

# L'ingénierie ciblée du génome humain

## CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET POLITIQUES

– DOCUMENT D'ORIENTATION POLITIQUE –

<http://bit.ly/2hi1pAR>



**B.M. KNOPPERS, M.T. NGUYEN, F. NOOHI & E. KLEIDERMAN**

CENTRE DE GÉNOMIQUE ET POLITIQUES (CGP)

CENTRE D'INNOVATION GÉNOME QUÉBEC ET UNIVERSITÉ MCGILL

MONTRÉAL, MARS 2018



GenomeQuébec

CGP

Centre of Genomics and Policy  
Centre de génomique et politiques



McGill

## **Génome Québec**

Créé en 2000, Génome Québec est un organisme privé à but non lucratif, ayant son siège social à Montréal. Il a pour mission de catalyser le développement et l'excellence de la recherche en génomique, son intégration et sa démocratisation. L'organisme est reconnu pour son leadership affirmé dans la mise en place d'un environnement optimal, tant pour le développement de la recherche en génomique que pour l'intégration de ses retombées au sein des secteurs prioritaires pour le Québec. Son mandat comprend une composante éthique importante qui se traduit par l'assurance que les recherches se déroulent dans un cadre éthique et acceptable pour l'ensemble de la société.

Dans le but de favoriser une meilleure connaissance et prise de décision concernant les enjeux complexes que soulèvent aujourd'hui l'ingénierie ciblée du génome humain, Génome Québec a confié au Centre de génomique et politiques le mandat de produire un document d'orientation politique sur le sujet. Ce document est le fruit d'une analyse et d'une réflexion des auteurs du CGP, et n'engage en rien Génome Québec.

## **Centre de génomique et politiques (CGP)**

Partie intégrante du Centre d'innovation Génome Québec et Université McGill, le Centre de génomique et politiques (CGP) est à la croisée des chemins du droit, de la médecine et du développement des normes publiques. À partir d'études académiques prodiguées dans une optique multidisciplinaire et en collaboration avec des partenaires nationaux et internationaux, le CGP analyse les normes éthiques, juridiques et sociales qui influencent les multiples aspects de la promotion, la prévention et la protection de la santé humaine. Présentement, le CGP mène des projets de recherche sur les enjeux éthico-juridiques dans plusieurs domaines de la recherche en génomique dont : la médecine personnalisée, la recherche pédiatrique, la vie privée et les nouvelles technologies de l'information, la recherche sur le cancer, la thérapie génique et les biobanques (génétique des populations).

© 2017 Le contenu de ce document d'orientation politique et ses recommandations reflètent la perspective et l'opinion des auteurs. Ils n'engagent nullement l'organisme Génome Québec.

## **Biographies des auteurs**

**Bartha Maria Knoppers, Ph. D.** est directrice du CGP de l'Université McGill et professeure titulaire de la Faculté de médecine, Département de la génétique humaine. Elle est aussi titulaire de la chaire de recherche du Canada en droit et médecine (Niveau 1) et la fondatrice des organismes Public Population Project in Genomics (P<sup>3</sup>G) ainsi que CARTaGENE, la biobanque populationnelle du Québec.

**Minh Thu Nguyen, B.Sc, LL.B., LL.M.** est associée académique au CGP et a une expertise en droit de la santé et bioéthique. Notamment, ses recherches portent sur les implications éthiques, juridiques et politiques entourant la recherche génomique chez les mineurs, les thérapies cellulaires et tissulaires, la médecine de précision et les technologies reproductives.

**Forough Noohi, M.Sc.** est étudiante au doctorat au Département de génétique humaine de l'Université McGill, sous la supervision de Professeur Yann Joly. Sa recherche porte principalement sur les aspects éthiques, sociaux et réglementaires de la modification génétique.

**Erika Kleiderman, B.Sc. LL.B.** est avocate et associée académique au CGP. Ses recherches portent sur les implications éthiques, juridiques et sociales entourant l'accès aux données et à l'information génétique, la réglementation entourant l'usage des cellules souches et des technologies dégénératives, les biobanques et les mineurs. Erika est aussi membre du Barreau du Québec et du Comité d'éthique de la recherche du Centre universitaire de santé McGill.

**Remerciements :** Les auteurs aimeraient remercier Roxanne Caron et Seydina Touré pour leurs contributions à la recherche.

## Table des matières

<b>Synthèse</b> .....	<b>1</b>
<b>Contexte scientifique, éthique et juridique</b> .....	<b>3</b>
Contexte entourant la création et l'adoption de la <i>Loi sur la procréation assistée</i> (2004) .....	3
Enjeux éthiques, juridiques, et sociales .....	5
Problématiques et éléments probants .....	5
Série d'ateliers organisés par le Centre de génomique et politiques (CGP) et le Réseau de cellules souches (RCS) .....	5
Politiques et lignes directrices professionnelles depuis 2015.....	6
Progrès scientifiques .....	8
Perspectives sociales .....	9
<b>Analyse juridique comparative</b> .....	<b>10</b>
<b>Efficacité des approches existantes</b> .....	<b>13</b>
<b>Recommandations</b> .....	<b>14</b>
<b>Liste des références</b> .....	<b>16</b>
<b>Annexe 1 : Résumé des recommandations de politiques sur la modification génétique de la lignée germinale</b> .....	<b>20</b>
<b>Annexe 2 : Aperçu géographique des approches normatives adoptées par les pays concernant les technologies génétiques</b> .....	<b>22</b>

## Synthèse

Avec l'avènement de CRISPR-Cas9, la percée scientifique de 2015 (*Science*), naît l'espoir de nouvelles thérapies et de la prévention des maladies génétiques, ainsi que la préoccupation entourant l'utilisation potentielle de cette technologie à des fins eugéniques ou d'améliorations génétiques (Travis, 2015).

L'ingénierie ciblée du génome humain<sup>1</sup> sert à introduire des modifications spécifiques à l'ADN d'un organisme. Ces « modifications » peuvent être apportées soit aux cellules somatiques (c.-à-d. modification somatique) ou aux cellules germinales (c.-à-d. modification génétique de la lignée germinale). La modification somatique s'emploie déjà dans les thérapies génétiques; la modification génétique de la lignée germinale, quant à elle, demeure interdite en raison de son caractère héréditaire controversé (c.-à-d. la transmissibilité de la modification génétique à la descendance). Pour ces raisons, notre analyse prospective se limite principalement à la modification génétique de la lignée germinale.

Les applications cliniques potentielles de l'ingénierie ciblée du génome humain sont de trois ordres : a) la guérison; b) la prévention de la transmission de maladies héréditaires; et c) l'amélioration génétique. Au Canada, il n'existe présentement ni réglementation ni lignes directrices propres à la modification somatique à des fins thérapeutiques. Cependant, les produits de thérapies génétiques, habituellement considérés comme « produits biologiques », sont régis par le *Règlement sur les aliments et drogues* de Santé Canada. Cette réglementation a pour fonction d'assurer la sécurité et la qualité desdits produits biologiques. Bien que la thérapie somatique soit régie par des cadres professionnels (médicaux) et réglementaires, son application aux essais cliniques reste confrontée à certains défis et obstacles reliés à la sécurité (ex. : l'approbation par les comités d'éthique). De plus, il existe aussi des lacunes persistantes au niveau de la compréhension du public qui devront être abordées.

À l'inverse, la modification génétique de la lignée germinale est criminellement proscrite à travers le Canada, et ce, sans égard (ou clarification) aux distinctions entre le contexte clinique et le contexte de recherche. La province de Québec n'a pas encore légiféré ou établi de normes pour encadrer la question de l'ingénierie ciblée du génome humain (soit somatique ou germinale), et ce, en dépit du fait qu'elle demeure la seule province ayant légiféré sur la procréation assistée. De plus, une analyse empirique qualitative et quantitative sur les

---

<sup>1</sup> Nous proposons ce terme dans le contexte québécois, mais il est à noter que ceci n'exclut pas les termes tels que la modification génétique, la modification du génome humain ou l'édition du génome humain.

perceptions et les attitudes du public à l'égard de l'ingénierie ciblée du génome (somatique ou de la lignée germinale) est manquante.

Bien que la modification somatique du génome humain puisse bientôt être utilisée dans des essais cliniques au Québec, il y a eu une pénurie de discussions concernant la modification génétique de la lignée germinale, même au stade de la recherche fondamentale. Par conséquent, un examen des politiques québécoises et canadiennes entourant les technologies d'ingénierie ciblée du génome (axées principalement sur la lignée germinale), des cadres législatifs et normatifs qui régissent ces technologies, ainsi que des implications éthiques, juridiques et sociales est nécessaire. En somme, une révision des politiques québécoises et canadiennes sur les technologies d'ingénierie ciblée du génome — ainsi que les implications éthiques, juridiques et sociales — semble justifiée (Knoppers et al., 2017a; Nuffield Council on Bioethics, 2016).

### **Recommandations aux décideurs**

Les interdictions criminelles ne sont pas appropriées pour réglementer la recherche sur les technologies reproductives. Conséquemment, il convient de prendre en considération ce qui suit :

1. Réévaluer l'interdiction criminelle de la modification génétique de la lignée germinale.
2. Permettre la modification génétique de la lignée germinale dans le cadre de recherche fondamentale et préclinique.
3. Limiter les futurs essais cliniques, impliquant soit la modification somatique ou de la lignée germinale, à des maladies graves.
4. Déterminer les critères de ce qui constitue une maladie « grave ».
5. Mettre en œuvre un système de suivi rigoureux pour les futurs essais cliniques qui impliqueraient la modification génétique de la lignée germinale.
6. Encourager une approche inclusive à l'élaboration des politiques qui reconnaît une diversité d'opinions et de voix.
7. Inclure le Collège des médecins du Québec, le Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA) et le Réseau ThéCell dans toutes les discussions concernant la réglementation de l'ingénierie ciblée du génome humain.
8. Entreprendre une approche pragmatique et fondée sur des principes lors des discussions sur l'avenir de l'ingénierie ciblée du génome humain.

## **Contexte scientifique, éthique et juridique**

L'ingénierie ciblée du génome humain sert à introduire des modifications spécifiques à l'ADN d'un organisme. À cette fin, les molécules telles que les nucléases à doigts de zinc (ZFN), ainsi que les nucléases effectrices de type activateur de transcription (TALENs), s'inscrivent dans la lignée des agents biochimiques utilisés pour introduire des mutations ciblées dans le code génétique d'un organisme (Gaj, Gersbach, & Barbas, 2013). À ces deux molécules s'ajoute CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats), un complexe moléculaire sur lequel s'appuient de nouvelles technologies révolutionnaires dont les rapports coûts-efficacité et la précision moléculaire marquent des avancées scientifiques significatives (Li, Tu, Yang, & Li, 2017).

En utilisant une enzyme et un ARN guide, le complexe CRISPR-Cas9 cible une séquence spécifique dans le code génétique, entraînant l'addition, la suppression ou l'altération d'une séquence spécifique à des fins de recherche ou pour corriger une mutation génétique pathogène (Ma, Zhang, & Huang, 2014). Ces modifications peuvent être apportées aux cellules somatiques, limitant ainsi leur portée à la personne les ayant subies et n'ayant aucun effet sur la descendance (c.-à-d. modification somatique). Alternativement, le complexe CRISPR-Cas9 pourrait aussi cibler les cellules germinales, ce qui transmettrait potentiellement lesdites modifications aux générations futures (NAS, 2017). La modification somatique a été jugée acceptable sur le plan éthique (bien que des problèmes de sécurité subsistent) dans le contexte de thérapies génétiques et plusieurs essais cliniques sont déjà en cours. La modification génétique de la lignée germinale, quant à elle, est plus épineuse et a généralement été proscrite (NAS, 2017).

## **Contexte entourant la création et l'adoption de la *Loi sur la procréation assistée* (2004)**

En 1993, la Commission royale sur les nouvelles technologies de la reproduction publiait son rapport final intitulé *Un virage à prendre en douceur* (Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction, 1993). Ce rapport recommandait l'interdiction, au niveau fédéral, de plusieurs activités, en mettant de l'avant la nécessité d'un cadre réglementaire pour assurer l'utilisation sécuritaire et éthique des technologies de procréation. En conséquence, un moratoire volontaire avait été instauré sur neuf des pratiques présentées dans le rapport, y compris les modifications génétiques de la lignée germinale. Ce moratoire fut la première étape qui mena ensuite vers l'interdiction actuelle (Norris & Tiedemann, 2011). La décennie qui suivra la publication du Rapport de la Commission royale aboutira, en 2004, à la promulgation de la *Loi sur la procréation assistée* (LPAC). Le débat au cours de cette décennie aura été alimenté par

la peur des visions dystopiques et le spectre du possible clonage reproductif humain (Commission royale, 1993). C'est dans ce contexte qu'une approche basée sur le droit criminel fut adoptée dans la LPAC, interdisant ainsi une vaste gamme d'activités telles que la création d'embryons (art. 5 (1)(b)) ou de chimères (art. 5 (1)(i)) aux fins de recherche et les modifications germinales (art. 5 (1)(f)) dans tout le Canada. Dans l'ensemble, l'ingénierie ciblée du génome humain à des fins de recherche ou cliniques est régie par une combinaison de textes normatifs, dont la LPAC, d'autres lois et règlements canadiens (lorsqu'applicable) et l'*Énoncé de politique des trois Conseils – Éthique de la recherche avec des êtres humains* (EPTC 2) (Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, et Instituts de recherche en santé du Canada, 2014; Knoppers et al., 2017a).

La modification génétique de la lignée germinale est actuellement interdite par la LPAC, qui stipule que : « Nul ne peut, sciemment [...] modifier le génome d'une cellule d'un être humain ou d'un embryon *in vitro* de manière à rendre la modification transmissible aux descendants » (art. 5 (1)(f)). Cette infraction criminelle est liée à des sanctions allant d'une amende maximale de 500 000 \$ et un emprisonnement maximal de dix ans, ou l'une de ces peines (art. 60 LPAC). L'EPTC 2 définit la modification génique et réitère l'interdiction de la modification génétique de la lignée germinale prévue par la LPAC (chapitre 13). Il convient cependant de souligner le manque de clarté entourant la portée de cette interdiction. À titre d'exemple, devrait-elle s'appliquer à la recherche non implantatoire (Knoppers et al., 2017a)? Aux applications cliniques? Aux deux?

Peu de temps après la sanction royale de la LPAC, le Québec a contesté sa validité au motif que le gouvernement fédéral avait outrepassé son pouvoir législatif. La Cour suprême du Canada tranchera, en 2010, en faveur du Québec, invalidant ainsi de nombreuses dispositions de la LPAC, dont celles concernant la création d'un système fédéral de licences et de contrôle, mais en épargnant les interdictions criminelles. Cependant, depuis 2010, les provinces continuent d'exercer leur pouvoir de réglementation dans le domaine de la santé, y compris concernant les cliniques de fécondation *in vitro* (*Reference Re Assisted Human Reproduction Act*, 2010).

Il est intéressant de constater que bien que la modification de la lignée germinale soit au centre des débats récents sur les applications de CRISPR-Cas9, la modification somatique pourrait également nécessiter une discussion plus approfondie au vu de son adoption actuelle dans les contextes de recherche et d'essais cliniques. Les risques et avantages associés aux applications somatiques requièrent, par conséquent, des conseils explicites supplémentaires sur les questions telles que la sécurité, la traçabilité et la qualité. De plus, étant donné la



sensibilité sociale et contextuelle des implications éthiques, juridiques et sociales, il convient de distinguer l'utilisation de la modification somatique dans la population adulte de celle de la population pédiatrique. Lesdites implications devront aussi être traitées et considérées en profondeur.

### **Enjeux éthiques, juridiques, et sociaux**

Une préoccupation majeure concernant l'efficacité et la sécurité de l'ingénierie ciblée du génome humain se rapporte généralement aux mutations mosaïquées ou les mutations hors cible qui peuvent découler de l'utilisation de CRISPR-Cas9. De plus, les préoccupations de justice sociale concernant les applications possibles de la technologie (c.-à-d. l'accès équitable à la technologie) et des préjudices afférents (ex. : de nouvelles formes de discrimination, d'inégalité et de conflit social) sont aussi à considérer. La nécessité d'engager le public dans le débat doit également être abordée. En outre, les préoccupations éthiques propres aux modifications germinales se rapportent davantage aux imprévus potentiels qui seraient irrévocables pour les générations futures; à la préservation de la diversité humaine et de l'individualité, au respect de la liberté et de l'autonomie reproductive; et à la protection du bien-être des enfants nés de la technologie (c.-à-d. l'intérêt supérieur). La communauté internationale commence, malgré tout, à reconnaître la nécessité de la recherche préimplantatoire dans ce domaine. Dans cette optique, des mécanismes de contrôle appropriés devront être mis en place (NAS, 2017).

Le Canada a signé la *Déclaration universelle des droits de l'homme* (Assemblée générale des Nations Unies, 1948), et a signé et ratifié le *Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels* (Haut-Commissariat des Nations Unies aux droits de l'homme, 1976) qui promulguent le droit de chaque citoyen à bénéficier des progrès scientifiques et ses applications. Ce droit tient force juridique, et doit être respecté de façon responsable et transparente. L'application de ce droit garantirait la liberté de la recherche scientifique en tant que principe d'une démocratie libérale, ainsi que l'obligation des gouvernements d'assurer l'accès aux nouvelles technologies, tout en permettant aux chercheurs canadiens d'être engagés avec la communauté scientifique internationale.

### **Problématiques et éléments probants**

#### **Série d'ateliers organisés par le Centre de génomique et politiques (CGP) et le Réseau de cellules souches (RCS)**

Entre 2016 et 2017, le CGP (Université McGill), en collaboration avec le RCS, a organisé quatre ateliers portant sur différents aspects de la LPAC afin de proposer des

amendements et de revoir certaines dispositions en raison de l'évolution rapide de la technologie et des perceptions sociétales depuis 2004. En effet, la LPAC elle-même contenait une clause exigeant des révisions quinquennales. Il n'y a cependant pas eu suite à ces exigences. Les sujets abordés lors des ateliers étaient : l'ingénierie ciblée du génome humain, la thérapie par remplacement mitochondrial, la recherche générale sur les embryons humains et les aspects réglementaires (ex. : les chimères, le clonage, le transfert nucléaire de cellules somatiques, les technologies des cellules souches nouvelles et émergentes) ainsi que le dépistage génétique préimplantatoire. Chaque atelier a rassemblé entre 21 à 30 experts en sciences, éthique, droit, politique et médecine, ainsi que des observateurs gouvernementaux, des utilisateurs finaux et le public. L'objectif de chaque atelier était de stimuler l'apprentissage et la discussion sur le sujet en question dans un contexte canadien et de proposer des avenues possibles en ce qui a trait aux recommandations politiques et aux éventuelles modifications à apporter au cadre réglementaire canadien. Ces discussions ont abouti à un ensemble de recommandations propres à chaque technologie (Knoppers et al., 2017 a; Knoppers et al., 2017b; Ogbogu et al., 2017; Ravitsky et al., 2017 [en préparation]) pour alimenter l'Énoncé de consensus final qui sera présenté aux Réunions Till & McCulloch en novembre 2017 à Mont-Tremblant, au Québec. Aux fins du présent rapport, l'accent sera mis sur le premier des ateliers organisés en août 2016 sur l'ingénierie ciblée du génome humain.

### **Politiques et lignes directrices professionnelles depuis 2015**

En 2015, les discussions internationales sur l'ingénierie ciblée du génome humain, en particulier sur l'utilisation de CRISPR-Cas9, ont été provoquées par la publication de deux études « controversées » réalisées en Chine qui ont tenté de modifier deux gènes défectueux : l'un responsable d'un trouble génétique héréditaire et l'autre ayant une fonction préventive contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sur des embryons humains non viables (Kang et al., 2016; Liang et al., 2015). Depuis, il y a eu effervescence dans le développement des énoncés de politiques nationales et internationales et de lignes directrices concernant la modification génétique de la lignée germinale (Annexe 1). Avec du recul, la plupart de ces déclarations se ressemblent dans la mesure où elles appuient généralement l'ingénierie ciblée du génome humain à des fins de recherche, pourvu que cette recherche soit justifiée et soutenue par un examen et une surveillance éthiques afin de permettre l'avancement de ces technologies ainsi qu'une meilleure compréhension des enjeux de sécurité et d'éthique afférents. La plupart des déclarations ont également favorisé un moratoire ou un maintien de l'interdiction des applications cliniques de la modification de la lignée germinale recommandée

par le International Summit on Human Gene Editing (Summit) en 2015, en raison des problèmes de sécurité et d'éthique qui subsistaient. Le Summit a conclu qu'il serait « irresponsable de procéder à une utilisation clinique de la modification génétique de la lignée germinale à moins que (i) les problèmes de sécurité et d'efficacité pertinents n'aient été résolus... et (ii) qu'il n'existe un consensus social sur la pertinence de l'application proposée » (Organizing Committee for the International Summit on Human Gene Editing, 2015, traduction libre).

Aux États-Unis, bien qu'il n'y ait pour le moment aucune prohibition à l'échelle nationale, le National Institutes of Health (NIH) a déclaré qu'il ne financerait aucune recherche utilisant des technologies de modification génétique sur des embryons humains (Collins, 2015). Pourtant, le rapport de 2017 intitulé Human Genome Editing: Science, Ethics and Governance de la National Academies of Science, Engineering and Medicine (ci-après le rapport NAS), soutient que la recherche fondamentale (3,1) sur l'ingénierie ciblée du génome humain (la ligne germinale) ainsi que la recherche utilisant l'édition somatique (4,1) devraient être autorisées selon les processus réglementaires existants pour la thérapie génique humaine (NAS, 2017). Le rapport prétend que les essais cliniques utilisant l'ingénierie ciblée du génome humain dans les cellules somatiques devraient être limités au traitement ou à des fins préventives (4.2). Le rapport situe ces essais dans les cadres réglementaires existants et les normes éthiques qui régissent la thérapie génique somatique et ses applications cliniques. Il note également que le contexte technique et l'utilisation prévue de la modification de cellules somatiques devraient être évalués. En ce qui concerne la modification génétique de la lignée germinale, ce rapport est le premier à adopter une position plus progressive. En effet, il indique que les essais cliniques pourraient être envisageables dans les contextes limités de traitement ou de prévention de maladies graves, à condition que des critères de sécurité spécifiques soient respectés et qu'un contrôle rigoureux soit en place (5.1). Le rapport conclut toutefois que l'utilisation non médicale de l'ingénierie ciblée du génome humain doit être exclue pour le moment (6.1-6.2) tout en soulignant l'importance de la discussion et du débat public afin d'en cerner les impacts sociaux et d'informer les politiques générales autour des utilisations non curatives ou préventives. Fait intéressant, la American Society of Human Genetics (Ormond et al., 2017), l'European Society of Human Genetics (ESHG) et la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE), dans un ensemble de recommandations à paraître prochainement, tiennent également le même discours permissif sur la modification génétique de la lignée germinale. Enfin, comme discuté ci-dessous, cette position est largement similaire à celle qui a émergé lors des ateliers CGP/RCS.

## Progrès scientifiques

Le nombre d'études utilisant l'ingénierie ciblée du génome humain est en hausse : la Chine étant chef de file en termes de nombre d'études menées, tandis que les États-Unis sont bons premiers en termes de résultats concluants. Comme mentionné plus haut, ce fut la publication des travaux de deux équipes chinoises qui a déclenché les débats sur les politiques internationales (Kang et al., 2016; Liang et al., 2015). Ces études ont toutes deux utilisé des embryons humains non viables, et les ont détruits par la suite. Toutefois, les conclusions ne furent pas aussi positives qu'on l'eût espéré, avec des mutations hors cible et des cas de mutations mosaïquées plus répandus que prévu. Récemment, il fut annoncé qu'une autre équipe de scientifiques chinois iront de l'avant avec la première étude clinique basée sur CRISPR (c.-à-d. modification somatique) (Le Page, 2017). Au Royaume-Uni, le Human Fertility and Embryology Authority (HFEA) a approuvé pour la première fois une application de recherche impliquant la modification génétique d'embryons humains au stade du blastocyste. L'autorisation de cette application a été obtenue avec la compréhension que les fins de la recherche visent seulement une meilleure compréhension des problèmes d'implantation et des fausses couches (Cressey, Abbott, & Ledford, 2015). En Suède, des recherches ont été menées sur des embryons humains sains, ce qui est une première, dans l'espoir de comprendre quel rôle certains gènes jouent et, potentiellement, de découvrir de nouvelles informations sur la stérilité, les fausses couches et les cellules souches embryonnaires humaines (Stein, 2016). Dans une approche similaire au Royaume-Uni, le Japon a autorisé une équipe de chercheurs à utiliser la modification génomique sur des ovules fécondés humains à des fins de recherche uniquement. Cette recherche cherchait à identifier les gènes impliqués dans la précocité afin de développer des traitements contre les maladies congénitales (Gallego, 2016; Japan panel greenlights gene editing of human eggs for basic study, 2016).

En juin 2016, le comité consultatif du NIH a approuvé la première étude clinique utilisant CRISPR-Cas9 aux États-Unis (Begley, 2016; Kaiser, 2016; Kulkarni, 2016). Cette étude vise à évaluer l'innocuité de l'utilisation de CRISPR sur des humains. Cependant, la nouvelle ayant récemment attiré l'attention médiatique porte sur les résultats d'une étude visant à corriger la mutation d'un gène causant un trouble cardiaque mortel (Ma et al., 2017), commun dans la population. Étant la première à utiliser CRISPR-Cas9 pour corriger avec succès des gènes d'un embryon, cette étude représente une percée dans l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de la modification génomique sur des embryons humains viables, bien que toujours dans le contexte de recherche. Les résultats générés par cette étude sont importants, car ils commencent à aborder les enjeux d'innocuité et d'efficacité relatifs à la modification génétique

de la lignée germinale et les potentielles applications thérapeutiques futures. Le potentiel de réparer les mutations et, un jour, de prévenir la transmission reproductive des maladies héréditaires est une possibilité excitante et prometteuse, et ce, surtout pour les maladies monogéniques graves (Pruden, 2017; Servick, 2017a). Toutefois, étant donné qu'il s'agissait de la première étude de ce type, elle a été accueillie avec scepticisme (Servick, 2017b); des recherches plus poussées seront nécessaires pour confirmer l'innocuité de cette technologie, avant même de considérer une application dans le contexte clinique. Nous pouvons nous attendre, à la suite de cette étude, à ce que d'autres équipes tentent de reproduire les résultats de l'équipe de chercheurs afin de démontrer davantage/confirmer l'innocuité et l'efficacité de la technologie de réparation des mutations sur des embryons humains.

### **Perspectives sociales**

L'interdiction criminelle générale sur l'ingénierie ciblée du génome humain, au cours des deux dernières décennies, a entraîné un déficit de débat public jusqu'à l'avènement de CRISPR. Ainsi, depuis deux ans, il y a eu une recrudescence soudaine de la représentation médiatique de l'ingénierie ciblée du génome humain. La discussion médiatique se rattache souvent à des conceptions dystopiques comme « modification de l'humanité », « révolution de l'ADN », « retour de l'eugénisme », « ingénierie de l'espèce humaine » et « la fin de la vie telle que nous la concevons ». Ces termes tendent à la fois à révéler les représentations sociales portant sur la modification génomique et à perpétuer l'attention reçue actuellement, exagérant ainsi les craintes autour de la modification génomique.

Chose certaine, il y a un manque de données quant à la perception publique de la modification génomique au Québec. Peu d'études quantitatives visant à mesurer la perception du public ont été publiées et celles qui existent se concentrent sur les États-Unis. Les résultats provenant d'un de ces premiers sondages menés par le Pew Research Center montrent que l'attitude des Américains est plutôt conservatrice par rapport à la modification génomique, alors que 50 % des répondants sont en désaccord avec l'idée d'améliorations génétiques qui pourraient renforcer l'immunité dès le bas âge, augmenter les capacités cognitives et/ou physiques (Funk, 2017; Funk, Kennedy, & Podrebarac Sciupac, 2016). En contraste, d'autres études démontrent plus d'appuis des participants pour l'utilisation de la modification génomique dans certaines circonstances (Blendon, Gorski, & Benson, 2016; McCaughey et al., 2016; Scheufele et al., 2017; Weisberg, Badgio, & Chatterjee, 2017). De manière générale, les participants semblent en accord avec l'utilisation de l'ingénierie ciblée du génome humain pour guérir les individus (c.-à-d. modification somatique), ou pour prévenir une maladie invalidante

ou potentiellement mortelle pour les générations futures (c.-à-d. modification de la lignée germinale), mais sont contre l'utilisation de la technologie pour améliorer des traits non pathologiques (c.-à-d. amélioration génétique). Les facteurs semblant influencer les décisions des participants sont la religion, le risque, l'origine ethnique, l'affiliation politique et le genre. Cette tendance pourrait bien démontrer une évolution de l'attitude publique vers une approche plus progressiste, quoique prudente, par rapport à l'ingénierie ciblée du génome humain.

## **Analyse juridique comparative**

Le CGP a mené une analyse comparative des lois et politiques portant sur six technologies reproductives différentes – incluant la modification de lignée germinale et la thérapie génique somatique humaine – à travers un échantillon de seize pays afin d'obtenir un aperçu global de la gamme de politiques et approches législatives existantes (de restrictive à permissive) (Isasi, Kleiderman, & Knoppers, 2016) – voir Annexe 2.

Approches internationales : La *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme* s'appuie sur les principes de dignité, de diversité et d'égalité et supporte le concept du génome humain comme un symbole de l'héritage de l'humanité (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, 1997). Pourtant, elle ne distingue pas la modification génétique de la lignée germinale comme une pratique contraire à la dignité humaine. Le Comité international de bioéthique (CIB) de l'UNESCO, dans son rapport intitulé *Report of the IBC on Updating its Reflection on the Human Genome and Human Rights (2015)*, recommande un moratoire sur la modification de lignée germinale humaine jusqu'à ce que les préoccupations d'innocuité et d'efficacité soient abordées (International Bioethics Committee, 2015).

Europe : La Convention D'Oviedo, toutefois, bannit spécifiquement la modification de lignée germinale en mentionnant que : « 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 » (art. 13, Council of Europe, 1997). Elle mentionne également le besoin d'un débat public autour de ces nouvelles technologies (art. 28). Le Conseil de l'Europe, dans sa *Déclaration sur les technologies de modification du génome*, s'en remet à la Convention d'Oviedo comme fournissant les principes nécessaires pour guider les discussions entourant la modification génomique, tout en acceptant d'entreprendre un examen des enjeux éthiques et juridiques émanant des technologies de modification génétique (Committee on Bioethics, 2015).

En mai 2016, l'Union européenne (UE) a révisé son Règlement relatif aux essais cliniques (UE n° 536/2014) tout en maintenant qu'il demeurerait approprié de continuer à interdire les essais de thérapie génique entraînant un changement de la lignée germinale de l'individu (the European Parliament and the Council of the European Union, 2014). De plus, la plupart des pays européens interdisent les modifications de la lignée germinale (ex. : Belgique, France, Allemagne, Pays-Bas). L'Allemagne a adopté une interdiction générale sur les modifications de la lignée germinale qui s'étend autant à la recherche (c.-à-d. recherche sur les embryons) qu'aux fins de procréation (*The German Embryo Protection Act*, 1990). Les interdictions de la France et des Pays-Bas sont quant à elles plus spécifiques dans leur portée, spécifiant que la modification de la lignée germinale à des fins reproductives est interdite, et que l'intention de la part de l'individu est requise, sans pour autant interdire la recherche comme telle (*Act containing rules relating to the use of gametes and embryos*, 2002; Code civil, 1804). Similaire à la Chine, le Royaume-Uni prend une approche plus permissive vis-à-vis la modification de la lignée germinale alors qu'il interdit des modifications à des fins reproductives, mais réglemente celles à des fins de recherche par un processus d'octroi de licence supervisé par le Human Fertilisation and Embryology Authority (*Human Fertilisation and Embryology Act*, 1990).

Amérique du Nord : Les États-Unis n'ont pas de législations fédérales ou d'orientation concernant la modification génomique. Toutefois, le NIH a déclaré qu'il ne contribuerait pas au financement de recherche utilisant les technologies de modification génétique sur les embryons humains.

Mexique : Au Mexique, le *Penal Code of the Federal District of Mexico* (2002) interdit les modifications de la lignée germinale à des fins autres que le traitement ou la prévention de maladies sérieuses (Isasi et al., 2016).

Australie/Nouvelle-Zélande : Similairement au Canada, la modification de la lignée germinale est une offense criminelle, sous l'article 15 du *Prohibition of Human Cloning for Reproduction Act and the Regulation of Human Embryo Research Amendment Act 2006* (2006), pouvant mener à une peine allant jusqu'à 15 ans de prison. Toutefois, la loi ajoute la notion d'intention à l'équation, ce qui signifie que pour être une offense criminelle, il faut que l'ingénierie ciblée du génome humain ait été faite dans l'intention de la passer aux futures générations. À ce jour, aucune législation ou document politique sur la modification génomique n'existe en Nouvelle-Zélande.

Moyen-Orient : Israël, de manière similaire à la France et aux Pays-Bas, interdit spécifiquement l'application à des fins de procréation, tout en adoptant une approche plus permissive aux applications en recherche. Le *Prohibition of Genetic Intervention (Human Cloning and Genetic Manipulation of Reproductive Cells) Law 5759-1999* (1999) prévoit un moratoire sur « l'utilisation des cellules reproductives ayant subi une modification intentionnelle et permanente (thérapie génique sur lignée germinale) dans le but de créer un être humain » (art. 3 (2), traduction libre). Toutefois, une exception existe : une autorisation à mener une recherche interdite peut être obtenue si cette recherche ne compromet pas la dignité humaine (art. 5, traduction libre).

Asie, Amérique du Sud et Afrique : La Chine adopte une approche plus permissive à l'égard de la modification génomique, incluant la recherche à des fins de procréation, et prenant soin de ne pas explicitement interdire le développement clinique (Isasi et al., 2016). Singapour et le Japon ont tous deux des directives en place interdisant les modifications germinales, découlant du manque d'information quant à l'innocuité et l'efficacité de la technologie (Bioethics Advisory Committee - Singapore, 2015; Ministry of Health Labour and Welfare, 2002). Le *Bioethics and Safety Act* de la Corée du Sud déclare qu'« aucune thérapie génique ne sera appliquée à un embryon, un ovule ou un fœtus » (art. 47 (2), traduction libre). Si la recherche sur la thérapie génique est pour être menée, celle-ci doit répondre aux deux critères suivants : 1) être de la « recherche sur un traitement pour une maladie héréditaire, le Syndrome d'immunodéficience acquise (sida), ou toute autre maladie menaçant la vie d'une personne ou causant un handicap sévère »; 2) être de la « recherche sur un traitement où il n'existe aucun traitement applicable présentement ou dont les effets de la thérapie génique sont prévus comme étant significativement meilleurs que les traitements offerts actuellement » (art. 47 (1), traduction libre) (*Bioethics and Safety Act*, 2013). En Inde, les *Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Participants* du *Indian Council of Medical Research* interdisent les modifications de la lignée germinale tant à des fins thérapeutiques que d'améliorations (Indian Council of Medical Research, 2006). Aussi, la modification somatique à des fins thérapeutiques ne peut être acceptable que si elle est réalisée dans le but de prévenir des maladies graves ou mortelles et si les considérations suivantes ont été prises en compte : risque de préjudice, disponibilité de soutien, conséquences futures et approbation éthique.



## Effacité des approches existantes

Présentement, il n'existe aucune législation ou ligne directrice au Québec ou au Canada, à part la LPAC, spécifique à l'ingénierie ciblée du génome humain. Au Québec, un comité de travail a été formé par la Commission de l'éthique en science et en technologie du Québec (CEST) afin de préparer un Avis sur les enjeux soulevés par la modification génétique de la lignée germinale humaine. En 2010, le CEST a mis de l'avant un énoncé de position intitulé : « Éthique et procréation assistée : des orientations pour le don de gamètes et d'embryons, la gestation pour autrui et le diagnostic préimplantatoire » se concentrant sur les enjeux liés au domaine de la procréation assistée (Commission de l'éthique, de la science et de la technologie, 2010). Toutefois, le Québec est la seule province ou territoire à avoir légiféré sur les activités cliniques et de recherche associées à la procréation humaine au Canada par sa *Loi sur les activités cliniques et de recherche en matière de procréation assistée* (2010; O'Neill & Blackmer, 2015).

Fait ironique, les interdictions criminelles systématiques sur la modification génétique de la lignée germinale des dernières décennies (y compris au Canada) ont effectivement bloqué le débat public alors que les problèmes étaient présumés « réglés ». Il faut remettre en question l'adéquation du droit criminel comme instrument politique pour la recherche sur les technologies reproductives et les réactions sociétales vis-à-vis de telles technologies actuelles ou futures. Il est normal que la peur de l'inconnu domine la réaction initiale de la société, surtout lorsqu'il s'agit de technologies fortement perturbatrices. Sans grande surprise, la réaction immédiate typique se retrouve dans l'interdiction plutôt que la réglementation.

En 1982, la Commission de réforme du droit du Canada notait que le droit criminel ne devrait être invoqué que pour « la conduite coupable, gravement dommageable et généralement conçue comme étant passible de punition » (*The criminal law in Canadian Society*, 1982, traduction libre), et qu'il ne devrait alors être employé qu'en dernier recours. Dans le contexte des technologies reproductives, les interdictions criminelles sont considérées comme des balises politiques inefficaces, car elles sont « inflexibles, étouffent le débat public et limitent la réactivité à l'évolution constante de la science et les attitudes de la société » (Caulfield, 2002, traduction libre). En contraste, les moratoires permettent une interruption temporaire, quoique totale, de toute recherche jusqu'à l'établissement de preuves sur l'innocuité et l'efficacité, ainsi que la détermination des implications éthiques de la technologie en question. Malgré tout, les interdictions et les moratoires « peuvent offrir l'illusion de sécurité tout en arrêtant la recherche nécessaire pour avancer et valider l'innovation » (Knoppers et al., 2017a, traduction libre).

En considérant l'approche réglementaire au Québec, l'article 10 de sa *Loi sur les activités de recherche clinique en matière de procréation assistée* stipule qu'« afin de relever le niveau de la qualité, de la sécurité et de l'éthique des activités de procréation assistée, le Collège des médecins du Québec élabore des lignes directrices en matière de procréation assistée et voit à leur application ». En conséquence, il conviendrait d'inviter l'opinion du Collège des médecins du Québec, ainsi que d'autres réseaux tels le Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA) et le Réseau ThéCell, dans toute discussion sur la réglementation de la modification génomique. En outre, il pourrait être raisonnable d'envisager un rôle pour le Comité de surveillance de la recherche sur les cellules souches (CSRCS) des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), dont le mandat actuel consiste à examiner les demandes de recherche sur les cellules souches humaines afin d'en assurer la conformité à l'EPTC 2 (2014) et à conseiller le conseil d'administration des IRSC sur les questions scientifiques, éthiques et juridiques touchant la recherche sur les cellules souches humaines et son développement clinique. En ce sens, attribuer au CSRCS une fonction réglementaire serait envisageable. En effet, son mandat pourrait être élargi pour inclure la supervision et les mécanismes possibles d'octroi au cas par cas de permis pour l'ingénierie ciblée du génome humain en recherche.

## **Recommandations**

Les interdictions criminelles ne sont pas appropriées pour réglementer la recherche sur les technologies reproductives. Conséquemment, il convient de prendre en considération ce qui suit :

1. Réévaluer l'interdiction criminelle de la modification génétique de la lignée germinale au Canada afin d'examiner d'autres approches et outils politiques pour répondre aux promesses et enjeux de l'ingénierie ciblée du génome humain.
2. Permettre la modification de la lignée germinale dans le cadre de recherche fondamentale et préclinique au Québec et au Canada. Il existe une valeur scientifique et sociétale dans la promotion de la recherche, y compris la recherche qui peut impliquer la modification génétique de la lignée germinale dans des embryons ou des gamètes humains, et ceci, avant le stade d'implantation<sup>2</sup>.
3. Limiter les futurs essais cliniques impliquant, soit la modification somatique ou de la lignée germinale, à des maladies graves et ne considérer la modification de la lignée

---

<sup>2</sup> Tiré de Knoppers et al., 2017a.

germinale qu'en dernier recours (c.-à-d. lorsqu'il n'existe aucune alternative raisonnable), comme recommandé dans le rapport de 2017 de la National Academy of Sciences, Engineering and Medicine.

4. Souligner clairement et objectivement les critères/caractéristiques cliniques d'une maladie « grave ». Cette détermination ne doit toutefois pas être que médicale. Elle doit inclure et rester sensible aux perspectives des parties intéressées, y compris les personnes concernées, leurs familles et leurs communautés.
5. Mettre en œuvre un système de suivi rigoureux pour les futurs essais cliniques qui impliqueraient la modification génétique de la lignée germinale.
6. Encourager une approche inclusive à l'élaboration de politiques qui reconnaît une diversité d'opinions et de voix. Toutefois, les décideurs devraient demeurer prudents quant à l'utilisation des données sur la perception publique des technologies émergentes. Par ailleurs, le Québec pourrait jouer un rôle déterminant dans l'initiation et la promotion des discussions pour faire avancer ce débat au Canada.
7. Inclure le Collège des médecins du Québec, le Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA) et le Réseau ThéCell dans toutes les discussions concernant la réglementation de l'ingénierie ciblée du génome humain (ex. dans l'élaboration des directives et des meilleures pratiques).

Au niveau fédéral, la CSRCS (reconstituée en organisme de réglementation) serait peut-être à même de développer les mécanismes appropriés de suivi et d'octroi de permis pour l'ingénierie ciblée du génome humain dans le contexte de la recherche.

8. Entreprendre une approche pragmatique et fondée sur des principes lors des discussions sur l'avenir de l'ingénierie ciblée du génome humain, y compris la transition dans le contexte<sup>2</sup>.

## Liste des références

- Allemagne (1990, amended 2005). *Embryo Protection Act*. Section 5. En ligne : <http://www.gesetze-im-internet.de/eschgb/BJNR027460990.html> (disponible uniquement en Allemand).
- Assemblée générale des Nations Unies. *Déclaration universelle des droits de l'homme*. (1948). Art. 27. En ligne : <http://www.un.org/fr/universal-declaration-human-rights/index.html>.
- Australie (2006, amended by Act No. 61, 2016). *Prohibition of Human Cloning for Reproduction and the Regulation of Human Embryo Research Amendment Act*. Federal Register of Legislation, 144 Stat.
- Begley, S. (2016). Federal panel approves first use of CRISPR in humans. *STAT*. En ligne: <https://www.statnews.com/2016/06/21/crispr-human-trials/>.
- Belgium (2003). *Act on Research on Embryos in vitro / Loi du 11 mai relative à la recherche sur les embryons in vitro*.
- Blendon, R. J., Gorski, M. T., & Benson, J. M. (2016). The Public and the Gene-Editing Revolution. *N Engl J Med*, 374(15), 1406-1411. doi:10.1056/NEJMp1602010.
- Canada (2004). *Loi sur la procréation assistée*. En ligne sur le site Web de la législation (Justice). <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/a-13.4/>.
- Caulfield, T. (2002). Bill C-13 *The Assisted Human Reproduction Act: examining the arguments against a regulatory approach*. *Health Law Rev*, 11(1), 20-25.
- Collins, F. S. (2015). Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos. En ligne: <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/statement-nih-funding-research-using-gene-editing-technologies-human-embryos>.
- Commission de l'éthique, de la science, et de la technologie (CEST). (2010). *Éthique et procréation assistée : des orientations pour le don de gamètes et d'embryons, la gestation pour autrui et le diagnostic préimplantatoire*. Gouvernement du Québec. En ligne : <http://www.ethique.gouv.qc.ca/en/assets/documents/PA/PA-avis-et-errata-FR.pdf>.
- Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction. (1993). Un virage à prendre en douceur - rapport final de la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction. En ligne sur le site Web des publications du gouvernement du Canada : <http://publications.gc.ca/site/fra/472281/publication.html>.
- Committee on Bioethics, Conseil de l'Europe. (2015). Statement on genome editing technologies. En ligne : <https://rm.coe.int/168049034a>.
- Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, & Instituts de recherche en santé du Canada. (2014). *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC 2)*. Gouvernement du Canada. En ligne : <http://www.ger.ethique.gc.ca/fra/policy-politique/initiatives/tcps2-eptc2/Default/>.
- Conseil de l'Europe. (1997). 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 (Convention d'Oviedo). En ligne: <http://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168007cf99>.
- Corée du Sud (2013). *Bioethics and Safety Act*. En ligne: <http://www.cdc.go.kr/CDC/eng/contents/CdcEngContentView.jsp?cid=60435&menuIds=HOME002-MNU1628-MNU1629-MNU1633>.
- Cressey, D., Abbott, A., & Ledford, H. (2015). UK scientists apply for licence to edit genes in human embryos. *Nature*. doi:10.1038/nature.2015.18394
- États-Unies (2009). *Omnibus Appropriations Act*. sec. 509.
- France (1804, amended 2015). Code Civil, re the *Bioethics Law*, art. 16-4.

- Funk, C. (2017). Americans divided on gene editing, with parents of minors more wary. Pew Research Center. Retrieved from <http://www.pewresearch.org/fact-tank/2017/08/08/americans-divided-on-gene-editing-with-parents-of-minors-more-wary/>
- Funk, C., Kennedy, B., & Podrebarac Sciapac, E. (2016). U.S. public opinion on the future use of gene editing. Pew Research Center. Retrieved from <http://www.pewinternet.org/2016/07/26/u-s-public-opinion-on-the-future-use-of-gene-editing/>
- Gaj, T., Gersbach, C. A., & Barbas, C. F., 3rd. (2013). ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol*, 31(7), 397-405. doi:10.1016/j.tibtech.2013.04.004.
- Gallego, J. (2016). Japan Okays Gene Editing Using Fertilized Human Egg. *Futurism*. Retrieved from <https://futurism.com/japan-okays-gene-editing-using-fertilized-human-egg/>.
- Haut-Commissariat des Nations Unies aux droits de l'homme. *Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels*. (1976). Art. 15b). En ligne : <http://www.ohchr.org/FR/ProfessionalInterest/Pages/CESCR.aspx>.
- Inde, Indian Council of Medical Research. (2006). *Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Participants*. En ligne: [http://www.icmr.nic.in/ethical\\_guidelines.pdf](http://www.icmr.nic.in/ethical_guidelines.pdf).
- International Bioethics Committee. (2015). Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights. Retrieved from <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf>.
- Isasi, R., Kleiderman, E., & Knoppers, B. M. (2016). Editing policy to fit the genome? *Science*, 351(6271), 337-339. doi:10.1126/science.aad6778.
- Israël (1999, renewed 2004, 2009, and valid until May 23, 2016). Prohibition of Genetic Intervention (Human Cloning and Genetic Manipulation of Reproductive Cells) Law 5759-1999.
- Japan panel greenlights gene editing of human eggs for basic study. (2016). *The Japan Times*. En ligne : <https://www.japantimes.co.jp/news/2016/04/22/national/science-health/japan-panel-greenlights-gene-editing-of-human-eggs-for-basic-study/#.WcE6VLKGNAT>
- Japon (2002, amended 2008). Guidelines of Clinical Research Regarding Gene Therapy. En ligne: <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/idenshi/0504sisin.html>.
- Kaiser, J. (2016). First proposed human test of CRISPR passes initial safety review. *Science*. doi:10.1126/science.aaf5796.
- Kang, X., He, W., Huang, Y., Yu, Q., Chen, Y., Gao, X., Sun, X., & Fan, Y. (2016). Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *J Assist Reprod Genet*, 33(5), 581-588. doi:10.1007/s10815-016-0710-8.
- Knoppers, B. M., Isasi, R., Caulfield, T., Kleiderman, E., Bedford, P., Illes, J., Ogbogu, U., Ravitsky, V., & Rudnicki, M. (2017a). Human gene editing: revisiting Canadian policy. *npj Regenerative Medicine*, 2(1). doi:10.1038/s41536-017-0007-2.
- Knoppers, B. M., Leader, A., Hume, S., Shoubridge, E. A., Isasi, R., Noohi, F., Ogbogu, U., Ravitsky, V., & Kleiderman, E. (2017b). Mitochondrial Replacement Therapy: The Road to the Clinic in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. doi:10.1016/j.jogc.2017.05.007.
- Kulkarni, S. (2016). NIH approves the first CRISPR clinical trial. *Editage Insights*. En ligne: <https://www.editage.com/insights/nih-approves-the-first-crispr-clinical-trial>.
- Law Reform Commission of Canada. (1982). *The criminal law in Canadian Society*. Ottawa: Government of Canada. En ligne: [http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2017/jus/J2-38-1982-eng.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2017/jus/J2-38-1982-eng.pdf).
- Le Page, M. (2017). Boom in human gene editing as 20 CRISPR trials gear up. *New Scientist*. En ligne: <https://www.newscientist.com/article/2133095-boom-in-human-gene-editing-as-20-crispr-trials-gear-up/>.

- Li, X. J., Tu, Z., Yang, W., & Li, S. (2017). CRISPR: Established Editor of Human Embryos? *Cell Stem Cell*, 21(3), 295-296. doi:10.1016/j.stem.2017.08.007.
- Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z., Lv, J., Xie, X., Chen, Y., Li, Y., & Huang, J. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell*, 6(5), 363-372. doi:10.1007/s13238-015-0153-5.
- Ma, H., Marti-Gutierrez, N., Park, S. W., Wu, J., Lee, Y., Suzuki, K., Koski, A., Ji, D., Hayama, T., Ahmed, R., Darby, H., Van Dyken, C., Li, Y., Kang, E., Reum Park, A., Kim, D., Kim, S.-T., Gong, J., Gu, Y., Xu, X., Battaglia, D., Krieg, S. A., Lee, D. M., Wu, D. H., Wolf, D. P., Heitner, S. B., Izpisua Belmonte, J. C., Amato, P., Kim, J.-S., Kaul, S., & Mitalipov, S. (2017). Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*, 548(7668), 413-419. doi:10.1038/nature23305.
- Ma, Y., Zhang, L., & Huang, X. (2014). Genome modification by CRISPR/Cas9. *FEBS J*, 281(23), 5186-5193. doi:10.1111/febs.13110.
- McCaughey, T., Sanfilippo, P. G., Gooden, G. E., Budden, D. M., Fan, L., Fenwick, E., Rees, G., MacGregor, C., Si, L., Chen, C., Liang, H. H., & Hewitt, A. W. (2016). A Global Social Media Survey of Attitudes to Human Genome Editing. *Cell Stem Cell*, 18(5), 569-572. doi:10.1016/j.stem.2016.04.011.
- Méxique (2002, amended 2014). Penal Code of the Federal District of Mexico.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NAS). (2017). *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*. Washington, DC: The National Academies Press.
- The Netherlands (2002, amended 2013). Act containing rules relating to the use of gametes and embryos. Section 24.
- Norris, S., & Tiedemann, M. (2011). *Legal Status at the Federal Level of Assisted Human Reproduction in Canada*. Ottawa: Parliament of Canada. En ligne : <https://lop.parl.ca/Content/LOP/ResearchPublications/2011-82-e.htm?cat=government>.
- Nuffield Council on Bioethics. (2016). Genome editing: an ethical review. En ligne : <https://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>.
- O'Neill, S., & Blackmer, J. (2015). Assisted Reproduction in Canada: an overview of ethical and legal issues and recommendations for the development of national standards. En ligne: <https://www.cma.ca/Assets/assets-library/document/en/advocacy/assisted-reproduction-in-canada-e.pdf>.
- Ogbogu, U., Zarzeczny, A., Baltz, J., Bedford, P., Bijl, J., Du, J., Hyun, I., Jaafar, Y., Jurisicova, A., Kleiderman, E., Koukio, Y., Knoppers, B. M., Leader, A., Master, Z., Meslin, E. M., Murray, C., Nguyen, M. T., Noohi, F., Ravitsky, V., Scholten, L., Toews, M., & Zimmerman, S. (2017). Research on Human Embryos and Reproductive Materials: Revisiting Canadian Law and Policy. *Healthcare Policy* [submitted].
- Organizing Committee for the International Summit on Human Gene Editing. (2015). On Human Gene Editing: International Summit Statement. En ligne : <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=12032015a>.
- Ormond, K. E., Mortlock, D. P., Scholes, D. T., Bombard, Y., Brody, L. C., Faucett, W. A., Garrison, N. A., Hercher, L., Isasi, R., Middleton, A., Musunuru, K., Shriner, D., Virani, A., & Young, C. E. (2017). Human Germline Genome Editing. *Am J Hum Genet*, 101(2), 167-176. doi:10.1016/j.ajhg.2017.06.012.
- Pruden, J. G. (2017). Modification of genes in human embryos could mark turning point in human evolution. *The Globe and Mail*. En ligne : <https://beta.theglobeandmail.com/technology/science/gene-editing-breakthrough-stokes-fierce-debate/article35892575/?ref=http://www.theglobeandmail.com&>.
- Québec (2010). *Loi sur les activités cliniques et de recherche en matière de procréation assistée*. En ligne sur LégisQuébec : <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cs/A-5.01>.

- Reference re *Assisted Human Reproduction Act*, 2010 SCC 61 [2010]3 S.C.R. 457. En ligne sur le site Web des jugements de la Cour Suprême du Canada : <https://scc-csc.lexum.com/scc-csc/scc-csc/fr/item/7905/index.do>.
- Règlement sur les aliments et drogues. En ligne sur le site Web de la législation (Justice) : [http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C\\_ch.\\_870/index.html](http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html).
- Royaume-Unis (1990, amended 2008). *Human Fertilisation and Embryology Act*. Article 3A and Schedule 2. En ligne sur le site Web legislation.gov.uk: <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2008/22/contents>.
- Scheufele, D. A., Xenos, M. A., Howell, E. L., Rose, K. M., Brossard, D., & Hardy, B. W. (2017). U.S. attitudes on human genome editing. *Science*, 357(6351), 553-554. doi:10.1126/science.aan3708.
- Servick, K. (2017a). First U.S. team to gene-edit human embryos revealed. *Science*. doi:10.1126/science.aan7170.
- Servick, K. (2017b). Skepticism surfaces over CRISPR human embryo editing claims. *Science*. doi:10.1126/science.aap8382.
- Singapour, Bioethics Advisory Committee (2015). Ethics Guidelines for Human Biomedical Research. En ligne : <http://www.bioethics-singapore.org/images/uploadfile/fullReport.pdf>.
- Stein, R. (2016). Breaking Taboo, Swedish Scientist Seeks To Edit DNA Of Healthy Human Embryos. *NPR*. En ligne : <http://www.npr.org/sections/health-shots/2016/09/22/494591738/breaking-taboo-swedish-scientist-seeks-to-edit-dna-of-healthy-human-embryos>.
- Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. (2014). En ligne sur le site Web EUR-Lex : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>.
- Travis, J. (2015). Making the cut. *Science*, 350(6267), 1456-1457. doi:10.1126/science.350.6267.1456.
- United Nations Human Rights Office of the High Commissioner. (1966) International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. Art. 15(b). En ligne: <http://www.ohchr.org/Documents/ProfessionalInterest/cescr.pdf>.
- United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO): International Bioethics Committee (IBC). (2015). Report of the IBC on Updating its Reflection on the Human Genome and Human Rights. En ligne: <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf>.
- United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). (1997). Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. UNESCO Legal Instruments. Art. 1. En ligne: [http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL\\_ID=13177&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html).
- Weisberg, S. M., Badgio, D., & Chatterjee, A. (2017). A CRISPR New World: Attitudes in the Public toward Innovations in Human Genetic Modification. *Front Public Health*, 5, 117. doi:10.3389/fpubh.2017.00117.

## Annexe 1 : Résumé des recommandations de politiques sur la modification génétique de la lignée germinale

Ce tableau est basé sur des recherches publiées dans les articles suivants :

- a) Ormond et al. 2017. Human germline genome editing. *The American Journal of Human Genetics*, 101(2), 167-176
- b) Isasi, R., Kleiderman, E., & Knoppers, B. M. (2016). Editing policy to fit the genome? *Science*, 351(6271), 337-339.

	La recherche fondamentale devrait être <u>permise</u>	La recherche préclinique devrait être <u>permise</u>	Les applications cliniques ne devraient <u>pas</u> <u>actuellement être</u> <u>permises</u>	Les applications cliniques seraient <u>envisageables</u> <u>si...</u> 1) sécuritaire et efficace 2) consensus sociétal 3) suivi 4) justification médicale	Encourager l'engagement public
Académie nationale de médecine [France]	X	X	X	1	X
Academy of Medical Science, Medical Research Council, Wellcome Trust, Association of Medical Research Charities, Biotechnology and Biological Sciences Research Council [Royaume-Uni]	X	X	X	1	X
ACMG			X	1, 2	X
ASHG	X	X	X	1, 2, 3, 4	X
ASGCT and JSCT [États-Unis et Japon]	X		X	1, 2	X
EASAC [national]	X	X	X	1, 2	X
EGE [national]	moratoire		X	1, 2, 3	X
Hinxton Group [Royaume-Uni]	X		X	1, 2, 3	X
International Summit on Human Gene Editing	X	X	X	1, 2, 3	X
ISSCR [international]	X		X	1, 2	X
Leopoldina Nationale Akademie der Wissenschaften [Allemagne]	X	X	X	1	X
NAS [États-Unis]	X	X	X	1, 2, 3, 4	X
NIH [É.-U.]	aucun financement		X		
UNESCO [international]			X	1	X

### Liste des références pour l'Annexe 1 :

- Académie nationale de médecine [France]. (April 2016) Genetic editing of human germline cells and embryos. Available from: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/05/report-genome-editing-ANM-2.pdf>.
- Academy of Medical Science, Medical Research Council, Wellcome Trust, Association of Medical Research Charities, Biotechnology and Biological Sciences Research Council [R.-U.]. (2015) Genome editing in human cells – initial joint statement. Available from: <https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/wtp059707.pdf>.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Board of Directors [É.-U.]. (January 2017) Genome editing in clinical genetics: points to consider—a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*. doi:10.1038/gim.2016.195.
- American Society for Human Genetics (ASHG) [É.-U.]. (August 2017) Human Germline Genome Editing. *The American Journal of Human Genetics*; 101, 167-176  
(Jointly written and affirmed by the National Society of Genetic Counselors (NSGC), Canadian Association of Genetic Counsellors (CAGC), International Genetic Epidemiology Society (IGES), Association of Genetic Nurses and Counsellors (AGNC)).
- American Society for Gene and Cell Therapy (ASGCT) [É.-U.] and the Japan Society of Gene Therapy (JSCT) [Japon]. (August 2015) Joint Position Statement on Human Genomic Editing. *Molecular Therapy*. doi:10.1038/mt.2015.118.



- European Academies Science Advisory Council (EASAC) [national]. (March 2017) Genome editing: scientific opportunities, public interests and policy options in the European Union. Available from: [http://www.easac.eu/fileadmin/PDF\\_s/reports\\_statements/Genome\\_Editing/EASAC\\_Report\\_31\\_on\\_Genome\\_Editing.pdf](http://www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Genome_Editing/EASAC_Report_31_on_Genome_Editing.pdf).
- European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE) [national]. (2016) Statement on Gene Editing. Available from: [https://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene\\_editing\\_ege\\_statement.pdf](https://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene_editing_ege_statement.pdf).
- Hinxton Group [R.-U.]. (2015) Statement on Genome Editing Technologies and Human Germline Genetic Modification. Available from: [http://www.hinxtongroup.org/hinxton2015\\_statement.pdf](http://www.hinxtongroup.org/hinxton2015_statement.pdf).
- International Summit on Human Gene Editing (National Academies of Science, Royal Society, Chinese Academy of Sciences) [international]. (2015) On Human Gene Editing: International Summit Statement by the Organizing Committee. Available from: <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=12032015a>.
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR) [international]. (March 19, 2015) Statement on Human Germline Genome Modification. Available from: <http://www.isscr.org/docs/default-source/policy-documents/isscr-statement-on-human-germline-genome-modification.pdf?sfvrsn=0>.
- Leopoldina Nationale Akademie der Wissenschaften [Allemagne]. (March 2017) Ethical and legal assessment of genome editing in research on human cells. Available from: [http://www.leopoldina.org/uploads/tx\\_leopublication/2017\\_Diskussionspapier\\_GenomeEditing\\_01.pdf](http://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2017_Diskussionspapier_GenomeEditing_01.pdf)
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NAS) [É.-U.]. (February 2017). Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/24623/human-genome-editing-science-ethics-and-governance>.
- National Institutes of Health (NIH) [É.-U.]. (April 29, 2015) Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos. Available from: <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/statement-nih-funding-research-using-gene-editing-technologies-human-embryos>.
- Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO) [international]. (October 2, 2015) Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights. Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf>.

## Annexe 2 : Aperçu géographique des approches normatives adoptées par les pays concernant les technologies génétiques

Image tirée de Isasi, R., Kleiderman, E., & Knoppers, B. M. (2016). Editing policy to fit the genome? Science, 351 (6271), 337-339.

