

COUNCIL OF EUROPE



CONSEIL DE L'EUROPE

Strasbourg, 1 octobre 2020

DH-BIO/INF (2019) 13

COMITÉ DE BIOÉTHIQUE (DH-BIO)

Perspectives éthiques et sociales sur le recours aux technologies de modification du génome chez l'homme

Synthèse du rapport intitulé « Aperçu des enjeux éthiques et sociaux
de la modification du génome humain tels qu'évoqués dans les
documents politiques »
Howard et Niemiec (2019)

Préparée par le Dr Heidi Howard (Suède)

Perspectives éthiques et sociales sur le recours aux technologies de modification du génome chez l'Homme

Synthèse du rapport intitulé « Aperçu des enjeux éthiques et sociaux de la
modification du génome humain tels qu'évoqués dans les documents
politiques », Howard et Niemiec (2019) (en anglais uniquement)

H.C. Howard, Docteur en éthique médicale, Université de Lund,
heidi.howard@med.lu.se

I- INTRODUCTION

Ce bref rapport résume les différents aspects éthiques et sociaux relatifs à l'utilisation des techniques de modification du génome (à l'aide d'outils tels que le CRISPR-Cas9) chez l'Homme. Tout en étant essentiellement axé sur la modification du génome de la lignée germinale et sur l'utilisation clinique qui en est proposée, il évoque aussi rapidement les utilisations qui en sont faites dans la recherche, ainsi que la modification du génome des cellules somatiques. Pour une description plus détaillée des questions éthiques et sociales que soulève la modification du génome, et pour une liste plus complète de références, nous renvoyons le lecteur au document ayant servi de base à l'élaboration du présent résumé (Howard et Niemiec, *Aperçu des enjeux éthiques et sociaux de la modification du génome humain tels qu'évoqués dans les documents politiques*, 2019). Par ailleurs, il importe de souligner que n'aborderons pas ici les spécificités du remplacement des mitochondries, même si les questions éthiques et sociales soulevées par ces deux techniques se recoupent en partie.

II- PRINCIPALES « MÉTA-QUESTIONS » À SE POSER

Les « méta-questions » générales que l'on peut se poser en ce qui concerne le recours à la modification du génome de la lignée germinale chez l'Homme sont similaires à celles qui se posent à l'égard de nombreux autres nouveaux outils ou approches. Ainsi, les différentes parties prenantes peuvent par exemple se demander :

Quels sont les effets bénéfiques (potentiels) de l'utilisation de ce nouvel outil ou de cette nouvelle approche, et quels en sont les risques et effets négatifs (potentiels) ?

L'approche qui sous-tend cette question est manifestement conséquentialiste ; les parties prenantes peuvent aussi adopter une approche déontologique s'interroger sur l'éventuelle existence d'arguments pour ou contre l'utilisation d'une approche ou d'un outil particuliers. Leur position sur le statut de l'embryon peut déterminer s'ils sont pour ou contre l'utilisation d'embryons à des fins de recherche, par exemple. Dans ce bref rapport, nous présentons un résumé des potentielles préoccupations d'ordre éthique et social associées à l'utilisation de la modification du génome, sans toutefois développer d'arguments complets (ni en expliquer les fondements).

Pour en revenir à la comparaison entre les bénéfices (potentiels) et les effets négatifs/préoccupations (ou le ratio coût-bénéfice), cette « évaluation » est souvent compliquée, et ce, pour au moins trois raisons : a) les effets bénéfiques et négatifs couvrent un champ très vaste et ne se limitent pas aux aspects médicaux ou physiques ; b) l'évaluation est souvent subjective ; c) il existe de nombreuses incertitudes quant aux bénéfices et effets négatifs.

a) Les effets bénéfiques et les risques/effets négatifs ne se limitent pas aux aspects physiques ou médicaux (individuels)

Il est important de reconnaître que les bénéfices, risques et effets négatifs couvrent un champ très vaste et qu'ils doivent être considérés au-delà de la sphère physique ou médicale (individuelle). Ainsi, les bénéfices peuvent être d'ordre financier et concerner une population ou un groupe d'acteurs spécifiques. Quant aux effets négatifs, ils peuvent toucher la société dans son ensemble et se traduire par des injustices entre les individus ou les pays, caractérisées par une inégalité d'accès ou des formes de discrimination, par exemple.

b) Une évaluation subjective

Les résultats des évaluations coûts-bénéfices sont souvent subjectifs. En effet, l'importance accordée à différentes valeurs ou à différents résultats peut être à l'origine de conceptions différentes de ce qui constitue un risque ou un bénéfice important et entraîner des évaluations différentes du ratio risques/bénéfices selon les parties prenantes. C'est pourquoi il est important d'être aussi explicite que possible sur les valeurs (potentiellement implicites), les préjugés, les priorités et/ou la priorisation des résultats des différentes parties prenantes. Certaines d'entre elles peuvent faire passer l'innovation ou le développement économique avant le principe de précaution² ou les préoccupations relatives aux incidences sociales négatives, par exemple.

c) Les incertitudes qui entourent les nouvelles technologies

Les technologies et/ou approches concernées étant nouvelles, on manque de données concrètes sur de nombreux aspects scientifiques, ainsi que sur leurs conséquences sociales ou juridiques. Dans ce contexte, il est particulièrement délicat de tenter d'anticiper les risques et les bénéfices. Bien des incertitudes subsistent, à de nombreux égards, dans les discussions sur le recours à la modification du génome chez l'Homme, et en particulier à la modification de la lignée germinale (voir ci-dessous).

III- LA MODIFICATION DU GÉNOME DES CELLULES SOMATIQUES EN CLINIQUE

Qu'est-ce que la modification du génome des cellules somatiques ?

La modification du génome des cellules somatiques chez l'Homme consiste à modifier l'ADN dans les cellules somatiques, ces modifications n'étant, en théorie, pas transmissibles à la descendance. Le principal argument avancé pour l'utilisation clinique de la modification des cellules somatiques chez l'Homme est le fait de pouvoir guérir ou traiter des personnes qui présentent déjà une maladie. Des recherches sur la thérapie génique somatique sont en cours pour des maladies telles que le VIH, la drépanocytose et différentes formes de cancer, sous différentes formes (voir [Clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov)). La modification des cellules somatiques est, pour de nombreuses raisons, classée dans la même catégorie que

²https://www.europarl.europa.eu/thinktank/fr/document.html?reference=EPRS_IDA%282015%29573876

des thérapies géniques plus traditionnelles, et, de ce fait, il est considéré qu'elle soulève des questions éthiques, juridiques et sociales moins complexes et moins fondamentales que la modification du génome des cellules germinales. Nombre d'auteurs sont d'avis que les cadres juridiques entourant actuellement la thérapie génique peuvent s'appliquer de façon appropriée à la modification du génome des cellules somatiques, par exemple.

Quelles sont les principales questions éthiques et sociales que soulève la modification du génome somatique ?

Si on considère la modification du génome somatique avec des outils, tels que le CRISPR-Cas9, comme une nouvelle approche de la thérapie génique, il peut être judicieux de se pencher sur les aspects éthiques, sociaux et réglementaires suivants, dont bon nombre sont également à prendre en considération dans le cadre de la modification du génome des cellules germinales : la sécurité ; les utilisations (à des fins thérapeutiques et/ou d'amélioration) acceptables ; la protection des personnes vulnérables (patients et familles) ; le processus de consentement éclairé ; les approches relatives à l'investissement (recherche et développement) ; la justice dans l'accès aux thérapies/traitements ; une participation publique responsable ; et la surveillance des essais cliniques et les questions réglementaires. Étant donné que le présent résumé entend se concentrer sur la modification du génome de cellules germinales, nous ne donnerons ici, à titre d'exemple, qu'un très bref aperçu de certains de ces aspects.

Sécurité

La sécurité de la procédure de modification du génome et ses potentielles conséquences physiques chez l'Homme sont deux des défis ou sujets de préoccupation relatifs à la modification du génome de cellules somatiques (cibles manquées, effets secondaires du processus d'insertion des dispositifs de modification du génome, etc.). Il importe de souligner que des essais cliniques sont en cours ([Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)) et il semblerait que la sécurité physique des participants ne soit pas un problème flagrant à ce jour.

Utilisations : quelles sont les utilisations thérapeutiques qui seront jugées acceptables ? Les utilisations à des fins d'« amélioration » potentielle seront-elles prises en considération ?

Il existe également d'autres sujets de préoccupation, comme la question de savoir quelles maladies ou affections seront éligibles à la modification du génome des cellules somatiques ; en particulier, on ne sait pas très bien comment ni où sera fixée la limite entre l'utilisation de cette technique à des fins de traitement ou de guérison d'une maladie, d'une part, et son utilisation à des fins d'amélioration de l'être humain, d'autre part (c'est-à-dire la modification du génome somatique pour améliorer une caractéristique « normale », ou non pathogène). Les différentes définitions et conceptions de l'« amélioration », de la « maladie » et de la « normalité » viennent encore compliquer ce débat. Cependant, si de nombreuses parties prenantes semblent favorables à l'utilisation thérapeutique de la modification des cellules somatiques, elles semblent également décourager son utilisation à des fins d'amélioration, mettant notamment en avant des questions de justice sociale (Cette méthode serait-elle accessible à tous ? Ne confèrerait-elle pas injustement des avantages à certains ?) et de priorisation responsable,

tout en attirant l'attention sur ses éventuelles conséquences négatives pour la société (discrimination, tendance à l'eugénisme, etc.).

Justice

Par ailleurs, le coût potentiellement élevé de la procédure pose certaines questions, comme celle de savoir qui en assurera le financement si cette technique est (régulièrement) proposée aux patients en milieu clinique, et celle de son accessibilité : sera-t-elle accessible à toutes les populations (au sein d'un même pays, et des différents continents), ou seulement aux pays et/ou aux individus les plus riches ? Si ces questions éthiques et sociales ne sont pas spécifiques à la modification du génome somatique (elles se posent également à l'égard de nombreuses autres nouvelles technologies dans le domaine de la génétique et de la santé en général), elles n'en demeurent pas moins importantes et doivent être traitées parallèlement aux aspects plus scientifiques et techniques. Toutefois, le présent rapport étant axé sur la modification de la lignée germinale, cette partie sur la modification des cellules somatiques se veut volontairement brève ; pour des informations complémentaires à ce sujet, nous renvoyons le lecteur à la version longue du rapport établi à l'intention du Comité³.

IV- MODIFICATION DU GÉNOME DES CELLULES GERMINALES

Qu'est-ce que la modification du génome des cellules germinales ?

La modification du génome des cellules germinales humaines, ou la modification transmissible du génome consiste à effectuer des modifications de l'ADN dans des cellules qui seront transmises à la descendance ; les futures générations devraient donc hériter des modifications effectuées.

La modification du génome germinale dans le cadre de la recherche

La modification du génome germinale est actuellement appliquée dans le cadre de la recherche dans un certain nombre de pays (notamment aux États-Unis, en Suède, en Chine et au Royaume-Uni), sachant que les embryons utilisés dans ce contexte ne peuvent servir à établir des grossesses et que de nombreux pays limitent la durée de leur culture à 14 jours. Elle peut être pratiquée dans différents objectifs, comme étudier des processus et des phénomènes tels que l'embryogenèse ou la fertilité/l'infertilité, améliorer ou perfectionner les outils utilisés, ou encore étudier la manière dont les outils de modification du génome peuvent être utilisés pour « corriger » des allèles pathogènes chez l'Homme. Chaque contexte soulève des questions éthiques, juridiques et sociales spécifiques, ainsi que des questions plus générales (telles que l'utilisation d'embryons à des fins de recherche ou le consentement éclairé des donneurs de gamètes ou d'embryons). La recherche sur la correction des allèles pathogènes se distingue toutefois par le fait que son objectif final (à savoir, déterminer si cet outil peut être utilisé en clinique à des fins de grossesse) est lui-même controversé. Étant donné que nous nous concentrons ici sur l'utilisation proposée de la modification du génome germinale en clinique, nous ne ferons qu'un bref survol de

³ *Aperçu des enjeux éthiques et sociaux de la modification du génome humain tels qu'évoqués dans les documents politiques*, Howard et Niemiec (2019).

Howard, H.C., Résumé des questions éthiques, juridiques et sociales que soulève la modification du génome humain, 2020 v3, sept. 2020
Pour le Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe
des bénéfices potentiels et des préoccupations d'ordre éthique et social qui sont associées à cette technique dans le contexte de la recherche.

Quels sont les bénéfices potentiels de la modification du génome germinale dans le contexte de la recherche ?

Amélioration des connaissances scientifiques

L'utilisation de la modification du génome de la lignée germinale en recherche peut permettre d'étudier et de mieux comprendre des processus tels que l'embryogenèse et des phénomènes comme l'infertilité, et de perfectionner les outils utilisés. Actuellement, certains travaux sont aussi axés sur l'utilisation de la modification du génome pour corriger des allèles pathogènes chez l'Homme.

Soutien à la liberté de la science et au développement économique

Le fait d'autoriser les chercheurs à conduire des études sur la modification du génome de la lignée germinale peut aussi être considéré comme un moyen de permettre à la science de progresser et de promouvoir l'innovation scientifique. Ces travaux peuvent aussi aboutir au développement de produits et de services qui pourraient apporter des bénéfices économiques à certaines parties prenantes.

Quelles sont les préoccupations éthiques et sociales concernant l'utilisation de la modification du génome de la lignée germinale dans le cadre de la recherche ?

Utilisations d'embryons

Actuellement, la modification du génome germinale n'est pratiquée sur des embryons (ou dans des cellules germinales, dans le but de concevoir des embryons) que dans le cadre de la recherche. Conformément à la législation régissant cette question, très complète, la durée maximale de développement des embryons modifiés est de 14 jours, délai à l'issue duquel ces derniers doivent être détruits. L'utilisation d'embryons dans le cadre de la recherche, sujet controversé de façon générale (c'est-à-dire même lorsqu'il n'est pas spécialement question de modification du génome germinale), est régie par différentes lois (qui précisent notamment si des embryons peuvent être créés à des seules fins de recherche, l'autre solution consistant à utiliser des embryons surnuméraires issus de FIV qui ne font plus l'objet d'un projet parental).

L'utilisation d'embryons dans le cadre de la recherche peut poser problème à de nombreux égards, mais, au vu de l'espace limité dont nous disposons ici, nous n'en aborderons que quelques-uns (pour des informations complémentaires, veuillez-vous reporter à la version longue du rapport). Par exemple, selon la façon dont est envisagé le statut moral de l'embryon (un embryon a-t-il le même statut moral qu'une personne vivante, n'a-t-il pas statut moral, ou a-t-il un statut moral intermédiaire ?) différents niveaux de protection pour ce dernier seront considérés. Ainsi, ceux qui considèrent qu'un embryon a le même statut moral qu'une personne vivante ne pourront consentir à une utilisation d'embryons dans la recherche qui aboutit à la destruction de ces derniers (que ce soit dans le cadre de la modification du génome des cellules germinales ou non)⁴.

⁴ Aperçu des enjeux éthiques et sociaux de la modification du génome humain tels qu'évoqués dans les documents politiques, Howard et Niemiec (2019).

En ce qui concerne spécifiquement l'utilisation d'embryons dans la recherche aux fins de la modification du génome germlinal, et en particulier dans le cadre d'études visant à perfectionner la technique afin d'en permettre l'application clinique, l'utilisation d'embryons peut s'avérer particulièrement problématique en raison du nombre potentiellement élevé d'embryons – et donc, de dons d'ovocytes – nécessaires, ce qui peut créer une pression excessive sur les femmes (Niemic & Howard, 2020). Par ailleurs, étant donné que dans certains pays, les donneuses d'ovocytes peuvent percevoir un dédommagement de l'ordre de 5000€, se pose aussi la question de l'incitation induite à participer à la recherche, en particulier dans le cas des femmes vulnérables.

Consentement éclairé

La recherche sur la modification du génome germlinal conduite afin de perfectionner les outils dans l'objectif, à terme, de les utiliser chez l'Homme et pour laquelle des dons de gamètes sont nécessaires peut aussi soulever des préoccupations quant au consentement éclairé. Certains sont notamment préoccupés par la mauvaise lisibilité des formulaires et se demandent si les donateurs sont correctement informés du caractère sensible de la recherche et du fait qu'une partie au moins de leur génome sera séquencée (Niemic & Howard, 2020) – le séquençage du génome soulevant à son tour de nombreuses questions d'ordre éthique, juridique et social concernant plus particulièrement des aspects relatifs à la conservation, aux utilisations secondaires et à la communication des résultats, ainsi qu'à la vie privée et à la confidentialité des données génomiques (Niemic & Howard, 2020).

La modification du génome germlinal en milieu clinique

L'utilisation proposée de ce type de modification de l'ADN en clinique a de nombreuses implications éthiques, juridiques et sociales, notamment parce que la modification transmissible du génome humain (c'est-à-dire les interventions visant à déclencher une grossesse humaine aboutissant à une naissance) est actuellement illégale dans la plupart des pays occidentaux (et notamment dans tous les pays membres de l'UE, en vertu d'instruments contraignants tels que le Règlement relatif aux essais cliniques⁵ et des lois nationales (Boggio, Romano et al., 2020)). Cela étant, d'éminents chercheurs soutiennent qu'il existe des raisons impérieuses de poursuivre les travaux relatifs à la modification du génome germlinal (Church, 2017), et certains de leurs collègues non moins éminents appellent à un moratoire mondial sur les utilisations cliniques de la modification du génome germlinal humain. (Lander, Baylis et al., 2019).

Quels sont les bénéfices potentiels de l'utilisation de la modification du génome germlinal en clinique ?

Un traitement curatif ou préventif

Il a été suggéré que l'application clinique de la modification du génome germlinal pouvait s'avérer bénéfique pour guérir traiter et/ou prévenir certaines maladies. Les défenseurs de cette technique soulignent en particulier que pour des couples

⁵ Essais cliniques - Règlement UE n°536/2014 ;
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_fr.pdf

présentant une maladie génétique, la modification du génome germlinal peut constituer le seul moyen de concevoir un enfant lié à eux génétiquement sans lui transmettre la maladie concernée. Ce point de vue a été remis en question, notamment en raison de l'existence d'autres approches qui pourraient contribuer à faire en sorte que les parents ne transmettent pas les allèles pathogènes à leurs enfants (telles que les diagnostics génétiques préimplantatoires ; voir plus bas). Certains auteurs laissent aussi entendre que cette technique pourrait s'avérer bénéfique pour l'ensemble de la population en ceci qu'elle contribuerait à réduire le nombre de maladies génétiques dans une population donnée.

Un soutien à l'autonomie de reproduction des parents

D'autres parties prenantes soutiennent que l'un des principaux bénéfices de la modification du génome germlinal est le fait qu'il soutient l'autonomie de reproduction des parents qui souhaitent avoir un enfant lié à eux génétiquement et présentant une caractéristique spécifique (à savoir l'absence d'une maladie donnée) (Bioethics, 2018). Comme souligné par de nombreux auteurs, y compris le Nuffield Council on Bioethics, l'utilisation des notions de « traitement » ou de « guérison » (« curing ») pourrait ne pas correspondre à la façon dont celles-ci sont généralement utilisées dans le domaine de la santé (Bioethics, 2018). En effet, avant le recours à la modification du génome germlinal, il n'existe pas encore d'être vivant nécessitant un traitement à proprement parler. En fait, la modification du génome germlinal serait pratiquée sur des cellules germinales ou des embryons et viserait donc à empêcher qu'une personne ne naisse avec une maladie spécifique, pas à la guérir ou à lui administrer un traitement en tant que tel (Baylis, 2019). Il s'agit là d'un élément important à prendre en compte lors de l'examen de la « nécessité » de la modification du génome germlinal dans la société (voir plus bas).

Quels sont les risques potentiels et les préoccupations relatifs à l'utilisation de la modification du génome germlinal en clinique ?

La plupart des questions éthiques, juridiques et sociales que soulève la modification du génome germlinal ne sont pas nouvelles : nombre d'entre elles se posent également à l'égard d'autres technologies de reproduction, telles que la fécondation *in vitro* et le diagnostic préimplantatoire. Mais il existe également des questions considérées comme spécifiques à la modification du génome germlinal, en particulier celles qui sont liées aux effets générationnels les plus évidents.

Incertitudes concernant la sécurité et les dommages physiques

Une grande part d'incertitude subsiste en ce qui concerne la sécurité scientifique de la modification du génome des cellules germinales, ainsi que ses potentiels effets secondaires physiques pour les personnes sur lesquelles elle est pratiquée. Des incertitudes subsistent également en ce qui concerne des facteurs tels que les cibles manquées (« off target events ») et le mosaïcisme ; la modification du génome germlinal peut aussi avoir des conséquences négatives pour la pléiotropie lorsqu'elle n'est pas connue ou pas totalement comprise (pour des informations plus complètes, voir le rapport scientifique). Dans ce contexte, il semblerait que de nombreux acteurs, y compris des généticiens chevronnés, s'accordent à dire qu'il est encore trop tôt pour procéder à des applications cliniques de cette technique chez l'Homme – point de vue qui sous-tend les appels à un moratoire

Howard, H.C., Résumé des questions éthiques, juridiques et sociales que soulève la modification du génome humain, 2020 v3, sept. 2020
Pour le Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe
sur l'utilisation en clinique de la modification du génome germlinal chez l'Homme (Lander et al., 2019). Il est important de souligner que les risques physiques et les effets secondaires devront être surveillés pendant un certain temps.

Préoccupations concernant les premiers essais chez l'Homme, soutien à l'autonomie de reproduction et consentement éclairé

Concrètement, il est possible que la ou les première(s) personne(s) née(s) avec un génome germlinal modifié fasse(nt) l'objet, tout au long de sa/leur vie, d'un essai clinique impliquant un suivi régulier, tout comme ses/leurs enfants et petits-enfants ; on parlera donc d'essai clinique multigénérationnel. Certains auteurs sont d'avis que les parents ne devraient pas pouvoir consentir à ce que leurs enfants se voient imposer des contraintes aussi lourdes. D'autres soutiennent qu'actuellement, nous ne disposons pas des cadres logistique, réglementaire, éthique, juridique ou social nécessaires pour soutenir une approche responsable d'un tel suivi multigénérationnel à vie.

Si l'on se place du point de vue des parents, le fait d'autoriser la modification du génome germlinal pour satisfaire à leur désir d'avoir un enfant génétiquement lié à eux, qui ne soit pas touché par une maladie donnée, favorise leur autonomie de reproduction. Il n'en reste pas moins que leur consentement pourrait ne pas être totalement éclairé étant donné qu'il n'est pas certain que le couple puisse se faire véritablement expliquer l'ensemble des incertitudes et des risques relatifs à l'utilisation de cette technique à des fins de reproduction (notamment dans les premiers temps, où les spécialistes eux-mêmes auront probablement encore des incertitudes). Si ce problème se pose souvent dans le cas des nouveaux traitements, généralement, ceux-ci sont utilisés pour soigner une personne déjà née ; aussi les chances de répondre aux besoins médicaux peuvent-elles l'emporter sur l'ensemble des inconnues. La situation est différente dans le cas de la modification du génome à des fins de reproduction (où il n'existe pas d'être humain avant l'application de cette technique, ni de besoin médical à proprement parler). Tandis que le Nuffield Council for Bioethics a déclaré qu'il serait important de soutenir le désir d'un couple d'avoir un enfant lié à eux génétiquement, d'autres auteurs ont souligné que l'État n'avait nullement l'obligation de soutenir un tel désir (et que les parents n'avaient pas le droit à un tel soutien) (Denier, 2006), aussi l'importance d'un tel soutien à l'autonomie de reproduction des parents n'est pas claire.

Si l'on se place du point de vue du futur enfant (et de ses propres futurs enfants), il est évident que celui-ci ne peut absolument pas donner son consentement. Certains chercheurs ont souligné que de toute façon, on ne demande jamais aux futurs enfants s'ils ont envie de naître, et que ce sont généralement les parents qui prennent toutes les décisions (médicales) importantes concernant leurs enfants jusqu'à ce que ces derniers soient en âge de le faire eux-mêmes. Cela dit, les conséquences et risques potentiels de la modification du génome des cellules germinales pourraient être si importants pour les individus et les sociétés (à l'avenir) qu'une telle décision ne saurait être laissée aux seuls couples.

La diversité génétique humaine

Un autre niveau de risque important peut être celui de la diversité génétique humaine à long terme. La question qui se pose ici est celle de savoir si la suppression régulière de certains allèles au sein de la population peut affecter la diversité génétique (c'est-à-dire la réduire) et potentiellement rendre la population moins apte (au sens darwinien du terme) à s'adapter à l'évolution de l'environnement. Il est probable qu'il faille attendre plusieurs siècles, voire plus longtemps encore, pour voir apparaître les conséquences d'un tel risque, qui reste très hypothétique. Nous le mentionnons néanmoins pour montrer l'immense diversité des incertitudes qui entourent la modification du génome germlinal en termes de sécurité et de risques pour les individus, les sociétés et l'espèce humaine de façon générale.

La modification du génome germlinal est-elle « nécessaire » ?

Certains auteurs se demandent si la modification du génome germlinal est « réellement » nécessaire, sachant notamment : 1) qu'il existe déjà une technique, le diagnostic préimplantatoire (DPI), permettant d'identifier les embryons (non) porteurs d'allèles pathogènes, que cette technique est actuellement proposée aux parents porteurs de tels allèles qui souhaitent avoir un enfant non porteur, qu'elle est utilisée depuis plus de vingt-cinq ans, et que ses risques sont bien connus ; 2) qu'il a été estimé que le nombre de couples qui ne pourraient pas avoir recours au diagnostic préimplantatoire pour des raisons biologiques (Iotti, M., 2019) et pour lesquels la modification du génome germlinal constituerait le seul moyen d'avoir un enfant lié génétiquement et non porteur d'une maladie donnée était très peu élevé.

Certaines parties prenantes ont aussi émis l'idée qu'au lieu de recourir à la modification du génome germlinal pour donner naissance à un enfant génétiquement lié à ses parents mais non porteur d'une maladie donnée, il serait aussi possible, dans certains cas, de procéder à une modification du génome somatique in utero ou dès la naissance afin de traiter ou de guérir le bébé au stade le plus précoce possible. Ceci permettrait de maintenir la procédure au niveau individuel.

Justice

Les questions de justice et d'équité d'accès aux nouvelles technologies ne sont pas spécifiques à la modification du génome germlinal, mais elles sont assurément très pertinentes au vu des coûts potentiellement élevés du développement de cette technique (dans le cadre de la recherche) et de sa mise en œuvre au niveau clinique. En outre, il est important de souligner que même si les technologies plus anciennes ne sont pas toujours équitablement réparties ou accessibles à tous, il ne faut pas automatiquement en conclure que de telles injustices seront acceptables pour la modification du génome. L'une des questions spécifiques qui se posent à l'égard de cette technique, compte tenu, notamment, des considérations ci-dessus, est celle de savoir s'il est justifié de consacrer tant de ressources financières et humaines au développement d'une technologie et d'une approche dont la nécessité médicale est discutable.

Conséquences négatives pour la société

De nombreux points évoqués précédemment pourraient aussi avoir des conséquences négatives pour la société dans son ensemble. Par exemple, si seuls les plus aisés pouvaient avoir accès à la modification du génome germlinal, alors on verrait apparaître deux grands groupes génétiques différents, à savoir un groupe de personnes dépourvues de certaines maladies (allèles) spécifiques, et un groupe de personnes qui doivent encore vivre avec ces maladies. Ces deux groupes seraient-ils acceptés de façon différente dans la société ? Subiraient-ils des formes de discrimination ? Les personnes handicapées seraient-elles moins bien acceptées si la société attendait des parents qu'ils essaient d'avoir des enfants non porteurs de maladies spécifiques ? Les parents subiraient-ils des pressions excessives pour recourir à la modification du génome germlinal en vue d'éviter certains phénotypes chez leurs enfants ? Tout ceci pourrait-il être le signe d'un renforcement de l'eugénisme (y compris l'eugénisme libéral) ?

Protection de la dignité humaine

Certains craignent que la modification du génome germlinal ne remette en cause la notion de dignité humaine. La Convention d'Oviedo⁶ et la Déclaration universelle de l'UNESCO sur le génome humain et les droits de l'homme⁷ établissent toutes deux la nécessité de respecter ou de protéger ce principe dans le contexte des travaux sur le génome humain. La notion de dignité humaine ne peut se résumer en quelques phrases, mais S. Segers et H. Mertes (2019) (Seggers & Mertes, 2019) proposent une discussion intéressante sur cette dernière dans le contexte de la modification du génome germlinal, ainsi que sur ses liens avec des notions ou principes déjà abordés dans le présent document, notamment l'eugénisme, l'idée d'un patrimoine commun et les principes de justice et d'égalité à la naissance.

Les pathologies éligibles à la modification du génome germlinal

D'épineuses questions se posent concernant les pathologies qui seraient éligibles à l'application clinique de la modification du génome germlinal. Par exemple, quels seraient les critères permettant de déterminer les pathologies pour lesquelles on pourrait recourir à cette technique ? Comment ces critères seraient-ils fixés (sur la base de quels principes), et qui prendrait les décisions dans ce domaine ? Encore une fois, ces questions ne sont pas spécifiques à la modification du génome germlinal : elles se posent également à l'égard de la modification du génome somatique, ainsi que de nombreuses autres applications génétiques et génomiques (le dépistage néonatal, par exemple). L'expérience en génétique et en génomique nous a appris qu'il s'agissait là de questions dont les réponses sont subjectives et dépendent dans une très large mesure des ressources financières et humaines de chaque région, ainsi que des priorités (politiques et/ou financières) des différentes parties prenantes. Les considérations sur l'amélioration de l'être humain évoquées dans la partie consacrée à la modification du génome somatique (voir plus haut) sont également pertinentes dans ce contexte (risques d'injustices,

⁶ [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.](#)

⁷ [Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme.](#)

de discrimination et d'eugénisme). Si la modification du génome germlinal était pratiquée afin d'améliorer certaines caractéristiques, il faudrait également se préoccuper du risque d'homogénéisation des allèles déterminant ces caractéristiques, et, à long terme, de la diminution de la diversité génétique (voir la partie intitulée « La diversité génétique humaine »).

Transparence et préoccupations concernant les impératifs financiers et technologiques

Certains craignent que l'objectif, à terme, soit d'utiliser la modification du génome germlinal au-delà du contexte des maladies graves ou de la thérapie, et de s'en servir dans le but d'améliorer l'être humain, par exemple (voir la partie consacrée à la modification du génome somatique). Si ces craintes se réalisent, on peut imaginer que certains acteurs seront essentiellement motivés par le profit, et non par l'idée de contribuer à la lutte contre la maladie. Naturellement, il n'y a rien de mal à mener des recherches scientifiques à des fins lucratives – les problèmes surviennent quand ces finalités sont cachées ou lorsque les parties prenantes ne font pas preuve d'honnêteté quant à leurs motivations et conflits d'intérêts.

TABLEAU 1 Glossaire

Terme	Définition
Amélioration de l'être humain	Une modification visant à améliorer les capacités de l'être humain, induite par des interventions scientifiques et/ou technologiques dans ou sur le corps humain. (Nagel, Jensen, 2018)
Cellules germinales	Cellules qui transmettent leur matériel génétique à la descendance, telles que les gamètes (le sperme et les ovules/ovocytes), les zygotes (ovules fécondés) et les cellules embryonnaires.
Cellules somatiques	Cellules du corps autres que les cellules germinales.
Cible manquée (off target)	Modification de l'ADN effectuée à un endroit autre que l'endroit ciblé.
Diagnostic génétique préimplantatoire	Technique permettant d'étudier le patrimoine génétique d'un embryon <i>in vitro</i> , avant son implantation dans l'utérus.
Génome	Ensemble du matériel génétique (ADN) d'un organisme donné.
Génomique	Discipline de la biologie moléculaire qui est axée sur l'étude des génomes et qui repose sur l'analyse à grande échelle de l'ADN pour en comprendre la structure et la fonction, ainsi que sur l'utilisation intensive de nouvelles technologies.
Impératif technologique	L'impératif technologique désigne la propension à utiliser une nouvelle technologie en raison du caractère nouveau de cette dernière, et non d'un véritable besoin d'actualiser une technologie. Ce phénomène s'observe notamment lorsque l'on change de téléphone portable ou que l'on acquiert le dernier modèle en date simplement pour avoir le dernier modèle en date, et non parce que le modèle précédent présentait certaines faiblesses.
Modification du génome / Modification génétique ou édition du génome / édition génétique	Approches utilisées pour modifier l'ADN dans le génome. Ces modifications peuvent être apportées aux cellules somatiques ou aux cellules germinales. Dans le cas de la modification de cellules somatiques du génome, seul l'ADN de la personne sur laquelle cette technique est pratiquée est modifié. En revanche, lorsque la modification porte sur des cellules germinales du génome, c'est non seulement l'ADN de la personne sur laquelle cette technique est pratiquée qui est modifié, mais aussi celui de sa descendance.
Mosaïcisme	Co-existence, au sein d'un même organisme, de deux ou de plusieurs patrimoines génétiques différents. S'agissant de la modification du génome d'un embryon, par exemple, si toutes les cellules de cet embryon ne sont pas modifiées, l'individu qui en résultera aura des cellules « corrigées » et des cellules « non corrigées ».
Remplacement des mitochondries	Technique consistant à introduire le noyau d'un embryon (ou d'un ovocyte, avant la fécondation) dont l'ADN mitochondrial est porteur d'une/de mutation(s) dans un embryon (ou un ovocyte, avant la fécondation) dont l'ADN mitochondrial est sain. Cette technique n'est pas abordée de façon spécifique dans ce rapport, mais certaines questions éthiques et sociales qu'elle soulève sont similaires à celles qui se posent dans le cadre de la modification du génome.
Thérapie génique	Approche thérapeutique qui suppose d'introduire et/ou de modifier une séquence d'ADN dans un organisme.
Transfert de noyau de cellules somatiques	Technique consistant à introduire le noyau d'une cellule adulte (une cellule cutanée, par exemple) dans un ovocyte préalablement énucléé.

Utilisation clinique opposition l'utilisation recherche)	en (par à en	Aux fins du présent document, l' « utilisation en clinique » de la modification du génome renvoie à l'utilisation de cette approche chez l'Homme, en dehors du contexte purement lié à la recherche. L'utilisation de la modification du génome germinale en clinique supposerait d'appliquer cette technique aux cellules germinales, qui seraient ensuite utilisées pour déclencher une grossesse viable chez une femme. Dans le cadre de la recherche, cette technique est aussi pratiquée sur des cellules germinales, mais celles-ci ne sont pas utilisées à des fins de grossesse.
--	-----------------------	--

- Certaines de ces définitions sont issues et/ou s'inspirent des Rapports D2.1, D3.1, D2.4, D3.4 du projet SIENNA (Responsable du volet « Génomique » : HC Howard ; Responsable du volet « Amélioration » : S. Nagel).

Références

(pour une liste plus exhaustive, voir la version longue du rapport)

Baylis, F., (2019), *Altered Inheritance CRISPR and the Ethics of Human Genome Editing*. Harvard University Press,

Bioethics Nuffield Council, (2018), *Genome Editing and Human Reproduction*.

Boggio, A., Romano, C., Almqvist, J., (2020), *Human Germline Genome Modification and the Right to Science: A Comparative Study of National Laws and Policies*, Cambridge: Cambridge University Press.

Church, G., (2017), *Compelling Reasons for Repairing Human Germlines*. *N Engl J Med* 377: 1909-1911.

Denier, Y., (2006), *Need or Desire? A Conceptual and Moral Phenomenology of the Child Wish*. *International Journal of Applied Philosophy* 20: 81-95

Iotti, M. VA., Griffin, DK., Groob, J.S., Brake, A. J., Zouves C.G. et al., (2019), *Estimating demand for germline genome editing: an in vitro fertilization clinic : an in vitro fertilization clinic perspective*. *The Crisper Journal* 2: 304–15

Lander, E.S., Baylis, F., Zhang, F., Charpentier, E., Berg, P., Bourgain, C., Friedrich, B., Joung, J.K., Li, J., Liu, D., Naldini, L., Nie, J.B., Qiu, R., Schoene-Seifert, B., Shao, F., Terry, S., Wei, W., Winnacker, E.L., (2019), *Adopt a moratorium on heritable genome editing*. *Nature* 567: 165-168

Niemiec, E., Howard, H.C., (2020), *Germline genome editing research: what are gamete donors (not) informed about in consent forms?* *The CRISPR journal* 3: 52-63

Seggers, S., Mertes, H., (2019), *Does human genome editing reinforce or violate human dignity?* *Bioethics* 34: 33-40