les déclarations et conventions internationales (ex. : UNESCO; Conseil de l'Union européenne), les lois et règlements, ainsi que les prises de position d'organisations et de groupes d'experts (ex. : Human Genome Organisation; National Academies of Science, Engineering and Medicine; Nuffield Council on Bioethics) concernant la modification génétique des cellules germinales et des embryons.

6.1. Déclarations et conventions internationales

Quelques textes normatifs internationaux abordent spécifiquement le sujet des modifications génétiques transmissibles. L'article 11 de la *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme* (1997) de l'**UNESCO** invite les États à identifier et à interdire les pratiques de recherche sur le génome humain qui sont contraires à la dignité humaine¹⁰⁹, en donnant comme seul exemple le clonage à des fins de reproduction¹¹⁰. Moins catégorique que l'article 11 en ce qui a trait au clonage, l'article 24 réfère à la modification de la lignée germinale (cellules germinales et embryons) comme étant l'une des « *pratiques qui pourraient être contraires à la dignité humaine* » (nous soulignons)¹¹¹. La *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme* ne semble donc pas condamner explicitement la modification des cellules germinales et des embryons¹¹². Cependant, elle appelle le Comité international de bioéthique de l'UNESCO à réfléchir sur ce genre de pratiques, puis à formuler des recommandations (art. 24) (ce que le CIB fera en 2015; cf. plus bas).

L'UNESCO a également adopté la *Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme* (2005)¹¹³. Le document proclame un ensemble de principes devant encadrer les sciences de la vie et les biotechnologies. Bien que la modification des cellules germinales et des embryons ne soit pas explicitement nommée, certains des principes invoqués peuvent s'appliquer à ces technologies. Notamment, la déclaration souligne l'importance de respecter la dignité humaine, les droits de l'homme et les libertés fondamentales (art. 3)¹¹⁴. Il rappelle aussi l'importance de maximiser les bénéfices puis

109 Le concept de dignité n'est pas clairement défini dans la Déclaration. L'article 2 stipule que « (a) Chaque individu a droit au respect de sa dignité et de ses droits, quelles que soient ses caractéristiques génétiques; (b) Cette dignité impose de ne pas réduire les individus à leurs caractéristiques génétiques et de respecter le caractère unique de chacun et leur diversité » (UNESCO 1997, art. 2).

110 « Des pratiques qui sont contraires à la dignité humaine, telles que le clonage à des fins de reproduction d'êtres humains, ne doivent pas être permises » (UNESCO 1997, article 11).

111 « Il [le Comité international de bioéthique de l'UNESCO] devrait formuler, suivant les procédures statutaires de l'UNESCO, des recommandations à l'intention de la Conférence générale et des avis quant au suivi de la Déclaration, en particulier quant à l'identification des pratiques qui pourraient être contraires à la dignité humaine, telles que les interventions sur la lignée germinale » (UNESCO 1997, article 24).

112 Experts consultés.

113 Experts consultés. Notons que la *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme* et la *Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme* sont des déclarations de principes. Par conséquent, bien qu'elle puisse servir de cadre de référence pour les législateurs des différents États, elle ne constitue pas en elle-même un outil juridique contraignant (Sénécal 2007).

114 « La dignité humaine, les droits de l'homme et les libertés fondamentales doivent être pleinement respectés » (UNESCO 2005, art. 3).

de minimiser les risques associés à la recherche scientifique et à l'application des technologies (art. 4)¹¹⁵. À cet égard, l'article 16 énonce que : « *L'incidence des sciences de la vie sur les générations futures, y compris sur leur constitution génétique, devrait être dûment prise en considération* ».

Depuis l'adoption de ces Déclarations universelles, le *Comité international de Bioéthique* (CIB) de l'UNESCO a actualisé sa réflexion au sujet du génome humain afin de répondre aux rapides avancées de la génomique. En 2015, le CIB de l'UNESCO a produit un *Rapport sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme*¹¹⁶ dans lequel il émet des recommandations aux États, gouvernements, scientifiques et autres acteurs de la société civile sur les plans national et international. Concernant la modification génétique de lignée germinale, le CIB appelle les États et les gouvernements à :

[...]

b) Se mettre d'accord sur un **moratoire portant sur l'ingénierie du génome de la lignée germinale chez l'homme**, aussi longtemps que la sécurité et l'efficacité des procédures ne soient pas établies comme moyen de traitement.

c) Renoncer à la possibilité d'agir seul en ce qui concerne l'ingénierie du génome et accepter de coopérer à l'établissement d'une norme globale et partagée dans ce domaine, en partant des principes exposés dans la *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'Homme* et dans la *Déclaration universelle sur la Bioéthique et les droits de l'Homme*.

d) Encourager à travers la législation nationale et des régulations internationales l'adoption de règles, de procédures et des solutions, qui soient les moins controversées que possible, particulièrement en ce qui concerne la modification du génome humain ainsi que la production et la destruction d'embryons humains.¹¹⁷

En 1997, le **Conseil de l'Europe** a pris position eu égard aux modifications génétiques transmissibles et s'est clairement opposé à la pratique. En effet, la *Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine* (aussi appelé la Convention d'Oviedo), ratifiée par 29 pays, stipule que « *[u]ne intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance* » (art. 13). Dans le préambule, le Conseil de l'Europe réfère à un ensemble de valeurs sur lesquelles se fonde sa réflexion, telles que la dignité de l'être humain, les droits et libertés fondamentaux des personnes, et le bien des générations présentes et futures¹¹⁸.

115 « *Dans l'application et l'avancement des connaissances scientifiques, de la pratique médicale et des technologies qui leur sont associées, les effets bénéfiques directs et indirects pour les patients, les participants à des recherches et les autres individus concernés, devraient être maximisés et tout effet nocif susceptible d'affecter ces individus devrait être réduit au minimum* » (UNESCO, 2005, art. 4).

116 UNESCO 2015.

117 Comité international de Bioéthique 2015 : 3-4.

118 « *Convaincus de la nécessité de respecter l'être humain à la fois comme individu et dans son appartenance à l'espèce humaine et reconnaissant l'importance d'assurer sa dignité; Conscients des actes qui pourraient mettre en danger la dignité humaine par un usage improprie de la biologie et de la médecine; Affirmant que les progrès de la biologie et de la médecine doivent être utilisés pour le bénéfice des générations présentes et futures; (...) Résolus à prendre, dans le domaine des applications de la biologie et de la médecine, les mesures propres à garantir la dignité de l'être humain et les droits et libertés fondamentaux de la personne* » (Conseil de l'Europe, 1997).

Le Règlement (UE) n° 536/2014 relatif aux essais cliniques adopté par le **Parlement européen** et le **Conseil de l'Union européenne** comprend une directive portant sur la modification des cellules germinales et des embryons¹¹⁹. L'article 90 stipule que « *[a]ucun essai clinique de thérapie génique aboutissant à des modifications de l'identité génétique germinale du participant ne peut être conduit* ». Les positions prises dans le document s'appuient sur un principe général énoncé à l'article 3 : « *Un essai clinique ne peut être conduit que : a) si les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants sont protégés et priment tout autre intérêt; et b) s'il a pour but de produire des données fiables et robustes* ».

En octobre 2017, suite à l'application du transfert mitochondrial au Royaume-Uni, l'**Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe** a adopté des recommandations concernant le recours aux nouvelles technologies génétiques chez les êtres humains (Recommandation 2115)¹²⁰. Le document souligne d'abord l'incertitude entourant l'innocuité et les conséquences à long terme des technologies de modification des cellules germinales et des embryons (ICGCGE et TM). Il rappelle ensuite l'article 13 de la Convention d'Oviedo proscrivant les modifications génétiques transmissibles à la descendance. Enfin, il recommande au Comité des ministres¹²¹ :

- 5.1. d'exhorter les États membres qui n'ont pas encore ratifié la Convention d'Oviedo à le faire le plus rapidement possible ou, au moins, à mettre en place une interdiction au niveau national pour les grossesses induites à partir de cellules germinales ou d'embryons humains dont le génome a été modifié de manière intentionnelle;
- 5.2. et, en outre, de développer un cadre réglementaire et législatif commun qui permette d'établir un équilibre entre les risques et les avantages potentiels de ces technologies visant à traiter les maladies graves, tout en prévenant les abus ou les effets négatifs des technologies génétiques sur les êtres humains;
- 5.3. d'encourager un débat public ouvert et éclairé sur le potentiel pour la médecine et les éventuelles conséquences, du point de vue de l'éthique et des droits humains, de l'application des nouvelles technologies génétiques aux êtres humains;
- 5.4. de demander au Comité de bioéthique (DH-BIO) du Conseil de l'Europe d'évaluer les enjeux éthiques et juridiques des technologies émergentes de modification du génome, à la lumière des principes énoncés dans la Convention d'Oviedo et dans le respect du principe de précaution;
- 5.5. de recommander aux États membres, sur la base du débat public, de l'évaluation du DH-BIO et du cadre réglementaire et juridique commun défini, d'élaborer une position nationale claire sur l'utilisation pratique des nouvelles technologies génétiques, en en fixant les limites et en promouvant de bonnes pratiques.

119 Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne 2014.

120 Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe 2017.

121 Composé des ministres des Affaires étrangères de chaque État membre du Conseil de l'Europe.



6.2. Lois et règlements

6.2.1. Canada

Les services de procréation assistée sont des soins de santé et ceux-ci sont de juridiction provinciale. Cependant, le gouvernement fédéral peut interdire des activités biomédicales si un jugement de la Cour suprême les criminalise¹²². La **Loi sur la procréation assistée et la recherche connexe** (loi fédérale sur la procréation assistée), promulguée en 2004, interdit toute modification génétique de la lignée germinale : « *Nul ne peut, sciemment : [...] f) modifier le génome d'une cellule d'un être humain ou d'un embryon in vitro de manière à rendre la modification transmissible aux descendants* » (articles 5 ; cf. encadré). Par conséquent, l'ICGCGE et le TM sont illégaux, tant pour la recherche que pour la reproduction¹²³. La violation de cette loi peut entraîner une peine pouvant aller d'une amende (jusqu'à 500 000 \$) à un emprisonnement (jusqu'à 10 ans)¹²⁴. Santé Canada a, entre autres responsabilités, celle de développer et de faire appliquer la réglementation nationale encadrant la santé publique. À cet égard, il doit administrer et faire appliquer la *Loi sur la procréation assistée et la recherche connexe*. Depuis octobre 2016, Santé Canada a aussi entrepris de mettre à jour, de renforcer et de clarifier cette loi¹²⁵.

Si l'interprétation de la loi fédérale devait changer afin de permettre la modification génétique des cellules germinales pour la recherche, d'autres exigences de cette loi pourraient continuer de s'appliquer. Notamment, comme il est interdit de créer des embryons spécifiquement pour la recherche, les chercheurs doivent recourir aux embryons surnuméraires issus des activités de procréation assistée. Il est aussi interdit de cultiver les embryons de recherche au-delà de 14 jours¹²⁶.

122 Experts consultés.

123 Notons que la loi elle-même précise qu'elle devait être révisée 5 ans suivant son adoption. Or, une telle révision n'a jamais été faite (experts consultés).

124 La Loi sur la procréation assistée, art. 60.

125 Gouvernement du Canada 2018.

126 L'une des raisons qui ont été avancées à l'origine pour fixer la limite à 14 jours est que c'est à ce moment que l'embryon ne peut plus former de jumeau et s'individualise. Une autre raison est qu'après 14 jours, au stade de gastrulation, commencent à se mettre en place les tissus fondamentaux (feuillet), parmi lesquels l'ectoderme, qui deviendra ultérieurement l'épiderme et le système nerveux.



La Loi sur la procréation assistée, L.C. 2004, ch. 2

Déclaration du Parlement

2. Le Parlement du Canada reconnaît et déclare ce qui suit :

[...]

g) il importe de préserver et de protéger l'individualité et la diversité humaines et l'intégrité du génome humain.

[...]

Actes interdits

5. (1) Nul ne peut, sciemment :

[...]

b) créer un embryon in vitro à des fins autres que la création d'un être humain ou que l'apprentissage ou l'amélioration des techniques de procréation assistée ;

[...]

d) conserver un embryon en dehors du corps d'une personne de sexe féminin après le quatorzième jour de développement suivant la fécondation ou la création, compte non tenu de toute période au cours de laquelle son développement est suspendu ;

[...]

f) modifier le génome d'une cellule d'un être humain ou d'un embryon in vitro de manière à rendre la modification transmissible aux descendants.

[...]

Infractions

60. Quiconque contrevient à l'un ou l'autre des articles 5 à 7 et 9 commet une infraction et encourt, sur déclaration de culpabilité :

a) par mise en accusation, une amende maximale de 500 000 \$ et un emprisonnement maximal de dix ans, ou l'une de ces peines ;

b) par procédure sommaire, une amende maximale de 250 000 \$ et un emprisonnement maximal de quatre ans, ou l'une de ces peines.

Des balises proviennent aussi des organismes fédéraux responsables du financement de la recherche (CRSH, CRSNG, IRSC). Ces derniers ont le mandat d'élaborer les principes éthiques encadrant la recherche. Ces principes se retrouvent dans l'**Énoncé de politique des trois Conseils** (2014) (ci-après ÉPTC 2)¹²⁷ et servent de référence en matière d'éthique dans la recherche avec des êtres humains. Les chercheurs et leurs établissements doivent appliquer les principes de l'Énoncé de politique pour que leurs travaux de recherche soient financés. Le chapitre 12 de l'EPTC 2 est consacré au matériel biologique humain, incluant le matériel lié à la reproduction humaine (cf. encadré). Il reprend essentiellement les éléments de la loi fédérale.

127 CRSH, CRSNG, IRSC 2014.



L'Énoncé de Politique des Trois Conseils (2014)

Chapitre 12 : Le matériel biologique humain y inclut le matériel lié à la reproduction humaine

E. Recherche avec du matériel lié à la reproduction humaine

Les chercheurs et les CER ont le devoir de tenir constamment compte de l'intérêt public inhérent à ces questions et de respecter les exigences formulées dans les politiques, les lois et les règlements applicables. En particulier, les chercheurs et les CER doivent connaître en détail les exigences et les interdictions énoncées dans la *Loi sur la procréation assistée*.

[...]

Article 12.6. – En plus des exigences prévues dans le présent chapitre qui s'appliquent à toute recherche avec du matériel biologique humain, les lignes directrices suivantes s'appliquent à la recherche avec du matériel lié à la reproduction humaine.

- a) La recherche avec du matériel lié à la reproduction humaine dans le contexte d'une grossesse prévue ou en cours ne doit pas être entreprise si la connaissance visée peut raisonnablement être obtenue par d'autres moyens.
- b) Aucun matériel lié à la reproduction humaine destiné à des fins de recherche ne doit être obtenu par voie de transaction commerciale, y compris par voie d'un échange de services.

[...]

Recherche avec des embryons humains

Article 12.7 – La recherche sur les embryons *in vitro* déjà créés et destinés à être implantés en vue d'une grossesse est acceptable si :

- a) elle vise à profiter à l'embryon ;
- b) les interventions de recherche ne compromettent pas les soins à la femme ou au futur fœtus ;
- c) les chercheurs surveillent attentivement la sécurité et le confort de la femme ainsi que la sécurité de l'embryon ;
- d) les donneurs de gamètes ont donné leur consentement.

[...]

Article 12.8 – La recherche avec des embryons créés aux fins de reproduction ou à toute autre fin autorisée en vertu de la Loi sur la procréation assistée, mais qui ne sont plus nécessaires à ces fins, peut être acceptable sur le plan éthique, si :

- a) les ovules et les spermatozoïdes dont ils sont issus ont été obtenus conformément à l'article 12.7 ;
- b) les donneurs de gamètes ont donné un consentement ;
- c) les embryons exposés à des manipulations ne visant pas expressément leur développement normal ne seront pas implantés en vue de poursuivre une grossesse ;
- d) la recherche avec des embryons ne sera menée que pendant les 14 jours suivant leur création par combinaison de gamètes, compte non tenu de toute période au cours de laquelle leur développement est suspendu.

[...]

Recherche avec des fœtus et des tissus fœtaux

Article 12.9 – La recherche avec un fœtus ou des tissus fœtaux :

- a) exige le consentement de la femme ;
- b) ne compromettra pas la capacité de la femme de prendre des décisions en ce qui concerne la poursuite de sa grossesse.

Le chapitre 13 de l'EPTC 2 porte sur la recherche en génétique humaine et comprend des directives qui pourraient être pertinentes pour certaines recherches sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons. Notamment, il présente des éléments d'orientation pour la gestion de l'information génétique issue de la recherche et des banques de matériel biologique humain.

Des éléments d'encadrement proviennent aussi des provinces. En novembre 2015, le gouvernement du Québec a modifié certaines dispositions législatives en matière de recherche sur des embryons. Notamment, une modification à l'article 8 de la **Loi sur les activités cliniques et de recherche en matière de procréation assistée** (LRQ., c A-5.01) a élargi le mandat du Comité central d'éthique de la recherche (CCER). Le CCER relève de la compétence du ministre de la Santé et des Services sociaux. Suivant le nouveau mandat, tout projet de recherche portant sur des activités de procréation assistée ou utilisant des embryons humains doit être approuvé et suivi par le CCER.

6.2.2. Hors Canada

6.2.2.1. États-Unis

Aux États-Unis, la modification génétique des cellules germinales et des embryons n'est pas elle-même illégale. Cependant, différentes lois et règlements empêchent qu'elle puisse être effectuée. D'abord, l'amendement Dickey-Wicker de 1995 interdit l'utilisation de fonds du **Département américain de la Santé et des Services sociaux** pour la création d'embryons humains dédiés à la recherche, pour la destruction d'embryons humains, ou pour mener des recherches exposant l'embryon à des risques qui ne sont pas justifiés par des bénéfices médicaux pour celui-ci. Par conséquent, aucune subvention fédérale ne peut servir à financer la recherche sur l'ingénierie ciblée et le transfert mitochondrial sans grossesse. Par contre, si cette recherche conduit à une grossesse, elle pourrait en principe être financée¹²⁸.

Le *Recombinant DNA Advisory Committee* évalue les demandes de fonds pour des essais cliniques en ingénierie génétique adressées au **National Institute of Health (NIH)**. Or, les lignes directrices de ce comité stipulent qu'il n'accepte pas les demandes pour des projets de recherche impliquant la recombinaison de l'ADN des cellules germinales¹²⁹. Ainsi, le NIH ne finance pas les projets d'ingénierie du génome des cellules germinales. Quant au transfert mitochondrial, il n'implique pas la recombinaison de l'ADN. Il n'est donc pas encadré par le *Recombinant DNA Advisory Committee* et n'est pas concerné par ces directives¹³⁰.

Que le financement soit public (NIH) ou non, les produits médicaux (médicaments, dispositifs médicaux et produits biologiques) doivent recevoir une autorisation de la **Food and Drug Administration (FDA)** avant de faire l'objet d'un essai clinique (programme *Investigational New Drug [IND]*)¹³¹. Plus tard dans le cycle de vie du produit, la FDA a aussi le mandat d'approuver sa commercialisation. À ce jour, la FDA n'a pas encore approuvé une demande d'autorisation d'essai clinique pour des cellules germinales génétiquement modifiées¹³². Néanmoins, le **Congrès américain** a adopté un projet de loi de crédits

128 NASEM 2016 : 63

129 NASEM 2017 : 49, 131 ; König 2017.

130 NASEM 2016 : 66.

131 NASEM 2017 : 51.

132 NASEM 2016 : 62 ; En 2014, un comité de la FDA a été chargé d'évaluer les risques potentiels du transfert mitochondrial pour des sujets d'essais cliniques. Ce comité a conclu que davantage de données précliniques étaient nécessaires (Schandera et Mackey 2016).

pour l'année 2016-2017, renouvelé en 2017¹³³, empêchant la FDA de traiter une telle demande. Par conséquent, la FDA ne peut autoriser des essais cliniques impliquant la modification génétique des cellules germinales ou des embryons, que ce soit par ingénierie ciblée ou par transfert mitochondrial¹³⁴.

6.2.2.2. Royaume-Uni

Le *Human Fertilisation and Embryology Act* (HFE Act) de 1990 interdit le transfert dans un utérus de toute cellule germinale ayant été génétiquement modifiée. Cependant, en 2008, le HFE Act a été amendé de manière à donner au Secrétaire d'État à la Santé le pouvoir de permettre le recours au transfert mitochondrial pour la prévention des maladies mitochondriales¹³⁵. En octobre 2015, le **Parlement du Royaume-Uni** a approuvé l'application clinique du transfert mitochondrial et a confié à la **Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA)** la responsabilité de réglementer et de surveiller la pratique¹³⁶. La HFEA avait alors évalué que davantage de données précliniques étaient nécessaires avant de permettre des essais cliniques¹³⁷. En décembre 2016, la HFEA a finalement approuvé la technique et a annoncé que les cliniques souhaitant offrir le service à leurs patients pouvaient dorénavant faire une demande de permis¹³⁸. En mars 2017, la HFEA accordait un permis à une première clinique après en avoir évalué l'expertise, le personnel et l'équipement¹³⁹. Au Royaume-Uni, les premiers essais cliniques ont été autorisés en février 2018¹⁴⁰.

Du côté de l'ingénierie ciblée, une équipe de chercheurs a reçu, en février 2016, l'autorisation de la HFEA de procéder à la modification du génome d'embryons humains par ingénierie ciblée pour la recherche fondamentale¹⁴¹. Cependant, l'objectif de cette recherche n'est pas d'améliorer les techniques de correction de gènes défectueux. Elle cherche plutôt à mieux comprendre l'embryogenèse et l'infertilité. Dans ce cas, l'ingénierie ciblée du génome sert à activer et inactiver des gènes sains de manière à en découvrir la fonction.

6.2.2.3. France

Depuis 1994, la loi française proscriit la modification génétique des cellules germinales et des embryons. En effet, selon l'article 16-4 du Code civil, « *aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne* ». Par conséquent, l'ICGCGE et le TM sont interdits en France dans le contexte clinique. De plus, la France a ratifié la Convention d'Oviedo par l'article 1 de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. En ce qui concerne les modifications génétiques transmissibles pour la recherche, le cadre réglementaire français serait ambigu¹⁴².

133 König 2017.

134 Orcutt 2016. En 2017, un médecin offrant à des patientes saines, mais plus âgées, la possibilité d'avoir recours au TFMM afin d'améliorer leurs chances de concevoir a fait une demande d'autorisation d'essai clinique auprès de la FDA. Cette dernière a refusé d'évaluer la demande (Mullin 2017a).

135 Nuffield 2012 : 44.

136 Schandera et Mackey 2016.

137 Callaway 2016c.

138 Reilly 2016.

139 Sample 2017.

140 Sample 2018.

141 Callaway 2016a; Siddique 2016.

142 Groupe de travail conjoint sur l'ingénierie ciblée du génome de l'embryon et des cellules germinales, 2016.

6.2.2.4. Autres pays

Selon une étude publiée en 2014, sur 39 pays étudiés, 29 interdisaient la modification génétique de la lignée germinale (ex. : Australie, Canada, France, Belgique, Allemagne, Danemark, Suède) et 9 adoptaient une position ambiguë (ex. : Russie, Chili, Argentine, Pérou, Colombie, Afrique du Sud)¹⁴³. Une étude publiée en 2016 a recensé et comparé les approches de 16 pays en ce qui concerne l'encadrement de la modification génétique de la lignée germinale¹⁴⁴. Certains pays interdisent la pratique par des lois (Canada, Australie et Allemagne). D'autres adoptent une position intermédiaire : ils interdisent l'implantation en vue d'une grossesse, mais sont moins explicites ou plus permissifs en ce qui concerne la recherche (France, Israël, Japon, Pays-Bas, Royaume-Uni, Chine)¹⁴⁵. De son côté, le Mexique encadre la pratique par des réglementations sans qu'une autorité soit chargée de leur mise en œuvre. Il en résulte un contexte très permissif. Enfin, la Russie aurait une position ambiguë tant sur la recherche que sur les applications cliniques¹⁴⁶.

6.3. Prises de position d'organisations et de groupes d'experts

6.3.1. Initiatives internationales

En décembre 2015, un sommet international de 3 jours portant sur l'ingénierie ciblée du génome et rassemblant plus de 500 experts s'est tenu à Washington. Dans un avis¹⁴⁷, le comité organisateur de l'événement a formulé des recommandations : d'abord, il faudrait faire de la recherche fondamentale sur la biologie des cellules germinales et des embryons ainsi que de la recherche préclinique humaine sur l'ingénierie ciblée du génome. Cependant, dans le cadre de ces recherches, aucune cellule germinale ou embryon humain modifiés ne devrait conduire à une grossesse. Ensuite, aucune application clinique de la modification de la lignée germinale ne devrait être réalisée avant que les problèmes de sécurité et d'efficacité ne soient résolus et qu'un grand consensus social ne soit atteint. Enfin, la discussion internationale doit se poursuivre et tendre à harmoniser l'encadrement des pratiques en modification génétique de la lignée germinale.

En novembre 2018, un deuxième sommet international sur l'ingénierie ciblée du génome s'est tenu à Hong Kong. Dans une déclaration¹⁴⁸, le comité organisateur de l'événement a réitéré que les applications cliniques germinales seraient prématurées. Cependant, de telles applications pourraient devenir éthiquement acceptables si leur innocuité et leur efficacité étaient clairement démontrées, si elles visaient des conditions médicales sévères pour lesquelles il n'y a pas d'autres solutions, si une attention particulière était portée aux effets potentiels sur la société, et si la procédure obtenait une certaine acceptabilité sociale.

En avril 2016, deux conférences internationales rassemblant des **experts** sur l'ingénierie ciblée du génome se sont tenues à Paris. De manière générale, ce qui est ressorti des discussions est que les technologies d'ICGCGE ne sont pas au point et que toute application clinique serait prématurée. Cependant, selon les conférenciers, la recherche préclinique devrait pouvoir se poursuivre¹⁴⁹.

143 Araki et Ishii 2014.

144 Isasi *et al.* 2016.

145 Voir aussi König 2017.

146 König 2017.

147 Baltimore *et al.* 2016; Olson *et al.* 2016.

148 Baltimore *et al.* 2018.

149 Cook 2016.

En 2017, le *Committee of ethics, law, and society* (CELS) du *Human Genome Organisation* (**HUGO**), une organisation internationale regroupant des experts œuvrant dans le domaine de la génétique, a rendu publique sa position sur CRISPR-Cas9¹⁵⁰. Compte tenu des lacunes dans les connaissances sur la biologie des cellules germinales et du caractère potentiellement intergénérationnel des modifications génétiques transmissibles, le comité appelle à un moratoire, non seulement sur les applications cliniques en ICGCGE, mais aussi sur le recours à ces technologies pour la recherche. La même année, un regroupement de 10 organisations¹⁵¹ dirigé par l'*American Society of Human Genetics* a publié un avis sur l'ICGCGE selon lequel les autorités devraient permettre la modification génétique des cellules germinales pour la recherche fondamentale et préclinique, mais maintenir l'interdiction en contexte clinique¹⁵².

6.3.2. Initiatives nationales

Dans un rapport de 2016, le **National Academies of Science, Engineering and Medicine** (NASEM) recommandait de permettre le recours au transfert mitochondrial¹⁵³. Cependant, la procédure devrait être réalisée avec précaution et sous haute surveillance. Notamment, la technique devrait d'abord être appliquée à des embryons mâles seulement de manière à empêcher la transmission de la modification à la descendance. Dans un second rapport consacré à l'ingénierie ciblée du génome des cellules germinales et des embryons¹⁵⁴, NASEM concluait que des essais cliniques pourraient être envisagés lorsque suffisamment de données précliniques sur la sécurité et l'efficacité de la procédure seront disponibles. De plus, l'ICGCGE ne devrait être éventuellement réalisée que sous certaines conditions : dans les cas de maladies graves et qui ont une très forte probabilité de se manifester ; en présence d'un système de suivi multigénérationnel ; etc.

Dans un rapport de 2012¹⁵⁵, le **Nuffield Council on Bioethics** s'était prononcé en faveur du transfert mitochondrial. Il recommandait néanmoins, dans un premier temps, de faire davantage de recherche préclinique afin d'établir la sécurité et l'efficacité des techniques. Par ailleurs, dans un rapport de 2016 sur l'ingénierie ciblée du génome¹⁵⁶, le Nuffield Council affirmait que la sécurité et l'efficacité des techniques n'étaient pas suffisamment démontrées pour être appliquées aux cellules germinales et aux embryons humains. De plus, il soulignait le fait que l'application à la lignée germinale est très controversée et rappelait l'urgence d'une réflexion éthique en amont. En 2018, l'organisation faisait paraître un deuxième avis sur l'ingénierie ciblée du génome¹⁵⁷. La conclusion générale du rapport est que la modification génétique transmissible, médicale ou autre, n'est pas en soi moralement répréhensible. Cependant, la procédure doit être démontrée sécuritaire et efficace. De plus, les modifications doivent être réalisées pour le bien de l'enfant et ne doivent pas accroître les inégalités, discriminations et divisions sociales.

150 Mulvihill *et al.* 2017.

151 Association of Genetic Nurses and Counsellors; American Society for Reproductive Medicine; Asia Pacific Society of Human Genetics; British Society for Genetic Medicine; Canadian Association of Genetic Counsellors; Human Genetics Society of Australasia; International Genetic Epidemiology Society; National Society of Genetic Counselors; Professional Society of Genetic Counselors in Asia; Southern African Society for Human Genetics.

152 Ormond *et al.* 2017.

153 NASEM 2016.

154 NASEM 2017.

155 Nuffield Council 2012.

156 Nuffield Council 2016.

157 Nuffield Council 2018.

Dans un rapport de 2016, l'**Académie Nationale de Médecine de France** a recommandé le maintien de l'interdiction des applications cliniques, mais l'autorisation de la pratique à des fins de recherche préclinique :

- Le maintien de la législation actuelle interdisant toute intervention sur la structure de l'ADN ayant pour conséquence de modifier le génome de la descendance ;
- Le développement de la recherche utilisant les technologies permettant la modification ciblée du génome, y compris sur les cellules germinales et l'embryon humain.
- L'adaptation des textes nécessaires au développement de ces recherches en France et en Europe, concernant en particulier l'interdiction de créer des embryons transgéniques, étant entendu que les embryons ainsi modifiés ne donneront pas lieu à un transfert dans l'utérus en l'état actuel des connaissances et de la législation¹⁵⁸.

Enfin, au Canada en 2017, un groupe d'experts a publié des articles appelant le gouvernement canadien à revoir la Loi sur la procréation assistée de manière à permettre la recherche fondamentale et préclinique en ICGGE¹⁵⁹ et des essais cliniques en TM¹⁶⁰.

158 Académie Nationale de Médecine 2016.

159 Knoppers, Isasi *et al.* 2017.

160 Knoppers, Leader *et al.* 2017.



7. ENJEUX ÉTHIQUES



7. ENJEUX ÉTHIQUES

Ce chapitre est consacré aux enjeux éthiques liés à la modification des cellules germinales et des embryons. D'abord, il expose l'ensemble des valeurs et principes éthiques qui constitue le cadre d'analyse. Ensuite, il décrit et analyse les enjeux éthiques qui surgissent des situations où il y a des conflits et des tensions entre les valeurs ou principes. Enfin, il présente une série de recommandations formulées par la Commission quant aux mesures à prendre afin de répondre aux enjeux éthiques soulevés par ces nouvelles technologies.

7.1. Méthodologie de l'analyse éthique

7.1.1. Démarche

L'analyse faite dans le présent avis relève de l'*éthique appliquée*. Alors que d'autres champs de l'éthique sont essentiellement théoriques¹⁶¹, l'éthique appliquée porte sur des situations concrètes soulevant des enjeux éthiques. L'accent est souvent mis sur le soutien à la prise de décision. L'éthique appliquée à la biologie et à la médecine est appelée *bioéthique* ou encore *éthique biomédicale*. De manière plus générale, la bioéthique étudie les enjeux éthiques soulevés par les développements technoscientifiques, les modes d'interventions et les politiques publiques dans les domaines de la biologie, de la médecine, de la santé publique et de l'environnement.

La démarche adoptée dans le présent avis consiste à : 1) repérer et clarifier les valeurs et principes éthiques en jeu lorsqu'il s'agit de modifier génétiquement des cellules germinales et des embryons ; 2) cerner les enjeux éthiques qui surgissent des situations où il y a des conflits et des tensions entre les valeurs ou principes ; 3) pour chaque enjeu, prendre position sur les valeurs et principes qui devraient être prioritaires ; 4) déterminer le meilleur moyen de matérialiser la hiérarchisation établie à l'étape précédente et formuler des recommandations d'actions.

7.1.2. Valeurs et principes éthiques en jeu

Les travaux de la Commission sont empreints d'un souci pour la protection de la dignité humaine et la défense du bien commun. La **dignité** renvoie à la valeur intrinsèque de tous les êtres humains, à ce qui leur confère un statut moral inaliénable. Elle est le principe en vertu duquel chacun d'entre eux mérite une considération égale. Selon des éthiciens, la dignité humaine est au fondement d'autres valeurs et principes compris dans le cadre d'analyse éthique, tels que la promotion de la santé et du bien-être des personnes, le respect des personnes et de leur autonomie, le traitement juste et équitable des personnes (justice), etc.

La Commission cherche aussi à trouver un équilibre entre le respect de la capacité des individus à l'autodétermination et la promotion du **bien commun**. Dans le présent avis, cette préoccupation pour le bien commun s'exprime par la prise en considération des effets des choix individuels sur la distribution des bénéfices et des risques entre les groupes, sur les inégalités sociales, sur le renforcement potentiel de préjugés et de normes sociales discriminatoires, sur les ressources collectives, ainsi que sur la santé des populations et des générations futures. Elle s'exprime aussi par la volonté de faire participer les citoyens dans la prise de décision et le développement des politiques publiques en matière de biotechnologies.

¹⁶¹ L'*éthique normative* développe, analyse ou évalue de manière critique différentes théories morales. La *méta-éthique* porte sur des questions plus fondamentales que celles abordées par l'éthique appliquée et l'éthique normative. Elle renvoie entre autres à une analyse philosophique du discours éthique et de ses présupposés épistémologiques, ontologiques, sémantiques et psychologiques. Alors que l'éthique normative s'intéresse aux théories sur l'agir moral, la méta-éthique porte sur la nature même des jugements moraux et des propriétés morales que l'on prête aux actions, aux personnes et aux traits de caractère.

7.1.2.1. La promotion de la santé et du bien-être des personnes

La promotion de la santé et du bien-être des personnes comprend deux sous-principes : celui de non-malfaisance et celui de bienfaisance. D'une part, le principe de **non-malfaisance** prescrit de ne pas porter préjudice à autrui (*primum non nocere*, c'est-à-dire : premièrement, ne pas nuire). Il implique également qu'on prenne des mesures suffisantes et raisonnables (*due care*) afin de réduire le plus possible les risques de causer des torts à autrui. Ne pas prendre de telles mesures constitue de la négligence. D'autre part, selon la plupart des approches éthiques, il ne suffit pas d'éviter de causer des torts aux autres. Il faut également contribuer activement au bien d'autrui. Ainsi, au-delà du simple *primum non nocere*, le principe de **bienfaisance** prescrit d'agir de manière à favoriser la santé et le bien-être des autres. Par exemple, dans la pratique médicale, cela signifie intervenir sur les déterminants de la santé (ex. : biologie, génétique, psychologie, environnement physique et socio-économique) afin de favoriser la santé puis de prévenir ou enrayer la maladie. La conjonction de ces deux principes implique que les bénéfices pour les personnes soient maximisés, puis que les risques de causer des torts soient réduits au minimum¹⁶². Bref, les risques associés à une intervention doivent être justifiés par des bénéfices supérieurs.

Dans certains contextes (ex. : lorsqu'il s'agit d'allouer des ressources limitées ou d'éviter qu'une technologie soit employée à des fins autres que purement médicales), on référera au concept de **santé**, conçue de manière assez étroite comme fonctionnement physique et mental normal, comme absence de maladie¹⁶³. Dans d'autres contextes (ex. : développement de politiques sociales ; évaluation des risques associés à une recherche ou une intervention), le concept de santé inclura le **bien-être** des personnes, c'est-à-dire la qualité dans tous les aspects de la vie. Le bien-être est fonction de différents facteurs comme la santé physique et mentale, mais aussi le bien-être spirituel puis les conditions matérielles, économiques et sociales¹⁶⁴. Cette deuxième conception de la santé correspond à celle de l'OMS¹⁶⁵.

Enfin, notons que le principe de promotion de la santé et du bien-être est lié à celui d'égalité des chances (cf. 7.1.2.3.) dans la mesure où certains états de mal-être, maladies et handicaps peuvent réduire significativement l'éventail des possibilités offertes à une personne. Ainsi, promouvoir la santé permet aux personnes de réaliser leurs plans de vie et de participer à la vie politique, économique et sociale.

7.1.2.2. Le respect des personnes

Le respect de l'autonomie

Le respect de l'**autonomie des personnes** s'exprime par la reconnaissance de leur capacité à l'*autodétermination*, leur aptitude à délibérer et à choisir ce qui est souhaitable pour elles. Dans le contexte de la recherche, le respect de l'autonomie des personnes exige de solliciter leur consentement libre, éclairé et continu lors de la participation à une étude¹⁶⁶. Dans le contexte de la reproduction, l'autonomie des parents peut être définie comme « *la capacité d'une personne ou d'un couple de décider en toute indépendance de se reproduire ou non et de choisir les moyens pour le faire* »¹⁶⁷.

162 UNESCO 2005, art. 4 ; NASEM 2017 : 32.

163 Daniels 2008 : 36.

164 CRSH, CRSNG et IRSC 2014 : 8.

165 « *La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* » (<https://www.who.int/about/mission/fr/>).

166 CRSH, CRSNG, IRSC 2014 : 7.

167 CEST 2009a : 41.

Eu égard au futur enfant, des éthiciens font valoir que, lorsque les parents décident d'éliminer ou de privilégier des caractéristiques génétiques pour lui, ils doivent s'assurer que ce dernier conservera plus tard la possibilité de choisir parmi une variété de plans de vie¹⁶⁸. Les parents doivent protéger son **droit à un avenir ouvert** (*open future*), en s'abstenant de façonner le futur enfant de manière à réduire significativement l'éventail des possibilités qui s'offriront à lui¹⁶⁹.

La non-instrumentalisation des personnes

La non-instrumentalisation des personnes est un principe selon lequel l'être humain doit être sa propre fin et ne doit pas être réduit à l'état d'instrument au service d'autrui, être considéré uniquement comme un moyen d'atteindre les objectifs d'une autre personne. Par exemple, un enfant ne doit pas être traité comme un moyen de répondre aux besoins médicaux d'un frère ou d'une sœur (bébé médicament), ou comme un objet personnalisable en fonction des préférences des parents ou des normes sociales.

La non-commercialisation des êtres humains et de leurs produits

Selon le principe de non-commercialisation, le corps humain et ses produits (ex. : organes, gamètes, utérus) ne peuvent être vendus ou loués. Certaines personnes peuvent envisager la vente ou la location de leur corps ou de ses produits comme une façon de se sortir de la pauvreté. Cette situation comporte ainsi un potentiel d'exploitation, particulièrement des femmes vulnérables sur le plan matériel. Pour certains, l'État a l'obligation de s'assurer que personne ne devrait se retrouver dans une situation l'obligeant à vendre ou à louer une partie de son corps. Le Code civil du Québec consacre ce principe à l'article 25 : « *L'aliénation que fait une personne d'une partie ou de produits de son corps doit être gratuite; elle ne peut être répétée si elle présente un risque pour la santé* ».

7.1.2.3. La justice

La distribution équitable des risques et des bénéfices

D'une part, la justice distributive implique que les risques et bénéfices de la recherche scientifique soient répartis de manière équitable, c'est-à-dire que les connaissances produites soient accessibles et que les risques (ex. : dons d'ovules, participation à des essais cliniques) ne doivent pas être disproportionnellement assumés par un groupe de personnes en particulier (à l'intérieur d'un même pays ou entre pays)¹⁷⁰. D'autre part, elle implique un accès équitable aux bénéfices associés aux applications issues de la recherche.

La solidarité

La solidarité est la valeur selon laquelle il faut soutenir les plus vulnérables ou démunis, ou ceux qui sont les plus négativement touchés par un événement donné. Elle « *repose sur un sentiment d'empathie de la collectivité face aux souffrances de certains et l'engagement à leur porter assistance* »¹⁷¹. Elle prescrit de promouvoir la santé des collectivités – conçues comme communautés – puis de réduire les inégalités de revenus, de santé et d'accès aux soins¹⁷². À travers le prisme de la solidarité et dans le contexte d'un système public de santé, les technologies issues de la recherche biomédicale constituent un bien social dont les bénéfices doivent être partagés avec tous les citoyens. Ainsi, si une technologie est approuvée et répond à un besoin de santé important, elle doit être, dans la mesure du possible, intégrée au panier de soins puis rendue accessible à tous.

168 « *Parents ought not deliberately to substantively constrain the ability of their children to make a wide variety of life choices when they become adults* » (Davis 2010 : 84).

169 Bosley *et al.* 2015 : 482.

170 NASEM 2017 : 34.

171 Massé 2003 : 141.

172 Mulvihill *et al.* 2017.

L'égalité des chances

L'égalité des chances nécessite qu'on mette en place des mesures visant à corriger les limitations personnelles résultant de conditions naturelles ou sociales défavorables. Notamment, les soins de santé et les interventions de santé publique constituent de telles mesures¹⁷³. En effet, ils servent à maintenir le fonctionnement normal de l'organisme humain et ce fonctionnement est une condition nécessaire à l'égalité des chances. Inversement, certaines maladies et certains handicaps peuvent réduire significativement l'éventail des possibilités offertes à une personne. Elles peuvent, à différents degrés, l'empêcher de réaliser son plan de vie et de participer à la vie politique, économique et sociale. À cet égard, le recours aux technologies peut contribuer à égaliser les chances. Cependant, en l'absence d'un accès équitable, le recours aux technologies peut au contraire accroître les inégalités en conférant des avantages à certaines personnes par rapport à d'autres.

7.1.2.4. La science comme liberté de pensée et comme bien social

La liberté de la recherche et de la pratique scientifiques est une valeur fondamentale dans les démocraties libérales en ce qu'elle est étroitement liée à la **liberté de pensée**¹⁷⁴. Elle est aussi une source potentielle de progrès pour l'humanité et constitue ainsi un **bien social**¹⁷⁵. Le droit des citoyens à bénéficier de ces avancements scientifiques et de leurs applications est promulgué à l'article 27(1) de la Déclaration des droits humains¹⁷⁶ et à l'article 15(b) du Pacte international relatif aux droits économiques¹⁷⁷, sociaux et culturels¹⁷⁸.

La liberté scientifique n'est pas absolue. Il existe un contrat implicite entre la société et la communauté scientifique selon lequel celle-ci s'engage à ne pas causer de torts¹⁷⁹ puis à pratiquer une **science responsable** (adoption de standards scientifiques élevés)¹⁸⁰ et respectueuse du bien commun¹⁸¹.

7.1.2.5. La précaution

Selon certains éthiciens, des risques, même scientifiquement incertains, qui ont le potentiel de causer des dommages très graves et irréversibles à l'humain ou à l'environnement sont moralement inacceptables. Ils évoquent alors le principe de précaution selon lequel « *lorsque des activités humaines risquent d'aboutir à un danger moralement inacceptable, qui est scientifiquement plausible, mais incertain, des mesures doivent être prises pour éviter ou diminuer ce danger* »¹⁸². Cependant, tous ne s'entendent pas sur la nature des mesures à prendre dans ces cas.

173 Daniels 2001, 2008.

174 UNESCO 1997, article 12.

175 Knoppers, Isasi *et al.* 2017.

176 « *Toute personne a le droit de prendre part librement à la vie culturelle de la communauté, de jouir des arts et de participer au progrès scientifique et aux bienfaits qui en résultent* » (Assemblée générale des Nations Unies 1948, Art.24.1).

177 « *Les États parties au présent Pacte reconnaissent à chacun le droit : (...) (b) De bénéficier du progrès scientifique et de ses applications* » (Assemblée générale des Nations Unies 1966, Art. 15.b).

178 Knopper, Isasi *et al.* 2017.

179 Nuffield Council 2016 : 25.

180 NASEM 2017 : 33.

181 Jasanoff et Hurlbut 2018.

182 COMEST 2005 : 14.

Dans des avis précédents, la Commission s'est déjà prononcée sur la portée du principe de précaution¹⁸³. Suivant son interprétation, qu'elle préfère appeler *approche de précaution*, la précaution ne conduit pas à un arrêt complet du développement de la technologie visée. Il s'agit plutôt, lorsque les risques, bien qu'incertains, sont potentiellement moralement inacceptables (tel que défini plus haut), de faire preuve de plus de prudence qu'à la normale. Il s'agit, dans ces cas, d'abaisser le seuil habituel de tolérance à l'incertitude scientifique puis d'appeler à plus de recherche scientifique, en milieu contrôlé, avant d'adopter une technologie. Ainsi, « *loin de mettre un frein aux recherches, le principe de précaution les encourage* »¹⁸⁴.

7.1.2.6. L'allocation responsable des ressources : l'efficacité, le coût d'opportunité et l'impact budgétaire

Dans un contexte de services publics et de ressources limitées, l'un des rôles des décideurs est d'allouer les ressources disponibles en fonction d'un ensemble de critères. Ils doivent s'assurer que les ressources sont utilisées de manière efficace, c'est-à-dire de manière à en tirer un maximum de bénéfices dans la population. Rechercher l'efficacité, c'est utiliser l'argent des citoyens de manière responsable et optimale, s'assurer qu'ils en ont pour leur argent. Ceci passe par l'évaluation du rapport entre les coûts associés à une intervention et les bénéfices escomptés, puis par la priorisation des interventions dont le rapport coût-bénéfice – toutes choses étant égales par ailleurs – est le plus favorable. Ensuite, les décideurs doivent évaluer le coût d'opportunité d'un tel financement, c'est-à-dire à quels autres services de santé doit-on renoncer et qu'aurait-on pu faire d'autre avec ces ressources ? Enfin, les décideurs doivent s'assurer que les coûts totaux associés à certains soins (impact budgétaire) ne menacent pas l'équilibre et la pérennité des systèmes de santé.

7.1.2.7. La transparence et la démocratie

La valeur de transparence requiert que les scientifiques, les organismes réglementaires et les gouvernements partagent l'information pertinente avec les parties prenantes¹⁸⁵. Cette information doit être accessible, compréhensible et à jour. La transparence est une condition nécessaire à l'examen démocratique des décisions, à l'imputabilité des décideurs et à la participation du public dans l'élaboration des politiques.

7.2. Les risques pour la santé humaine

7.2.1. Risques pour la santé associés à l'ingénierie ciblée du génome des cellules germinales et des embryons

7.2.1.1. Les effets inattendus des modifications ciblées

Les modifications ciblées peuvent entraîner des effets phénotypiques inattendus¹⁸⁶. En effet, un même variant génétique peut jouer un rôle dans plusieurs caractères phénotypiques différents (pléiotropie). Par exemple, une mutation spécifique (allèle HbS) du gène de l'hémoglobine est associée à des traits phénotypiques très différents. Lorsqu'une personne possède une copie de la mutation (hétérozygote), elle aura une meilleure résistance à la malaria (paludisme), alors que si elle en possède deux (homozygote),

183 CEST 2003 ; CEST 2006 ; CEST 2009b.

184 CEST 2009b : 80.

185 NASEM 2017 : 33.

186 « *Unanticipated effects of the on-target changes could occur. If there were insufficient knowledge about the gene and how it works, the change being engineered might in some cases lead to, for example, new protein-protein interactions that compromise the function of the second protein* » (Boslet et al. 2015 : 480).

elle sera atteinte d'anémie falciforme, une maladie qui se caractérise par l'altération de l'hémoglobine. Ainsi, la modification d'un gène ou d'une mutation afin de corriger un trait phénotypique particulier peut avoir des effets inattendus et non souhaitables sur d'autres traits¹⁸⁷. Dans certains cas, l'intervention pourrait avoir plus d'inconvénients que de bénéfices. Cependant, en ciblant uniquement des maladies très sévères, les probabilités que les bénéfices dépassent les risques sont élevées¹⁸⁸.

7.2.1.2. Les mutations non intentionnelles et le mosaïcisme

L'un des principaux risques associés à l'ICGCGE est les mutations non intentionnelles, c'est-à-dire des altérations involontaires dans le génome (ex. : modifications hors cible, réarrangements). Ces mutations ont le potentiel d'entraîner de graves problèmes de santé. En 2017, une étude de l'Université Columbia sur des souris aurait démontré qu'une intervention avec CRISPR-Cas9 peut causer des milliers de mutations involontaires¹⁸⁹. Cette étude a été réalisée sur un petit échantillon et les résultats ont été vivement contestés, menant à la rétractation de l'étude¹⁹⁰. En juillet 2018 paraissait une autre étude soutenant que CRISPR-Cas9 entraînerait souvent des modifications génétiques non intentionnelles importantes et potentiellement néfastes. Selon les auteurs, leur expérience sur des cellules embryonnaires de souris et des cellules différenciées humaines a entraîné des suppressions (délétions*) et des réarrangements de grandes portions d'ADN (plus d'une centaine de bases nucléiques de long)¹⁹¹. Une autre équipe a comparé les génomes de cellules modifiées et de cellules contrôles. Les auteurs sont arrivés à la conclusion que les mutations dans les cellules modifiées ne sont pas plus fréquentes que les mutations apparaissant naturellement dans la lignée contrôle¹⁹². La question des modifications génétiques non intentionnelles est controversée et de nombreux points restent à être éclaircis.

Les effets d'une nucléase comme Cas9 sont difficiles à prédire. Ils peuvent varier en fonction de la dose de nucléase, de l'ARNg utilisé¹⁹³ et des particularités génomiques des individus¹⁹⁴. Ainsi, les résultats de recherche sur les effets de Cas9 sur un génome particulier ne sont pas généralisables à tous les génomes. Par conséquent, si on peut espérer arriver à une connaissance raisonnable de la spécificité de Cas9, il est pratiquement impossible d'en établir la spécificité absolue¹⁹⁵.

À l'étape de la modification, une façon de réduire les risques de mutations hors cible est d'avoir recours à deux systèmes ARNg-Cas9 chacun coupant au même endroit un seul des deux brins d'ADN. Ainsi, la coupure complète ne se fait que lorsque les deux systèmes agissent conjointement¹⁹⁶. Par ailleurs, des recherches sur des enzymes CRISPR plus précises que la Cas9 actuelle (tirée de la bactérie *Streptococcus pyogenes*) sont en cours. Notamment, la Cas9 de la *Neisseria meningitidis*¹⁹⁷ et la Cas12a¹⁹⁸ seraient prometteuses.

187 Bosley *et al.* 2015 : 481 ; Gratten et Vissher 2016. « *The genetic background in which the disease mutation exists may at some level be adapted to carrying that mutation, and correcting the gene back to "wild type" could have unanticipated consequences in that background* » (Bosley *et al.* 2015 : 480).

188 Experts consultés.

189 Schaefer *et al.* 2017.

190 Regalado 2017. Voir aussi Iyer *et al.* 2018.

191 Kosicki, Tomberg et Bradley 2018.

192 Iyer *et al.* 2018.

193 En théorie, un ARNg composé d'une séquence précise de nucléotides devrait guider l'enzyme vers la même séquence sur l'ADN cible. Toutefois, en pratique, il pourrait se satisfaire d'une correspondance plus approximative (Begley 2018).

194 Experts consultés ; Urnov 2017.

195 Experts consultés.

196 Charpentier et Kaldy 2015 : 31.

197 Amrani *et al.* 2017.

198 Strohkendl *et al.* 2018.

Un autre risque associé à l'ICGCGE est le mosaïcisme. Lorsqu'on modifie l'ADN d'un zygote (une seule cellule), l'embryon qui en résulte peut présenter un mosaïcisme cellulaire, c'est-à-dire que les cellules de l'embryon ne sont pas toutes génétiquement identiques. En effet, il peut y avoir un délai dans l'action du système ARNg-Cas9 de manière à ce que le zygote ait eu le temps de se diviser avant que la modification n'ait été complétée. Par conséquent, il se peut que certaines cellules soient modifiées alors que d'autres ne le sont pas.

7.2.1.3. Les limites des tests postmodification

Après la modification, il faudra tester le génome de l'embryon afin de s'assurer que la modification a bien été réalisée et que le génome est exempt de mutations involontaires et de mosaïcisme. Or ces tests ont des limites. D'abord, les cellules prélevées sur l'embryon pour analyse pourraient ne pas être représentatives des autres cellules (cf. cellules trophoblastiques du blastocyste; 7.2.3.2).

Ensuite, il peut y avoir des problèmes au stade de l'analyse. Le séquençage complet du génome coûte plus de 1000 \$ et doit être réalisé plus d'une fois pour être valide. Ainsi, certains chercheurs ont recours à des algorithmes prédictifs afin de déterminer les sites les plus à risque de subir de telles mutations (les régions autour de la cible, des segments partiellement homologues ou fragiles, etc.). Cependant, ces algorithmes ne seraient pas toujours fiables et des mutations pourraient survenir à des sites non prévus¹⁹⁹. Selon des experts, des techniques appelées Guide-Seq et Circle-Seq permettraient maintenant de mieux identifier expérimentalement les sites de coupures hors cible, même ceux qui sont très rares²⁰⁰.

Le séquençage complet du génome assure une vérification plus rigoureuse, mais il comporte aussi des limites²⁰¹. Il permet de détecter les anomalies de séquence du génome, mais pas d'autres types de modifications involontaires comme les délétions* ou les méthylations*. Par exemple, il arrive que certaines parties du génome échappent à l'analyse et ne soient pas recopiées²⁰². Il se peut aussi que, lors de la modification du génome, des segments soient réellement supprimés (délétions). Dans ces circonstances, il sera difficile de déterminer si l'information manquante est due aux limites des techniques de séquençage ou à des délétions réelles dans le génome²⁰³. Une autre limite du séquençage est l'impossibilité d'identifier des autocorrections faites par la cellule. En effet, il arrive qu'une délétion accidentelle survenue lors de la modification génétique s'autocorrige²⁰⁴. Ce type d'autocorrection peut causer de graves anomalies, mais ne sera pas identifié lors d'un séquençage²⁰⁵.

Enfin, une fois le génome séquencé, certaines difficultés apparaissent au stade de l'interprétation des données. Par exemple, même si l'on identifie une mutation involontaire, il n'est pas toujours possible de dire si celle-ci aura un effet biologique important, étant donné qu'on ne connaît pas le rôle de toutes les parties du génome²⁰⁶.

199 Experts consultés; Schaefer *et al.* 2017.

200 Experts consultés; Tsai *et al.* 2015; Tsai *et al.* 2017.

201 Ilic 2017.

202 Dans ce cas, on fait de l'imputation, c'est-à-dire qu'on comble les segments manquants avec les segments correspondants des génomes parentaux. Ce faisant, on postule que les segments manquants sont identiques à celles des parents.

203 Experts consultés.

204 Par exemple, un segment supprimé provenant d'un des parents peut être spontanément remplacé par une copie provenant de l'autre parent (on parle alors de disomie uniparentale partielle par recombinaison non-homologue).

205 Experts consultés.

206 Experts consultés. « (...) *whether they [off-target effects] are serious or not is going to be hard to predict without doing the human experiment* » (Bosley *et al.* 2015 : 480).

7.2.1.4. Considérations éthiques

Les effets inattendus des modifications ciblées, les mutations involontaires et le mosaïcisme peuvent causer de graves problèmes de santé pour le futur enfant, ce qui contrevient au principe de **non-malfaisance**. De plus, des limites dans les tests postmodification restreignent la capacité des scientifiques de **réduire au maximum les risques** pour le futur enfant. Par conséquent, la pratique d'une **science responsable** et protectrice du **bien commun** implique qu'un ensemble d'éléments sur l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique de la lignée germinale soit validé scientifiquement avant tout essai ou application cliniques (cf. tableau 2).

7.2.2. Risques pour la santé associés au transfert mitochondrial

Les études sur le transfert mitochondrial seraient encore insuffisantes pour établir l'efficacité et l'innocuité de ces techniques pour l'humain²⁰⁷. Les principales inquiétudes concernent le niveau d'hétéroplasmie, les limites des tests postmodification, l'interaction entre l'ADNn de la mère et l'ADNmt de la donneuse, ainsi que les dommages potentiellement causés à la cellule.

7.2.2.1. L'hétéroplasmie et la proportion de mitochondries défectueuses

Une cellule contient plusieurs copies d'ADNmt. Dans les cas de maladies mitochondriales, des cellules peuvent contenir à la fois des ADNmt sains et défectueux, un état appelé hétéroplasmie. La proportion des ADNmt défectueux doit atteindre un certain seuil avant que les symptômes de la maladie ne se manifestent. Le transfert mitochondrial vise à produire une cellule germinale dont les mitochondries sont saines. Or, lors du transfert de l'ADNn de la mère vers la cellule saine de la donneuse, une petite quantité de mitochondries maternelles défectueuses est involontairement emportée (*carryover*)²⁰⁸. Subséquemment, lors de la division cellulaire et de la production d'ovocytes, même une faible proportion de mitochondries défectueuses peut s'accroître et atteindre un seuil pathologique.

L'augmentation du taux de mitochondries défectueuses peut survenir à cause d'une distribution inégale lors de la division cellulaire (*mitotic segregation*)²⁰⁹, ou parce que les mitochondries défectueuses (celles de la mère) se multiplient davantage que les saines (celles de la donneuse) pour des raisons de compatibilité avec l'ADNn transféré de la mère²¹⁰. Ainsi, de division cellulaire en division cellulaire, la proportion d'ADNmt défectueux pourrait changer progressivement. Par conséquent, même si une cellule germinale obtenue par transfert mitochondrial présente un faible taux d'ADNmt défectueux, il est possible que ce taux augmente graduellement et atteigne un seuil pathologique dans certaines cellules et tissus de l'organisme²¹¹.

Un autre phénomène pouvant accroître le taux d'ADNmt défectueux se produit au moment où une personne engendrée par TM produit des ovocytes (ovogenèse). Par un mécanisme de goulot d'étranglement (*mtDNA bottleneck*), le nombre de mitochondries peut passer de plusieurs milliers dans une cellule souche germinale à quelques dizaines dans les ovocytes qui en sont issus. Or, l'échantillon de mitochondries qui se retrouvera dans chaque ovocyte est distribué aléatoirement. Ainsi, une cellule souche germinale saine contenant un petit nombre d'ADNmt défectueux peut engendrer des ovocytes

207 Experts consultés.

208 Yamada *et al.* 2016; Hyslop *et al.* 2016. Notons qu'avec le TGP1 le nombre de mitochondries involontairement transférées est moins important qu'avec les autres techniques (TFMM, TP, TGP2).

209 NASEM 2016 : 54.

210 Experts consultés.

211 Nuffield 2012 : 67; NASEM 2016 : 54.

contenant différentes proportions d'ADNmt défectueux, faible dans certaines, plus forte dans d'autres. Par conséquent, même si les cellules d'un embryon obtenu par transfert mitochondrial présentent un faible taux d'ADNmt défectueux, il est possible que, dans les générations suivantes, ce taux augmente et atteigne le seuil pathologique²¹².

7.2.2.2. Les limites des tests postmodification

Après un transfert mitochondrial, il faudra tester le génome de l'embryon afin de s'assurer que les seuils d'hétéroplasmie sont acceptables. Or, ces tests ont des limites. D'une part, les cellules prélevées sur l'embryon pour analyse pourraient ne pas être représentatives des autres cellules (cf. cellules trophoblastiques du blastocyste; 7.2.3.2.). D'autre part, l'information génétique mitochondriale de l'embryon ne permet pas de tirer des conclusions certaines sur le futur état de santé de l'enfant. En effet, il est extrêmement difficile de faire des prédictions phénotypiques à partir du génotype mitochondrial de l'embryon. Par exemple, au stade blastocyste, l'embryon contient très peu de mitochondries. À un stade ultérieur du développement, il y aura une augmentation exponentielle du nombre de mitochondries et leur distribution aléatoire dans l'organisme peut entraîner dans certains tissus des taux d'hétéroplasmie différents de ce qui avait été observé dans le blastocyste²¹³.

7.2.2.3. Les interactions entre ADNn et ADNmt

Le bon développement et fonctionnement des organismes requiert l'action conjointe de l'ADNn et de l'ADNmt. L'évolution biologique a conduit à une coadaptation entre noyau et mitochondries, de sorte que la communication efficace entre ces deux composantes est essentielle pour un grand nombre de processus cellulaires. Une perturbation de cet accord peut désorganiser la cellule et peut entraîner des conséquences importantes sur le phénotype de l'individu²¹⁴.

Or, certaines études suggèrent qu'il existe un potentiel d'incompatibilité entre l'ADNn de la mère et l'ADNmt provenant d'une personne différente²¹⁵. Ce risque existe alors même que la variabilité génétique entre les ADNmt n'est pas très grande dans la population humaine²¹⁶. En effet, un génotype mitochondrial qui diffère d'un seul nucléotide peut avoir un effet phénotypique significatif²¹⁷. De plus, peu de choses sont connues au sujet des interactions entre les mitochondries de la mère et celles de la donneuse dans une cellule²¹⁸.

Peut-être serait-il possible de réduire les risques en ayant recours à une donneuse issue de la même grande population géoethnique que la mère²¹⁹. En effet, les groupes humains ayant des ancêtres communs possèdent des variations génétiques mitochondriales spécifiques (haplogroupes mitochondriaux). Il faudrait évaluer si une telle proximité géoethnique entre la mère et la donneuse est un facteur qui accroîtrait la compatibilité ADNn-ADNmt. Ceci dit, une telle sélection des donneuses en fonction de la proximité géoethnique serait peut-être difficile à faire au Québec, dans la mesure où l'on doit souvent importer des ovules.

212 Nuffield 2012 : 67; NASEM 2016 : 55.

213 Experts consultés.

214 Experts consultés.

215 Reinhardt *et al.* 2013; Wolff *et al.* 2014; NASEM 2016, p. 56.

216 Experts consultés.

217 Même une faible divergence génétique mitochondriale peut causer des ruptures dans la coadaptation ADNn-ADNmt (Experts consultés; Morrow *et al.* 2015; Picard *et al.* 2016).

218 Nuffield 2012, p. 66.

219 Experts consultés.

7.2.2.4. Dommages causés à la cellule modifiée

Les manipulations mécaniques impliquées et les agents utilisés lors du TM pourraient endommager l'ovocyte ou le zygote²²⁰. De tels dommages pourraient ne pas être détectés lors de tests diagnostiques préimplantatoires. Notons que ces risques sont moins importants avec le TGP, puisque ce dernier consiste à transférer une cellule complète (le globule polaire) plutôt que du matériel génétique extrait d'une cellule²²¹. Les manipulations réalisées lors du TM pourraient aussi causer des anomalies de méthylation et augmenter les risques de syndromes épigénétiques²²². Il n'y a pas assez de données probantes au sujet de ces dommages potentiels. Il faudrait mener des recherches longitudinales sur des modèles animaux afin de s'assurer que ces manipulations sont sécuritaires²²³.

7.2.2.5. Considérations éthiques

La multiplication des mitochondries défectueuses involontairement transférées, l'incompatibilité potentielle entre l'ADNn et l'ADNmt et les dommages causés à la cellule par le transfert ont le potentiel de causer de graves problèmes de santé pour le futur enfant, ce qui contrevient au principe de **non-malfaisance**. De plus, des limites dans les tests postmodification restreignent la capacité des scientifiques de réduire au maximum les risques pour le futur enfant. Par conséquent, la pratique d'une **science responsable et protectrice du bien commun** implique qu'un ensemble d'éléments sur l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique de la lignée germinale soit validé scientifiquement avant tout essai ou application cliniques (cf. tableau 2).

7.2.3. Autres problèmes généraux liés aux risques pour la santé

7.2.3.1. Le manque de recherche préclinique sur les animaux

Avant de faire l'objet d'études précliniques humaines puis d'essais cliniques, les techniques de TM et d'ICGCGE devraient préalablement passer par une phase de recherche préclinique sur des modèles animaux. Selon la procédure standard, on commence par les souris, puis les rats, les lapins, les porcs et enfin les bovins. Or, il se fait peu de ce type de recherche à l'heure actuelle, notamment parce que les organismes subventionnaires seraient peu enclins à le financer²²⁴. Dans les dernières années, il y aurait eu une réduction du délai entre la recherche sur les animaux et la recherche sur les humains. Dans le cas particulier de la modification génétique des cellules germinales et des embryons, le fait que la pratique soit interdite chez l'humain contribue peut-être au manque d'intérêt pour la recherche préclinique animale dans ce domaine²²⁵.

220 NASEM 2016, p. 58 ; Nuffield 2012, p.66-67 ; ex. Polarized light birefringence (visualisation) ; virus sendai (fusion du karioplaste) ; vitrification (synchronisation des stades de développement de l'ovocyte ou du zygote de la mère et celui de la donneuse) ; nocodazole (restabilisation dy cytosquelette).

221 HFEA 2014b.

222 Experts consultés.

223 Experts consultés.

224 Experts consultés.

225 Experts consultés.

7.2.3.2. Le prélèvement d'échantillon pour les tests postmodification : validité et risques

Tant dans le contexte de la recherche préclinique que clinique, les embryons génétiquement modifiés doivent être testés. Pour ce faire, on doit d'abord prélever des cellules. Au stade blastocyste du développement embryonnaire (5-9 jours), la technique la plus commune est la biopsie de cellules trophoblastiques. Or ces cellules pourraient ne pas être représentatives des autres cellules de l'embryon²²⁶. Si c'est le cas, les résultats des tests ne seront pas valides. Puisque les cellules de la masse interne sont plus représentatives que celles du trophoblaste, des chercheurs préfèrent tester des cellules souches dérivées de la masse interne de l'embryon (le bouton)²²⁷. Cependant, ce type de prélèvement ne peut être fait que dans un contexte de recherche préclinique, car il implique la mort de l'embryon.

Après 15 semaines de grossesse, on peut faire une analyse des cellules présentes dans le liquide amniotique (cellules de membrane, cellules pulmonaires et rénales)²²⁸. Il est possible de mettre ces cellules en culture, puis d'évaluer le mosaïcisme et l'hétéroplasmie. Cependant, cela n'élimine pas la possibilité qu'il y ait des problèmes dans les autres tissus²²⁹.

Une autre façon d'obtenir des échantillons d'ADNn et d'ADNmt pourrait être la collecte d'ADN libre, c'est-à-dire de l'ADN qui circule en dehors des noyaux²³⁰. En effet, des molécules d'ADNn et d'ADNmt libres d'embryons sont présentes dans le sang de la femme enceinte et dans les milieux de culture des embryons. Or, on analyse l'ADNn libre afin d'évaluer les risques d'aneuploïdie (ex. : trisomie). Pareillement, on pourrait possiblement analyser l'ADN libre pour détecter des mutations involontaires ou du mosaïcisme, et pour évaluer les taux d'hétéroplasmie mitochondriale²³¹.

Dans un contexte postnatal (préclinique animal et clinique humain), il faudra pouvoir tester des cellules issues de différents tissus de l'organisme. Premièrement, cela permet de s'assurer qu'il n'y a pas de mosaïcisme dans l'organisme. Deuxièmement, cela permet d'avoir accès à tout le génome. En effet, dans les cellules de chaque tissu différent, certaines parties du génome sont accessibles alors que d'autres sont compactées dans l'hétérochromatine²³². Troisièmement, en ce qui concerne le TM, cela permet de détecter une hétéroplasmie qui aurait pu apparaître au moment de la multiplication et de la distribution des mitochondries lors du développement de l'organisme (cf. 7.2.2.1.).

226 Experts consultés. On trouve un exemple de ce phénomène en fécondation in vitro, lorsqu'on fait une biopsie de cellules trophoblastiques du blastocyste pour vérifier si le nombre de chromosomes est normal (s'assurer qu'il n'y a pas d'aneuploïdie). En effet, lors de ces analyses de l'aneuploïdie, il été constaté qu'il y a des différences entre les cellules trophoblastiques et les autres cellules de l'embryon (Capalbo et Rienzi 2017 ; Gleicher et Orvieto 2017). Il est possible que de telles différences existent aussi sur le plan des mutations involontaires et des niveaux d'hétéroplasmie (experts consultés).

227 Experts consultés. Entre le jour 7 et le jour 14 (la Loi interdit de cultiver des embryons humains pour la recherche au-delà de 14 jours), on peut induire une douzaine de types de tissus différents à partir des cellules souches. L'analyse de ces tissus permettrait d'évaluer le mosaïcisme ou l'hétéroplasmie à ce stade du développement, mais ne permettrait toutefois pas de garantir que l'enfant sera normal.

228 Cet échantillon est plus représentatif du bébé que le placenta (experts consultés).

229 Experts consultés.

230 Experts consultés.

231 Experts consultés. Cependant, compte tenu des limites de l'analyse de l'ADN libre (quantité d'ADN, source de cet ADN [cellules trophoblastique]), certains experts doutent que l'analyse de l'ADN libre soit utile à court terme pour confirmer la présence de mosaïcisme ou d'hétéroplasmie (relecteurs).

232 Experts consultés.

Notons, par ailleurs, que les techniques de prélèvement comme la biopsie de cellules trophoblastiques du blastocyste pourraient causer des anomalies épigénétiques et augmenter les risques de maladies. Il n'y a pas assez de données probantes sur le caractère sécuritaire de la biopsie²³³. Notons que les cellules subiront plusieurs interventions stressantes en peu de temps : une injection de nucléases ou un transfert mitochondrial, possiblement une injection intracytoplasmique de sperme (ICSI)* lors de la fécondation in vitro, et une biopsie pour les tests.

7.2.3.3. Caractère différé de certains effets indésirables potentiels

Lorsqu'on apporte des modifications génétiques au tout début du développement, des effets indésirables peuvent apparaître 30 ou 40 ans plus tard. Ils ne peuvent, par conséquent, être identifiés dans des essais cliniques standards²³⁴. Par exemple, nous apprenons aujourd'hui que les enfants conçus par fécondations in vitro il y a trente ans sont plus prédisposés que la moyenne à être atteints de diabète. Ainsi, si les autorités décidaient de permettre des essais cliniques en modification génétique des cellules germinales et des embryons (ICGCGE et TM), il faudrait impérativement mettre sur pied un registre électronique afin de faire le suivi longitudinal d'au moins une cohorte. Ce genre de suivi étant très dispendieux, il faudrait aussi prévoir les ressources nécessaires à son fonctionnement²³⁵. La loi prévoit déjà un registre obligatoire pour les enfants issus de fécondation in vitro, mais il n'est pas encore fonctionnel. Une fois ce registre mis sur pied, les mêmes infrastructures, mécanismes et ressources pourraient être utilisés pour le suivi des enfants génétiquement modifiés²³⁶.

7.2.3.4. Considérations éthiques

La recherche sur les modèles animaux

Les études précliniques sur les modèles animaux permettent de valider des éléments scientifiques de manière à réduire les risques pour la santé des personnes humaines, conformément au principe de **non-malfaisance**. La Commission tient à réaffirmer l'importance de pratiquer une **science responsable** et à rappeler le fait que les études sur les modèles animaux constituent une phase préalable et essentielle de la recherche biomédicale.

233 Experts consultés.

234 Experts consultés. « *It will be hard to predict and assess unintended long-term consequences of germline editing, such as effects that only occur later in life and result from the specific genetic background of an individual* » (Bosley et al. 2015 : 480).

235 Experts consultés.

236 Experts consultés.

Le consentement à un suivi longitudinal

Dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques, il a été souligné plus haut qu'il serait essentiel de faire un suivi médical à très long terme. Ceci soulève la question du consentement des participants de recherche. Pour les mineurs, c'est le titulaire de l'autorité parentale ou le tuteur qui a la responsabilité juridique de l'enfant (art. 21 du Code civil du Québec). Ainsi, ce sont les parents qui devraient normalement décider jusqu'à ce que l'enfant puisse consentir pour lui-même. Or, pour différentes raisons, les parents pourraient ne pas vouloir intégrer leur enfant dans le programme de suivi. Par exemple, certains parents ne veulent pas révéler à l'enfant qu'ils ont eu recours à la fécondation in vitro. Cependant, il faut rappeler que la décision des parents doit être prise de manière à promouvoir la santé du futur enfant (**bienfaisance, non-malfaisance**)²³⁷. Compte tenu des risques pour la santé associés à la modification génétique, il est dans l'intérêt de l'enfant génétiquement modifié de profiter d'un suivi médical adapté. Par conséquent, la Commission estime que le suivi devrait être obligatoire jusqu'à ce que l'enfant puisse consentir pour lui-même (14 ou 18 ans, selon le niveau de risque de ce suivi tel qu'évalué par un comité d'éthique de la recherche)²³⁸. Les parents devraient être informés de cette obligation avant qu'ils aient accès à la modification génétique de leurs gamètes ou de leurs embryons. Leur consentement à ce suivi devrait être obtenu en même temps que le consentement à la procédure de modification génétique et devrait être une condition préalable pour avoir accès à l'intervention.

Qu'en est-il des enfants ayant subi une modification génétique transmissible lorsqu'ils atteignent l'âge de consentir seuls ? Compte tenu de l'importance pour la collectivité et la santé publique d'avoir accès à des données probantes sur les effets à long terme de la modification génétique de la lignée germinale, pourrait-on obliger les personnes génétiquement modifiées à faire partie du programme de suivi (**bien commun**) ? Les experts consultés s'entendent sur le fait qu'il faudrait respecter l'**autonomie des personnes** en obtenant leur consentement libre, éclairé et continu²³⁹. Il n'est pas nécessaire de suivre toutes les personnes génétiquement modifiées. Il serait suffisant de suivre une majorité de cas. Mais qu'arriverait-il si un grand nombre de participants se retirait ? L'intérêt de la collectivité devrait-il alors prévaloir ?

Ainsi, la Commission est d'avis qu'un tel suivi médical devrait être obligatoire, au moins jusqu'à l'âge du consentement à une recherche (14 ou 18 ans)²⁴⁰. Après cet âge, le consentement libre, éclairé et continu de la personne faisant l'objet du suivi devra être obtenu. Or, pour consentir, cette personne doit être informée des circonstances dans lesquelles elle est née. Par conséquent, la Commission recommande d'en informer l'enfant avant l'âge auquel il pourra consentir lui-même au suivi médical.

237 « Les décisions concernant l'enfant doivent être prises dans son intérêt et dans le respect de ses droits » (art. 33, Code civil du Québec).

238 L'enfant peut consentir pour lui-même dès l'âge de 14 ans si un comité d'éthique de la recherche évalue que la recherche comporte des risques minimaux. Sinon, il ne peut le faire avant l'âge de la majorité, c'est-à-dire 18 ans : « Le consentement à une recherche susceptible de porter atteinte à l'intégrité du mineur est donné, pour ce dernier, par le titulaire de l'autorité parentale ou le tuteur. Le mineur de 14 ans et plus peut néanmoins consentir seul si, de l'avis du comité d'éthique de la recherche compétent, la recherche ne comporte qu'un risque minimal et que les circonstances le justifient » (art. 21, Code civil du Québec). De plus, l'évaluation éthique du suivi médical longitudinal par un comité d'éthique de la recherche devrait être réalisée de manière continue, c'est-à-dire qu'elle devrait se poursuivre pendant toute la durée de la réalisation du projet de recherche, minimalement sur une base annuelle (experts consultés).

239 Experts consultés.

240 Experts consultés.

Tableau 2 – Standards scientifiques

Standards pour la recherche préclinique (dans un premier temps : modèles animaux ; dans un deuxième temps : cellules germinales et embryons humains de moins de 14 jours, sans transfert dans un utérus)

- Évaluer la sécurité des techniques de prélèvement de cellules embryonnaires.
- Évaluer la représentativité des cellules embryonnaires prélevées.
- Évaluer la validité des techniques de séquençage et d'interprétation des données génétiques.
- Évaluer la sécurité et l'efficacité :
 - Critères
 - Succès de la modification ciblée.
 - Évaluer chaque combinaison nucléase-guide-cible-dose (ICGCGE).
 - Absence de mutations involontaires (ICGCGE).
 - Niveau d'hétéroplasmie acceptable (TM).
 - Absence de modifications épigénétiques involontaires.
 - Absence de mosaïcisme.
 - Méthode
 - Privilégier les séquençages complets.
 - Tester sur plusieurs modèles animaux différents.
 - Tester plusieurs tissus différents (postnatal chez l'animal).
- Évaluer les dommages structuraux potentiellement causés à la cellule lors du transfert de noyau en TM.
- Faire un suivi postnatal longitudinal (animal).

Standards pour la recherche clinique

- Évaluer l'efficacité de chaque intervention (préimplantatoire, prénatal et postnatal)
 - Critères
 - Succès de la modification ciblée.
 - Absence de mutations involontaires (ICGCGE).
 - Niveau d'hétéroplasmie acceptable (TM).
 - Absence de modifications épigénétiques involontaires.
 - Absence de mosaïcisme.
 - Méthode
 - Privilégier les séquençages complets.
 - Tester sur plusieurs tissus différents.
- Mettre sur pied un registre électronique afin de faire le suivi longitudinal d'une cohorte.

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant les risques pour la santé du futur enfant,

[1] la Commission recommande au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès de Santé Canada afin de maintenir l'interdiction de toute recherche clinique et application clinique chez l'humain.

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant la priorité à donner aux études sur les modèles animaux dans une recherche scientifique responsable,

Considérant le manque de recherche préclinique sur des modèles animaux en modification génétique des cellules germinales et des embryons,

[2] la Commission recommande aux organismes subventionnaires de financer davantage la recherche préclinique sur des modèles animaux en modification génétique des cellules germinales et des embryons.

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant les risques pour la santé du futur enfant,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques en modification génétique des cellules germinales et des embryons,

[3] la Commission recommande au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès de Santé Canada afin qu'un ensemble de conditions scientifiques strictes soient préalablement remplies (voir le tableau 2 sur les standards précliniques et cliniques);

[4] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux de mettre sur pied un registre électronique afin de faire le suivi médical longitudinal des enfants ayant été génétiquement modifiés (ICGCGE et TM). Ce suivi devrait être obligatoire jusqu'à ce que la personne suivie puisse consentir pour elle-même (14 ou 18 ans, tel que déterminé par un comité d'éthique de la recherche), après quoi le consentement libre, éclairé et continu de cette personne devra être obtenu.



7.3. La rareté des cellules germinales et des embryons pour la recherche

7.3.4. La rareté des ovocytes

La recherche préclinique sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons nécessite l'accès à de nombreux ovocytes. Or ceux-ci sont rares. Le don d'ovocyte comporte des risques et la rémunération des donneuses est interdite au Canada²⁴¹. Par conséquent, peu de femmes sont enclines à donner des ovules et les chercheurs doivent importer des ovules de donneuses d'autres pays.

Le don d'ovule peut nécessiter la prise de médicaments par la donneuse afin de stimuler les ovaires à produire plusieurs ovules matures. Or, la stimulation ovarienne présente des risques pour la santé (**non-malfaisance**), le plus fréquent étant le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO). Les risques de SHO sont relativement faibles (1,6 %), mais néanmoins préoccupants. Selon son degré de sévérité, il peut affecter la donneuse de différentes manières : nausées, vomissements, distension et douleurs abdominales, hypertrophie des ovaires, dyspnée (difficulté à respirer), dysfonctions ou arrêt des fonctions rénales²⁴². Le prélèvement comporte un faible risque de complications. Dans de rares cas, il peut être associé à une infection pelvienne et à des saignements importants pouvant nécessiter la ligature de l'artère.

Certains observateurs croient qu'on devrait encourager le don d'ovule en rémunérant les donneuses. Selon eux, en plus de limiter l'accès aux ovocytes, l'interdiction de la rémunération est une entrave aux droits individuels. En effet, l'un des principaux arguments contre l'interdiction de la rémunération est qu'elle va à l'encontre de l'**autonomie des personnes**, de leur droit de disposer de leur corps comme elles le veulent et d'entrer en relation contractuelle les unes avec les autres.

En revanche, le fait de ne pas rémunérer les donneuses d'ovocytes peut être justifié sur la base du principe de **non-commercialisation** du corps humain et de ses produits. Selon ce point de vue, la vente d'ovocytes constituerait un échange commercial contribuant à l'instrumentalisation des personnes et à la marchandisation des produits biologiques humains²⁴³. De plus, on peut craindre que, si la rémunération était permise, ce soit les femmes les plus défavorisées sur le plan matériel qui proposeraient leurs services. Cette situation exposerait des personnes à de l'exploitation (**autonomie ; non-malfaisance**). En effet, on peut s'interroger sur la qualité du consentement de personnes contraintes par la pauvreté et motivées par des incitatifs financiers. Toutefois, l'importation d'ovocytes est légale. Cela crée un marché qui peut conduire à l'exploitation des personnes vulnérables à l'étranger²⁴⁴. La position canadienne comprend ainsi deux standards, un pour les donneuses canadiennes et un autre pour les donneuses étrangères. Cette situation fait reposer les risques et les inconvénients sur les femmes d'autres pays, ce qui soulève des enjeux d'équité internationale (**distribution des risques et des bénéfices**).

Outre la vente et l'achat, il existe différentes solutions potentielles moins controversées au problème de la rareté des d'ovocytes. L'une d'entre elles serait de produire des ovocytes à partir de cellules souches (cellules germinales primordiales)²⁴⁵ ou de cellules somatiques. Cela a été réalisé chez la souris et ce serait éventuellement faisable chez l'humain. Par ailleurs, il serait peut-être possible de récupérer les ovocytes lors d'ablations chirurgicales des ovaires. Ces ovules ne sont pas matures et ont ainsi peu d'utilité. Cependant, il sera peut-être un jour possible de les cultiver efficacement jusqu'à maturité²⁴⁶. Une autre source d'ovocytes pourrait être les ovules congelés (cryopréservés) à des fins de préservation

241 Article 7 de la Loi fédérale sur la procréation assistée (Gouvernement du Canada 2004).

242 CEST 2009a : 18, 34.

243 CEST 2009a : 40.

244 Experts consultés ; Lafontaine 2014.

245 Hikabe *et al.* 2016.

246 Experts consultés ; Davis 2018.

de la fertilité²⁴⁷. Il s'agit d'ovocytes prélevés à un jeune âge chez une femme dont le projet familial risque d'être reporté à plus tard alors que sa fertilité sera en baisse (ex. : vieillissement, traitement contre le cancer). Ces ovocytes pourront être utilisés ultérieurement lorsque les circonstances seront plus favorables à la fondation d'une famille. Or plusieurs d'entre eux ne seront pas utilisés et pourraient être donnés pour la recherche.

Indépendamment de leur provenance, compte tenu de leur rareté, de leur coût et des risques associés au don, l'utilisation des ovocytes humains à des fins de recherche préclinique doit être justifiée par la production de connaissances scientifiques importantes et des bénéfices cliniques potentiels substantiels (**progrès scientifique comme bien social**)²⁴⁸.

7.3.5. La rareté des embryons à une cellule pour la recherche

La recherche préclinique en modification génétique des embryons requiert l'accès à des embryons. Au Canada, comme en France et en Australie, la création d'embryons à des fins de recherche est interdite. Seuls les embryons qui ont été créés en vue d'une procréation assistée, mais qui ne sont plus nécessaires à cette fin (surnuméraires), peuvent être utilisés en recherche. D'autres pays, tels que les Pays-Bas, la Belgique, la Suède, Israël, le Japon et la Chine permettent la production d'embryons spécifiquement pour la recherche.

La recherche avec des embryons implique la destruction de ceux-ci. Ainsi, la question de la création (et de la destruction) d'embryons à des fins de recherche est liée à celle de leur **statut moral**. Il existe différentes positions sur le statut moral des embryons et de leur utilisation en recherche : 1- Selon certaines personnes, les embryons sont des êtres humains à part entière et ont le même statut moral que ceux-ci. Par conséquent, leur destruction dans le cadre de la recherche est fortement répréhensible, qu'ils soient créés à des fins de reproduction ou spécifiquement pour la recherche²⁴⁹. Certains considéreront comme un compromis acceptable le fait de recourir à des embryons non viables (ex. embryons à trois pronucléus)²⁵⁰; 2- Pour d'autres, l'avancement des connaissances ne peut justifier la destruction d'embryons créés spécifiquement pour la recherche. Cependant, selon eux, récupérer pour la recherche des embryons surnuméraires déjà créés à des fins de reproduction est éthiquement acceptable²⁵¹; 3- Enfin, selon un autre point de vue, les embryons (de moins de 14 jours) n'ont pas de statut moral et leur création pour la recherche peut être justifiée si cette recherche a une grande valeur scientifique ou médicale (**science comme bien social**).

L'interdiction de créer des embryons pour la recherche constitue un obstacle pour la recherche sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons. En effet, elle contraint les chercheurs à avoir recours aux embryons surnuméraires issus des activités de procréation assistée. Les cliniques de fécondation in vitro peuvent fournir de nombreux embryons surnuméraires congelés. Cependant, ces embryons sont déjà à 8-16 cellules alors que, dans l'état actuel de la science, l'ICGCGE et le TM doivent être réalisés sur des embryons à une cellule (zygotes) afin d'éviter le mosaïcisme²⁵². Une solution potentielle à ce dernier problème pourrait être de faire les modifications génétiques dans un embryon surnuméraire de 8 cellules, d'identifier les noyaux qui ont été modifiés avec succès puis de les transférer dans des ovules

247 Experts consultés.

248 Experts consultés.

249 Notons que pour certaines personnes, ceci vaut aussi pour les applications cliniques. C'est ce qui conduit des couples à éviter le DPI par exemple. C'est aussi pour cette raison que, en TM, des couples préfèrent le transfert du fuseau mitotique qui, contrairement au transfert du pronucléus et du globule polaire, n'implique pas la destruction d'embryons.

250 Savulescu *et al.* 2015.

251 Ceci représente la position actuelle du Canada. Cf. Savulescu *et al.* 2015.

252 Experts consultés.

dénoyautés²⁵³. Cependant, on peut se demander si ce procédé équivaut à créer un embryon, ce qui est interdit par la loi régissant la recherche. Une autre option serait de développer une manière de modifier toutes les 8-16 cellules d'un embryon surnuméraires tout en évitant le mosaïcisme²⁵⁴.

Considérant l'importance, pour la recherche fondamentale sur la reproduction et pour la recherche préclinique sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons, d'avoir accès à des ovocytes humains,

Considérant la rareté des ovocytes humains,

Considérant l'absence de consensus social sur la question de la rémunération des pourvoyeuses d'ovocytes,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre la recherche préclinique sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

[5] la Commission recommande aux organismes subventionnaires de financer la recherche qui vise à développer des façons d'obtenir des ovocytes humains (ex. : à partir de cellules somatiques, cultiver les ovules de chirurgie jusqu'à maturité). Ces méthodes s'ajouteraient à d'autres sources d'ovocytes telles que le don local, l'importation et la récupération des ovules cryopréservés non utilisés.

7.4. Du désir d'enfant génétiquement lié aux besoins médicaux du futur enfant

7.4.1. Le désir du couple d'avoir un enfant génétiquement lié

L'un des principaux facteurs qui pourrait pousser des aspirants parents à avoir recours à des technologies comme le transfert mitochondrial ou l'ingénierie ciblée du génome est le désir d'avoir un enfant en santé, mais qui est aussi génétiquement lié aux deux parents²⁵⁵. Il existe des options moins risquées que la modification génétique pour les couples porteurs de mutations pouvant causer des maladies. Par exemple, il y a l'adoption, le don de gamètes (ovocytes, sperme ou les deux) ou le don d'embryon, mais ces options impliquent un sacrifice partiel ou complet du lien génétique avec les parents (cf. chapitre 6 pour les options).

Le DPI et le DPN peuvent permettre à certains couples porteurs de mutations d'avoir des enfants génétiquement liés aux deux parents. Cependant, ce n'est pas une option pour tous les couples. Par exemple, dans les cas de maladies causées par des allèles dominants, si l'un des parents possède deux copies de l'allèle défectueux (homozygote), tous les embryons seront atteints²⁵⁶. Dans le cas des maladies mitochondriales, environ 20 % des femmes ont un taux de mitochondries défectueuses trop élevé pour qu'il soit possible de produire un embryon sain. Pour ces couples, la seule façon d'avoir des enfants génétiquement liés aux deux parents est l'ICGCGE ou le TM.

253 Experts consultés. Cette technique est déjà réalisée chez l'animal.

254 Pour modifier les 8-16 cellules d'un embryon surnuméraire et éviter le mosaïcisme, on ne pourrait pas procéder par injection. Il faudrait trouver un autre mode de livraison de CRISPR-Cas9 [ex. : capsules] (experts consultés).

255 Nuffield 2012 : 68.

256 NASEM, 2017 : 114; Cavaliere 2018.

7.4.1.1. Les facteurs associés au désir d'enfant génétiquement lié

Pour de nombreux couples, le lien génétique est profondément valorisé²⁵⁷. Plusieurs raisons peuvent expliquer cela. Des facteurs biologiques jouent possiblement un rôle. Cependant, ce phénomène est, au moins en partie, socialement construit²⁵⁸. En effet, certaines croyances personnelles entourant la parentalité non génétique peuvent renforcer le désir d'enfant génétiquement lié. Par exemple, des couples craignent que les liens affectifs entre parents et enfant soient moins forts. Une autre préoccupation est que l'absence de lien génétique entraîne des problèmes d'identité chez l'enfant. Les recherches empiriques tendent à réfuter ces croyances²⁵⁹. De plus, des croyances partagées dans certaines communautés culturelles ou religieuses valorisent davantage le lien génétique. Enfin, des éléments idéologiques issus du contexte social et culturel plus large contribueraient aussi à renforcer une conception génétique de l'identité et des liens familiaux. Par exemple, selon certains sociologues, les comportements humains, les identités et les relations sociales seraient de plus en plus interprétés et expliqués à la lumière des concepts de la génétique (un processus appelé génétisation)²⁶⁰. Dans ce contexte, le lien génétique est perçu comme l'un des principaux fondements de l'identité et des liens familiaux.

7.4.1.2. Le désir d'enfant génétiquement lié : préférence ou besoin médical ?

La question de savoir si le désir d'enfant génétiquement lié doit être considéré comme un besoin médical nécessitant le soutien de la collectivité est controversée²⁶¹. Selon certains auteurs, il s'agit d'un besoin essentiel ancré dans la nature humaine et nécessitant le soutien de la collectivité. Selon d'autres, ce désir est plutôt une envie, une préférence, un intérêt fondamental, mais ne peut être considéré comme un besoin médical²⁶².

Pour certains couples, le désir d'avoir des enfants génétiquement liés est perçu comme un besoin qui entraîne de surcroît certains droits. Sur ce point, la Commission s'est déjà prononcée en affirmant qu'elle considère qu'il n'existe pas de « droit à l'enfant » et que, par conséquent, l'État n'est pas tenu d'accéder à toutes les demandes en matière de procréation médicalement assistée²⁶³. Considérant que l'État, dans les démocraties libérales, respecte l'**autonomie des personnes** concernant leur conception de la vie bonne, ce désir d'enfants génétiquement liés est compréhensible et doit être pris en considération, mais il ne constitue pas un droit générant des obligations pour l'État sur le plan de sa réalisation²⁶⁴. De plus, l'autonomie reproductive des couples doit être balancée avec d'autres valeurs et principes éthiques fondamentaux²⁶⁵. Par ailleurs, selon certaines critiques, en répondant à ce désir d'enfant génétiquement lié, la biomédecine renforcerait des normes et des valeurs culturelles et contribuerait à accorder plus de valeur aux familles génétiques qu'aux autres modèles familiaux²⁶⁶.

257 Van den Akker 2000; Bell 2009; NASEM 2016 : 82.

258 NASEM 2016 : 82.

259 Bos et van Balen 2010. De manière générale, les modèles de famille avec des liens génétiques absents ou partiels seraient tout autant satisfaisants et adéquats pour les parents et les enfants (Witt 2014).

260 Experts consultés; Hedgecoe 2006; Ten Have 2006.

261 « A further highly contentious question is whether the desire of affected people to have healthy children to which they are genetically related is a compelling enough reason to warrant the investment of time, funding and other resources that will be needed to make MRT a clinical reality » (Scully 2017 : 38).

262 Experts consultés; Baylis 2017.

263 CEST 2009a : 6.

264 La loi canadienne sur la santé stipule que les régimes provinciaux d'assurance-santé doivent couvrir tous les services « médicalement nécessaires pour le maintien de la santé, la prévention des maladies ou le diagnostic ou le traitement des blessures, maladies ou invalidités ». Cependant, la loi ne dit pas quels services sont médicalement nécessaires.

265 Ex. : la santé et le bien-être du futur enfant (rapport risques-bénéfices favorable; le droit à un avenir ouvert, l'égalité des chances); les inégalités sociales; l'allocation efficiente et pérenne des ressources; l'acceptabilité sociale et la démocratie; etc.

266 Experts consultés.

7.4.2. Les besoins médicaux de l'enfant

Comme nous venons de le voir, on peut tenter de justifier le recours à la modification génétique des cellules germinales et des embryons en démontrant que le désir des parents d'avoir un enfant génétiquement lié est, ou non, un besoin médical. Une autre façon de le justifier est de considérer les besoins médicaux de l'enfant.

L'un des arguments avancés contre le caractère médicalement nécessaire de la modification génétique des cellules germinales et des embryons est que celle-ci ne soigne pas un enfant existant. Elle permet plutôt la naissance d'un enfant non atteint qui n'existerait pas autrement. Bref, un enfant qui n'est pas encore conçu ne peut avoir de besoins médicaux. Or, l'un des postulats dans ce raisonnement est que les couples qui désirent un enfant génétiquement lié et pour lesquels le DPN et le DPI ne sont pas une option se tourneront vers les solutions impliquant le sacrifice complet ou partiel du lien génétique (adoption, don d'embryon ou de gamètes) ou s'abstiendront de concevoir des enfants. Ainsi, selon ce point de vue, la conséquence de refuser l'accès à l'ICGGE et au TM serait la naissance ou l'adoption d'enfants non génétiquement liés ou l'absence d'enfant²⁶⁷.

Or, des éthiciens rappellent que ces couples peuvent aussi décider de concevoir un enfant naturellement malgré les risques. Dans ces circonstances, la conséquence de refuser l'accès à l'ICGGE et au TM sera la naissance d'enfants atteints de maladies génétiques transmissibles²⁶⁸. Si l'on tient compte de cette possibilité, on peut justifier le recours aux techniques de modification génétique des cellules germinales et des embryons sur la base des risques pour la **santé des futurs enfants**²⁶⁹.

267 « There is an option with, in effect, no clinical risk at all, against which all clinical risks must be weighted, namely that of not having a child at all (or not having a genetically related child) » (Nuffield Council 2018 : 74).

268 « An important point is that, in the case of mitochondrial disease, we know that many women for many different reasons will continue to desire their own genetically related children and will continue to have them if denied or unable to access MRT. The denial of access to MRT will not prevent serious disease being transmitted indefinitely through the generations, whereas access to MRT can be expected significantly to reduce this risk » (Harris 2016 : 11).

269 Experts consultés ; « Genome editing is not straightforwardly therapeutic in the way that gene therapy is therapeutic, treating an existing patient who is affected by an unwelcome condition ; nor is it preventative in the way that some public health measures are preventative by addressing an imminent risk, since the risk itself can be avoided by not conceiving children. On the other hand, it is therapeutic, in the sense that it potentially overcomes infertility (albeit that the infertility is voluntary, a hard choice among an undesirable set of options) and it is preventative in that, taking the decision to reproduce as given (or, at least, one that a couple is entitled to make and should not be prevented from making), it may prevent any child they have being born with a serious or life-limiting disability » (Nuffield 2016 : 49).

Considérant que le désir d'un couple d'avoir un enfant génétiquement lié est compréhensible, mais qu'il n'est ni un besoin médical ni un droit²⁷⁰,

la Commission estime que le désir d'avoir un enfant génétiquement lié n'engendre pas d'obligation pour la collectivité de développer et d'offrir des services de modification génétique des cellules germinales ou des embryons.

Considérant que, pour certaines personnes, le lien génétique avec l'enfant est essentiel,

Considérant que le DPI et le DPN ne sont pas des options techniquement possibles²⁷¹ pour certaines personnes porteuses de mutations pathogènes et que ces couples peuvent décider, malgré les risques, de concevoir des enfants naturellement,

Considérant, dans de telles situations, les risques pour la santé des futurs enfants,

la Commission estime que la modification génétique des cellules germinales et des embryons peut être considérée comme un soin médicalement justifié lorsque l'enfant risque de naître atteint d'une maladie génétique grave et qu'il n'y a pas d'autres options reproductive ou thérapeutique.

7.5. Le caractère éthiquement justifié des applications potentielles

Une part des réticences autour de la modification génétique transmissible s'explique par le rapprochement souvent fait entre cette dernière et l'eugénisme. En effet, le fait de vouloir éliminer des traits humains indésirables et de choisir des traits désirables peut rappeler certains épisodes sombres de l'histoire humaine. La fin du XIX^e siècle et la première moitié du XX^e siècle ont été marqués par l'eugénisme, un ensemble de croyances et de pratiques reposant sur la volonté d'améliorer biologiquement les populations humaines. Des États et des institutions ont mis en place des mécanismes visant à décourager ou empêcher la reproduction des individus jugés inférieurs (eugénisme négatif) et à favoriser la reproduction des individus jugés biologiquement supérieurs (eugénisme positif)²⁷². Parmi les mesures qui ont été employées, on compte notamment des politiques d'immigration, des programmes de contrôle de la reproduction ainsi que la stérilisation d'individus considérés inaptes. Les éléments funestes de l'idéologie eugéniste ont atteint leur paroxysme avec le nazisme et le meurtre de masse de Juifs, de Tsiganes et de personnes handicapées.

De nos jours, comme elles permettent aux parents d'éliminer des traits génétiques indésirables et de choisir des traits désirables pour leurs enfants, les technologies de reproduction constituent, pour plusieurs, une nouvelle forme d'eugénisme souvent qualifié de « libéral ». Cependant, l'eugénisme libéral diffère de manière importante de l'eugénisme traditionnel sur le plan des moyens employés et des objectifs poursuivis. Sur le plan des moyens, alors que certains des procédés employés par l'eugénisme traditionnel sont hautement répréhensibles (ex. stérilisation forcée, extermination), ceux à la disposition de l'eugénisme libéral (ex. DPN, DPI, ICGGE) sont plus défendables. De plus, contrairement à l'eugénisme traditionnel qui reposait sur des mesures obligatoires mises en œuvre par des États ou des institutions, l'eugénisme libéral repose sur les choix reproductifs individuels de personnes libres.

270 Cette position est aussi celle adoptée par la Commission dans le dossier de la procréation assistée (CEST 2009a).

271 Ex. : Lorsqu'un des parents est homozygote pour une maladie monogénique à transmission autosomique dominante ou lorsque le taux de mitochondries défectueuses est trop élevé.

272 Les critères permettant de discriminer entre les êtres supérieurs et inférieurs ont varié selon les pays et les époques : la classe sociale, l'origine ethnique, des traits individuels (ex. acuité mentale), les comportements (ex. : criminalité, alcoolisme), etc.

Sur le plan des objectifs, celui des anciens eugénistes était l'amélioration des populations et de l'espèce humaine, alors que dans l'eugénisme libéral, les personnes recherchent leur propre bien-être individuel et celui de leur enfant²⁷³. À cet égard, on peut aussi distinguer l'eugénisme libéral et le transhumanisme (bien qu'ils ne s'excluent pas nécessairement mutuellement), étant donné que ce dernier partage l'objectif de l'eugénisme traditionnel d'améliorer l'être humain. Toutefois, peu de penseurs transhumanistes contemporains vont jusqu'à prôner des mesures coercitives.

Sommes-nous collectivement prêts à permettre à des personnes d'avoir recours à la modification génétique des cellules germinales et des embryons afin qu'ils choisissent des caractéristiques génétiques pour leur enfant ? Si oui, quels types d'applications sommes-nous disposés à accepter ? Les éthiciens ne s'entendent pas tous sur les applications médicales qui seraient éthiquement justifiées. De plus, une inquiétude répandue concernant l'ICGCGE est qu'elles ne soient pas exclusivement employées à des fins thérapeutiques, mais qu'elles servent aussi à choisir des caractéristiques non médicales pour son enfant ou à augmenter les capacités humaines au-delà de ce qui est nécessaire pour être en santé (*enhancement*).

7.5.1. Les indications médicales

7.5.1.1. Les maladies sévères à haute pénétrance

Une valeur qui doit être au fondement de la justification de la modification génétique des cellules germinales et des embryons est la santé du futur enfant. Ainsi, les bénéfices de l'intervention pour la santé du futur enfant doivent l'emporter sur les risques. Puisque les risques associés à la modification génétique des cellules germinales et des embryons sont nombreux et potentiellement graves, les bénéfices doivent être substantiels. Les enfants qui pourraient le plus bénéficier de telles interventions sont ceux qui ont de fortes chances de naître atteints d'une maladie génétique : 1- très sévère ; 2- qui a une très forte probabilité de se manifester (haute pénétrance) ; 3- pour laquelle n'y a pas d'option reproductive ou thérapeutique de rechange²⁷⁴. Ces cas seront très rares²⁷⁵.

7.5.1.2. Les maladies génétiques à pénétrance réduite

La probabilité qu'une maladie génétique se manifeste varie selon qu'elle soit causée par des mutations sur un seul gène (maladie monogénique) ou sur plusieurs gènes (maladie polygénique), ainsi que par l'importance de l'apport des facteurs épigénétiques ou environnementaux. Dans le cas des maladies mitochondriales, la probabilité qu'elle se manifeste varie aussi en fonction du taux d'hétéroplasmie et du seuil à partir duquel les symptômes apparaissent²⁷⁶. En effet, plus la proportion d'ADNmt dysfonctionnel est élevée dans les cellules et les tissus, plus la pénétrance de la maladie sera forte.

En génétique, on parle du degré de *pénétrance* pour exprimer la probabilité qu'une ou des mutations s'expriment par des symptômes pathologiques. Une mutation à très haute pénétrance causera toujours ou presque toujours la maladie. Par exemple, pour la maladie de Huntington, la pénétrance est de 50 % à 50 ans et de 100 % à 75 ans, c'est-à-dire que tous les porteurs de la mutation en présenteront les symptômes à 75 ans.

273 Notons que, bien que les décisions individuelles ne soient pas prises dans le but d'améliorer les populations, elles ont néanmoins collectivement un effet indirect sur la composition et la santé des populations.

274 Experts consultés.

275 « *In only a few cases would there be medical benefits (in terms of avoiding genetic disease) that could not be obtained through preimplantation genetic diagnosis or through prenatal testing and (when wanted) abortion* » (Bosley et al. 2015 : 480) ; « *I would support germline engineering only if there is a clear case for preventing severe illnesses, and there is no way to select healthy oocytes for IVF. This could be rather rare* » (Bosley et al. 2015 : 482).

276 Le taux d'hétéroplasmie auquel se manifesteront les symptômes (seuil d'hétéroplasmie) varie selon les maladies.

Lorsqu'une mutation a une pénétrance moins forte, on parle alors de facteur de risque, de prédisposition ou de susceptibilité génétique. La personne porteuse du facteur de risque génétique ne sera pas nécessairement atteinte par la maladie associée. D'autres facteurs doivent être présents pour que la maladie se manifeste : d'autres gènes, des mécanismes épigénétiques ou certaines conditions environnementales. Par exemple, l'allèle APOE4, associé à une faible augmentation du risque de maladie d'Alzheimer.

Il peut être tentant d'avoir recours à la modification génétique des cellules germinales et des embryons afin de modifier des génotypes à plus faible pénétrance²⁷⁷. Cependant, contrairement aux maladies à haute pénétrance, les risques associés à cette intervention sont plus difficiles à justifier par les bénéfices pour la santé du futur enfant dans les cas où la maladie génétique ciblée a moins, voire peu de probabilité de se manifester²⁷⁸. De plus, comme les maladies à faible pénétrance sont multifactorielles, il est possible d'intervenir sur les facteurs autres que génétiques (ex. : habitudes de vie, environnement, etc.). Enfin, étendre la modification génétique aux gènes de susceptibilité accroîtrait significativement le nombre d'individus à traiter et entraînerait des coûts prohibitifs. En effet, même si CRISPR-Cas9 devenait abordable, la fécondation in vitro qui l'accompagne risque de demeurer trop dispendieuse pour y avoir recours massivement²⁷⁹.

7.5.1.3. Les porteurs non atteints

Les risques associés à la modification génétique des cellules germinales et des embryons sont encore plus difficiles à justifier lorsque l'embryon est « porteur » d'une condition génétique autosomique récessive. Nous avons vu dans la section 2 qu'un individu possède deux copies de chaque gène, une héritée de chacun de ses parents. Pour certaines maladies génétiques, il est nécessaire que les deux copies du gène soient mutées pour que la maladie se manifeste. On parle alors de condition autosomique récessive (à l'inverse d'une condition dominante, où une seule copie du gène mutée est suffisant pour causer la maladie). Dans le cas d'une maladie récessive, telle que la fibrose kystique, un individu qui possède une seule copie du gène avec une mutation est appelé « porteur ». Ce dernier n'est pas à risque de manifester la maladie, mais peut transmettre la mutation à sa descendance. Le fait d'être porteur de la maladie ne lui pose aucun danger. Pour cette raison, les risques associés à la modification génétique des cellules germinales et des embryons ne peuvent être justifiés par les bénéfices pour la santé de l'enfant.

7.5.1.4. Le transfert mitochondrial pour augmenter les chances de succès de la fécondation

Certains cliniciens font la promotion du transfert mitochondrial pour augmenter les chances de succès de la fécondation in vitro, notamment pour permettre à des femmes plus âgées d'avoir un enfant²⁸⁰. Ce recours au TM est fait indépendamment de la présence d'un risque de transmettre une maladie génétique. L'objectif n'est pas d'éviter la naissance d'un enfant malade, mais plutôt d'accroître les chances de succès d'une procédure de procréation assistée. Dans la mesure où aucune anomalie mitochondriale ne met l'enfant en danger, les risques associés au TM ne peuvent être justifiés par les bénéfices pour la santé du futur enfant.

277 Experts consultés. « *The situation is less clear for diseases with a strong genetic risk factor. For example, the APOE4 allele of the apolipoprotein E gene is associated with Alzheimer's disease; heterozygotes are approximately 3 times and homozygotes 15 times more likely to develop the disease, and to do so earlier, than individuals homozygous for the common APOE3 allele, and where the APOE2 allele may even be protective. Why not use gene editing to change APOE4 to APOE3 or APOE2 ?* » (Boslet *et al.* 2015 : 482).

278 Experts consultés; CEST 2009a : 126.

279 Experts consultés.

280 Connor 2015.

7.5.1.5. Considérations éthiques

Le rapport entre les bénéfices et les risques associés à l'intervention

Les risques associés à la modification génétique des cellules germinales et des embryons sont nombreux et potentiellement graves. Ils doivent être justifiés par des bénéfices substantiels pour le futur enfant (**bienfaisance, non-malfaisance**)²⁸¹. Les enfants qui pourraient le plus bénéficier de telles interventions sont ceux qui ont de fortes chances de naître atteints d'une maladie génétique très sévère, qui a une forte probabilité de se manifester et pour laquelle il n'y a pas d'option reproductive ou thérapeutique. Dans ces cas, selon certains éthiciens, avoir recours à la modification génétique afin de prévenir la maladie serait même une responsabilité morale découlant des principes de **bienfaisance** et d'**égalité des chances**²⁸². Les risques associés à l'intervention sont plus difficiles à justifier dans les cas de maladies à plus faible pénétrance, et ne sont pas justifiés pour le traitement des porteurs non atteints ou pour augmenter les chances de succès de la fécondation.

Considérant que les bénéfices pour l'enfant doivent dépasser les risques associés à la modification génétique des cellules germinales ou des embryons (bienfaisance et non-malfaisance),

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,

[6] la Commission recommande de réserver ce type d'intervention uniquement aux maladies très sévères à forte pénétrance et lorsqu'il n'y a pas d'autre option reproductive ou thérapeutique.

La stigmatisation des personnes atteintes d'une maladie génétique et de leurs proches

Dans les sociétés libérales, le respect de l'**autonomie** des personnes implique aussi qu'un couple peut décider d'avoir un enfant qui a de fortes chances d'être atteint d'une maladie génétique²⁸³. Ceci dit, lorsqu'une technologie médicale préventive est disponible, les couples porteurs de maladies génétiques peuvent subir une forte pression sociale pour qu'ils y aient recours. Ce serait actuellement le cas pour certains tests prénataux, par exemple. Ce type de pression va à l'encontre de l'autonomie des parents et doit être réduit le plus possible²⁸⁴.

Par ailleurs, le fait de reconnaître certaines conditions médicales comme des indications légitimes pour une modification génétique risque d'entraîner un accroissement des préjugés et de l'intolérance de la société envers les personnes atteintes de ces maladies. Cette dévalorisation et cette intolérance entraîneraient de la stigmatisation et de la discrimination envers ces personnes ou de leur famille, ce qui va à l'encontre du principe de **non-malfaisance**²⁸⁵. Elles peuvent aussi mettre davantage de pression sur les parents pour qu'ils recourent à ces technologies.

281 « Gametes or embryos that have been subject to genome editing procedures (or that are derived from cells that have been subject to such procedures) should be used only where the procedure is carried out in a manner and for a purpose that is intended to secure the welfare of and is consistent with the welfare of a person who may be born as a consequence of treatment using those cells » (Nuffield Council 2018 : 75).

282 Buchanan *et al.* 2000 ; Gyngell, Douglas et Savulescu 2017.

283 Experts consultés.

284 Experts consultés ; CEST 2009a : 123.

285 Cette inquiétude a aussi été exprimée par la Commission dans son avis sur la procréation assistée au sujet du DPN et du DPI (CEST 2009a : 124).

Considérant que la disponibilité des technologies de modification génétique des cellules germinales et des embryons risque d'entraîner une forte pression sur les futurs parents porteurs de maladies génétiques graves pour qu'ils y aient recours, ce qui va à l'encontre de leur autonomie,

Considérant que le fait de reconnaître certaines conditions médicales comme des indications légitimes pour une modification génétique risque d'entraîner un accroissement de l'intolérance de la société envers les personnes atteintes de ces maladies,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,

[7] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux de s'assurer que les programmes de soutien et d'information en place (ex. : processus de conseil génétique) permettent aux couples de prendre une décision libre et éclairée;

[8] la Commission recommande au gouvernement du Québec de mettre en place ou de bonifier des programmes visant à répondre aux besoins des personnes atteintes de maladies génétiques et de leur entourage, à lutter contre la stigmatisation et la discrimination dont ces personnes pourraient faire l'objet, puis à favoriser l'intégration de ces personnes dans la société.

L'égalité d'accès et l'allocation des ressources

Si un jour la modification génétique de la lignée germinale pour des maladies sévères venait à être reconnue comme un soin de santé approuvé et disponible, il y aurait un risque de créer deux classes de citoyens : ceux qui ont les moyens financiers de recourir à ces technologies et ceux qui ne les ont pas. Or certaines valeurs et certains principes soutiennent l'idée d'un accès équitable aux soins de santé. D'abord, la **solidarité** appelle à soutenir les plus vulnérables ou démunis et à réduire les inégalités de santé et d'accès aux soins. De plus, l'inégalité d'accès à ces technologies nuirait à l'**égalité des chances** en ce qu'elle permettrait à certaines personnes de jouir d'une bonne santé, alors que d'autres verraient l'éventail des possibilités offertes à elles significativement réduites. Enfin, le **droit des citoyens à bénéficier de ces avancements scientifiques et de leurs applications** est promulgué dans la Déclaration des droits humains²⁸⁶ et le Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels²⁸⁷ que le Canada a signé et ratifié. Ainsi, si une technologie de modification génétique de la lignée germinale est approuvée pour la prévention de maladies graves, elle devrait être intégrée au panier de soins puis rendue accessible à tous en fonction des besoins et non en fonction de la capacité de payer.

Le financement de l'accès aux technologies dans le système de santé (intégration au panier des soins) doit prendre aussi en considération des **principes d'allocation des ressources**²⁸⁸. En effet, les ressources étant limitées et les besoins potentiellement illimités, des décisions de priorisation doivent être prises. Un ensemble de questions doit être abordé : est-ce que le financement des technologies de modifications génétiques pour une indication donnée est une utilisation efficiente des ressources (rapport coûts-bénéfices) ? Quel est le coût d'opportunité d'un tel financement, c'est-à-dire à quels autres recherches et soins de santé doit-on renoncer ? Qu'aurait-on pu faire d'autre avec ces ressources ?

286 Assemblée générale des Nations Unies 1948.

287 Assemblée générale des Nations Unies 1966.

288 Baylis 2017; Cavaliere 2018.

Quel est l'impact budgétaire de l'inscription de ces technologies sur les finances publiques ? La pérennité du système public de santé est-elle menacée par le remboursement de ces technologies onéreuses ? Ces questions sont abordées dans les analyses des agences d'évaluation des technologies qui ont le mandat de faire des recommandations aux gouvernements quant au remboursement public des technologies²⁸⁹.

Considérant que la solidarité promeut l'égalité d'accès aux soins,
Considérant que l'égalité d'accès favorise l'égalité des chances,
Considérant le rôle des décideurs d'allouer les ressources de manière efficiente et responsable,
dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,

[9] la Commission recommande au gouvernement du Québec d'intégrer ces applications dans le panier des soins de santé remboursés par l'État, sous réserve que l'agence responsable de l'évaluation des technologies établisse que le rapport coût-bénéfices, le coût d'opportunité et l'impact budgétaire soient acceptables.

7.5.2. La création de bébés « sur mesure » et l'augmentation des capacités

7.5.2.1. La modification génétique au-delà des usages thérapeutiques

Certains opposants à la modification génétique de la lignée germinale craignent que le fait de permettre la recherche puis des applications médicales ouvre la voie à des usages plus controversés (argument de la pente glissante)²⁹⁰. L'ICGCGE pourrait être éventuellement employée afin de permettre aux parents de choisir toutes sortes de caractéristiques pour leur futur enfant. Il pourrait s'agir de traits physiques ou psychologiques (traits de personnalité, couleur des yeux, sexe, capacité cognitive, force physique, etc.) prisés pour des raisons esthétiques, de performance, etc. C'est ce qu'on appelle parfois la création de bébés « à la carte » ou « sur mesure ». En effet, laissée à elle-même, l'autonomie des parents pourrait mener à des demandes de convenance liées à des préférences personnelles et des normes sociales.

Un autre usage controversé est le recours à l'ICGCGE dans le but d'augmenter des capacités biologiques de l'enfant au-delà de ce qui est nécessaire pour être en santé, voire au-delà des limites actuelles du corps humain (*enhancement*). Or faire la distinction entre ce qui serait une indication thérapeutique et ce qui serait une augmentation des capacités n'est pas toujours aisé. L'une des façons de le faire est de se référer au concept de santé défini comme le *fonctionnement normal pour un membre d'une espèce donnée*²⁹¹. Ainsi, une intervention thérapeutique serait une intervention qui ramènerait le fonctionnement d'une personne à un état considéré normal pour un être humain. Selon cette approche, une modification génétique sera jugée thérapeutique si elle ramène un allèle muté dysfonctionnel à un allèle sauvage

289 À l'heure actuelle au Québec, c'est l'Institut nationale d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui a cette responsabilité.

290 La fécondation in vitro offre un exemple d'un tel élargissement des applications. Introduit à l'origine pour assister médicalement les couples infertiles, les usages se sont ensuite élargis pour inclure l'assistance de personnes seules, homosexuelles ou trop âgées pour procréer naturellement. Une réponse possible à l'argument de la pente glissante est le fait que de nombreuses technologies existantes peuvent être employées à des fins augmentatives (ex. : médicaments) sans que cela ne soit une raison pour interdire leur usage à des fins médicales.

291 Daniels 2008 : 36.

(*wild type*), c'est-à-dire à un allèle qui est dominant dans une population (en termes de fréquence) et qui est considéré comme ayant subi le moins de mutations dégénératives²⁹². Dans cette perspective, une modification génétique qui consisterait à introduire un allèle atypique (un allèle humain apparu naturellement, mais qui est rare ; un allèle provenant d'une autre espèce ; ou un allèle synthétique) de manière à pousser le fonctionnement d'une personne au-delà de ce qui est normal pour un être humain dans une population donnée constituerait une augmentation des capacités (*enhancement*).

Notons que la notion d'augmentation (*enhancement*) ainsi définie ne permet pas à elle seule de faire une distinction nette entre les applications éthiquement acceptables et celles qui ne le sont pas. D'autres principes et arguments doivent être pris en considération²⁹³ (cf. 7.1.2.). À cet égard, un cas discuté est l'introduction d'allèles naturels, mais rares, en vue de rendre les individus résistants à des maladies infectieuses graves. Par exemple, l'allèle CCR5-D32 est une variante du gène CCR5 qui protège son porteur contre le VIH²⁹⁴. Cependant, cet allèle est relativement rare²⁹⁵ et, par conséquent, une modification introduisant cet allèle serait considérée comme une augmentation. Bien qu'il y ait des cas d'augmentation potentiellement éthiquement acceptables (ex. : l'allèle CCR5-D32), compte tenu de l'état actuel de la science et de l'absence d'un consensus public sur la question de l'amélioration, des éthiciens font valoir qu'il est pour l'instant souhaitable de se limiter à rétablir des allèles normaux (fréquents dans la population) lorsqu'il s'agit de modifier le génome humain.

7.5.2.2. Considérations éthiques

Certains auteurs font valoir que, lorsque les technologies seront sécuritaires et efficaces (si elles le sont un jour), l'**autonomie des parents** impliquera qu'on leur laisse un maximum de latitude dans le choix des caractéristiques génétiques pour leurs enfants²⁹⁶. En ce qui concerne plus précisément le recours aux technologies de modification génétique pour des raisons d'augmentation des capacités, certains croient que cela est non seulement permissible, mais que ce sera nécessaire afin de permettre à l'espèce humaine de résister aux micro-organismes pathogènes, puis de survivre dans un environnement de plus en plus hostile (**bienfaisance**)²⁹⁷. Le recours aux technologies à des fins d'augmentation serait même une responsabilité morale des parents envers leurs futurs enfants²⁹⁸.

À l'opposé, des éthiciens croient que la création de bébés sur mesure et l'augmentation des capacités soulèvent des questions éthiques fondamentales qui devraient être discutées dans l'espace public. Premièrement, dans l'état actuel de la science, les modifications qui ne ciblent pas des maladies très sévères ne présentent pas un rapport risques-bénéfices acceptable (**bienfaisance, non-malfaisance**), c'est-à-dire que les risques associés à la modification génétique ne sont pas justifiés par les bénéfices pour le futur enfant.

292 Nuffield 2016 : 52.

293 Experts consultés.

294 Nuffield 2016 : 50 ; So *et al.* 2017.

295 L'allèle est présent chez 5-16 % des individus dans les populations d'Europe alors qu'il est pratiquement inexistant dans les populations d'Afrique et d'Asie de l'Est (Solloch *et al.* 2017).

296 Green 2007.

297 Harris 2015.

298 Persson et Savelescu 2012.

Deuxièmement, selon certaines critiques, ce type d'applications contreviendrait au principe de **non-instrumentalisation** de l'enfant puisqu'il viserait davantage à répondre aux préférences des parents et à des normes sociales qu'aux besoins du futur enfant. De plus, en façonnant le futur enfant en fonction de leurs préférences, les parents pourraient, par le fait même, réduire significativement l'éventail des possibilités qui s'offriront à lui. Or, les décisions des parents en matière de modification génétique devraient respecter le droit de l'enfant à un avenir ouvert (**autonomie**), c'est-à-dire un avenir comprenant une variété de plans de vie possibles²⁹⁹.

Troisièmement, les choix des parents en matière de modification génétique peuvent être liés à des préjugés et des normes sociales discriminatoires (ex. : *lookism*, racisme, capacitisme), que ce soit parce que les parents ont internalisé ces normes ou parce qu'ils veulent éviter que leur futur enfant soit discriminé ou stigmatisé. Dans ces cas, les choix individuels conduisent à leur tour au renforcement et à l'exacerbation de ces normes et à un accroissement de la discrimination et de la stigmatisation, ce qui va à l'encontre des principes de **non-malfaisance** et d'**égalité des chances**³⁰⁰.

Quatrièmement, dans la mesure où certaines modifications génétiques donneront un avantage à certains enfants par rapport aux autres, certains font valoir que cela contreviendrait au principe d'**égalité des chances**³⁰¹. Puisque les technologies de modification génétiques risquent d'être plus accessibles aux couples matériellement favorisés, les avantages génétiques conférés à des enfants déjà privilégiés contribueront à l'accroissement des inégalités sociales et économiques.

Enfin, la distinction entre les applications thérapeutiques et les augmentations a des implications sur la délimitation des responsabilités et obligations des professionnels de la santé et des systèmes de soins vis-à-vis des patients. En effet, ces obligations devraient se limiter à offrir des interventions visant à rétablir la santé.

Considérant que les bénéfices pour l'enfant doivent dépasser les risques associés à la modification génétique des cellules germinales ou des embryons,

Considérant l'absence de consensus social au sujet des modifications génétiques transmissibles pour des motifs autres que médicaux ou pour augmenter les capacités,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,

la Commission réitère la recommandation [6] de réserver ce type d'intervention uniquement aux maladies très sévères à forte pénétrance et lorsqu'il n'y a pas d'option reproductive ou thérapeutique;

[10] la Commission recommande de ne procéder qu'à des modifications ramenant une mutation à un allèle humain normal (c.-à-d. un allèle dominant dans la population).

299 Bosley *et al.* 2015 : 482; So *et al.* 2017 : 4.

300 Par exemple, suivant un argument en bioéthique (*expressivist argument*), le fait d'utiliser des biotechnologies pour prévenir la naissance d'individus présentant un handicap spécifique serait une expression de dévalorisation et de dépréciation des personnes atteintes de ce handicap (Hofmann 2017).

301 NASEM 2017 : 148-15.

7.6. Le caractère intergénérationnel des effets de la modification génétique des cellules germinales et des embryons

Les modifications génétiques des cellules germinales et des embryons précoces sont transmissibles à la descendance. Par conséquent, les risques associés à ces modifications touchent non seulement l'embryon ciblé, mais aussi les générations futures et le patrimoine génétique de l'humanité. Certains risques liés à ce type d'intervention sont potentiellement graves et irréversibles. Or, selon certains éthiciens, des risques qui ont le potentiel de causer des dommages très graves et irréversibles à l'humain ou à l'environnement sont moralement inacceptables et nécessitent le recours au *principe* ou à l'*approche* de précaution (cf. 7.1.2.5).

Appliquée à la modification génétique des cellules germinales et des embryons, l'approche de précaution (telle que conçue par la Commission dans ses avis précédents) appelle certaines mesures. Une première mesure consiste à adopter des standards scientifiques exceptionnellement élevés lorsqu'il s'agit d'établir l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons. Une deuxième mesure serait, dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques, de réserver ces interventions à un nombre très réduit de patients (tels qu'identifiés dans la recommandation 6), de manière à ce que les effets sur le bagage génétique de l'humanité soient minimisés³⁰². Enfin, une mesure concerne le TM en particulier. Comme les mitochondries sont transmises exclusivement par la mère, la technique pourrait, dans un premier temps, être appliquée à des embryons mâles seulement de manière à empêcher la transmission de la modification à la descendance³⁰³. Cette mesure pourrait être appliquée jusqu'à ce que les techniques de TM soient démontrées sécuritaires.

Considérant que les modifications génétiques des cellules germinales sont transmissibles aux générations futures et qu'elles modifieraient le bagage génétique de l'humanité,

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant que les risques de santé associés à ces modifications sont potentiellement graves et irréversibles,
dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques en modification génétique des cellules germinales et des embryons,

la Commission réitère la recommandation [3] au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès de Santé Canada afin qu'un ensemble de conditions scientifiques strictes soient remplies (voir le tableau 2 sur les standards en recherche préclinique et clinique);

[11] la Commission recommande d'adopter des standards scientifiques exceptionnellement élevés lorsqu'il s'agit de valider, dans un contexte préclinique, la sécurité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons;

la Commission réitère la recommandation [6] de réserver ce type d'intervention uniquement aux maladies très sévères à forte pénétrance et lorsqu'il n'y a pas d'option reproductive ou thérapeutique, afin de limiter la population ciblée et l'ampleur des effets sur le bagage génétique de l'humanité;

[12] la Commission recommande de n'appliquer, dans un premier temps, le transfert mitochondrial que sur les embryons mâles de manière à éviter la transmission des modifications.

302 Experts consultés.

303 Experts consultés. Il s'agit d'une des recommandations de l'Académie des sciences et de médecine (NASEM 2016).

7.7. La délocalisation de la recherche et le tourisme médical

Le fait de restreindre la recherche préclinique et les essais cliniques dans certaines juridictions peut entraîner leur délocalisation, c'est-à-dire le déplacement de ces activités vers des pays où la réglementation est moins stricte (*offshore outsourcing*)³⁰⁴. Ainsi, une réglementation plus stricte peut nuire au développement de l'expertise locale, faire manquer des opportunités scientifiques et entraîner le départ de certains chercheurs de pointe³⁰⁵ (**liberté scientifique**). De plus, les données probantes sur la sécurité et l'efficacité des techniques pourraient être de moins bonne qualité lorsque les études sont réalisées dans des pays où l'encadrement de la science est moins rigoureux (**non-malfaisance**)³⁰⁶.

En ce qui concerne les essais cliniques en particulier, ils sont souvent déplacés dans des pays en voie de développement où les populations sont plus vulnérables – notamment en termes de ressources financières et d'accès à des soins de santé – et moins protégées. Dans ces conditions, les citoyens de ces pays sont plus susceptibles d'être exploités et de consentir à participer à des essais cliniques qui exposent les sujets de recherche à des risques importants. De plus, ces populations profitent rarement des retombées de la recherche, ce qui soulève des enjeux de **justice distributive**³⁰⁷. Inversement, les pays ayant des réglementations plus strictes protègent davantage leurs populations et peuvent profiter de connaissances développées ailleurs.

Par ailleurs, lorsqu'on limite l'accès à certaines technologies de la santé, des citoyens peuvent y avoir recours en allant dans des pays où la réglementation est absente ou plus permissive (tourisme médical)³⁰⁸. Les espoirs et attentes des patients, souvent amplifiés par les promesses des cliniques privées et une couverture médiatique excessivement optimiste, les poussent à entreprendre ce type de voyage³⁰⁹. Cela a été le cas, par exemple, avec la fécondation in vitro et les cellules souches. C'est déjà le cas avec le transfert mitochondrial, notamment au Mexique³¹⁰, et il est vraisemblable que cela se produise aussi bientôt avec l'ingénierie ciblée du génome³¹¹. Le tourisme médical expose ces patients à des risques pour la santé potentiellement très graves. De plus, à leur retour, ils sont pris en charge par le système de santé du pays d'origine, ce qui peut entraîner des coûts importants³¹².

Les phénomènes de délocalisation scientifique et de tourisme médical pourraient être atténués par l'harmonisation des réglementations nationales. La plupart des groupes et organisations qui se sont penchés sur la réglementation internationale font des recommandations allant en ce sens³¹³. Le mandat d'uniformiser davantage l'encadrement pourrait être confié à une organisation internationale comme l'Organisation des Nations-Unis (ex. : U.N. biotechnology initiative program)³¹⁴. Cependant, une telle

304 Experts consultés. Sur la délocalisation du transfert mitochondrial, cf. Chan *et al.* 2017.

305 Experts consultés; Mullin 2017a.

306 « David Baltimore and colleagues rightly emphasize the need for such work (assess safety and efficacy) to be carried out in countries with a highly developed bioscience capacity and one in which tight regulation of such science exists or can be established » (Harris 2015 : 31 ; voir aussi Baltimore *et al.* 2015).

307 Glickman *et al.* 2009.

308 Schandera et Mackey 2016. Selon un autre point de vue, l'approbation d'une technologie dans les pays développés peut aussi favoriser le tourisme médical : « Approval of MRT [mitochondrial replacement techniques] by the UK could incentivize less-regulated markets to develop their own MRT industries to meet demand of candidates who do not qualify under HFEA. In this sense, MRT legalization could further exacerbate current regulatory, legal, and ethical challenges faced by the globalization of "fertility tourism" » (Schandera et Mackey 2016).

309 Experts consultés; Lafontaine 2014; Charo 2016.

310 Hamzelou 2016.

311 Experts consultés; Charo 2016.

312 Experts consultés.

313 Experts consultés.

314 Schandera et Mackey 2016.

harmonisation serait, dans les faits, extrêmement difficile à réaliser, notamment en raison du principe de la souveraineté des États en droit international public³¹⁵.

Considérant les phénomènes de délocalisation de la recherche et de tourisme médical,
Considérant les risques associés au tourisme médical pour les parents et les futurs enfants,
Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

la Commission déconseille fortement aux patients de partir à l'étranger afin de recourir à des procédures de modification génétique des cellules germinales ou des embryons ;

[13] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec de soutenir les organismes qui font de la sensibilisation auprès des patients au sujet des risques associés au tourisme médical dans le domaine de la reproduction ;

[14] la Commission recommande au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès du gouvernement du Canada afin que celui-ci travaille activement, dans le cadre des organisations internationales, à l'harmonisation de la réglementation des différents pays en matière de modification génétique transmissible.

7.8. Le transfert mitochondrial et l'identité de l'enfant

Dans la mesure où le TM implique l'intégration d'une portion de génome (ADNmt) d'une troisième personne lors de la conception, des éthiciens se questionnent sur les effets que cette technique pourrait avoir sur l'identité personnelle du futur enfant. Ils se demandent si une personne informée du fait qu'elle a été conçue à partir de trois contributeurs génétiques pourrait expérimenter de la confusion sur le plan de la représentation de soi et des relations sociales³¹⁶. Ces personnes pourraient-elles vivre de l'ambiguïté identitaire, des conflits intérieurs et interpersonnels qui nuiraient à leur **bien-être** ?

Les implications du don biologique varient en fonction des personnes et des produits reçus : sang, tissus, gamètes, embryon, organe d'un donneur vivant (ex. rein), organe d'un donneur décédé, etc. Comme la pratique est nouvelle, les conséquences du don de mitochondries (cytoplasme) sur l'identité du futur enfant sont difficiles à prédire. Cependant, certaines caractéristiques de l'ADNmt peuvent laisser croire que le don de mitochondries aurait moins d'impact que le don de gamète, par exemple. En effet, la contribution de l'ADNmt est minime (37 gènes) comparativement à ce que l'enfant reçoit de ses parents biologiques (20 000 – 30 000 gènes de l'ADNn). De plus, contrairement à l'ADNn, l'ADNmt n'est pas associé à des traits phénotypiques normalement impliqués dans la construction de l'identité (ex. : apparence physique, traits de personnalité)³¹⁷. C'est pourquoi plusieurs considèrent que le don de mitochondries se rapproche plus du don d'organe que du don de gamètes.

315 Experts consultés; Bosley *et al.* 2015 : 483; König 2017.

316 Nuffield 2012 : 52, 71; Scully 2017.

317 Harris 2015 : 32.

Le TM pourrait peut-être avoir des effets indirects sur l'identité de l'enfant en modifiant la dynamique familiale. En effet, le fait d'avoir été conçu à partir du matériel génétique de trois personnes pourrait possiblement perturber les relations familiales : le sentiment de provenir d'une famille atypique, ressentir de la confusion sur le plan des origines, vouloir en connaître davantage sur la donneuse, etc. Notons cependant que l'expérience et la recherche sur les autres formes de procréation assistée et de structures familiales révèlent que les liens familiaux sont suffisamment flexibles pour s'adapter à une diversité de configurations sans entraîner de dommages psychologiques importants³¹⁸.

Les parents ayant recours au TM devront décider s'ils révéleront à leur enfant qu'il a été conçu à l'aide de cette technique et qu'il est porteur de mitochondries de donneuse. En ce qui concerne le don de gamètes (ADNn), divulguer tôt dans la vie de l'enfant le fait qu'il a été conçu à partir de gamètes de donneurs serait mieux que de le faire plus tard et ne causerait pas de détresse (**non-malfaisance**)³¹⁹. Certains parents préfèrent néanmoins garder le secret autour du mode de conception de l'enfant³²⁰. À cet égard, **l'autonomie des parents** doit-elle prévaloir ? Y a-t-il un droit de l'enfant de connaître la vérité sur sa conception ?³²¹ À la section 7.2.3.4, la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux de mettre sur pied un registre électronique afin de faire le suivi médical longitudinal des enfants qui auront été génétiquement modifiées (ICGCGE et TM). Ce suivi devrait être obligatoire jusqu'à ce que l'enfant puisse consentir pour lui-même à une recherche (14 ou 18 ans, selon le niveau de risque de ce suivi tel qu'évalué par un comité d'éthique de la recherche), après quoi le consentement libre, éclairé et continu de la personne faisant l'objet du suivi devra être obtenu (**autonomie du sujet de recherche**). Or, pour consentir, cette personne doit être informée des circonstances dans lesquelles elle est née. Par conséquent, dans l'éventualité où les autorités décideraient de permettre le TM, la Commission recommande d'informer l'enfant avant l'âge de consentement à une recherche³²².

Il y a aussi la question de l'anonymat des donneuses. Si le TM venait à être autorisé, l'anonymat des donneuses des ovules dont provient le cytoplasme serait préservé. En effet, au Québec, l'identité des donneurs de gamète est confidentielle de manière à respecter leur droit à la vie privée³²³. Toutefois, cet anonymat serait de plus en plus considéré comme étant contraire au bien-être de l'enfant³²⁴. En effet, il y a des cas où l'enfant ressent, plus tard dans sa vie, le besoin intense de connaître le donneur d'ADNn. Le don d'ADNmt pourrait-il entraîner le même type de réaction ? Qu'il s'agisse d'ADNn ou d'ADNm, cette réaction dépendra aussi des croyances du receveur et de son entourage sur l'importance du lien entre identité et génétique.

*Considérant que l'ADN mitochondrial ne représente qu'une infime partie du génome d'un individu,
Considérant que l'ADN mitochondrial n'est pas associé à des traits phénotypiques normalement impliqués dans la construction de l'identité,*

la Commission estime que le transfert mitochondrial aura probablement des effets négligeables sur le futur enfant en ce qui concerne la représentation de soi et les relations sociales.

la Commission invite les chercheurs à poursuivre la recherche sur les effets potentiels des technologies de la reproduction sur l'identité et les relations sociales.

318 Scully 2017.

319 MacDougall *et al.* 2007; Blake *et al.* 2010.

320 Nuffield 2012 : 74.

321 Nuffield 2012 : 71.

322 Experts consultés.

323 Code civil du Québec, article 542(1).

324 Cf. CEST 2009a : 46-50.



7.9. L'éducation et la participation du public

L'élaboration des politiques publiques touchant les sciences et technologies devrait s'appuyer sur un certain consensus social et une participation citoyenne³²⁵. Cela permet de rendre le processus plus légitime aux yeux de la population et plus **démocratique**. Qui plus est, les décisions entourant les sciences et technologies devraient pouvoir être soumises à un examen démocratique de manière à rendre les décideurs **imputables**. Les décideurs doivent donc être **transparentes**, ce qui requiert que les scientifiques, les organismes réglementaires et les gouvernements partagent l'information pertinente avec les parties prenantes. Cette information doit être accessible, compréhensible et à jour.

Il faut donc engager la population et susciter une discussion démocratique autour des questions soulevées par la modification des cellules germinales et des embryons. Or les débats autour de la génétique se font souvent entre spécialistes³²⁶. Si l'on veut que les citoyens participent aux délibérations, il faut adopter un langage accessible. Comme les opinions des citoyens sont en partie tributaires de la qualité de l'information qu'ils reçoivent, celle-ci doit être la plus objective et juste possible.

Afin de favoriser un véritable dialogue, on doit privilégier des **approches participatives** et abandonner celles qui cherchent simplement à transmettre de l'information ou à « vendre » la technologie. Transmettre de l'information est un préalable, mais il faut aller plus loin en donnant l'occasion aux citoyens de s'exprimer et en incluant un maximum de points de vue différents. Or peu de démarches sont entreprises en ce sens³²⁷.

Différents types d'activités citoyennes peuvent être organisés : conférences, pièces de théâtre, expositions scientifiques, vidéo, forums, ateliers, communications via les médias traditionnels et les médias sociaux, consultations publiques, etc. Certaines organisations ont développé une expertise dans l'éducation du grand public et la délibération participative et devraient être mises à contribution. Des études scientifiques sur les attitudes, croyances et préférences du public peuvent aussi apporter un certain éclairage.

Considérant la nécessité d'impliquer les citoyens dans les délibérations menant au développement des politiques publiques sur les grandes questions de société,

Considérant la nécessité d'obtenir un certain consensus social lorsqu'il s'agit de permettre le recours à des technologies éthiquement et socialement controversées,

[15] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux de soutenir les organisations qui ont une expertise dans l'éducation et la consultation du public afin qu'ils puissent organiser des activités citoyennes sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons (ex. : expositions scientifiques, consultations et délibérations publiques, pièces de théâtre, etc.);

la Commission invite les chercheurs en sciences sociales à faire des études sur les attitudes, croyances et préférences du public concernant la modification des cellules germinales et des embryons.

325 Experts consultés; NASEM 2017 : 163; Jasanoff et Hurlbut 2018.

326 Experts consultés; Jasanoff et Hurlbut 2018.

327 Burall 2018.



CONCLUSION

CONCLUSION

La possibilité que l'humain apporte un jour des modifications transmissibles à son propre génome provoque souvent une forte réaction de réprobation. Les uns défendent l'importance de préserver l'intégrité du génome humain comme patrimoine commun de l'humanité. Les autres mettent en garde contre des dérapages en rappelant les horreurs de l'eugénisme de la première moitié du XX^e siècle. Certains estiment que la prise en charge par l'humain de sa propre évolution est une manifestation de l'*hybris* de certains scientifiques et risque de causer des graves dommages aux générations futures. D'autres, enfin, croient fermement que la modification du génome humain violerait le caractère sacré de la vie.

Ces inquiétudes sont légitimes et doivent être prises en considération. Cependant, il faut aussi rappeler que la modification génétique des cellules germinales et des embryons a le potentiel d'apporter des bénéfices majeurs en recherche fondamentale et en applications cliniques. D'une part, l'ingénierie ciblée du génome peut servir d'outil pour la recherche fondamentale *in vitro* (ex. : désactiver un gène pour en étudier la fonction). Cet outil peut contribuer significativement à l'avancement des connaissances en physiologie et en pathologie, notamment dans les domaines de la fertilité, de la reproduction et du développement de l'embryon.

D'autre part, la modification génétique des cellules germinales et des embryons (ICGCG et TM) a le potentiel de permettre à des personnes porteuses d'anomalies génétiques de donner naissance à des enfants non atteints de maladies graves. Toutefois, avant de permettre toute application clinique, les technologies de modification génétique doivent passer par une phase de recherche préclinique permettant d'évaluer leur innocuité et leur efficacité sur des modèles animaux et des cellules humaines *in vitro*.

Or, la Loi fédérale canadienne sur la procréation assistée interdit toute modification génétique potentiellement transmissible chez l'humain, c'est-à-dire toute modification génétique de cellules germinales et d'embryons précoces. Toutefois, la loi pourrait un jour changer. La Commission a adopté une posture pragmatique qui consiste à définir les conditions en vertu desquelles la modification génétique de la lignée germinale pourrait être éthiquement justifiée. Pour faire son analyse, elle a développé un cadre éthique qui se fonde sur la dignité et sur le bien commun.

La Commission croit que la modification des cellules germinales et des embryons pourrait être éthiquement justifiée si :

- l'innocuité et l'efficacité de ces technologies sont démontrées suivant des standards scientifiques exceptionnellement élevés;
- les ovocytes et les embryons pour la recherche sont obtenus d'une manière qui n'exploite pas les pourvoyeuses d'ovocytes et qui est en accord avec les sensibilités des citoyens québécois concernant le statut moral des embryons;
- un suivi médical longitudinal des enfants ayant été génétiquement modifiés est assuré;
- elle est employée dans des cas où les bénéfices de l'intervention dépassent clairement ses risques;
- les personnes ayant recours à ces technologies y consentent de manière libre et éclairée;
- le recours à ces technologies ne conduit pas à la stigmatisation et à l'exclusion des personnes atteintes de maladie génétique;
- ces technologies sont accessibles à tous en fonction des besoins médicaux sous réserve que des évaluations démontrent que le remboursement public de ces technologies constitue une utilisation responsable des ressources collectives (ex. : efficacité, pérennité du système de santé);
- l'intervention respecte le droit de l'enfant à un avenir ouvert, c'est-à-dire qu'elle ne réduit pas la diversité des plans de vie qui s'offrent à lui;
- le recours à ces technologies ne conduit pas au renforcement et à l'exacerbation de préjugés et des normes sociales discriminatoires (ex. *lookism*, racisme, capacitisme);
- le recours à ces technologies ne contribue pas à l'accroissement des inégalités sociales et économiques ou à la création de nouvelles classes de citoyens;
- l'élaboration des politiques publiques en matière de modification génétique s'appuie sur un certain consensus social et une participation citoyenne.

La Commission propose des recommandations qui, croit-elle, favoriseront le respect de ces conditions.

LEXIQUE

Acide aminé : Composés organiques qui entrent dans la composition des protéines*. La séquence* des acides aminés est déterminée par l'ADN* et donne à la protéine ses fonctions spécifiques. Le génome des organismes vivants code 22 acides aminés.

ADN (acide désoxyribonucléique) : Macromolécule présente dans presque toutes les cellules de l'organisme. Il est composé de nucléotides* et contient l'information génétique permettant le développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants.

Il y a de l'ADN dans le noyau des cellules (ADNn) et dans les mitochondries* (ADNmt). L'ADN nucléaire est constitué de deux brins enroulés l'un autour de l'autre et qui forment une double hélice alors que l'ADN mitochondrial est circulaire.

ARN (acide ribonucléique) : L'ARN est une molécule constituée d'une séquence* de nucléotides*. La séquence de l'ARN est déterminée par la séquence des nucléotides de l'ADN*. En effet, les ARN sont issus de la transcription* de l'ADN par une enzyme qui recopie la séquence. Les ARN peuvent soit être directement fonctionnels (ARN non codant ; ex. : ARN de transfert, ARN ribosomiques, micro-ARN), soit concourir à la synthèse des protéines* (ARN messager).

Allèle : Les allèles sont différentes versions d'un même gène*.

Chromosome : La forme condensée que prend l'ADN* pendant la division cellulaire. Chaque chromosome est constitué d'une très longue molécule d'ADN nucléaire. Chez l'humain, les 46 chromosomes de la cellule sont des bâtonnets répartis en 23 paires.

Cytoplasme : Milieu interne de la cellule, à l'exclusion du noyau. Il contient différentes structures accomplissant une ou plusieurs fonctions déterminées. Parmi ces structures, on compte des organites (mitochondries*, réticulum endoplasmique, vacuoles) et des ribosomes.

Délétion : Mutation* génétique entraînant la perte d'un fragment d'ADN* pouvant aller d'une seule paire de bases à plusieurs gènes*.

Diagnostic préimplantatoire (DPI) : Diagnostic génétique sur un embryon obtenu par fécondation in vitro avant qu'il ne soit transféré dans l'utérus de la mère. Il permet la sélection d'un embryon non atteint par la ou les maladies recherchées.

Diagnostic prénatal : Examen médical qui vise à détecter une maladie chez l'embryon ou le fœtus pendant la grossesse.

Embryon : Organisme aux premiers stades de son développement allant de la fécondation (union d'un ovule et d'un spermatozoïde ; cf. zygote*) au stade fœtal (environ 8 semaines chez l'humain).

Épigénétique : Mécanismes (ex. : méthylations*) qui régulent l'activité des gènes* en favorisant ou en empêchant leur expression. Elle permet différentes expressions d'une même séquence* génétique.

Épissage alternatif : Mécanisme par lequel un même gène* peut donner lieu à plusieurs variantes d'une protéine*. Il permet d'accroître le nombre de protéines synthétisées à partir d'un nombre limité de gènes.

Fuseau mitotique : Structure éphémère servant à répartir les chromosomes* lors de la division cellulaire.

Gamète : Cellules reproductrices : les ovocytes pour la femme et les spermatozoïdes pour l'homme.

Gamétogenèse : Processus par lequel sont formées les cellules reproductrices (gamètes*). Chez la femme, l'ovogenèse produit des ovocytes. Chez l'homme, la spermatogenèse produit des spermatozoïdes.

Gène : Un segment déterminé d'une séquence d'ADN* qui a le potentiel d'être transcrit en ARN*, puis en protéine*.

Génétique : Sous-discipline de la biologie qui étudie l'hérédité, c'est-à-dire la transmission de caractères et de traits d'une génération à la suivante.

Génome : L'ensemble du matériel génétique d'un individu ou d'une espèce contenu dans l'ADN*.

Germinale (cellule) : Les cellules d'un organisme qui transmettent l'information génétique à la descendance lors de la reproduction et qui constituent la lignée germinale. La lignée germinale comprend les cellules souches germinales (spermatogonies et ovogonies) qui se différencient pour produire les gamétocytes puis les gamètes*.

Globule polaire : Petite cellule formée au cours du développement de l'ovocyte (ovogenèse) et expulsée lors de la division cellulaire (méiose).

Hétéroplasmie : La présence de plusieurs types d'ADN mitochondrial (ADNmt) dans une cellule, un tissu ou un individu.

Injection intracytoplasmique de sperme (ICSI) : Technique de fécondation in vitro qui consiste à injecter un seul spermatozoïde à l'intérieur d'un ovule afin de le féconder.

Méthylation : Processus épigénétique* dans lequel certaines bases nucléiques (composantes des nucléotides*) de l'ADN* sont modifiées par l'addition d'un groupement méthyle. La méthylation de l'ADN a un effet sur l'expression des gènes.

Mitochondrie : Structures (organites) contenues dans les cellules. Elles contiennent de l'ADN* distinct de l'ADN du noyau. Elles produisent l'énergie cellulaire et participent à la régulation du métabolisme de la cellule. Elles jouent également un rôle dans les processus d'apoptose, la réponse immunitaire, la synthèse de certaines hormones et la régulation calcique.

Mosaïcisme : Coexistence, dans un même organisme, de deux ou plusieurs populations de cellules avec des ADN* différents.

Mutation : Altération de l'ADN* entraînant des changements dans les nucléotides* et leur séquence*.

Nucléotide : Molécule organique qui compose les brins d'ADN* ou d'ARN*. Les nucléotides sont formés d'une base nucléique ou base azotée (adénine [A], cytosine [C], guanine [G] ou thymine [T], uracile [U]), d'un sucre (désoxyribose/ribose) et d'un groupe phosphate. L'ordre dans lequel se succèdent les nucléotides le long d'un brin d'ADN est appelé la séquence* de ce brin et constitue l'information génétique.

Ovocyte : Cellule germinale* femelle au stade de développement se situant entre les cellules souches germinales et la fécondation.

Ovogenèse : cf. gamétogenèse.

Pénétrance : Probabilité qu'un allèle* se manifeste dans le phénotype*. Lorsque 100 % des porteurs de l'allèle expriment ce dernier phénotypiquement, la pénétrance est complète. Inversement, si les individus porteurs de l'allèle ne présentent pas tous le trait phénotypique correspondant, la pénétrance est incomplète.

Phénotype : L'ensemble des caractères morphologiques, anatomiques et physiologiques d'un individu (couleur des cheveux, des yeux, forme du visage, taille, etc.).

Pléiotropie : Mécanisme selon lequel un même gène* détermine plusieurs caractères phénotypiques* différents.

Pronucléus : Noyau mâle ou femelle présent dans un œuf fécondé (zygote*) avant qu'ils ne fusionnent.

Protéine : Macromolécule composée d'acides aminés* et qui remplit des rôles structurels (ex. : cytosquelette de la cellule, élasticité des tissus) ou fonctionnels (ex. métabolisme).

Séquence : L'ordre dans lequel se succèdent les nucléotides* le long d'un brin d'ADN* ou d'ARN* et qui constitue l'information génétique.

Somatique (cellule) : Les cellules de l'organisme à l'exclusion des cellules germinales* et des cellules de l'embryon aux premiers stades du développement.

Totipotente (cellule) : Cellules souches qui peuvent se différencier en n'importe quel type de cellule. Chez l'humain et les grands mammifères, elles composent l'embryon à la phase de développement qui s'étend du zygote* à une cellule jusqu'à un embryon à 8 cellules (jours 3-4 environ).

Transcription : Mécanisme qui permet la synthèse d'un ARN à partir de l'information génétique contenue dans un gène*. Il s'agit de reproduire la séquence* du segment d'ADN* dans la séquence d'un ARN*.

Zygote : Cellule (œuf) non encore divisée, obtenue par l'union des gamètes* mâle et femelle (la fécondation). C'est le premier stade de la vie d'un individu.

RÉFÉRENCES

- Académie Nationale de Médecine. (2016). *Modifications du génome des cellules germinales et de l'embryon humains*. Paris : Académie Nationale de Médecine.
- Adikusuma F, Piltz S, Corbett MA, Turvey M, McColl SR, Helbig KJ, BEard MR, Hughes J, Pomerantz RT, et Thomas PQ. (2018). Large deletions induced by Cas9 cleavage. *Nature*, 560(7717) : E8-E9.
- Amrani N, Gao XD, Liu P, Gupta A, Edraki A, Ibraheim R,... et Sontheimer EJ. (2017). NmeCas9 is an intrinsically high-fidelity genome editing platform. *BioRxiv* : 172650.
- Araki M et Ishii T. (2014). International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into *in vitro* fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1) : 108.
- Ashcroft RE. (2005). Making sense of dignity. *Journal of Medical Ethics*, 31(11) : 679-682.
- Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe. (2017). *Le recours aux nouvelles technologies génétiques chez les êtres humains. Recommandation 2115*. Strasbourg : Conseil de l'Europe.
<http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-fr.asp?fileid=24228&lang=fr> (consulté le 22 novembre 2017)
- Association des médecins généticiens du Québec (AMGQ). (2013). *Programme de procréation médicalement assistée : Mémoire de l'Association des médecins généticiens du Québec*. Montréal : Association des médecins généticiens du Québec.
- Baltimore D, Baylis F, Berg P, Daley GQ, Doudna JA, Lander ES, Lovell-Badge R, Ossorio P, Pei D, Thrasher A, Winnacker EL, et Zhou Q. (2016). On human gene editing : international summit statement by the organizing committee. *Issues in Science and Technology*, 32(3) : 55-56.
- Baltimore D, Charo A, Daley GQ, Doudna JA, Kato K, Kim J-S, Lovell-Badge R, Merchant J, Nath I, Pei D, Porteus M, Skehel J, Tam P, Zhai X. (2018). *Statement by the organizing committee of the Second international summit on human genome editing*.
<http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=11282018b> (consulté le 3 décembre 2018)
- Baylis F. (2017). Human Nuclear Genome Transfer (So-Called Mitochondrial Replacement) : Clearing the Underbrush. *Bioethics*, 31(1) : 7-19.
- Begley S. (2018). CRISPR “gone wild” has made stocks swoon, but studies show how to limit off-target editing. *STAT*, 5 mars.
- Bell AV. (2009). “It’s way out of my league” : Low-income women’s experiences of medicalized infertility. *Gender & Society*, 23(5) : 688-709.
- Bhattacharya S et Pagàn Westphal S. (2003). Controversial three-parent pregnancy revealed. *New Scientist*, 14 octobre.
- Blake L, Casey P, Readings J, Jadv V, et Golombok S. (2010). “Daddy ran out of tadpoles” : how parents tell their children that they are donor conceived, and what their 7-year-olds understand. *Human Reproduction*, 25(10) : 2527-2534.
- Blasimme A, Anegon I, Concordet J-P, De Vos J, Dubart-Kupperschmitt A, Fellous M,... Cambon-Thomsen A. (2015). Genome editing and dialogic responsibility : « What’s in a name ? ». *The American Journal of Bioethics*, 15(12) : 54-57.
- Bosley KS, Botchan M, Bredenoord AL, Carroll D, Charo RA, Charpentier E, Cohen R, Corn J, Doudna J, Feng G, Greely HT... et Zhou Q. (2015). CRISPR germline engineering : the community speaks. *Nature Biotechnology*, 33(5) : 478-486.
- Boss H et van Balen F. (2010). Children of the new reproductive technologies : Social and genetic parenthood. *Patient Education and Counseling*, 81(3) : 429-435.
- Buchanan A, Brock D, Daniels N, et Wikler D. (2000). *From Chance to Choice*. Cambridge : Cambridge University Press.
- Burall S. (2018). Don’t wait for an outcry about gene editing. *Nature*, 555(7697) : 438-439.
- Callaway E. (2016a). Embryo editing gets green light. *Nature News*, 4 février.
- Callaway E. (2016b). Second Chinese team reports gene editing in human embryos. *Nature News*, 8 avril.
- Callaway E. (2016c). UK moves closer to allowing “three parent” babies. *Nature News*, 30 novembre.

- Capalbo A, et Rienzi L. (2017). Mosaicism between trophectoderm and inner cell mass. *Fertility and Sterility*, 107(5) : 1098-1106.
- Capt C, Passamonti M, et Breton S. (2016). The human mitochondrial genome may code for more than 13 proteins. *Mitochondrial DNA Part A*, 27(5) : 3098-3101.
- Caulfield T et Condit C. (2012). Science and the sources of hype. *Public Health Genomics*, 15 : 209-217.
- Caulfield T, Sipp D, Murray CE, Daley GQ, et Kimmelman J. (2016). Confronting stem cell hype. *Science*, 352(6287) : 776-777.
- Cavaliere G. (2018). Genome editing and assisted reproduction : curing embryos, society or prospective parents ? *Medicine, Health Care and Philosophy*, 21(2) : 215-225.
- Chan S, Palacios-González C, et Medina Arellano MDJ. (2017). Mitochondrial replacement techniques, scientific tourism, and the global politics of science. *Hastings Center Report*, 47(5) : 7-9.
- Charo RA. (2016). On the road (to a cure ?) : Stem-cell tourism and lessons for gene editing. *The New England Journal of Medicine*, 314(10) : 901-903.
- Charpentier E et Kaldy P. (2015). CRISPR-Cas9 : l'outil qui révolutionne la génétique. *Pour la Science*, 456 : 24-32.
- Commission de l'éthique en science et en technologie. (2003). *Pour une gestion éthique des OGM*. Québec : Commission de l'éthique en science et en technologie.
- Commission de l'éthique en science et en technologie. (2006). *Éthique et nanotechnologies : se donner les moyens d'agir*. Québec : Commission de l'éthique en science et en technologie.
- Commission de l'éthique en science et en technologie. (2009a). *Éthique et procréation assistée : des orientations pour le don de gamètes et d'embryons, la gestation pour autrui et le diagnostic préimplantatoire*. Québec : Commission de l'éthique en science et en technologie.
- Commission de l'éthique en science et en technologie. (2009b). *Regard éthique sur les technologies de restriction de l'utilisation génétique*. Québec : Commission de l'éthique en science et en technologie.
- Cong L, Ran FA, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, Hsu PD, Wu X, Jiang W, Marraffini LA, Zhang, F. (2013). Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, 339(6121) : 819-823.
- Connor S. (2015). Scientist who pioneered "three-parent" IVF embryo technique now wants to offer it to older women trying for a baby. *The Independent*, 8 février.
- Cook M. (2016). Paris conference investigates CRISPR potential. *BioEdge*, 14 mai.
- Craven L, Tuppen HA, Greggains GD *et al.* (2010). Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature*, 465(7294) : 82-5.
- Cyranoski D et Reardon R. (2015). Chinese scientists genetically modify human embryos. *Nature*, 22 avril.
- Davis N. (2018). Breakthrough as human eggs developed in the lab for first time. *The Guardian*, 9 février.
- Docherty S, et Iles R. (2012). *Biomedical sciences : Essential laboratory medicine*. Hoboken, New Jersey : Wiley-Blackwell.
- Egli D, Zuccaro MV, Kosicki M, Church GM, Bradley A, et Jasin M. (2017). Inter-homologue repair in fertilized human egg ? *bioRxiv*, 10 : 181255.
- Egli D, Zuccaro MV, Kosicki M, Church GM, Bradley A, et Jasin M. (2018). Inter-homologue repair in fertilized human eggs ? *Nature*, 560(7717) : E5-E7.
- FDA [Cellular Tissue and Gene Therapies Advisory Committee]. (2014). *Oocyte modification in assisted reproduction for the prevention of transmission of mitochondrial disease or treatment of infertility*. Silver Spring, MD : Food and Drug Administration.
- Fogarty NME, McCarthy A, Snijders KE, Powell BE, Kubikova N, Blakeley P, Lea R, Elder K, Wamaitha SE, Kim D, Maciulyte V, Kleijung J, Kim J-S, Wells D, Vallier L, Bertero A, Turner JMA, et Niakan KK. (2017). Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. *Nature*, 550(7674) : 67-73.
- Gaudelli NM, Komor AC, Rees HA, Packer MS, Badran AH, Bryson DI, et Liu DR. (2017). Programmable base editing of A • T to G • C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature*, 551(7681) : 464-471.

Gleicher N et Orvieto R. (2017). Is the hypothesis of preimplantation genetic screening (PGS) still supportable ? A review. *Journal of Ovarian Research*, 10(1) : 21.

Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM et Schulman KA. (2009). Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *New England Journal of Medicine*, 360(8) : 2792-2793.

Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, Gomez N, Blakely EL, Alston CL, Feeney C, Horvath R, Yu-Wai-Man P, Chinnery PF, Taylor RW, Turnbull DM, et McFarland R. (2015). Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Annals of Neurology*, 77(5) : 753-759.

Gouvernement du Canada. (2018). *Initiative de réglementation : Élaboration de règlements dans le cadre de la Loi sur la procréation assistée – Plan prospectif de la réglementation 2018-2020*. (consulté le 10 mai 2018).
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/legislation-lignes-directrices/lois-reglements/plan-prospectif-reglementation/2017-2019/elaboration-reglements-cadre-loi-procreation-assistee.html>

Gratten J et Vissher PM. (2016). Genetic pleiotropy in complex traits and diseases : Implications for genomic medicine. *Genome Medicine*, 8(1) : 78.

Green R. (2007). *Babies by design : The ethics of genetic choice*. New Haven : Yale University Press.

Groupe de travail conjoint sur l'ingénierie ciblée du génome de l'embryon et des cellules germinales. (2016). Ingénierie du génome : il faut clarifier le cadre réglementaire. *Le Monde*, 13 avril.

Hamzelou J. (2016). World's first baby born with new "3 parent" technique. *New Scientist*, 27 septembre.

Harris J. (2015). Germline manipulation and our future worlds. *The American Journal of Bioethics*, 15(12) : 30-34.

Harris J. (2016). Germline modification and the burden of human existence. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 25(1) : 6-18.

Hedgecoe AM. (2006). Geneticization : Debates and controversies. In *Encyclopedia of Life Science*. Hoboken : Wiley.

Heijkoop M, Semon Dubas J et van Aken MAG. (2009). Parent-child resemblance and kin investment : Physical resemblance or personality similarity ? *European Journal of Developmental Psychology*, 6(1) : 64-69.

HFEA [Human Fertilisation and Embryology Authority]. (2014a). *Third scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception : 2014 update*. London : Human Fertilisation and Embryology Authority.

HFEA [Human Fertilisation and Embryology Authority]. (2014b). *Review of the safety and efficacy of polar body transfer to avoid mitochondrial disease*. London : Human Fertilisation and Embryology Authority.

Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N, ... et Hayashi K. (2016). Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*, 539(7628) : 299.

Hofmann B. (2017). "You are inferior !" Revisiting the expressivist argument. *Bioethics*, 31(7) : 505-514.

Hou Y, Fan W, Yan L, et al. (2013). Genome analysis of single human oocytes. *Cell*, 155(7) : 1492-1506.

Hsu PD, Lander ES, et Zhang F. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*, 157(6) : 1262-1278.

Hyslop LA, Blakeley P, Craven L, Richardson J, Fogarty NM, Fragouli E, ... et O'Keefe H. (2016). Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature*, 534(7607) : 383-386.

Ilic D. (2017). Safety matters : Can we be sure that CRISPR-Cas9 is not producing unwanted genetic alterations ? *BioNews*, 3 juillet.

Isasi R, Kleiderman E et Knoppers BM. (2016). Editing policy to fit the genome ? *Science*, 351(6271) : 337-339.

Iyer V, Boroviak K, Thomas M, Doe B, Ryder E, et Adams D. (2018). No unexpected CRISPR-Cas9 off-target activity revealed by trio sequencing of gene-edited mice. *bioRxiv*, 263129.

- Iyombe-Engembe JP, Ouellet DL, Barbeau X, Rousseau J, Chapdelaine P, Lagüe P, et Tremblay JP. (2016). Efficient restoration of the dystrophin gene reading frame and protein structure in DMD myoblasts using the CinDel method. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 5.
- Jasanoff S, et Hurlbut JB. (2018). A global observatory for gene editing. *Nature*, 555(7697) : 435-437.
- Knoppers BM, Isasi R, Caulfield T, Kleiderman E, Bedford P, Illes J, Ogbogu U, Ravitsky V, et Rudnicki M. (2017). Human gene editing : Revisiting Canadian policy. *NPJ Regenerative Medicine*, 2 : 3-4.
- Knoppers BM, Leader A, Hume S, Shoubridge EA, Isasi R, Noohi F, Ogbogu U, Ravitsky V et Kleiderman E. (2017). Mitochondrial replacement therapy : The road to the clinic in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(10) : 916-918.
- Kolata G et Belluck P. (2018). Why are scientists so upset about the first CRISPR babies ? *The New York Times*, 5 décembre.
- König H. (2017). The illusion of control in germline-engineering policy. *Nature Biotechnology*, 35(6) : 502-506.
- Kosicki M, Tomberg K et Bradley A. (2018). Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology*, 36(8) : 765-771.
- Lafontaine C. (2014). *Le corps-marché : La marchandisation de la vie humaine à l'ère de la bioéconomie*. Paris : Seuil.
- Lander ES. (2016). The heroes of CRISPR. *Cell*, 164(1-2) : 18-28.
- Lee C, Kim, KH, et Cohen P. (2016). MOTS-c : A novel mitochondrial-derived peptide regulating muscle and fat metabolism. *Free Radical Biology and Medicine*, 100 : 182-187.
- Le Page M. (2016). Mexico clinic plans 20 "three-parent" babies in 2017. *New Scientist*, 9 décembre.
- Liang P, Ding C, Sun H, Xie X, Xu Y, Zhang X,... et Wang Y. (2017). Correction of β -thalassemia mutant by base editor in human embryos. *Protein & Cell*, 8(11) : 811-822.
- Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z,... et Huang J. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & Cell*, 6(5) : 363-372.
- MacDougall K, Becker G, Scheib JE, et Nachtigall RD. (2007). Strategies for disclosure : how parents approach telling their children that they were conceived with donor gametes. *Fertility and sterility*, 87(3) : 524-533.
- Ma H, Marti-Gutierrez N, Park S-W, Wu J, Lee Y, Suzuki K, Koski A, Ji D, Hayama T, Ahmed R, Darby H, Van Dyken C, Li Y, Kang E, Park A-R, Kim D, Kim S-T, Gong J, Gu Y, Xu X, Battaglia D, Krieg SA, Lee DM, Wu DH, Wolf DP, Heitner SB, Izpisua Belmonte JC, Amato P, Kim J-S, Kaul S, et Mitalipov S. (2017). Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*, 548(7668) : 413-419.
- Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, Wu J, Hayama T, Darby H, Van Dyken C, Li Y, Koski A, Liang D, Suzuki K, Gu Y, Gong J, Xu X, Ahmed R, Lee Y, Kang E, Ji D, Park A-R, Kim D, Kim S-T, Heitner SB, Battaglia D, Krieg SA, Lee DM, Wu DH, Wolf DP, Amato P, Kaul S, Izpisua Belmonte JC, Kim J-S, et Mitalipov S. (2018). Ma *et al.* reply. *Nature*, 560(7717) : E10-E16.
- Ma H, O'Neil RC, Gutierrez NM, Hariharan M, Zhang ZZ, He Y,... et Hayama T. (2017). Functional human oocytes generated by transfer of polar body genomes. *Cell Stem Cell*, 20(1) : 112-119.
- Mali P, Yang L, Esvelt KM, Aach J, Guell M, DiCarlo JE, Norville JE, Church GM. (2013). RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science*, 339(6121) : 823-826.
- Miller JC, Tan S, Qiao G, Barlow KA, Wang J, Xia DF,... et Duly GP. (2010). A TALE nuclease architecture for efficient genome editing. *Nature Biotechnology*, 29(2) : 143.
- Morrow EH, Reinhardt K, Wolff JN, et Dowling DK. (2015). Risks inherent to mitochondrial replacement. *EMBO reports*, 16(5) : 541-544.
- Mullin E. (2017a). FDA cracks down on pioneering doctor who created a three-parent baby. *MIT Technology Review*, 7 aout.
- Mullin E. (2017b). Five ways to get CRISPR into the body. *MIT Technology Review*, 22 septembre.

NASEM [National Academies of Sciences, Engineering and Medicine]. (2016). *Mitochondrial replacement techniques : Ethical, social, and policy considerations*. Washington : The National Academies Press.

NASEM [National Academies of Sciences, Engineering and Medicine]. (2017). *Human genome editing : Science ethics, and governance*. Washington : The National Academies Press.

Nuffield Council on Bioethics. (2012). *Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders : An ethical review*. London : Nuffield Council on Bioethics.

Nuffield Council on Bioethics. (2016). *Genome editing : An ethical review*. London : Nuffield Council on Bioethics.

Nuffield Council on Bioethics. (2018). *Genome editing and human reproduction : Social and ethical issues*. London : Nuffield Council on Bioethics.

Offord C. (2017). Base editing now able to convert adenine-thymine to guanine-cytosine. *The Scientist*, 25 octobre.

O’Keefe M, Perrault S, Halpern J, Ikemoto L, Yarborough M, et UC North Bioethics Collaboratory for Life & Health Sciences. (2015). “Editing” genes : A case study about how language matters in bioethics. *The American Journal of Bioethics*, 15(12) : 3-10.

Olson S, Committee on Science, Technology and Law, et National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2016). *International summit on human gene editing : A global discussion*. Washington : National Academies Press.

Orcutt M. (2016). The unintended consequences of congress’s ban on designer babies. *Technology Review*, 26 août.

Ormond KE, Mortlock DP, Scholes DT, Bombard Y, Brody LC, Faucett WA, Garrison NA, Hercher L, Isasi R, Middleton A, Musunuru K, Shriner D, Virani A, Young CE. (2017). Human germline genome editing. ASHG Position Statement. *The American Journal of Human Genetics*, 101(2) : 167-176.

Paull D, Emmanuele V, Weiss KA, Treff N, Stewart L, Hua H, Zimmer M, Kahler DJ, Goland RS, Noggle SA, Prosser R, Hirano M, Sauer MV, et Egli D. (2013). Nuclear genome transfer in human oocytes eliminates mitochondrial DNA variants. *Nature*, 493(7434) : 632-637.

Persson I et Savulescu J. (2012). *Unfit for the future : The need for moral enhancement*. Oxford : Oxford University Press.

Picard M, Wallace DC, et Burelle Y. (2016). The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion*, 30 : 105-116.

Ravitsky V, Birko S, et Dupras-Leduc R. (2015). The “three-parent baby” : A case study of how language frames the ethical debate regarding an emerging technology. *American Journal of Bioethics*, 15(12) : 57-59.

Reddy P, Ocampo A, Suzuki K, Luo J, Bacman SR, Williams SL,... et Lam D. (2015). Selective elimination of mitochondrial mutations in the germline by genome editing. *Cell*, 161(3) : 459-469.

Regalado A. (2016). Chinese researchers experiment with making HIV-proof embryos. *MIT Technology Review*, 8 avril.

Regalado A. (2017). Gene editing companies hit back at paper that criticized CRISPR. *MIT Technology Review*, 9 juin.

Regalado A. (2018). Chinese scientists are creating CRISPR babies. *MIT Technology Review*, 25 novembre.

Reilly M. (2016). Babies with three biological parents are coming to the UK. *MIT Technology Review*, 15 décembre.

Reinhardt K, Dowling DK, et Morrow EH. (2013). Mitochondrial replacement, evolution, and the clinic. *Science*, 341(6152) : 1345-1346.

Rose N. (2006). *The Politics of Life Itself*. Princeton : Princeton University Press.

Sample I. (2015a). Scientists genetically modify human embryos in controversial world first. *The Guardian*, 23 avril.

Sample I. (2015b). Summit rules out ban on gene editing embryos destined to become people. *The Guardian*, 3 décembre.

Sample I. (2017). First UK licence to create three-person baby by fertility regulator. *The Guardian*, 16 mars.

Sample I. (2018). UK doctors select first women to have “three-person babies”. *The Guardian*, 1^{er} février.

Sataline S et Sample I. (2018). Scientist in China defends human embryo gene editing. *The Guardian*, 28 novembre.

- Savulescu J, Pugh J, Douglas T, et Gyngell C. (2015). The moral imperative to continue gene editing research on human embryos. *Protein & Cell*, 6(7) : 476-479.
- Schaefer KA, Wu W-H, Colgan DF, Tsang SH, Bassuk AG et Mahajan VB. (2017). Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing in vivo. *Nature Methods*, 14(6) : 547-548.
- Schandera J et Mackey TK. (2016). Mitochondrial replacement techniques : Divergence in global policy. *Trends in Genetics*, 32(7) : 385-390.
- Schwitzer G. (2004). A statement of principles for health care journalists. *The American Journal of Bioethics*, 4(4) : W9-W13.
- Sandel M. (2013). The case against perfection. Dans : Winston M et Edelbach R. (éds). *Society, Ethics and Technology*, 5^e édition, Boston : Cengage Learning.
- Sénécal K. (2007). *Réflexion sur la thérapie génique germinale : aspects juridiques et éthiques*. Montréal : Éditions Thémis.
- Siddique H. (2016). British researchers get green light to genetically modify human embryos. *The Guardian*, 1 février.
- Social Issues Research Centre. (2001). *Guidelines on science and health communication*, Oxford : Social Issues Research Centre.
- Solloch UV, Lang K, Lange V, Böhme I, Schmidt AH, et Sauter J. (2017). Frequencies of gene variant CCR5-Δ32 in 87 countries based on next-generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers. *Human immunology*, 78(11-12) : 710-717.
- Strohkendl I, Saifuddin FA, Rybarski JR, Finkelstein IJ, et Russell R. (2018). Kinetic basis for DNA target specificity of CRISPR-Cas12a. *Molecular cell*, 71(5) : 816-824.
- Tachibana M, Sparman M, Sritanandomchai H, Ma H, Clepper L, Woodward J, ... et Mitalipov S. (2009). Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells. *Nature*, 461(7262) : 367-372.
- Tachibana M, Amato P, Sparman M, Woodward J, Sanchis DM, Ma H, Gutierrez NM, Tippner-Hedges R, Kang E, Lee H-S, Ramsey C, Masterson K, Battaglia D, Lee D, Wu D, Jensen J, Patton P, Gokhale S, Stouffer R, et Mitalipov S. (2013). Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature*, 493(7434) : 627-631.
- Tang L, Zeng Y, Du H, Gong M, Peng J, Zhang B,... et Liu J. (2017). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Molecular Genetics and Genomics*, 292(3) : 525-533.
- ten Have H. (2006). Geneticization : Concept. In *Encyclopedia of Life Science*. Hoboken : Wiley.
- Tonin Y et Entelis N. (2014). Pathologies de l'ADN mitochondrial et stratégies thérapeutiques. *Médecine/Science*, 30(12) : 1101-1109.
- Tsai SQ, Nguyen NT, Malagon-Lopez J, Topkar VV, Aryee MJ, et Joung JK. (2017). CIRCLE-seq : A highly sensitive in vitro screen for genome-wide CRISPR-Cas9 nuclease off-targets. *Nature Methods*, 14(6) : 607-614.
- Tsai SQ, Zheng Z, Nguyen NT, Liebers M, Topkar VV, Thapar V,... et Aryee MJ. (2015). GUIDE-seq enables genome-wide profiling of off-target cleavage by CRISPR-Cas nucleases. *Nature Biotechnology*, 33(2) : 187-197.
- Urnov FD, Miller JC, Lee YL, Beausejour CM, Rock JM, Augustus S,... et Holmes MC. (2005). Highly efficient endogenous human gene correction using designed zinc-finger nucleases. *Nature*, 435(7042) : 646.
- Urnov FD. (2017). Cas9 in action : no more unknowns ? *Nature Methods*, 14(6) : 563-564.
- Van den Akker O. (2000). The importance of a genetic link in mothers commissioning a surrogate baby in the UK. *Human Reproduction*, 15(8) : 1849-1855.
- Wallace DC. (2016). Mitochondrial DNA in evolution and disease. *Nature*, 535(7613) : 498-500.
- Wang MK, Chen DY, Lui JL, Li GP, et Sun QY. (2001). *In vitro* fertilisation of mouse oocytes reconstructed by transfer of metaphase II chromosomes results in live births. *Zygote*, 9(1) : 9-14.

Wang T, Sha H, Ji D, Zhang HL, Chen D, Cao Y, et Zhu J. (2014). Polar Body Genome Transfer for Preventing the Transmission of Inherited Mitochondrial Diseases. *Cell*, 157(7) : 1591-1604.

Witt C. (2014). A critique of the bionormative concept of the family. Dans Baylis F. et McLeods C. (éds). *Family-making : Contemporary ethical challenges*. Oxford : Oxford University Press : 49-63.

Wolf DP, Mitalipov N et Mitalipov S. (2015). Mitochondrial replacement therapy in reproductive medicine. *Trends in Molecular Medicine*, 21(2) : 68-76.

Wolff JN, Ladoukakis ED, Enríquez JA, et Dowling DK. (2014). Mitonuclear interactions : Evolutionary consequences over multiple biological scales. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 369(1646) : 20130443.

Xu X, Tao Y, Gao X, Zhang L, Li X, Zou W,... et Hu R. (2016). A CRISPR-based approach for targeted DNA demethylation. *Cell discovery*, 2 : 16009.

Yamada M, Emmanuele V, Sanchez-Quintero MJ, Sun B, Lalloo G, Paull D,... et Egli D. (2016). Genetic drift can compromise mitochondrial replacement by nuclear transfer in human oocytes. *Cell Stem Cell*, 18(6) : 749-754.

Zeng Y, Li J, Li G, Huang S, Yu W, Zhang Y,... et Huang X. (2018). Correction of the Marfan Syndrome pathogenic FBN1 mutation by base editing in human cells and heterozygous embryos. *Molecular Therapy*, 26(11) : 2631-2637.

Zhang J, Liu H, Luo S, Lu Z, Chávez-Badiola A, Liu Z,... et Konstantinidis M. (2017). Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. *Reproductive Biomedicine Online*, 34(4) : 361-368.

Textes normatifs

Assemblée générale des Nations unies. (1948). Déclaration universelle des droits de l'homme. *Résolution 217A (III)*, 10.

Assemblée générale des Nations unies. (1966). Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels. *Résolution 2200A (XXI)*.

Comité international de Bioéthique (CIB) (2015) Rapport du CIB sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme. Paris : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture.

Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Instituts de recherche en santé du Canada. *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*, décembre 2014.

Conseil de l'Europe (1997) *Convention pour la Protection des Droits de l'Homme et de la Dignité de l'Être Humain en rapport avec les Applications de la Biologie et de la Médecine* (Convention d'Oviedo). Strasbourg : Conseil de l'Europe.

Gouvernement du Canada. *Loi sur la procréation assistée et la recherche connexe*, L.C., 2004, ch. 2.

Gouvernement du Québec. *Loi sur les activités cliniques et de recherche en matière de procréation assistée*, L.Q., c A-5.01.

UNESCO. (1997) *Déclaration Universelle sur le Génome Humain et les Droits de l'Homme*. Paris : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture.

UNESCO. (2005) *Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme*. Paris : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture.

UNESCO. (2015) *Rapport du CIB sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme*. Paris : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture.

Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne. (2014). *Règlement (UE) no. 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE*. Luxembourg : Parlement Européen.

MEMBRES DU COMITÉ DE TRAVAIL

Président de la Commission

Jocelyn Maclure

Professeur
Département de philosophie
Université Laval

Président du comité

Pavel Hamet

Professeur
Département de médecine
Université de Montréal
Membre de la Commission de l'éthique en science
et en technologie

Recherche et rédaction

David Hughes

Conseiller en éthique
Commission de l'éthique en science
et en technologie

Experts externes

Valérie Désilets

Médecin généticienne, professeure
Département de pédiatrie, service de génétique,
Faculté de médecine et des sciences de la santé
Université de Sherbrooke

Yannick Doyon

Professeur
Département de médecine moléculaire
Faculté de Médecine
Université Laval

Yann Joly

Professeur
Département de génétique humaine
Centre de génomique et politiques
Université McGill

Vardit Ravitsky

Professeure
Programmes de bioéthique
Département de médecine sociale et préventive,
École de santé publique
Université de Montréal

Karine Sénécal

Associée académique
Département de génétique humaine
Centre de génomique et politiques
Université McGill

Marc-André Sirard

Professeur
Département des Sciences Animales
Université Laval

Experte invitée (29 janvier 2018)

Sophie Breton
Professeure
Département de Sciences Biologiques
Université de Montréal

RELECTURE CRITIQUE DU MANUSCRIT

Nadine Dumas

Laura Nunez

Karen Canales

Association des conseillères et
conseillers en génétique (ACCGQ)

Sylvain Moineau

Professeur

Département de biochimie, de microbiologie et de bio-informatique

Faculté des sciences et de génie

Université Laval

Jacques P. Tremblay

Professeur

Département de médecine moléculaire

Faculté de médecine,

Université Laval

COMMISSION DE L'ÉTHIQUE EN SCIENCE ET EN TECHNOLOGIE

Président

M. Jocelyn Maclure

Professeur

Faculté de philosophie, Université Laval

Membres

M. Denis Beaumont (jusqu'au 6 novembre 2018)

Directeur général

TransBIOTech

M. Michel Bergeron

Consultant en éthique, en recherche
et en intégrité scientifique

M^{me} Valérie Borde

Journaliste scientifique

M. Michel Désy

Conseiller en éthique

Institut national de santé publique
du Québec (INSPQ)

M. Benoît Dubreuil

Directeur

Ministère des Affaires autochtones
et du Nord du Canada

M^{me} Françoise Guénette

Journaliste indépendante

D^r Pavel Hamet

Professeur

Université de Montréal

M^{me} Céline Lafontaine

Professeure

Université de Montréal

M^{me} Dany Rondeau

Professeure

Université du Québec à Rimouski

M. Éric Simard

Président-directeur général
Idunn Technologies inc.

M. Bernard Sinclair-Desgagné

Professeur

HEC Montréal

M^{me} Binh An Vu Van

Journaliste et chroniqueuse scientifique

Observatrice

M^{me} Marie-Josée Blais

Sous-ministre adjointe à la Science et à l'Innovation
Ministère de l'Économie et de l'Innovation

Les avancées récentes en génie génétique et en médecine reproductive ouvrent de nouvelles perspectives dans le domaine de la modification du génome. Elles pourraient un jour rendre possible la correction de mutations responsables de maladies chez l'humain. Appliquées aux cellules reproductrices (germinales) et aux embryons précoces, elles permettraient alors à des personnes porteuses de mutations pathogènes de donner naissance à des enfants non atteints. Deux types de technologies en particulier font l'objet d'abondantes recherches et de discussions : l'ingénierie ciblée du génome (ex. : CRISPR-Cas9) et le transfert mitochondrial (appelé parfois « conception de bébés à trois parents »).

Dans cet avis, la Commission se penche sur les enjeux éthiques soulevés par la modification génétique des cellules germinales et des embryons. Elle tente d'apporter des réponses à des questions essentielles telles que : quels sont les risques pour la santé du futur enfant et pour les générations futures ? Quels seraient les critères permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de ces technologies ? Quels types d'applications pourraient être justifiés sur le plan éthique ? Quels pourraient être les effets indirects des différents types d'applications potentielles sur certains groupes et sur la société dans son ensemble ? La Commission formule une série de recommandations pour répondre aux enjeux éthiques soulevés par ces nouvelles technologies.

Cet avis et les autres publications de la Commission sont disponibles à l'adresse suivante : www.ethique.gouv.qc.ca

La mission de la Commission de l'éthique en science et en technologie consiste, d'une part, à informer, à sensibiliser, à recevoir des opinions, à susciter la réflexion et à organiser des débats sur les enjeux éthiques du développement de la science et de la technologie. Elle consiste, d'autre part, à proposer des orientations susceptibles de guider les acteurs concernés dans leur prise de décision.