

EDITO

Vers une réflexion globalisée sur l'utilisation des techniques d'édition précise du génome lancée par l'Inserm

En 2012, plusieurs équipes ont transposé aux cellules animales une technique de modification ciblée du génome (dite « édition » en anglais) par le système CRISPR-Cas9 dérivé du système de défense contre les virus des bactéries. Grâce à de multiples variants, naturels ou bricolés par des biotechnologues, il est devenu possible, non seulement de couper un gène, mais aussi de le modifier ou d'en moduler l'expression, en l'augmentant ou en la diminuant. Plusieurs modifications peuvent être effectuées simultanément. La méthode est redoutablement efficace, relativement simple, très rapide et peu couteuse. Une révolution biotechnologique est donc bien en marche. Par un courrier daté du 17 juin 2015 le PDG de l'Inserm a souhaité que le Comité d'éthique de l'Inserm (CEI) examine les questions éthiques liées à ce développement technologique. Dans sa réponse à cette saisine, le CEI a produit une Note [Lire la Note CRISPR-Cas9](#) dont une des conclusions a été de porter le débat parmi la communauté scientifique française et au-delà, au niveau européen et international avec pour ce dernier un débat ciblé vers les pays moins industrialisés qui voient ou verront cette technologie pénétrer leur environnement. La suite fut la tenue à Paris de deux réunions européennes à Paris (mars 2016 et très récemment le 13 novembre 2017), d'un atelier organisé en Autriche (septembre 2016), en Amérique Latine (novembre 2016), en Inde (avril 2017) et en Suisse (mai 2017), avec une étape africaine prévue en février 2018. Comme nous l'avons écrit dans deux récentes publications ([Nature](#) et [Transgenic Research](#)) l'ensemble de ces échanges a permis d'identifier le besoin d'une instance de réflexion pluridisciplinaire européenne qui ferait des propositions aux scientifiques et financeurs européens sur ce que pourrait être une Recherche Responsable utilisant les technologies d'édition du génome et qui pourrait se confronter aux réflexions déjà initiées par les académies américaine, chinoise et anglaise, afin de tenter d'entamer un dialogue globalisé. Dans cette sixième Newsletter, nous vous proposons d'aborder plus avant ces enjeux éthiques, d'une part en évoquant les possibles applications à l'embryon humain et d'autre part ceux liés à la technique de forçage de gènes (*gene drive*) dans le but d'éradiquer des espèces nuisibles en particulier les moustiques vecteurs du paludisme, de la dengue, du Chikungunya ou du Zika.

*Hervé Chneiweiss, Président
et François Hirsch, Secrétaire général
du Comité d'Éthique Inserm (CEI)*



Journée annuelle 2018 du CEI
sur le thème
« L'éthique à l'ère de la médecine génomique »
Mercredi 13 juin 2018 à Paris



Retrouvez les notes des groupes de réflexion thématique du CEI sur le site [L'éthique à l'Inserm](#)



Forçage gène-éthique ?

Application très particulière du système CRISPR-Cas9, le forçage génétique (*gene drive*) consiste à concevoir des transgènes capables de se répandre activement au sein d'une population, potentiellement jusqu'à être présents chez tous les individus de l'espèce-cible*. Il est possible d'imaginer moult scénarii cauchemardesques d'application de ce processus (comme faire produire une toxine mortelle à une population d'insectes piqueurs, ou éradiquer une espèce bénéfique...), d'où l'intérêt pour ce thème manifesté par le Département de la Défense américain. A l'inverse, des applications bénéfiques sont en cours d'étude, donnant naissance à de grands espoirs notamment en matière de lutte contre les moustiques vecteurs des pires maladies humaines (qui provoquaient naguère plusieurs millions de morts chaque année, et encore 750 000 en 2016, avec la crainte d'un prochain rebond dû à l'émergence des résistances du paludisme à l'artémisinine). Deux approches de forçage génétique sont envisagées : la modification de populations (rendant une espèce de moustiques incapable de transmettre une maladie) et la suppression de populations (rendant les femelles de l'espèce d'insecte ciblée stériles jusqu'à éradication locale, voire globale, de cette espèce). Ces deux perspectives soulèvent une multitude de questions liées à l'écologie, à la santé publique, à la géopolitique et à l'éthique, sous-tendues par l'espoir de pouvoir sauver des millions de vies humaines. L'extinction accélérée des espèces et leur modification génétique involontaire (par leur adaptation aux modifications anthropiques de l'environnement) caractérisent déjà l'anthropocène ; mais s'offre pour la première fois** à la société le choix volontaire de supprimer ou modifier le génome de telle espèce jugée néfaste pour l'homme. Une telle décision exigera de bien considérer en particulier les conséquences écologiques (avec leurs effets indirects sur l'homme), en les mettant en regard des conséquences d'autres types d'interventions existantes (comme l'usage massif des insecticides).

[How driving endonuclease genes can be used to combat pests and disease vectors](#)

** A noter cependant qu'on a cru la même chose lors de l'invention du DDT, le choix de l'époque ayant été de tenter d'éradiquer le vecteur du paludisme et les ravageurs agricoles, sans succès et avec les conséquences environnementales qu'on sait. La nature du forçage génétique est cependant très différente et son histoire devrait suivre un cours différent de celle des insecticides.

*Eric Marois,
Chargé de Recherche Inserm,
IBMC Strasbourg*

CRISPR-Cas9 et l'embryon humain

Un émoi important s'est manifesté dans les communautés scientifiques et éthiques en avril 2015 quand une équipe de chercheurs chinois a rapporté avoir utilisé CRISPR-Cas9 pour tenter de corriger une mutation du gène de la β -globine responsable de la thalassémie dans des embryons humains¹. L'expérience avait été réalisée sur des embryons triploïdes incapables de donner naissance à un enfant mais une ligne rouge semblait avoir été franchie ouvrant la voie à une thérapie génique germinale. En effet, il est couramment admis qu'« aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne » comme le précisent la loi en France ou la Convention d'Oviedo.

Cet événement a cependant conduit de nombreuses institutions et organisations scientifiques à rouvrir le débat. Le rapport le plus argumenté sur le sujet a été publié par les académies des sciences et de médecine américaines⁷. La plupart des positions convergent pour souligner que s'il n'y a pas de raisons valables pour s'opposer par principe à toute thérapie germinale, les conditions ne sont pas actuellement réunies pour envisager une application clinique. En attendant les recherches ayant recours à une modification ciblée du génome ne sauraient être interdites y compris si elles sont menées sur des cellules germinales ou des embryons humains.

Sur le plan scientifique, 5 nouveaux articles rapportant l'utilisation de CRISPR-Cas9 sur des embryons humains ont été publiés depuis la publication initiale de Liang et al¹. Dans un cas il s'agissait d'une recherche fondamentale qui a montré le rôle joué par OCT4 dans la formation du blastocyste⁵. Dans 3 articles l'action de CRISPR-Cas9 avait pour but de modifier des mutations de gènes responsables de maladies héréditaires^{3,4,6} et enfin dans une publication, l'action a cherché à introduire un allèle naturel jouant un rôle protecteur contre l'infection à VIH². Dans l'ensemble des articles, des modifications géniques ont été induites mais pas toujours avec recombinaison homologue de l'ADN et des mosaïques ont été observées. Ces résultats confirment qu'une application clinique de thérapie génique germinale est actuellement inenvisageable. Il est remarquable que dans 3 articles les embryons avaient été créés spécifiquement pour la recherche, deux fois par microinjection de spermatozoïdes d'hommes porteurs de mutations^{3,5} et une fois par transfert nucléaire⁶. Ces publications suscitent de nouvelles questions éthiques : Est-il acceptable de créer des embryons pour la recherche et si oui selon quelles modalités ?

*Pierre Jouannet,
Membre du CEI*

1. P Liang et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes, *Protein Cell* (2015), 6: 363–72

2. X Kang et al. Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *J Assist Reprod Genet.* (2016);33:581-8

3. L Tang et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Mol Genet Genomics* (2017), 292:525-33.

4. H Ma et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos, *Nature* (2017), 548:413-9

5. NME Fogarty et al. Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. *Nature* (2017), 550:67-73.

6. P Liang et al. Correction of β -thalassemia mutant by base editor in human embryos. *Protein Cell.* (2017), 8: 811-22.

7. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*. Washington, DC: The National Academies Press. doi: 10.17226/24623.



ACTUALITES

La troisième note du Groupe Embryon et Développement du CEI est disponible en ligne. [Télécharger la note](#)

- **27-28 avril 2017** : Un atelier de réflexion autour des enjeux éthiques liés au développement de CRISPR-Cas 9 a été organisé par le Comité d'éthique en avril 2017 à Delhi (Inde). Il fait suite à celui que le Comité a réalisé en novembre 2016 à Buenos-Aires pour l'Amérique Latine (informations et présentations à [Buenos Aires Crispr-Cas9 Workshop](#)).
- **29-30 mai 2017** : Rencontre du CEI avec la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine Suisse à Genève
- **24-25 octobre 2017** : Participation du CEI au 20ème anniversaire de la Convention d'Oviedo, Conseil de l'Europe, Strasbourg
- **13 novembre 2017** : Organisation par le CEI du First European Steering Committee CRISPR-Cas 9 à Biopark, Paris
- **23 novembre 2017** : Dans le cadre des Journées Recherche Santé (JRS) de l'Inserm, Colloque International : « Sexe et genre dans les recherches en santé : Une articulation innovante », Institut Imagine Necker, Paris
- **29 novembre 2017** : Participation des membres du CEI aux Etats généraux de la bioéthique, Paris
- **8-9 décembre 2017** : Summer school on Health Law and Ethics & International Conference on Biomedicine Convention, "1997-2017: 20 years after the Oviedo Convention on Human Rights and Biomedicine: What are the achieved gains and its potential?" in Nicosia, Cyprus, [Information & Registration](#)
- **13-14 avril 2018** : Third Annual Reproductive Ethics Conference, Alden March Bioethics Institute & Department of Obstetrics & Gynecology, Albany Medical College, Albany, NY. The deadline for abstracts is December 31, 2017, http://www.amc.edu/academic/bioethics/reproductive_ethics/reproductiveethicsconference.cfm
- **31 mai 2018** : Journée Recherche Santé (JRS) du CEEI/IRB de l'Inserm : contexte normatif et réflexion éthique, Académie des Sciences, Paris

En
savoir
plus

- **Chneiweiss H., Hirsch F.** and a group of European experts *Fostering Responsible Research with Genome Editing Technologies: a European Perspective*. Transgenic Research 2017 DOI 10.1007/s11248-017-0028-z
- **Hirsch F, Lévy Y, Chneiweiss H.** *CRISPR-Cas9: A European position on genome editing*. Nature. 2017 Jan 4;541(7635):30. doi: 10.1038/541030c
- **Chneiweiss H.** *Pour un groupe international d'experts du génome*. In "Vers de nouvelles humanités?" Archives de Philosophie du Droit Tome 59. Dalloz. pp17-30, 2017
- **Longuet C., Fenet S. Hirsch F., Littler K.** How to improve the sharing of data collected during research conducted in countries with limited resources?, Inter. J. Bioethics and Ethics of Science, 2017, 28:3
- Hammond A, Galizi R, Kyrou K, Simoni A, Katsanos D, Siniscalchi C, Gribble M, **Marois E**, Burt A, Windbichler N, Crisanti A, Nolan T. (2016) A CRISPR-Cas9 Gene Drive System Targeting Female Reproduction in the Malaria Mosquito vector *Anopheles gambiae*. Nature Biotechnology 34(1):78-83
- Contribution de **Mylène Botbol** à l'ouvrage, Matthieu de Nanteuil, Laura Merla (dir.), *Travail et care comme expériences politiques*, PUL, 2017, <https://pul.uclouvain.be/book/?GCOI=29303100382370>
- **Catherine Vidal et Muriel Salle**, *Femmes et santé : encore une affaire d'hommes ?*, Coll. Egale à Egal, Belin, 2017