

Nouvelles technologies génétiques chez les êtres humains et Droits de l'Homme

La commission des questions sociales de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe a été saisie d'une proposition de recommandation (Doc. 13927) sous le titre « Des êtres humains génétiquement modifiés ». La sénatrice belge, Petra De Sutter, en a été désignée rapporteur le 15 mars 2016.

Le titre a été ensuite modifié le 30 novembre 2016 pour devenir « Le recours aux nouvelles technologies génétiques chez les êtres humains ».

L'Assemblée sera conduite à voter et à adresser des recommandations au Comité des ministres sur les risques et les défis liés à l'utilisation et à la réglementation de ces techniques du point de vue de la santé, de l'éthique et des droits humains.

Cette note a pour but d'apporter un éclairage sur les défis liés à la modification du génome humain et aux Droits de l'Homme.

Introduction

La découverte de la nouvelle technique du CRISPR-Cas9 permettant la modification de l'ADN de toute cellule a été rendue largement accessible aux équipes scientifiques depuis sa mise au point en 2012. D'autres enzymes capables de découper l'ADN (nucléases) avaient déjà été explorées et utilisées (TALENs, nucléases à doigt de zinc). CRISPR-Cas9 dénote par ses caractéristiques qui en font une technique qui révolutionne ces domaines de recherche. En effet, cette technique est un outil de génie génétique simple, peu coûteux et facile d'utilisation. Il permet d'agir directement sur l'ADN de tous types de cellules, végétales, animales ou humaines. « *Cette technologie fonctionne comme des ciseaux capables de cliver l'ADN. Elle peut facilement être conçue pour cibler n'importe quel gène. Il est désormais possible de modifier l'expression des gènes, d'allumer, éteindre, changer, réparer ou enlever des gènes. Elle est rapidement apparue comment étant un « couteau suisse » de la manipulation génétique* » explique Emmanuelle Charpentier, l'une des deux découvreuses de CRISPR-Cas9¹. Une de ses applications potentielles les plus importantes serait de permettre de nouvelles approches thérapeutiques pour certaines maladies génétiques humaines. La biologiste Jennifer Doudna, co-découvreuse avec la Française Emmanuelle Charpentier, appelle à des orientations claires de ce qui est éthiquement acceptable ou non au niveau des applications. En effet, la possibilité de l'utiliser sur les cellules germinales (gamètes) et les embryons humains soulèvent de nombreux enjeux éthiques.

Les inquiétudes suscitées sont vives, surtout depuis l'annonce en avril 2015 d'une équipe chinoise qui a testé la modification de gènes défectueux dans plusieurs embryons humains non viables, résultats publiés dans la revue *Protein & Cell*².

En octobre 2015, un panel d'experts de l'UNESCO a demandé un moratoire sur « l'ingénierie » de l'ADN humain pour éviter des modifications des caractères héréditaires contraires à l'éthique. Le Comité international de bioéthique de l'Unesco fit valoir dans son rapport³ que « l'alternative serait de mettre en péril la dignité inhérente et donc égale de tous les êtres humains et de faire renaître l'eugénisme ».

En novembre 2015, aux Etats-Unis, le "[Center for Genetics and Society](#)"⁴ a organisé une lettre ouverte cosignée par des dizaines de chercheurs, scientifiques et médecins issus de plusieurs pays du monde pour appeler à renforcer l'interdiction de l'utilisation de techniques de modifications génétiques des cellules germinales humaines⁵.

En avril 2016 le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (GEE) a publié un rapport sur la modification du génome⁶. Pour le GEE, un moratoire serait nécessaire sur la transformation des gènes des embryons humains et des gamètes, ce qui reviendrait à modifier le génome humain. Les positions des membres du GEE divergent sur la pertinence de faire une distinction entre la recherche fondamentale et la recherche destinée à des applications cliniques,

¹ The Florida Genetics Symposium (2016) <http://ufgi.ufl.edu/emmanuelle-charpentier-to-serve-as-keynote-for-florida-genetics-symposium-2016/>

² Liang, P., Xu, Y., Zhang, X. et al. *Protein Cell* (2015) 6: 363. doi:10.1007/s13238-015-0153-5
<http://link.springer.com/article/10.1007/s13238-015-0153-5>

³ UNESCO panel of experts calls for ban on "editing" of human DNA to avoid unethical tampering with hereditary traits (2015) http://www.unesco.org/new/en/media-services/single-view/news/unesco_panel_of_experts_calls_for_ban_on_editing_of_hu/
Rapport du Comité international de bioéthique de l'Unesco « Mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme » (2015). http://www.unesco.org/new/fr/media-services/single-view/news/unesco_panel_of_experts_calls_for_ban_on_editing_of_hu/
http://www.unesco.org/new/en/media-services/single-view/news/unesco_panel_of_experts_calls_for_ban_on_editing_of_hu/

⁴ <http://www.geneticsandsociety.org/article.php?id=8999>

⁵ Open Letter Calls for Prohibition on Reproductive Human Germline Modification by Center for Genetics and Society.
<http://www.geneticsandsociety.org/article.php?id=8999>

⁶ European Group On Ethics In Science And New Technologies. Statement on Gene Editing.
http://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene_editing_ege_statement.pdf#view=fit&pagemode=none)

tant les frontières entre ces deux approches sont floues et parfois ténues. Certains souhaitent un moratoire complet en se référant à l'article 3 de la charte des droits fondamentaux de l'Union européenne, d'autres souhaitant ne pas s'interdire la recherche fondamentale. C'est la raison de l'appel à un large débat public.

1. Définition et fonctionnement de l'outil CRISPR-Cas9

• Définition

Il s'agit d'une technique de génie génétique révolutionnaire qui permet la modification de l'ADN de toute cellule, en le coupant de manière ciblée pour éliminer, éteindre ou remplacer un gène. CRISPR signifie : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats et a été mis en évidence dans certaines bactéries.

Cette technique utilise deux éléments combinés qui agissent comme des « ciseaux moléculaires » pour découper l'ADN :

- La séquence CRISPR d'un côté, complétée d'un brin d'ARN, dont la séquence est présélectionnée pour être complémentaire de la zone d'ADN à détecter et à couper. Cet « ARN guide » fabriqué en laboratoire est une sorte de « tête chercheuse » qui permet de cibler la zone à modifier.
- Puis, c'est l'enzyme (Cas-9) qui entre en jeu pour couper l'ADN avec deux zones de coupe actives, une pour chaque brin de la double hélice de l'ADN.

• Fonctionnement

Cela fonctionne donc comme une sorte de « couteau suisse génétique ». Modifier un ADN devient presque aussi simple qu'un « copier-coller » dans un traitement de texte.

Il est possible d'enlever un gène, de le remplacer ou d'en intégrer un nouveau dans une chaîne d'ADN. Une fois l'ADN coupé, il va se réparer de lui-même, éventuellement en introduisant une mutation (une erreur).

2. Applications possibles

• Recherche fondamentale

Dans tous les domaines de recherche scientifique (santé humaine, santé animale, agriculture etc.), cette technique peut s'avérer intéressante pour mieux comprendre le rôle joué par certains gènes. Par exemple, en comparant l'activité d'une cellule dans laquelle un gène a été retiré à l'activité d'une cellule de la même lignée non modifiée.

• Santé humaine et thérapie génique

La thérapie génique qui pourrait faire un bond en avant dans l'histoire de la médecine et l'ingénierie des génomes est une entreprise prometteuse de la science et de la médecine, même s'il faut noter qu'il n'y a que peu de maladies pour lesquelles l'anomalie d'un seul gène est une condition nécessaire et suffisante. La thérapie génique ne peut pas fournir de solution⁷ rapide pour la grande

⁷ Report of the International Bioethics Committee (IBC) on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights 2 October 2015 <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf>

majorité des maladies, qui dépendent de nombreux gènes ainsi que des facteurs environnementaux et des modes de vie.

En thérapeutique, les espoirs soulevés par cette technique sont nombreux pour soigner ou améliorer la qualité de vie de certains patients. Certaines maladies génétiques ou pathologies liées à des mutations génétiques et d'autres nombreuses pathologies pourraient être concernées. CRISPR-Cas9 laisse donc entrevoir des progrès en thérapie génique. Plusieurs essais cliniques⁸ ont déjà démarré dans le monde. Ils concernent par exemple certaines formes de cancer ou le traitement⁹ de la drépanocytose. De très nombreux travaux sont en cours, encore au stade expérimental ou de l'expérimentation animale, par exemple sur la myopathie de Duchenne¹⁰.

- **Embryons et cellules germinales**

L'utilisation des techniques de modifications génétiques sur les cellules germinales est une possibilité ouverte, aussi bien dans le domaine de la recherche fondamentale que dans l'objectif d'aboutir à la naissance d'enfants génétiquement modifiés. Outre la Chine qui a déjà entamé des travaux, d'autres pays ont déjà annoncé utiliser l'embryon humain *in vitro* à des fins de recherche. En février 2016, l'Autorité britannique de la fertilisation humaine et de l'embryologie, la HFEA, a autorisé une équipe de scientifiques¹¹ à manipuler génétiquement des embryons humains. En avril 2016, la Suède a annoncé également procéder à ce type de recherche sur l'embryon humain.

Les objectifs de ce type de recherche peuvent être de travailler sur la compréhension du fonctionnement des premiers instants de la vie, les mécanismes d'implantation de l'embryon, l'évolution des cellules souches, les causes de certaines formes d'infertilité ou de fausses couches précoces, mais aussi sur la modification de caractères génétiques des embryons, en vue d'éliminer certains gènes responsables de pathologies ou de sélectionner ou d'améliorer certains critères.

3. Défis éthiques

Les principes éthiques doivent toujours guider les interventions diagnostiques ou thérapeutiques de la génétique. Or, il importe de souligner le risque que ce soit le marché qui déterminera quelles sont les possibilités méritant d'être réalisées et qui tracera la ligne entre ce qui est acceptable et ce qui ne l'est pas.

La technique « en elle-même » ne pose pas de problème éthique. C'est bien son usage et son application qui en posent. Deux catégories de cellules doivent être distinguées :

- **Cellules somatiques**

Elles constituent l'immense majorité des cellules constituant un individu. Ce sont toutes les cellules n'appartenant pas à la lignée germinale (gamètes).

La modification du génome appliquée sur des cellules somatiques ciblées (cellules d'un adulte ou d'un enfant) ne pose pas de graves enjeux éthiques, hormis ceux de tout traitement particulier : analyse de la balance bénéfique risque, consentement éclairé etc. En outre, cette technique n'est pas

⁸ First CRISPR clinical trial gets green light from US panel – Nature 22 June 2016 http://www.nature.com/news/first-crispr-clinical-trial-gets-green-light-from-us-panel-1.20137?WT.mc_id=TWT_NatureNews

⁹ CRISPR/Cas9 β -globin gene targeting in human haematopoietic stem cells *Nature* 539, 384–389 (17 November 2016) doi:10.1038/nature20134 <http://www.nature.com/nature/journal/v539/n7629/full/nature20134.html>

¹⁰ CRISPR helps heal mice with muscular dystrophy *Science* 31 December 2015 <http://www.sciencemag.org/news/2015/12/crispr-helps-heal-mice-muscular-dystrophy>

¹¹ HFEA approves licence application to use gene editing in research (2016) <http://www.hfea.gov.uk/10187.html>

encore parfaitement maîtrisée, de nombreux effets « hors-cibles » (modifications génétiques qui touchent des cellules qui ne sont pas visées) sont observés. Il convient que ces « dégâts collatéraux » soient bien pris en compte, et qu'un travail rigoureux de mise au point avant toute utilisation clinique soit respecté.

- **Cellules germinales et embryons humains**

Les cellules germinales sont les gamètes : spermatozoïdes et ovocytes. S'il est désormais possible de modifier n'importe quelle cellule, c'est le cas aussi pour l'embryon humain et les cellules germinales. C'est là que se situe la question éthique, voire sanitaire, majeure.

Comme dans tout médicament ou traitement, la sécurité est une condition indispensable pour l'application de ces techniques à l'être humain. Ceci est d'autant plus important lorsqu'il s'agit d'une intervention susceptible d'induire des effets significatifs sur la vie des individus qui pourraient demain être considérés comme « conçus à la demande », sans leur consentement, et transmettre ces modifications de leur génome aux générations futures.

Risques sanitaires pour l'enfant à naître

Cette technique utilisée sur l'embryon humain, en vue de le faire naître, fait de cet enfant un cobaye, un « cobaye à vie » de la technique qui aura contribué à le fabriquer.

- **Les effets « hors-cibles »** seront imprévisibles et certainement invérifiables. Ils pourraient conduire certains gènes à être modifiés par erreur.
- **Risque d' « effet mosaïque »**. La technique appliquée sur l'embryon humain au stade zygote (première cellule embryonnaire) ou au stade de quelques cellules pourrait « corriger » tout ou partie de ces cellules. Il sera impossible de s'assurer que toutes les cellules de l'embryon seront réellement modifiées. Si la vérification par un Diagnostic Pré Implantatoire (DPI) est possible sur une cellule, elle ne le sera pas sur toutes, puisqu'il faut pour cela la prélever de l'embryon et en faire son séquençage, ce qui ne peut se faire sur toutes les cellules sans détruire cet embryon. Un « effet mosaïque » peut arriver c'est-à-dire que certaines cellules seraient modifiées, d'autres non. Les conséquences sur le développement de l'embryon puis sur la santé de l'enfant à naître ne pourraient alors se vérifier « que sur lui-même » à la naissance ou même des années plus tard. Des tests déjà réalisés chez des animaux montrent que, dans la plupart des cas, la modification génomique souhaitée n'a été retrouvée que chez une minorité des petits nés. De plus, des mosaïques ont souvent été observées. Enfin chez les animaux dont l'ADN avait été modifié, le phénotype (l'ensemble des traits physiques observables) n'était pas toujours celui attendu¹².
- **Risque d'« effets collatéraux»**. Modifier le génome, par exemple en choisissant d'enlever un gène prédisposant à une pathologie, pourrait entraîner des effets inattendus et négatifs. En effet, certains gènes dits « défectueux » peuvent finalement s'avérer être « protecteurs » vis-à-vis d'une autre pathologie¹³. De plus, lors de la « réparation » de l'ADN après coupure (avec ou non intégration d'un nouveau gène), des mutations sont possibles.

¹² Genetic editing of human germline cells and embryos. (2016) French national academy of Medicine. <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/05/report-genome-editing-ANM-2.pdf>

Modifications du génome des cellules germinales et de l'embryon humains. Rapport de l'Académie de médecine. France. 12 avril 2016. <http://www.academie-medecine.fr/articles-du-bulletin/publication/?idpublication=100523>

¹³ Limits to our Understanding. Eric Lander, Broad Institute of Harvard and Massachusetts Institute of Technology (MIT) International Summit of Gene Editing, Washington (Dec 2015) <http://www.nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/Slide-Presentations/index.htm>

En mars 2017, la publication d'une expérience chinoise sur des embryons humains a mis en évidence ces effets hors-cibles et mosaïques¹⁴.

Il est parfois mis en avant que multiplier les essais sur les animaux, voire les essais sur les embryons humains, pourrait constituer des étapes permettant d'améliorer la mise au point, la performance (ciblage) et la reproductibilité de cette méthode. Ces expérimentations apporteraient des informations complémentaires mais ne pourraient pas sécuriser complètement la technique pour envisager la naissance d'enfants génétiquement modifiés. En effet, par définition, tout embryon humain est unique, de par son patrimoine génétique hérité de son père et de sa mère biologique. En ce cas, si une intervention de modification du génome intervient sur un zygote, les « résultats » de cette expérience seront, eux aussi, uniques. Les interactions dans le génome, les implications de l'épigénétique¹⁵ feront de cet embryon un cas unique, non reproductible, faisant ainsi de l'enfant ainsi « un cobaye ».

Risques pour les générations futures

Des modifications introduites dans le génome d'un individu, au stade embryonnaire de son développement, affecteront également ses cellules germinales, ovocytes pour les femmes, spermatozoïdes pour les hommes. Ainsi, les modifications se transmettront aux générations suivantes, de façon définitive et avec des conséquences impossibles à anticiper. De nombreux scientifiques affirment que nous en savons encore trop peu sur les interactions génétiques et les possibles conséquences involontaires de la modification du génome humain. En éliminant quelques prédispositions néfastes, d'autres problèmes pourraient apparaître et exposer les individus et l'espèce humaine elle-même à d'autres risques potentiellement aussi graves que ceux que nous pourrions résoudre.

- ✓ Le « temps » de l'évolution est un temps lent. Depuis son origine, le monde est marqué par des évolutions génétiques. Naturelles, spontanées ou même favorisées par l'homme, par la domestication des animaux ou le croisement des espèces, par exemple. Mais dans la nature, ou « avec la nature », ces processus ont toujours eu un rythme lent, incomparable avec la rapidité qu'impose cette technologie. Il s'agit d'une rupture. Une question importante se pose : si les modifications « tournaient mal », serait-il possible de « rééditer » les gènes et de revenir en arrière¹⁶ ?
- ✓ Risques de « l'homme augmenté ». Les maladies concernées par l'éventualité de la mise en place d'une « thérapie au stade embryonnaire » sont rares. Avec les investissements colossaux de certaines entreprises comme Google dans le domaine de la génétique, et les perspectives transhumanistes, les risques de transgression éthique s'orientent vers la sélection des gènes pour améliorer ou « augmenter » l'être humain sont un grave sujet de préoccupation. Pour Axel Kahn, généticien, « *Nombre de ceux qui affirment que ce nouvel outil doit être utilisé pour corriger des maladies génétiques ont en tête l'homme augmenté* »¹⁷.

¹⁴ CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. Molecular Genetics and Genomics.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00438-017-1299-z>

¹⁵ La génétique correspond à l'étude des gènes. L'épigénétique s'intéresse à une "couche" d'informations complémentaires qui définit comment ces gènes vont être utilisés, ou ne pas être utilisés, par une cellule. L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles. Les facteurs influant l'épigénétique sont nombreux et encore mal connus (environnement, mode de vie, émotions...)

¹⁶ Audition « La fabrication d'une nouvelle espèce humaine? » tenue (30 septembre 2015). Commission des questions sociales, de la santé et du développement durable du Conseil de l'Europe. <http://website-pace.net/documents/19855/1360734/AS-SOC-2015-PV07ADD2-FR.pdf/86475863-8979-497a-9760-06cd9a0e1aa3>

¹⁷ La recherche. Hors-Série. Hérédité. « Demain, un bébé sur mesure ». Mars 2017.

Une « thérapie embryonnaire » pour prévenir la transmission de certaines formes rares de maladies génétiques ?

Pour certaines maladies génétiquement transmissibles, tous les embryons sont obligatoirement touchés. La technique de DPI (diagnostic pré-implantatoire) autorisée par certaines législations pour analyser et sélectionner les embryons, et n'implanter que ceux qui seraient exempts de la pathologie en question, est alors inapplicable. C'est le cas pour les maladies autosomiques dominantes¹⁸, lorsque l'un des deux partenaires est homozygote¹⁹. (Exemple : chorée de Huntington), ou dans le cas d'une maladie autosomique récessive (exemple : mucoviscidose) dont les deux partenaires sont porteurs homozygotes.

Les techniques de modification du génome comme CRISPR-Cas9 sont alors mises en avant dans la perspective d'éviter la transmission de maladies génétiques, en l'appliquant sur les gamètes du couple ou sur l'embryon conçu in vitro.

Cette perspective pose d'importantes questions humaines et éthiques. La souffrance des personnes doit être entendue et ces personnes doivent être soutenues et accompagnées. Il ne s'agit pas de la seule voie possible pour éviter la prévention de maladies transmissibles génétiquement pour les couples qui se savent porteurs, citons l'adoption, par exemple, et donc il n'y a pas d'impératifs absolus à atteindre pour permettre à tout prix à certains couples d'avoir un enfant biologique, si cela fait courir des risques incontrôlables à cet enfant, et donc à cette famille.

Il est parfois également mis en avant que cette technique pourrait permettre d'éradiquer définitivement certaines maladies génétiques. Or, les risques non négligeables d'effets mosaïques impliquent la possibilité que les cellules germinales de l'être humain ainsi « génétiquement corrigé » pourraient également potentiellement être corrigées ou pas. Ainsi, cela ne permet pas d'envisager avec certitude la possibilité de faire disparaître une maladie²⁰. Pour Eric Lander, professeur de biologie au Massachusetts Institute of Technology (MIT) qui a participé au *Gene Edit Summit* de Washington : «*Nous sommes pitoyables sur ce sujet, nous sommes incapables de prédire les conséquences des changements que nous faisons*²¹».

Les inconnus (effet mosaïque, dégâts collatéraux, effets hors cibles) imprévisibles feront peser sur la santé de cet enfant des inconnues qui pourront être lourdes. Son état de santé et son développement ne pourront être « garantis ».

4. Quelles conséquences pour les droits humains ?

La dignité humaine

La dignité est un sujet de préoccupation éthique qu'a relevé le rapport de l'Unesco. L'Article 1 de la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme (DUGH²²) affirme que « le génome humain sous-tend l'unité fondamentale de tous les membres de la famille humaine, ainsi que la reconnaissance de leur dignité intrinsèque et de leur diversité ». La définition de l'UNESCO du

¹⁸ Une maladie génétique est autosomique quand le gène lié à la maladie est situé sur un chromosome « autosome » (c'est-à-dire, un chromosome qui n'est pas un chromosome sexuel : soit tous sauf le X et le Y). Dominante signifie qu'un seul allèle muté (sur les deux) est suffisant à la manifestation de la maladie. Chaque gène possède deux allèles, l'un provenant de l'information génétique du père, l'autre de celui de la mère. Une maladie est dite récessive si les deux allèles doivent être mutés pour que la personne exprime la maladie.

¹⁹ Homozygote se dit d'un gène qui, chez un individu est représenté par deux allèles identiques. A contrario, hétérozygote pour un gène signifie qu'il possède deux allèles différents pour chacun de ses chromosomes homologues.

²⁰ National Academies Press. January 2017.

²¹ Eric Lander talks CRISPR and the infamous Nobel 'rule of three', Washington Post, 21 avril 2016

²² Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme (DUGH), adoptée par la 29ème Conférence générale le 11 novembre 1997 et approuvée par l'Assemblée générale des Nations Unies en 1998.

génomique humaine comme « patrimoine de l'humanité » mondial souligne la valeur exceptionnelle de ce qui doit être protégé et transmis aux générations futures.

Les interventions sur le génome humain sont à hauts risques. L'Unesco pointe le risque qu'elles mettent « *en péril la dignité inhérente et donc égale de tous les êtres humains* ».

L'eugénisme

La technologie peut être utilisée pour dicter quels gènes un embryon devrait ou ne devrait pas avoir, avec à la clé la possibilité de « créer » des enfants sur mesure, conduisant à des dérives eugéniques inévitables. La limite entre « réparation » et « augmentation » est souvent ténue.

Une problématique mondiale.

La recherche scientifique et le marché de ses applications se globalisent. Pratiquement, ce qui devient légal dans un seul pays devient « permis ». Citons les différents types de « tourisme médical » liés aux technologies de procréation médicalement assistée et à la maternité de substitution qui posent des questions éthiques majeures aux différents états. Il est donc important pour les états et les gouvernements d'accepter le principe d'une responsabilité mondiale partagée dans le cas de l'ingénierie du génome humain, particulièrement sur les enjeux de la modification de la lignée germinale.

Biorisque

Le directeur du Renseignement National américain consacre un paragraphe à la question du « biorisque » dans son rapport annuel au Sénat. Rappelant le rythme accéléré de développement des techniques de modification du génome et les différences de réglementations entre les pays, il pointe le risque d'une apparition d'agents ou produits biologiques potentiellement dangereux, et d'une utilisation abusive délibérée ou involontaire qui pourrait avoir une portée économique voire une implication sur la sécurité nationale²³.

5. Le cas de la FIV-3 parents

Si la technique utilisée est différente, les problématiques éthiques sont identiques.

Egalement appelée « technique de remplacement mitochondrial », il s'agit d'une technique de procréation artificielle qui vise à éviter la transmission de maladies mitochondriales transmissibles. La transmission se fait par la mère uniquement, par les mitochondries défectueuses présentes dans l'ovocyte. Les mitochondries sont de petites « usines à énergie » présentes dans toutes les cellules du corps, elles sont porteuses d'un ADN mitochondrial, qui correspond à 1% du génome humain total.

La « Fiv 3 Parents » utilise l'ADN issu de l'ovule de la mère biologique, transposé dans l'ovule d'une donneuse (préalablement énucléé) et l'ADN paternel issu d'un spermatozoïde. Il s'agit d'un enfant conçu avec un triple héritage parental (ADN nucléaire du père et de la mère + ADN mitochondrial de la donneuse d'ovule).

²³ Statement for the Record Worldwide Threat Assessment of the US Intelligence Community Senate Armed Services Committee. Genome Editing, page 9. James R. Clapper. Director of National Intelligence, 9 février 2016.

En l'absence d'interdiction, des enfants sont déjà ainsi nés au Mexique et en Ukraine²⁴. Cette technique est autorisée au Royaume-Uni.

Les modifications apportées dans le génome (dans l'ADN mitochondrial) par ces techniques seront transmissibles aux générations suivantes, par la mère.

Pour de nombreux scientifiques, il y a de fortes préoccupations au sujet de l'innocuité et l'efficacité de la technique²⁵. Lors du meeting annuel de "l'American Society for Reproductive Medicine", qui s'est tenu le 19 octobre 2016 à Salt Lake City, le Dr Zhang, à l'origine du « premier bébé génétiquement modifié » a révélé qu'il ignorait si cet enfant était en bonne santé, car une quantité non négligeable de mitochondries défectueuses a été transmise dans la première cellule embryonnaire, et se retrouve donc présente dans chaque cellule du petit garçon. En avril 2017, une publication du Dr Zhang dans la revue Reproductive Biomedicine Online²⁶ révèle en effet que le petit garçon possède une « charge de mutation d'ADNm néonatal de 2,36 à 9,23% dans ses tissus testés ». C'est la preuve qu'un taux non négligeable de mitochondries « malades » de la mère biologique est malgré tout « passé » dans le zygote, dans la première cellule fécondée, ce qui peut avoir des répercussions sur la santé de l'enfant. Le rapport précise que « Le garçon est actuellement en bonne santé à l'âge de 7 mois, bien que le suivi à long terme du développement longitudinal de l'enfant reste crucial ». Pour les auteurs, il est inévitable de transférer une quantité non négligeable de cytoplasme avec le noyau dans l'ovule de la donneuse. Il est donc impossible d'assurer que la maladie qu'ils prétendent « faire disparaître » le soit totalement. L'étude conclut que le bébé devrait être suivi tous les 3 mois puis tous les 6 mois jusqu'à la troisième année, puis chaque année jusqu'à ses 18 ans si l'enfant est asymptomatique (ne présente pas de signes inquiétants). Après 18 ans, ils évalueront sa fonction de fécondité.

En Ukraine, cette technique est utilisée non pas pour prévenir une maladie mitochondriale, mais pour des raisons liées à des infertilités²⁷. L'idée avancée est que, dans certaines situations de procréations assistées (femme âgée, échecs de FIV car les embryons ne se développent pas), utiliser l'ovule d'une donneuse, surtout si elle est jeune, pourrait améliorer la survie ou la croissance de l'embryon. Il y a véritablement une « face cachée de cette FIV-3 parents²⁸ ».

²⁴ <http://www.sciencealert.com/world-first-in-ukraine-as-three-parent-baby-born-to-an-infertile-couple>

²⁵ Three-person embryos may fail to vanquish mutant mitochondria. (2016) Nature. <http://www.nature.com/news/three-person-embryos-may-fail-to-vanquish-mutant-mitochondria-1.19948>

²⁶ Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease, Reproductive Biomedicine Online, avril 2017 [http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(17\)30041-X/fulltext](http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(17)30041-X/fulltext)

²⁷ Exclusive: '3-parent' baby method already used for infertility (oct 2016). <https://www.newscientist.com/article/2108549-exclusive-3-parent-baby-method-already-used-for-infertility/>

²⁸ <http://www.alliancevita.org/2016/10/la-face-cachee-de-la-fiv-3-parents/>

Conclusion

La modification du génome de la lignée germinale humaine (embryons ou gamètes) a de graves conséquences sur les droits humains. Encourager les recherches sur l'embryon humain conduira inévitablement à la tentation très forte d'accéder à l'étape suivante en faisant naître des enfants génétiquement modifiés, comme pour la technique de FIV-3 parents. Les risques encourus sont supérieurs aux potentiels bénéfiques attendus.

Ainsi, comme pour les recherches sur la possibilité du clonage des embryons humains, les recherches sur la modification du génome des embryons humains devraient rester interdites partout dans le monde.

L'article 13 de la convention d'Oviedo stipule qu'«une 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 ».

Il convient d'avoir une très grande vigilance à toute forme d'interprétation de cet article ou tentative de modification de cet article qui ne permettrait pas d'interdire la naissance d'êtres humains génétiquement modifiés.

Avril 2017

Alliance VITA a lancé la première campagne citoyenne d'information sur l'utilisation de CRISPR-Cas9 à l'être humain. L'appel « Stop Bébé OGM » est une première mondiale en faveur de la réappropriation par les citoyens des enjeux éthiques de la technique du CRISPR-Cas9.
www.alliancevita.org

Annexes

Annexe 1. Historique des débats internationaux concernant CRISPR-Cas9 et l'embryon humain

Depuis des années, de nombreuses équipes dans le monde travaillent sur ces sujets. Plusieurs étapes de découvertes successives ont finalement abouti à une publication par Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier en 2012.

- **Mars 2015** : Appel de scientifiques à un moratoire sur cette technique appliquée à l'embryon humain²⁹.
- **Avril 2015** : Annonce d'une équipe chinoise ayant franchi la ligne rouge dans son laboratoire, en utilisant la méthode du Crispr-cas9 sur des embryons humains non-viables³⁰.
- **2 septembre 2015** : L'Académie des sciences médicales (AST) et plusieurs conseils et associations ont signé une déclaration commune de soutien sur la recherche et le financement des méthodes de modification du génome, notamment celles liées à l'utilisation de la technique du CRISPR-cas9.³¹
- **5 octobre 2015** : Comité international de bioéthique de l'Unesco : [appel à un moratoire](#) sur les techniques d'édition de l'ADN des cellules reproductrices humaines afin d'éviter une modification contraire à l'éthique des caractères héréditaires des individus, qui pourrait faire resurgir l'eugénisme³².
- **Novembre 2015** : Lettre ouverte du [Center for Genetics and Society](#) pour l'interdiction de l'utilisation de techniques de modifications génétiques des cellules germinales humaines³³.
- **1-3 Décembre 2015** : Conférence à Washington, le « Gene Edit Summit » axé notamment sur les questions éthiques liées à l'utilisation du CRISPR-Cas9.
- **9 décembre 2015** : Colloque à l'Université de Londres. Organisé par l'Education Trust Progrès (PET), au cours duquel le conseiller scientifique du gouvernement, le professeur Sir Mark Walport, a annoncé « *qu'il croit qu'il y a des circonstances dans lesquelles la modification génétique des embryons humains pouvait être acceptable et que la Grande-Bretagne devait ouvrir cette voie* »³⁴.
- **Avril 2016** : Le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (GEE) publie un rapport sur la modification du génome³⁵.
- **1^{er} février 2016** : L'autorité britannique de la fertilisation humaine et de l'embryologie, la HFEA, a autorisé une équipe de scientifiques à manipuler génétiquement, pour la première fois au Royaume-Uni, des embryons humains à des fins de recherche. Ces embryons devront être détruits au bout de 14 jours³⁶.

²⁹ Nature. Don't edit the human germ line. <http://www.nature.com/news/don-t-edit-the-human-germ-line-1.17111>

³⁰ Protein & Cell. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripunuclear zygotes. <http://link.springer.com/article/10.1007/s13238-015-0153-5>

³¹ Human genome-editing research should proceed, say leading UK science bodies. <https://acmedsci.ac.uk/more/news/human-genome-editing-research-should-proceed-say-leading-uk-science-bodies>)

³² <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258f.pdf>

³³ Open Letter Calls for Prohibition on Reproductive Human Germline Modification by Center for Genetics and Society <http://www.geneticsandsociety.org/article.php?id=8999>

³⁴ From Three-Person IVF to Genome Editing: The Science and Ethics of Engineering the Embryo. <http://www.progress.org.uk/conference2015>)

³⁵ European Group On Ethics In Science And New Technologies. Statement on Gene Editing. http://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene_editing_ege_statement.pdf#view=fit&pagemode=none)

³⁶ UK scientists gain licence to edit genes in human embryos, Nature, Février 2016. http://www.nature.com/news/uk-scientists-gain-licence-to-edit-genes-in-human-embryos-1.19270?WT.mc_id=TWTF_NatureNews

- **11 février 2016** : Deuxième sommet « Human Gene Editing » à Washington³⁷.
- **28 avril 2016** : Colloque de la Fédération des académies européennes de médecine (FEAM) qui s'est tenu à Paris et rapport de l'Académie nationale de médecine française.
- **29 avril 2016** : Troisième sommet « Human Gene Editing » à Paris³⁸.
- **14 février 2017** : Avis controversé de l'Académie Nationale des Sciences américaine (NAS) pour créer des êtres humains génétiquement modifiés.
- **29 mars 2017** : L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) français a rendu son rapport sur « Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche »³⁹.

Annexe 2. Sondages

Le sondage « les Français et la technique du CRISPR-Cas9 » réalisé du 19 au 20 mai 2016 par l'IFOP montre que 91% des interrogés n'ont pas encore entendu parler de cette technique. Si 76% des Français sont favorables à l'utilisation du CRISPR-Cas9 pour soigner des maladies génétiques, ils sont aussi nombreux (76%) à être opposés à son utilisation pour modifier génétiquement in vitro des embryons humains. Inquiets à 67%, ils sont 68% à penser que la France doit s'engager pour demander un encadrement international de cette pratique de modification du génome (ADN) humain⁴⁰.

Annexe 3. Réglementations

La technique a largement dépassé les législations internationales et nationales.

La Convention d'Oviedo : protection des droits humains dans le domaine biomédical.

[Cette convention](#) sur les Droits de l'homme et la biomédecine est le seul instrument juridique contraignant international pour la protection des Droits de l'homme dans le domaine biomédical. Elle a été ouverte à la signature le 4 avril 1997 à Oviedo (Espagne).

[La Convention cadre](#) vise à protéger la dignité et l'identité de tous les êtres humains et à garantir à toute personne, sans discrimination, le respect de son intégrité et de ses autres droits et libertés fondamentales à l'égard des applications de la biologie et de la médecine. Elle reprend les principes développés par la Convention européenne des Droits de l'Homme dans le domaine de la biologie et de la médecine. Cette convention internationale, signée par la plupart des Etats européens, énonce les principes fondamentaux applicables à la médecine quotidienne ainsi que ceux applicables aux nouvelles technologies dans le domaine de la biologie humaine et de la médecine.

L'article 13 est consacré aux interventions sur le génome humain : « une 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 ».

L'article 28 prévoit que des débats publics aient lieu. Le comité de bioéthique du Conseil de l'Europe a lancé une étude pour obtenir des données sur l'état des lieux de la législation dans les Etats membres.

³⁷ http://nationalacademies.org/cs/groups/genesite/documents/webpage/gene_169966.pdf

³⁸ http://nationalacademies.org/cs/groups/genesite/documents/webpage/gene_171145.pdf

³⁹ http://www2.assemblee-nationale.fr/content/download/52204/505402/version/1/file/Rap+Biotech+RAPPORT2903_1723.pdf

⁴⁰ Les Français et la technique du CRISPR-Cas9. Mai 2016. http://www.ifop.com/media/poll/3394-1-study_file.pdf