ESPACE ÉTHIQUE
RÉGION ILE-DE-FRANCE

université PARIS-SACLAY | FACULTÉ DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT de RECHERCHE en ÉTHIQUE

DOSSIER DOCUMENTAIRE POUR LES PARTICIPANTS AU DÉBAT

CONSULTATION CITOYENNE SUR L'ÉDITION DU GÉNOME
EN ÎLE-DE-FRANCE

Global Citizens' Assembly on Genome Editing
Connecting citizens, science and global governance

Inserm

CNERER
Conférence Nationale des Espaces de Réflexion Ethique Régionaux

OCTOBRE 2021

CONSULTATION CITOYENNE SUR L'ÉDITION DU GÉNOME
EN ÎLE-DE-FRANCE

SOMMAIRE

1. La consultation citoyenne sur l'édition du génome

p. 3

2. Contexte et historique de l'édition du génome

p. 3

3. Applications scientifiques et techniques de l'édition du génome

p. 3

4. Le cadre réglementaire de l'édition du génome

p. 5

5. Quelques textes et témoignages pour approfondir la réflexion

p. 6

6. Glossaire

p. 11

7. Ressources

p. 13

1/ LA CONSULTATION CITOYENNE SUR L'EDITION DU GENOME

Les techniques d'édition du génome* qui permettent d'effectuer des modifications génétiques ciblées dans tout type de cellule*, grâce à des ciseaux moléculaires spécifiques, posent des questions à la fois scientifiques, techniques, éthiques et sociétales.

Au plan mondial, l'importance d'associer les citoyens se traduit par la mise en œuvre du projet « *Global Citizens' Assembly on Genome Editing* » (1). Dans le cadre de la participation française au projet, l'Inserm a sollicité les Espaces de Réflexion Éthique Régionaux (ERER) afin d'organiser des consultations citoyennes, comme cela a été fait dans le cadre des États généraux de la bioéthique en 2018.

Ce dossier documentaire sur l'édition du génome comprenant des informations historiques, scientifiques, juridiques et éthiques (2), ainsi qu'un glossaire et des ressources, est transmis aux membres de la consultation citoyenne lors de la première session et rendu public sur le site internet de l'Espace éthique Île-de-France (3). Il a été validé par les membres du comité scientifique et éthique.

→ Les objectifs, la méthode et la composition de la consultation sont détaillés dans la « Charte de la consultation citoyenne sur l'édition du génome en Île-de-France ».

2/ CONTEXTE ET HISTORIQUE DE L'EDITION DU GENOME

Les outils de modification du génome (4) sont en développement **depuis les années 1980**.

Les années 1990 voient l'arrivée des thérapies géniques qui ne relèvent pas encore de l'édition du génome. La thérapie génique* permet l'introduction de gènes* sains dans les cellules pour qu'ils assurent les fonctions que les gènes défaillants ne parviennent pas à assurer, alors que l'édition du génome « corrige » les mutations dans l'ADN*.

À partir de 2010, se développent rapidement les techniques de modification ciblée du génome – qui consistent à ajouter, éliminer, modifier une ou plusieurs bases dans une séquence d'ADN – telles que les méganucléases, les nucléases à doigts de zinc et les TALENs (5). Ces dernières techniques sont souvent désignées par le terme « édition du génome ».

En 2012, la découverte de la technique dite Crispr-Cas9* – qui se caractérise par sa simplicité d'utilisation, sa précision, sa rapidité de fabrication et son faible coût – a révolutionné l'édition du génome.

Cette technique, récompensée par le prix Nobel de Chimie 2020, a d'abord été utilisée sur des cellules de mammifères (6) et elle est désormais couramment utilisée dans divers champs de la recherche : agronomie, élevage, recherche biomédicale, etc.

Même si les découvertes dans le domaine de l'édition du génome ont été considérables ces dernières années, le développement de ces outils en est encore à ses balbutiements. De grandes incertitudes demeurent et de multiples problèmes peuvent être mentionnés, notamment le risque de mutations* hors cibles (en dehors du site initialement visé) et celui de **mosaïcisme***.

3/ APPLICATIONS SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES DE L'EDITION DU GENOME

A/ LES TECHNIQUES D'EDITION DU GENOME SUR LES PLANTES ET LES ANIMAUX

Les techniques d'édition du génome utilisées sur les cellules végétales et animales peuvent être transmises d'une génération à l'autre, ce qui est interdit chez l'Homme partout dans le monde.

En agronomie, il est possible, chez les pommes de terre ou les tomates, d'inactiver leurs gènes de susceptibilité au mildiou et, chez le maïs, de susceptibilité à l'insecte pyrale. Cela apparaît comme un progrès significatif dans la perspective de limiter l'utilisation des pesticides et herbicides. Toutefois, nous méconnaissons les conséquences à long terme sur les espèces, sur les écosystèmes, voire sur l'alimentation (7).

De même, **dans le champ de l'élevage**, il est possible de transmettre des gènes de résistance à des espèces menacées par des virus, des bactéries ou des champignons. Certaines expérimentations sont aussi réalisées à des fins commerciales (en Amérique du Sud notamment) : par exemple, le génome de certains bovins est déjà modifié pour accroître leur masse musculaire et ainsi produire plus de viande (8).

Dans le cadre de la **lutte contre les espèces nuisibles à l'humain**, la technique CRISPR-Cas9 a permis de rendre l'espèce de moustiques vectrice du paludisme résistante aux parasites responsables de la maladie afin d'éradiquer sa transmission à l'homme.

La technique du **forçage génétique*** (*gene drive*) pourrait permettre d'éradiquer complètement certaines espèces d'animaux, comme les moustiques vecteurs de maladies graves pour l'homme. Ces études ne sont pas dénuées de risques : contamination d'autres espèces non initialement ciblées, impact sur l'écosystème de l'éradication de certaines espèces, etc.

B/ LES TECHNIQUES D'EDITION DU GENOME SUR L'HUMAIN

MODIFICATION DES CELLULES SOMATIQUES (NON-TRANSMISSIBLES AUX GENERATIONS FUTURES)

Chez l'homme, les techniques de modification ciblée du génome suscitent des espoirs considérables pour **traiter des maladies actuellement incurables**. Début 2020, à travers le monde, environ 35 essais cliniques de modification du génome de cellules somatiques* étaient en cours. Ils concernent notamment le traitement de maladies monogéniques*, d'hémopathies, certains cancers ou encore des maladies neurologiques ou infectieuses.

Plusieurs essais cliniques sont en cours en infectiologie, notamment chez des patients atteints du Sida. Les techniques de modification ciblée du génome sont ici utilisées pour introduire une mutation dans la séquence du gène CCR5 de lymphocytes T (cellules du système immunitaire) de ces patients et ainsi espérer rétablir leur immunité (9).

En cancérologie, plusieurs essais cliniques impliquant des cellules CAR-T sont en cours. Ils visent à déterminer la place de ces médicaments dans la prise en charge de certains cancers. Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T (cellules jouant un rôle majeur dans le système immunitaire) prélevés chez le patient, modifiés génétiquement en laboratoire pour exprimer à leur surface un récepteur antigénique chimérique ou CAR (*Chimeric Antigen Receptor*), puis réinjectés au patient. Grâce à ce récepteur, les lymphocytes peuvent reconnaître les cellules cancéreuses et les détruire.

En France, trois médicaments par cellules CAR-T disposent déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de lymphomes (Yescarta®, Kymriah® et Tecartus®). Ils sont destinés à des patients ayant un lymphome en rechute ou réfractaire après au moins deux traitements préalables. Plus d'une vingtaine de centres (principalement des CHU) sont aujourd'hui agréés en France pour administrer ces traitements.

En France, l'autorité compétente pour l'évaluation et l'autorisation des essais cliniques est l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). De plus, tout essai clinique doit recevoir l'avis favorable d'un CPP (Comité de protection des personnes).

MODIFICATION DES CELLULES GERMINALES ET DES EMBRYONS (TRANSMISSIBLES AUX GENERATIONS FUTURES)

Aujourd'hui, ce qui fait principalement débat au sein de la communauté scientifique et dans le grand public concerne la modification ciblée du génome humain, appliquée non pas aux cellules somatiques (non transmissibles), mais à l'embryon* ou aux cellules germinales* (transmissibles aux générations futures). Un débat très vif a eu lieu à partir de 2015 après la publication, par plusieurs équipes (chinoise, anglaise puis américaine), de résultats d'études utilisant la technique CRISPR-Cas9 pour modifier le génome d'embryons humains (qui étaient ensuite détruits).

Le scientifique chinois M. He Jiankui a ensuite franchi une étape supplémentaire en 2018 en Chine avec le transfert *in utero* d'embryons génétiquement modifiés. Trois enfants sont nés de ces expériences. La communauté scientifique internationale a unanimement et fortement condamné ces expérimentations car les précautions élémentaires, tant sur le plan technique que sur le plan éthique, n'ont pas été prises.

Toutefois, si la technique gagnait en fiabilité et en sécurité – ce qui n'apparaît pas vraisemblable avant de nombreuses années, malgré les promesses… –, **elle pourrait être utilisée pour traiter des maladies héréditaires*** monogéniques (comme la chorée de Huntington, par exemple).

Tant que ces recherches n'aboutissent pas à la naissance d'un enfant, les enjeux éthiques ne sont pas de même nature. Ainsi, dans la nouvelle loi relative à la bioéthique du 2 août 2021, l'interdiction de la création d'embryons transgéniques* à des fins de recherche a été levée.

LA CREATION D'EMBRYONS CHIMERIQUES

Dans le cadre de la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique, la modification d'un embryon animal par adjonction de cellules humaines (notamment des cellules souches pluripotentes induites ou iPS*) devient autorisée (en étant strictement encadrée).

Le champ d'application qui s'ouvre avec ces recherches concerne notamment le **développement des xénogreffes** (via le développement d'organes humains chez l'animal). Même si la création de ces chimères animal-homme relève encore de la science-fiction, plusieurs études sont en cours (par exemple, la création récente d'embryons chimériques* homme-singe (10)).

4/ LE CADRE REGLEMENTAIRE DE L'EDITION DU GENOME

En France, l'édition du génome est encadrée par l'article 16-4 du Code civil qui interdit la « *transformation (...) des caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne* » (11). Seules sont acceptées les interventions à des fins médicales, c'est-à-dire les recherches pour la prévention, le diagnostic ou le traitement d'une maladie génétique.

En août 2021, la révision de la loi relative à la bioéthique apporte des changements. Parmi eux, l'interdiction de créer des embryons transgéniques ou chimériques est remplacée, dans l'article L. 2151-2 du Code de santé publique, par une interdiction de modifier l'embryon humain par ajout de cellules provenant d'une autre espèce (12). Ainsi, les recherches sur l'embryon impliquant des modifications ciblées de son génome sont désormais autorisées (tant que l'embryon modifié ne fait pas l'objet d'un transfert *in utero*). Cette évolution législative a notamment été justifiée, dans les travaux préparatoires, par l'avancée des techniques scientifiques.

De plus, les recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines et les **cellules souches pluripotentes induites** (iPS) passent sous un régime de déclaration, tandis que les recherches sur l'embryon humain restent soumises à un régime d'autorisation (13). Enfin, le délai maximum de culture des embryons humains sur lesquels une recherche est menée passe de 7 à 14 jours (14).

Certains interdits restent inchangés : la création de chimères par adjonction de cellules animales dans un embryon humain, la création d'embryons à des fins de recherche (l'article 14 précise qu'il ne peut s'agir que « *d'embryons conçus* in vitro *dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation qui ne font plus l'objet d'un projet parental* ») ou de clonage, et le transfert *in utero* d'embryons génétiquement modifiés.

Un autre débat juridique autour des produits issus de l'édition du génome est relatif à leur **éligibilité ou non à la même réglementation que les OGM.** En 2018, la Cour de justice de l'Union européenne indique que les organismes obtenus par mutagénèse***** sont soumis aux obligations de la directive de 2001 du Parlement européen et du Conseil sur les OGM (15). Seules exceptions, les techniques de mutagénèse traditionnellement utilisées et dont la sécurité est avérée. En 2021, la Commission européenne rend un rapport d'étude (16) concluant à la poursuite des réflexions autour de la classification et de l'encadrement juridique des produits issus de l'édition du génome, d'autant plus nécessaire qu'il n'est pas évident de les identifier comme des OGM depuis que la technique CRISPR-Cas9 permet d'obtenir des produits qui ne sont pas différenciables des produits cultivés de manière conventionnelle.

En Europe, plusieurs pays signent la Convention d'Oviedo du 4 avril 1997. La France la ratifiera le 5 juillet 2012 (17). On y trouve, à l'article 13, une interdiction tout à fait similaire à ce que dit l'article 16-4 du Code civil en France : la modification du génome humain ne peut être entreprise qu'à des fins médicales (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* » (18). Si cette Convention est en vigueur dans 29 pays d'Europe, notons qu'il existe cependant des dérogations et des débats à ce sujet propres à chaque pays.

A l'international. En 1975, aux Etats-Unis, la prudence était déjà de mise. Paul Berg, prix Nobel de chimie, renonce à une de ses expériences génétiques par peur de créer une bactérie cancérigène. Il appelle alors ses collègues biologistes à un moratoire, une pause dans les expériences le temps de réfléchir à leurs conséquences. Des chercheurs du monde entier se réunissent lors de la **conférence d'Asilomar (Californie) du 24 au 27 février 1975** pour discuter de la mise en place d'un moratoire sur les manipulations génétiques, pour éviter que des bactéries potentiellement dangereuses pour la santé humaine ne se répandent dans l'environnement. Le moratoire est finalement levé sous réserve que les expériences soient réalisées dans des conditions contrôlées : utiliser uniquement des micro-organismes ne pouvant pas se reproduire chez l'animal et travailler dans des laboratoires confinés (19).

Malgré les différentes réglementations selon les pays, un large consensus s'est imposé en faveur de l'attente de connaissances solides sur le transfert *in utero* d'embryons modifiés avant d'y procéder. Tous s'accordent également sur l'intérêt d'étudier, sur des embryons destinés à être détruits, le rôle d'un gène dans le développement d'un organisme ou dans le fonctionnement d'un organe.

Le 12 juillet 2021, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié de nouvelles recommandations pour faire de l'édition du génome humain un outil de santé publique, en mettant l'accent sur la sécurité, l'efficacité et l'éthique (20). Des recommandations sont formulées sur la gouvernance et la surveillance de l'édition du génome. Dans cette perspective, le comité consultatif d'experts de l'OMS, créé en 2018, a mis en place un nouveau cadre de gouvernance afin de renforcer les mesures de contrôle (notamment la publication de tout travail impliquant l'édition du génome et l'approbation par un comité d'éthique).

5/ QUELQUES TEXTES ET TEMOIGNAGES POUR APPROFONDIR LA REFLEXION

Texte 1

Quels critères mobiliser pour encadrer l'édition du génome ?

European Group on Ethics in Science and New Technologies, "Ethics of genome editing", Opinion n°32, 19 March 2021, Brussels. URL :
https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/ege/ege_ethics_of_genome_editing-opinion_publication.pdf
Ce texte, paru en anglais, a été traduit par les auteurs de la fiche

"Proposer des critères pour la gouvernance de l'édition du génome, notamment concernant la lignée germinale humaine, n'est pas une tâche aisée. Cela nécessite une réflexion sur les formes d'incertitudes, sur les droits et valeurs en jeu (notamment la dignité humaine, la solidarité, le droit à l'identité), sur les attentes générées par cette technique, et sur les limites et principes qui devraient régir son application (sécurité, efficacité, efficience, transparence, bien commun, responsabilité, proportionnalité, etc.).

Les questions clés concernant les différents aspects de la gouvernance sont les suivantes : Comment les décisions doivent-elles être prises ? Qui décide et qui doit décider ? Ces questions concernent le niveau géopolitique (par exemple, la forte influence des États-Unis et de la Chine dans l'arène de la gouvernance mondiale à ce jour), le niveau disciplinaire (par exemple, les divisions et la domination de certaines branches de la science, la primauté de certaines disciplines des sciences naturelles sur d'autres domaines, y compris dans les sciences humaines et sociales), le niveau des parties prenantes (la nécessité d'approches participatives, les questions de confiance publique), l'extension au grand public (au-delà des "générations actuelles" et de la "participation politique") et la gouvernance d'anticipation. En ce qui concerne les expériences collectives de développement de formes de gouvernance de l'édition du génome, à travers le monde, nous devrions nous pencher sur la façon dont nous pouvons établir des systèmes qui peuvent à la fois suivre les développements et permettre de tirer des leçons (y compris l'apprentissage mutuel entre différents domaines de l'éthique et de la gouvernance des sciences et des technologies, tels que l'"intelligence artificielle", les OGM, l'édition du génome)."

Quelques questions posées par le texte...

- → Quelle gouvernance internationale mettre en œuvre ? Qui doit décider ?
- → Quel contrôle avons-nous ou devons-nous avoir sur les recherches et les développements technologiques des laboratoires, des grandes entreprises et des biohackers* ?

Texte 2

Quelles sont les conséquences de l'édition du génome sur la nature ?

Sébastien Claeys, "Biodiversité : devons-nous sacraliser le génome des êtres vivants ?", Usbek&Rica, 1er mai 2018. URL : https://usbeketrica.com/fr/article/biodiversite-devons-nous-sacraliser-le-genome-des-etres-vivants

"Avec l'apparition de la génétique au début du XXe siècle, rappelle Pierre-Henri Gouyon, « nous nous sommes rendu compte que nous pouvions influencer l'évolution des êtres vivants et donc de l'être humain en tant qu'espèce ». L'idée de l'eugénisme fait alors florès et des milliers de personnes sont stérilisées en Allemagne et aux Etats-Unis pour rechercher la perfection et la pureté au nom du progrès de la « race ». « De nombreux scientifiques de l'époque ont adhéré au mouvement eugéniste », déplore le biologiste. « Ce qui a permis d'arrêter l'eugénisme galopant, ce sont les horreurs nazies qui ont profondément modifié nos repères ». C'est au moment du procès de Nuremberg, en 1945, que nous créons la notion de crime contre l'humanité et que nous plaçons le respect de l'homme et de la dignité au-dessus du progrès techno-scientifique. On peut dire que ces traumatismes, ainsi que les grands principes qui ont été énoncés comme leurs remèdes, marquent alors l'avènement des préoccupations bioéthiques telles qu'elles se sont transmises jusqu'à aujourd'hui.

Pourtant, à bien écouter le biologiste Pierre-Henri Gouyon, la question des modifications génétiques et de la réduction de la biodiversité peuvent être un trait d'union entre ces préoccupations issues des tragédies du XXe siècle et la prise en compte de notre écosystème naturel. « Le paradoxe, souligne Pierre-Henri Gouyon, c'est que nous continuons, dans le domaine agronomique, à rechercher la pureté des races », comme lors de la dérive eugéniste du régime nazi. Et cette opération de destruction de la diversité du vivant est extraordinairement efficace avec les moyens de l'agriculture industrielle et le brevetage du vivant. « L'humanité prend un grand risque à faire cela car l'homogénéité des systèmes vivants les rend très fragiles ». D'autant qu'il est très difficile de prédire les conséquences de cet effondrement de la biodiversité.

La question bioéthique du XXIe siècle pourrait bien s'être déplacée pour se préoccuper à présent de l'ensemble du vivant. Les humains ont-ils le droit de faire disparaître des espèces et des écosystèmes entiers ? Pour Pierre-Henri Gouyon, une chose est sûre : la dignité humaine ne pourra pas se concevoir sans le respect de la dignité des autres êtres vivants qui cohabitent avec nous. C'est pourquoi il défend un « Nuremberg de la biodiversité et de la nature ».

Devons-nous alors sacraliser le génome et la biodiversité à coup de grands principes ? Si cette faillibilité doit nous convaincre de rester modestes — nous ne disposerons jamais d'une solution absolument parfaite —, le philosophe Jean-Cassien Billier ne pense pas pour autant qu'il faille mettre le vivant sous cloche. Au contraire, « il faut envisager le génome des êtres vivants en se débarrassant de toute la métaphysique qui lui est couramment associée », annonce-t-il d'emblée. Protéger une biodiversité stable dans un écosystème mouvant et évolutif serait, d'après lui, un non-sens. « C'est pourquoi il ne faut pas essentialiser le génome, comme s'il s'agissait de l'alpha et de l'oméga des espèces ».

Autrement dit, il faut faire attention à ne pas confondre la protection de la biodiversité avec la sacralisation du génome, qui serait un moyen de mettre un frein à la recherche scientifique et à certaines avancées médicales. « Des vaccins causent, par leur action, des modifications dans le programme génétique de certaines cellules. Ces variations ne mettent pas l'espèce humaine en péril ! », rappelle le philosophe. De même, la biologie nous apprend que la mutation permanente des gènes est l'un des moteurs de l'évolution. Nous devons accepter la part inéluctable de variation et d'évolution qui existe dans le patrimoine génétique des espèces."

Quelques questions posées par le texte...

- → Quelles peuvent être les conséquences de la modification ou de la disparition d'une espèce sur son environnement et sur les autres espèces (pollinisation, chaîne alimentaire...) ? Peut-on contrôler un écosystème ?
- → Peut-on et doit-on intervenir sur la sélection naturelle ? Doit-on respecter la nature ?
- → Pourrions-nous aboutir à une nouvelle forme de sélection ou d'eugénisme* ?

Texte 3

L'édition génétique de Lulu et Nana : une « mauvaise idée depuis le début » ?

Dimitri Perrin et Gaetan Burgio, "Les très graves ratés de l'expérience chinoise des « bébés CRISPR »", The Conversation, 7 janvier 2020. URL : https://theconversation.com/les-tres-graves-rates-de-lexperience-chinoise-des-bebes-crispr-128728

"Comme expliqué, il y a plusieurs risques aux modifications faites sur des embryons, d'autant que ces modifications seront transmises aux générations futures.

La modification d'embryons ne peut être éthiquement justifiable que dans des cas où les bénéfices dépassent clairement ces risques.

Ici, même en laissant de côté les difficultés qu'ils ont rencontrées, le principal problème de ces travaux est qu'ils ne s'attaquent pas à un besoin thérapeutique non couvert.

Le père des jumelles est atteint du VIH, mais la technique du « lavage de sperme » est une façon efficace d'éviter la transmission du virus d'un père séropositif aux embryons. La technique a d'ailleurs été utilisée par l'équipe chinoise dans ces travaux. L'utilisation de CRISPR-Cas9 n'avait pas donc pour but d'éliminer une transmission parent-enfant.

Le seul bénéfice (s'il était établi, chose que l'équipe n'a pas essayé de vérifier *in vitro*) serait donc de réduire le risque de contamination pour les jumelles plus tard dans leur vie. Mais il existe déjà des méthodes efficaces et sûres pour contrôler ce risque, telles que les préservatifs et les tests systématiques pour les dons du sang (...).

La technologie CRISPR-Cas9 n'est pas encore prête à être utilisée pour la modification d'embryons humains. La méthode n'est pas arrivée à maturité, et il n'a pas été démontré qu'il y a besoin de l'utiliser pour adresser un besoin thérapeutique non couvert par d'autres approches telles que le diagnostic préimplantatoire."

Quelques questions posées par le texte...

→ Comment évaluer les bénéfices et les risques de l'édition du génome pour les générations futures ?
→ Comment évaluer la pertinence des modifications génétiques à effectuer ?

Texte 4

Le point de vue de Josiah Zayner (biologiste et militant *biohacker*)

Lila Meghraoua, interview avec Josiah Zayner, "J'ai modifié génétiquement ma peau avec un gène de méduse", Usbek&Rica, 22 mars 2019. URL : https://usbeketrica.com/fr/article/zayner-genetique-biohacking-biologie-synthese

"L'objectif de mon entreprise, The Odin, c'est de décentraliser la science, de l'enlever des mains des universités pour la rendre à tout le monde. Peut-être que si on peut tous pratiquer la science et la médecine, on pourra un jour prétendre à toutes ces avancées dont on rêve. Vous ne croyez pas ? Enseignons à chacun comment faire, et voyons ce qui se passe. (...) Le génie génétique, ça s'apprend, comme vous avez appris le journalisme. Ce n'est pas dur ! C'est juste une question de pratique. Avec ma boîte, j'essaie de rendre la science accessible à tous, et partout. On envoie ce qui est nécessaire pour constituer un labo de recherche maison. (...) Et avec l'avancée apportée par CRISPR, on devrait tous être en mesure de hacker nos propres corps, si on le souhaite. Aujourd'hui, nous n'avons pas le contrôle sur notre corps. Pour devenir médecin, des études et un diplôme sont nécessaires. Pour avoir des médicaments ou bénéficier d'un traitement, aussi inoffensif soit-il, comme la pilule ou des lentilles de contact, on doit voir un médecin. On ne nous laisse pas disposer de notre corps comme on l'entend. C'est terrible ! On devrait faire ce qu'on veut, avoir le contrôle, tant que nous ne blessons pas autrui. Aux États-Unis, certains labos pharmaceutiques ont le monopole sur tel ou tel médicament. Il faut que les gens puissent avoir le choix. (...) On ne va pas tous devenir médecins, on n'a manifestement pas le temps pour ça. Mais rendons les prises de sang ou les radiographies plus accessibles ! Si vous avez la sensation de ne pas aller bien, pourquoi ne seriez-vous pas en mesure d'aller vérifier ? Je crois que dans le futur, on sera plus proactif en matière de santé."

Quelques questions posées par le texte...

- → Devons-nous privilégier une gouvernance par les experts, une gouvernance démocratique ou un laisser-faire individuel ?
- → Quel contrôle avons-nous ou devons-nous avoir sur les recherches et les développements technologiques des laboratoires, des grandes entreprises et des biohackers ?

Texte 5

Comment définir un cadre pour favoriser un juste accès aux innovations thérapeutiques ?

Alain Fischer, Mathias Dewatripont, Michel Goldman, "L'innovation thérapeutique, à quel prix ?", Médecine/Sciences, EDP Sciences, 2020. URL : https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02903952

"Comment préserver l'accessibilité aux nouveaux médicaments pour tous les patients qui en ont besoin ? La question se pose à la lumière des prix exorbitants auxquels les thérapies géniques, mais aussi les biothérapies et de nouvelles molécules chimiques, sont commercialisées. L'analyse montre qu'à court/moyen terme, l'arrivée sur le marché d'un nombre croissant de nouveaux traitements à haute valeur ajoutée mais à des prix très élevés deviendra insoutenable pour les organismes payeurs qui sous-tendent notre système de santé. Les arguments de rentabilité invoqués par les sociétés pharmaceutiques pour justifier les prix proposés sont à tout le moins contestables, d'autant plus qu'ils ne sont pas documentés de façon transparente et que cette industrie jouit déjà de marges bénéficiaires considérables, en comparaison de celles d'autres secteurs du monde économique. Quant aux promesses de guérison définitive assurée par certains traitements, il faudra encore attendre quelques années pour en vérifier le fondement. À l'aube d'une réforme qui apparaît incontournable, nous formulons plusieurs propositions pour faire avancer le débat, en particulier : (1) mettre en œuvre la résolution avancée par plusieurs États membres de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour assurer la transparence des coûts de développement des nouveaux médicaments; (2) imposer une clause de prix raisonnable dans les accords qui régissent le transfert de technologies entre les institutions académiques soutenues par des fonds publics et les entreprises privées; (3) instituer une instance européenne commune de négociation des prix des médicaments adaptée aux conditions socioéconomiques de chaque pays; (4) conditionner le remboursement des traitements innovants à leur commercialisation par des entreprises - ou des filiales de celles-ci - répondant à des normes certifiant leur responsabilité sociétale et (5) développer en Europe des partenariats public-privé à but non lucratif, pour la création de quelques unités de production de biothérapies et thérapies géniques. L'objectif général de ces mesures serait de fixer un cadre qui permette de définir des prix qui garantissent un juste retour de l'investissement public vers le système de santé tout en assurant pour les entreprises un profit d'un niveau conforme au marché et une incitation suffisante à investir dans les domaines prioritaires pour la santé publique."

Quelques questions posées par le texte...

- → Qui finance les recherches et quelle est la transparence sur le coût des médicaments ?
- → Comment favoriser l'accès à ces médicaments : en démocratisant la recherche au sein de communautés de biohackers ou en encadrant davantage l'industrie pharmaceutique ?
- → Quel doit être le régime de propriété des brevets ?
- → Comment discuter le prix des médicaments dans une enceinte démocratique afin d'établir l'intérêt général ? Comment faire participer les associations de patients à la réflexion sur le coût des médicaments ?

6/ GLOSSAIRE

Ce glossaire a été élaboré à partir de l'avis 133 « Enjeux éthiques des modifications ciblées du génome : entre espoir et vigilance » du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (2019) et du package citoyen de l'Australian Citizens' Jury on Genome Editing (2021).

ADN : L'ADN est une longue molécule chimique qui ressemble à une chaîne et porte le code génétique. L'une de ses caractéristiques principales est qu'il se présente généralement sous la forme de deux brins se reflétant et s'entrelaçant étroitement. Ces deux brins tournent sur eux-mêmes pour former la double-hélice.

Biohacker : Une personne qui mène des expériences en matière de biotechnologie et de génétique en dehors des cadres académique, gouvernemental ou commercial.

Cellules (germinales et somatiques) : Le corps de tout être vivant est fait de composantes appelées cellules. Chez les hommes, par exemple, il y a différents types de cellules (muscle, nerf, peau, etc). Il est possible de faire une première distinction entre celles qui seront transmises aux générations futures, appelées cellules germinales (ex : spermatozoïdes et ovules), et celles qui ne seront pas transmises, appelées cellules somatiques (cellules hépatiques, cellules musculaires, etc).

Cellules souches pluripotentes induites (iPS) : Générées en laboratoire à partir de cellules somatiques, ces cellules peuvent se multiplier à l'infini et se différencier dans tous les types de cellules qui composent un organisme. Elles ont donc des applications très variées en thérapie et en recherche biomédicale.

CRISPR : La technique connue sous le nom de CRISPR est une forme particulièrement connue d'édition du génome qui utilise une endonucléase capable de reconnaître et couper certains motifs d'ADN. CRISPR fait des coupures très précises dans les deux brins de l'ADN, qui peuvent ensuite guérir naturellement (de manière non guidée) ou de manière guidée. Quand l'ADN guérit naturellement, une partie du code est perdue, ce qui peut conduire à un gène défaillant perdant sa fonction. Quand la guérison est guidée, les anomalies peuvent être corrigées, ou de nouvelles fonctions introduites.

Édition du génome : Les nouvelles technologies d'édition du génome offrent des avancées significatives par rapport aux premières techniques de thérapie génique. Ces nouvelles techniques utilisent des endonucléases permettant de couper très précisément un gène, soit pour l'inactiver, soit pour le remplacer par un gène fonctionnel. Cette extrême précision est rendue possible par l'utilisation d'un ARN de guidage préparé par l'expérimentateur qui cible l'endonucléase sur la séquence d'ADN choisie. Les techniques d'édition du génome visent à réparer les mutations, alors que la thérapie génique vise à assurer la fonction du gène défaillant à sa place, et non à en réparer les mutations.

Embryon : À la première étape de la création d'un être vivant (un homme, une plante ou un animal), un ovule fécondé par un spermatozoïde donne un embryon. Au fil du temps, l'embryon subit une série de divisions cellulaires et les cellules commencent à développer leurs propres fonctions distinctes (muscle, nerf, etc).

Embryon chimérique : Un organisme contenant des cellules d'origines différentes mais sans mélange des matériels génétiques. Il peut s'agir de l'adjonction de cellules animales à un embryon humain (pratique interdite) ou de celle de cellules humaines à un embryon animal.

Embryon transgénique : Un embryon dans le génome duquel une ou plusieurs séquences d'ADN n'appartenant pas à l'embryon lui-même ont été ajoutées. Ces séquences peuvent être d'origine humaine ou animale.

Eugénisme : Ensemble de méthodes et de pratiques se fixant pour but d'améliorer le patrimoine génétique de l'espèce humaine. Cela peut résulter d'une décision politique d'un État (refus de l'immigration, contrôle des mariages et stérilisation forcée de certaines populations), ou de positions individuelles (refus du handicap chez l'enfant, désir de l'enfant parfait).

Forçage génétique (*gene drive*) : Technique qui consiste à modifier génétiquement par CRISPR-Cas9 une population d'animaux ou de végétaux en forçant le ou les gènes modifiés à se transmettre aux générations suivantes.

Gène : Le génome humain comprend environ 25 000 gènes. Le gène est un segment d'ADN transcrit en ARN puis traduit en protéine. Il contient des informations individuelles qui dictent à la cellule ce qu'elle doit faire pour assurer ses fonctions particulières.

Génome : Ensemble du matériel génétique d'un organisme, incluant l'ADN du noyau cellulaire et des mitochondries.

Héréditaire / non héréditaire : L'édition du génome est héréditaire si la modification est située dans les cellules germinales, elle est non héréditaire si la modification se trouve dans les cellules somatiques.

Maladies monogéniques : Les maladies monogéniques résultent d'une mutation qui affecte un seul gène.

Mosaïcisme : On parle de mosaïsme lorsque les cellules ciblées par une technique d'édition du génome ne sont pas toutes modifiées de façon strictement identique à la fin de l'étude. Après coupure de l'ADN, un processus de réparation se met en place dans la cellule mais il engendre des erreurs que les scientifiques ne sont pas encore parvenus à contrôler.

Mutagénèse : Introduction de mutations dans une séquence d'ADN par l'action d'agents chimiques ou physiques. Elle peut être aléatoire ou dirigée lorsqu'elle est ciblée sur une séquence particulière.

Mutation : Une erreur dans le code génétique porté par une cellule est appelée mutation. En fonction de l'endroit où est située la mutation, elle peut avoir un grand effet sur la fonction de la cellule, ou pas d'effet du tout. Pour des maladies comme la fibrose kystique, par exemple, il y a un nombre de mutations connues dans un seul gène qui peuvent causer la maladie. Bien que chaque mutation soit petite, son effet sur la santé de la personne malade est important.

Thérapie génique : La thérapie génique implique l'introduction de gènes sains dans les cellules pour qu'ils assurent les fonctions que les gènes défaillants ne parviennent pas à assurer. Le gène est inséré au hasard dans le génome du receveur, mais des essais actuellement en cours essaient de pallier cet inconvénient.

Transhumanisme : Mouvement culturel et intellectuel prônant l'usage des sciences et des techniques afin d'améliorer les caractéristiques physiques et mentales des êtres humains (projet de "l'homme augmenté"). Handicap, maladie mais également vieillissement y sont considérés comme intolérables.

7/ RESSOURCES

L'ESSENTIEL A LIRE

- Résumé des connaissances de base en biologie pour mieux comprendre la génétique (Agence de la biomédecine) :
  Les notions-clés de la génétique médicale

- Dossier sur l'édition génomique et sur les enjeux de la recherche autour des ciseaux moléculaires (Inserm, 2018) :
  Edition génomique - Des ciseaux moléculaires pour modifier les génomes avec précision

- Etudier l'impact de l'édition génomique sur la santé des individus, la préservation de la biodiversité et le bien-être animal (Inserm, 2018) :
  Edition du génome : des possibilités inouïes qui posent des questions éthiques

- Nouvelles perspectives biotechnologiques avec l'arrivée de la technique CRISPR-Cas9 (H. Chneiweiss, S. Fenet et F. Hirsch, The Conversation, 2016) :
  CRISPR-Cas9 : comment modifier les génomes va changer la société

- Avis du Conseil de l'Europe sur les nouvelles technologies de modification du génome (Conseil de l'Europe, 2015) :
  Déclaration sur les technologies de modification du génome

- Dossier thématique reprenant les réflexions menées lors des Etats généraux de la bioéthique (Espace éthique Île-de-France, 2018) :
  Initiative « Loi de bioéthique, penser ensemble nos choix, anticiper notre futur »

L'ESSENTIEL A REGARDER

- Explication de la méthode CRISPR-Cas9 (Inserm, 2016) :
  CRISPR-Cas9 : une méthode révolutionnaire

- Que peut-on faire réellement avec les ciseaux génétiques ? (Inserm, 2018) :
  Guérir d'un coup de ciseau, vraiment ?

- Les questions éthiques que soulèvent les progrès de la recherche en biotechnologie et les perspectives pour encadrer l'usage des ciseaux génétiques (Hervé Chneiweiss, 2018) :
  Les enjeux éthiques de CRISPR-Cas9

- Ce que change et ce que permet la technologie CRISPR-Cas9 (Le Monde, 2019) :
  CRISPR-Cas9 : une révolution pour manipuler le génome

POUR ALLER PLUS LOIN

Quelques textes de réflexion éthique

- Quelle éthique pour les ciseaux génétiques ?, L. Galanopoulo, CNRS Le Journal, 2016
- Note du Comité d'éthique sur la saisine concernant les questions liées au développement de la technologie CRISPR-Cas9, Comité d'éthique de l'Inserm, 2019
- Avis 133 Enjeux éthiques des modifications ciblées du génome : entre espoir et vigilance, Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 2019
- Déclaration commune - Ethique et modification ciblée du génome humain transmissible à la descendance, Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 2020
- Présentations archivées des anciennes éditions du Forum européen de bioéthique
- Déclaration sur les technologies de modification du génome, Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe, 2015
- L'éthique et les droits de l'homme doivent guider toute utilisation des technologies de modification du génome, Déclaration du Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe, 2018
- Traité de bioéthique IV, Les nouveaux territoires de la bioéthique, sous la direction d'E. Hirsch et F. Hirsch, 2018

Rapports et textes juridiques

- WHO Expert advisory committee on developing global standards for governance and oversight of human genome editing - Recommendations, World Health Organization, 2021
- Technologies de modification du génome : des clarifications, mais pas de révision des dispositions de la Convention d'Oviedo, Conseil de l'Europe, 2021

POUR ALLER PLUS LOIN EN VIDEO

- What is genome editing ?, UNESCO, 2019
- Questions on medical treatments and the impact on future generations, UNESCO, 2019
- Impact of genome editing plants, animals and environment, UNESCO, 2019
- Présentation de la découverte CRISPR-Cas9 par Emmanuelle Charpentier, Académie des sciences, 2018
- Le moustique transgénique, arme fatale contre le paludisme et le virus Zika ?, avec E. Marois, par N. Joxe, Arte, 2016
- Copier / coller le génome, Rencontre avec Emmanuelle Charpentier, Forum européen de la bioéthique, 2017
- Soigner les embryons plutôt que de les détruire, Forum européen de la bioéthique, 2018
- Modifications du génome : en route vers le transhumanisme ?, Académie royale de Belgique, 2020
- À l'écoute de la société, troisième table-ronde sur l'éthique de l'édition du génome, UNESCO, 2021
- ADN : l'humanité sur mesure, E. Blanchon et C. Hocquard, 2018
- Unnatural selection, J. Egender et L. Kaufman, 2019

NOTES

1.https://www.globalca.org
2.« Au regard de l'innovation technologique, l'attention et l'intention éthiques visent à identifier les dilemmes, à questionner les hypothèses, les méthodes, les moyens et les fins afin d'y apporter une intelligibilité. », Emmanuel Hirsch, 202I
3.https://www.espace-ethique.org
4.Nous parlons aujourd'hui, de manière métaphorique des techniques d'« édition » du génome pour évoquer les techniques permettant de modifier ou « corriger » ou « retoucher » le génome, comme s'il s'agissait d'un texte
5.Dossier d'information Inserm, "Edition génomique - Des ciseaux moléculaires pour modifier les génomes avec précision", 12 juin 2018
6.Études menées par Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier
7.« Enjeux éthiques des modifications ciblées du génome : entre espoir et vigilance », CCNE, avis n° 133, 19 septembre 2019
8.*Ibid.*
9.*Ibid.* En effet, les personnes porteuses d'une mutation spontanée du gène codant pour la molécule CCR5 (co-récepteur du VIH) sont protégés de l'infection. Les lymphocytes T rendus résistants au virus en laboratoire sont ensuite réinjectés aux patients pour prévenir la réinfection ultérieure de ces lymphocytes et leur destruction
10.Florence Rosier, « De premiers embryons chimériques homme-singe ont été créés », Le Monde, 15 avril 2021, https://www.lemonde.fr/sciences/article/2021/04/15/de-premiers-embryons-chimeriques-homme-singe-ont-ete-crees_6076911_1650684.html
11.Code civil, article 16-4
12.Dans la nouvelle loi relative à la bioéthique du 2 août 2021, le paragraphe I de l'article 23 remplace (à l'article L. 2151-2 du code de la santé publique) les mots « la création d'embryons transgéniques ou chimériques est interdite » par « la modification d'un embryon humain par adjonction de cellules provenant d'autres espèces est interdite »
13.Le régime de déclaration préalable à l'Agence de la biomédecine implique que cette dernière dispose d'un délai pour s'opposer à la recherche (en cas de pertinence scientifique non établie, d'absence de finalité médicale ou de non respect des principes éthiques). Dans le cas du régime d'autorisation, l'équipe de recherche doit apporter la démonstration qu'il n'existe pas de solution alternative, en l'état des connaissances, pour conduire leurs travaux
14.Loi du 2 août 2021 relative à la bioéthique
15.Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement
16.EC study on new genomic techniques, Commission européenne, 2021
17.Décret n° 2012-855 du 5 juillet 2012 portant publication de la convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, signée à Oviedo le 4 avril 1997
18.Article 13 Convention d'Oviedo, 1997
19.Conférence d'Asilomar, 24 au 27 février 1975, https://www.universalis.fr/encyclopedie/conference-d-asilomar/
20.https://www.who.int/news/item/12-07-2021-who-issues-new-recommendations-on-human-genome-editing-for-the-advancement-of-public-health

CREDITS

Sébastien Claeys, *Responsable de la communication et de la stratégie de médiation, Espace éthique Île-de-France*
Anne-Caroline Clause-Verdreau, *Médecin de santé publique, Responsable de l'Observatoire, Espace éthique Île-de-France*
Soline Sénépart, *Chargée de mission, Espace éthique Île-de-France*

L'ESPACE ETHIQUE ILE-DE-FRANCE

L'Espace de réflexion éthique de la région Île-de-France est un lieu de diffusion, de réflexion et de formation aux questions éthiques et sociétales de la santé, du soin, et de l'accompagnement. Il travaille en réseau avec les institutionnels, professionnels et associatifs en Île-de-France. Soucieux de contribuer au débat public, il a également pour mission d'accompagner une recherche en éthique qui puisse éclairer les choix. L'Espace éthique de la région Île-de-France est un lieu ouvert qui propose à chacun de s'associer à ses groupes de réflexion et de participer directement à la concertation éthique.

LES FICHES REPERES DE L'ESPACE ETHIQUE ILE-DE-FRANCE

Pour mieux comprendre ce qui fait débat en matière de santé publique en France et dans le monde, l'Espace éthique de la région Île-de-France propose des clefs de compréhension afin de s'approprier ces questions et d'en débattre. Ces fiches repères s'intègrent notamment dans la dynamique d'un travail de suivi de la nouvelle loi de bioéthique récemment adoptée. Après une mise en contexte et quelques rappels historiques, il s'agit d'identifier et d'analyser les principaux enjeux éthiques présents dans le débat avant de conclure sur les perspectives futures. Pour guider la lecture et la compréhension, les termes médicaux sont explicités dans un encadré.

RETROUVEZ NOS RESSOURCES ET NOS PUBLICATIONS SUR LE SITE ESPACE-ETHIQUE.ORG

Plus de 1300 articles, dossiers thématiques, témoignages, vidéos de cours en ligne, couvrant les champs de l'éthique hospitalière et du soin pour favoriser l'acquisition des savoirs, le partage d'expériences, les concertations professionnelles et le débat public.

PARTAGEZ ET ECHANGEZ AVEC NOUS

Mis en page par Soline Sénépart - Espace Ethique Île-de-France - 2021