



IRSC CIHR

Instituts de recherche en santé du Canada Canadian Institutes of Health Research

Découvertes pour la vie



Édition génique de la lignée germinale humaine : points à prendre en considération dans le contexte canadien

Décembre 2016



Instituts de recherche en santé du Canada

Canadian Institutes of Health Research

Canada

Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) savent que la recherche a le pouvoir de changer des vies. En tant qu'organisme fédéral chargé d'investir dans la recherche en santé, ils collaborent avec des partenaires et des chercheurs pour appuyer les découvertes et les innovations qui améliorent la santé de la population et le système de soins du Canada.

Les IRSC sont résolus à promouvoir une recherche en santé qui répond aux normes les plus élevées d'excellence et d'éthique. Les IRSC encouragent les études interdisciplinaires, novatrices et intégratives sur des questions d'éthique liées à la santé, et favorisent également la discussion sur ces questions en vue de renforcer la culture de l'éthique et de l'intégrité dans la recherche au Canada.

Veuillez noter que le présent document a été créé à l'origine pour informer le comité permanent de l'éthique des IRSC à sa réunion de juin 2016.

Instituts de recherche en santé du Canada

160, rue Elgin, 9^e étage
Indice de l'adresse 4809A
Ottawa (Ontario) K1A 0W9
Canada

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada (2016)

N° de cat. MR4-53/2016F-PDF
ISBN 978-0-660-06023-1

Publication produite par les Instituts de recherche en santé du Canada. Les opinions exprimées ne sont pas nécessairement celles des Instituts de recherche en santé du Canada.

Pour plus d'information ou pour obtenir des exemplaires, veuillez communiquer avec ethics-ethique@irsc-cihr.gc.ca.

Édition génique de la lignée germinale humaine : points à prendre en considération dans le contexte canadien

Résumé

Le présent document énonce les points à prendre en considération quant à l'édition génique de la lignée germinale humaine et aux applications des technologies d'édition génique sur des embryons humains dans le contexte canadien. L'édition génique des cellules germinales humaines est interdite par la *Loi sur la procréation assistée*. Les points soulevés ci-après visent à orienter les discussions concernant la recherche, l'enseignement et la sensibilisation dans ce domaine.

Remerciements

Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) souhaitent remercier le Comité permanent de l'éthique (CPE) de son leadership et de son soutien à l'égard du présent document. Ils remercient spécialement Vardit Ravitsky (membre du CPE) et Lynne Scholten (conseillère, Politiques en matière d'éthique) pour le temps, les efforts et l'expertise qu'elles ont consacrés à la création du document.

Introduction

L'édition génique chez l'humain est souvent déclinée en catégories générales :

- manipulation qui **n'induit pas** de modifications génétiques héréditaires (changements à des gènes dans des cellules somatiques);
- manipulation qui **induit** des modifications génétiques héréditaires (changements à des cellules germinales);
- technique qui **ne sera pas** testée directement sur des humains (recherche fondamentale et préclinique);
- technique qui **sera** testée directement sur des humains (recherche clinique).

Les cadres en vigueur traitent des dilemmes éthiques que pose l'édition génique des cellules somatiques humaines dans la recherche fondamentale, préclinique et clinique. Les travaux dans ce domaine recèlent un grand nombre de possibilités thérapeutiques. Par exemple, en 2015, un enfant britannique d'un an atteint d'une forme agressive de leucémie aigüe lymphoblastique a été traité à l'aide de lymphocytes T modifiés prélevés sur des donneurs¹.

Il faut savoir que l'édition génique de la lignée germinale humaine cause des changements héréditaires du fait qu'elle consiste à modifier l'ovule, le spermatozoïde ou l'embryon. L'ADN modifié se transmet ainsi de génération en génération. Le présent document énonce des points à prendre en considération dans les discussions concernant l'édition génique de la lignée germinale humaine dans le contexte canadien. Bien qu'il s'abstienne de prendre position sur le sujet, le comité permanent de l'éthique des IRSC a demandé que ces points mettent en évidence les distinctions et les réflexions pertinentes pour les IRSC et les autres acteurs concernés.

Contexte politique

La distinction entre recherche fondamentale et préclinique et recherche clinique réside dans le fait que dans le premier cas, les modifications aux cellules germinales **ne visent pas** la procréation, tandis que dans le second cas, **oui**. L'édition génique des cellules germinales humaines est interdite par la *Loi sur la procréation assistée* (LPA)². Elle est aussi interdite dans les États signataires de la Convention d'Oviedo (Conseil de l'Europe)³.

D'autres pays, comme le Royaume-Uni⁴, réglementent expressément l'édition génique de la lignée germinale humaine dans la recherche préclinique, bien que cette technique soit proscrite en contexte clinique.

Par son interdiction pénale stricte de toutes formes d'édition génique de la lignée germinale humaine, le Canada fait figure d'exception, bien que peu de pays autorisent formellement les applications précliniques des technologies ou permettent la création d'embryons humains à des fins autres que la procréation⁵.

Certains groupes internationaux, comme l'International Society for Stem Cell Research⁶, le Hinxton Group⁷ et le comité organisateur de l'International Summit on Human Gene Editing⁸, recommandent qu'on autorise la recherche fondamentale et préclinique pourvu qu'on la surveille étroitement, alors que le Comité international de bioéthique de l'UNESCO⁹ réclame un moratoire sur toutes les manipulations de la lignée germinale humaine.

On ne sait pas si la LPA reflète toujours l'opinion publique canadienne à cet égard ou si les mentalités ont évolué. Selon des articles scientifiques récents sur le point de vue des Américains, « la majorité de la population est contre l'édition génique sur des embryons humains ou dans des cellules germinales, mais l'ampleur de l'opposition varie selon les fins visées¹⁰ ». On peut raisonnablement penser que la même constatation s'applique à la population canadienne; toutefois, à notre connaissance, aucune donnée n'a été recueillie à ce sujet.

D'abord, comme le signale le Hinxton Group⁷, « on craint fortement que les technologies d'édition du génome soient utilisées dans des contextes de procréation bien avant qu'on dispose de données suffisantes pour approuver cet usage et avant que la communauté

internationale n'ait eu l'occasion de soupeser les avantages et les inconvénients de cette approche ».

En revanche, si les interdictions actuelles devaient rester en vigueur, les chercheurs canadiens pourraient perdre du terrain sur la scène internationale. Qui plus est, l'adoption de politiques de recherche très strictes pourrait favoriser le tourisme médical, comme dans le cas de la recherche sur les cellules souches¹⁷.

Si l'on en venait à décriminaliser l'édition génique de la lignée germinale humaine sans l'assujettir à des règlements fédéraux ou provinciaux, voici deux options qu'on pourrait envisager :

- **Autoréglementation par la profession** : Des normes de pratique clinique pourraient être appliquées à l'édition génique de la lignée germinale humaine; la responsabilité de les faire respecter reviendrait alors aux ordres de médecins, ainsi qu'à l'Association médicale canadienne, à la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, à la Société canadienne de fertilité et d'andrologie et aux partenaires provinciaux et territoriaux concernés.
- **Politique de financement** : Les organismes de financement pourraient préciser sous quelles conditions ils seraient disposés à financer des recherches comportant des manipulations de la lignée germinale humaine (p. ex. par l'intermédiaire de dispositions de l'*Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*).

Recherche fondamentale et préclinique faisant appel à l'édition génique dans les cellules germinales humaines

La recherche fondamentale et préclinique faisant appel à l'édition génique dans les cellules germinales humaines, plus particulièrement sur les embryons, pourrait :

- nous aider à comprendre le développement humain;
- améliorer les technologies de procréation assistée;
- aider à prévenir les avortements spontanés;
- nous aider à comprendre la pluripotence et le placenta, et guider l'utilisation de ces connaissances dans la recherche translationnelle sur les cellules souches¹¹.

La plupart des études pourraient se servir d'embryons précoces dont on n'a plus besoin pour la procréation, de sorte qu'il ne serait pas nécessaire de créer des embryons humains aux fins de recherche¹². D'ailleurs, la LPA interdit la création d'embryons humains à cette fin, mais elle l'autorise pour « l'amélioration des techniques de procréation assistée² ».

Il convient toutefois de souligner que les cliniques de fertilité congèlent de plus en plus les embryons au stade blastocyste (jour 5) plutôt qu'à un stade antérieur (jour 2)¹³, ce qui limite le stade de développement pouvant être étudié. Par conséquent, une fois que les embryons de stade antérieur ayant été congelés et n'étant plus requis pour la procréation ne sont plus disponibles, il peut devenir nécessaire de créer des embryons aux fins de recherche.

En outre, pour d'autres études (p. ex. recherche préclinique sur l'édition génique de la lignée germinale¹²), il faudra recourir à des embryons unicellulaires – d'environ un jour, créés à des fins de recherche – afin de prévenir le mosaïcisme (c.-à-d. que certaines cellules ne sont pas modifiées).

Pour pouvoir créer des embryons humains à des fins de recherche au Canada, il faudrait apporter des modifications à la LPA.

Recherche clinique faisant appel à l'édition génique dans les cellules germinales humaines et utilisation clinique potentielle de ces cellules

Le principal avantage d'utiliser l'édition génique dans les cellules germinales humaines est la possibilité de prévenir les maladies, en particulier les maladies monogéniques dominantes, comme la maladie de Huntington, ou les maladies monogéniques récessives dont les parents se savent porteurs.

L'édition génique de la lignée germinale pourrait aussi permettre d'améliorer l'efficacité de la procréation d'« enfants donneurs » : des embryons sélectionnés pour l'implantation selon leur compatibilité avec le frère ou la sœur pourraient, s'ils sont porteurs de la même maladie génétique que ces derniers, subir une modification qui effacerait toute trace de maladie. Le nombre de cycles de fertilisation in vitro pourrait ainsi s'en trouver diminué¹⁴.

Cette stratégie de prévention des maladies comporte toutefois d'importantes limites :

- Pour éviter les maladies génétiques dévastatrices, il faudrait offrir à TOUS les couples du counselling et des tests génétiques, en vue de déterminer et d'évaluer le risque de maladie. La plupart des couples apprennent qu'ils sont porteurs d'une maladie génétique seulement après la naissance d'un enfant qui en est atteint¹⁵.
- La plupart des maladies mendéliennes peuvent être prévenues par une fertilisation in vitro et un diagnostic préimplantatoire visant la sélection d'embryons sains¹⁵. Bien que les autres maladies mendéliennes doivent aussi être considérées, elles sont extrêmement rares, ce qui pose des défis sur le plan de l'élaboration des processus (p. ex. détermination d'un modèle d'essai clinique acceptable)¹⁶, influence le coût des traitements et soulève possiblement des questions quant à l'affectation des ressources.
- Les techniques d'édition génique, étant donné leur coût et le manque de fonds publics qui y sont consacrés, ne pourront vraisemblablement être utilisées cliniquement que par ceux qui en ont les moyens.

En outre, la déclaration publiée par le comité organisateur de l'International Summit on Human Gene Editing⁸ souligne les préoccupations suivantes concernant l'application clinique de l'édition génique de la lignée germinale humaine :

- *les risques d'édition imprécise (p. ex. mutations hors cible) et d'édition incomplète des cellules des embryons précoces (mosaïcisme);*

- *la difficulté de prévoir les effets néfastes que les modifications génétiques pourraient avoir, vu l'éventail de conditions susceptibles d'influencer la situation, notamment les interactions avec d'autres variantes génétiques et avec l'environnement;*
- *l'obligation de tenir compte des incidences tant pour la personne que pour sa descendance, qui portera les modifications génétiques;*
- *le fait que, une fois introduites chez les humains, les modifications génétiques seraient difficiles à retirer et s'étendraient à d'autres régions ou pays;*
- *la possibilité que les « améliorations » génétiques permanentes apportées à certains sous-ensembles de la population accentuent les inégalités sociales ou prennent un caractère coercitif;*
- *les considérations morales et éthiques liées à la modification intentionnelle de l'évolution humaine au moyen de cette technologie.*

Une autre inquiétude commence à poindre : l'engouement entourant l'édition génique, qui pourrait mener certaines personnes à faire du tourisme médical et à recevoir des traitements coûteux non éprouvés¹⁷.

De l'avis général, la technologie n'est pas « suffisamment avancée pour qu'on puisse envisager de l'utiliser dans la procréation clinique à l'heure actuelle⁷ ». Cependant, si certains affirment que l'édition génique de la lignée germinale humaine ne devrait jamais faire son chemin jusqu'au milieu clinique, le Hinxton Group et le comité organisateur de l'International Summit on Human Gene Editing soutiennent que des utilisations cliniques pourraient éventuellement bel et bien être acceptables, mais « seulement sous surveillance réglementaire adéquate⁸ ». Dans leurs déclarations respectives, ces deux groupes soulèvent plusieurs points à prendre en considération dans l'éventualité où des utilisations cliniques de l'édition génique de la lignée germinale humaine seraient décriminalisées au Canada. Les voici :

- Beaucoup d'autres études précliniques seront nécessaires.
- Il faudra mener de vastes consultations avec divers groupes d'intervenants pour déterminer la pertinence de cette approche et le moment où elle pourrait devenir appropriée.
- « Comme c'est le cas pour la plupart des technologies biomédicales émergentes, l'édition du génome humain suscite des préoccupations importantes sur le plan de la justice et de l'équité. On se demande notamment pour qui les traitements sont mis au point et qui y aura accès. [...] Il faudrait porter attention à la manière dont les applications sont priorisées, notamment aux critères utilisés pour établir l'ordre, comme l'ampleur et la fréquence des besoins, la nature de la modification génétique, la faisabilité prévue et l'existence de solutions de rechange acceptées – tous ces éléments ont une incidence directe sur l'analyse risques-avantages et la justification de toute utilisation⁷. »

Conclusion

Les points à prendre en considération énoncés dans le présent document pourront orienter les discussions quant aux activités à venir (p. ex. analyse des enjeux, consultation auprès des

chercheurs, engagement du public) dans ce domaine ainsi que les futures approches relatives à l'utilisation de l'édition génique chez les humains.

Pour en savoir plus sur l'éthique aux IRSC et le Comité permanent de l'éthique, rendez-vous au <http://www.irsc-cihr.gc.ca/f/2891.html> ou écrivez à l'adresse ethics-ethique@irsc-cihr.gc.ca.

Références

¹ [World first use of gene-edited immune cells to treat 'incurable' leukaemia](#).

² [Loi sur la procréation assistée](#), alinéas 5(1)f) et 5(1)b).

³ [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 : Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine](#), article 13.

⁴ [Déclaration conjointe initiale sur la manipulation du génome de cellules humaines](#).

⁵ ISASI, R., E. KLEIDERMAN et B. M. KNOPPERS. « [Editing policy to fit the genome?](#) », *Science*, vol. 351, n° 6271, 2016, p. 337-339.

⁶ [Guidelines for Stem Cell Science and Clinical Translation](#), 12 mai 2016.

⁷ THE HINXTON GROUP. [Statement on Genome Editing Technologies and Human Germline Genetic Modification](#), septembre 2015.

⁸ [On Human Gene Editing: International Summit Statement](#), 3 décembre 2015.

⁹ [Rapport du CIB sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme](#), octobre 2015.

¹⁰ BLENDON, R. J., M. T. GORSKI et J. M. BENSON. « [The Public and the Gene-Editing Revolution](#) », *New England Journal of Medicine*, vol. 374, n° 15, 2016, p. 1406-1411.

¹¹ Observations de J. Rossant lors de sa [présentation](#) du 2 décembre 2015 dans le cadre de l'International Summit on Human Gene Editing : A Global Discussion.

¹² Observations de J. Rossant lors de la [discussion](#) du 2 décembre 2015 dans le cadre de l'International Summit on Human Gene Editing : A Global Discussion.

¹³ Observations de F. Lanner et de J. Rossant lors de la réunion du 29 avril 2016 de la NAS/NAM Human Gene Editing Consensus Study (Paris, France).

¹⁴ Observations de G. Daley lors de sa [présentation](#) du 1^{er} décembre 2015 dans le cadre de l'International Summit on Human Gene Editing : A Global Discussion.

¹⁵ Observations de E. Lander lors de sa [présentation](#) du 1^{er} décembre 2015 dans le cadre de l'International Summit on Human Gene Editing : A Global Discussion.

¹⁶ Observations de J. Leonard lors de la réunion du 11 février 2016 de la NAS/NAM Human Gene Editing Consensus Study (Washington, D.C.).

¹⁷ CHARO, R. A. « [On the Road \(to a Cure?\) — Stem-Cell Tourism and Lessons for Gene Editing](#) », *New England Journal of Medicine*, vol. 374, n° 10, 2016, p. 901-903.