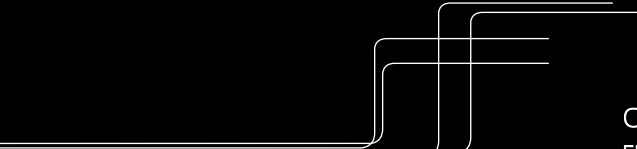




BÉBÉS GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS

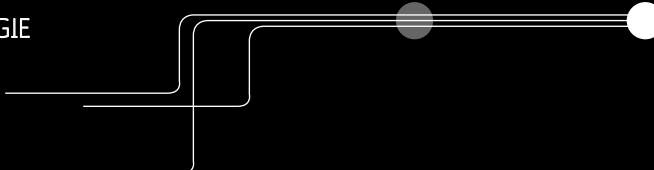
Enjeux éthiques soulevés par
la modification génétique
des cellules germinales
et des embryons

Résumé et recommandations



COMMISSION DE L'ÉTHIQUE
EN SCIENCE ET EN TECHNOLOGIE

Québec 



BÉBÉS GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS

Enjeux éthiques soulevés par
la modification génétique
des cellules germinales
et des embryons

Résumé et recommandations

**Commission de l'éthique
en science et en technologie**

888, rue Saint-Jean, bureau 555
Québec (Québec) G1R 5H6
www.ethique.gouv.qc.ca

Coordination

Julie Samuël, secrétaire générale (jusqu'au 12 janvier 2018)
Sylvain Pelletier, secrétaire général (à partir du 3 avril 2018)

Recherche et rédaction

David Hughes, conseiller en éthique

SOUTIEN TECHNIQUE

Secrétariat

Tchonang Chimène Nandjou, adjointe administrative

Révision linguistique

Philippe-Aubert Côté, rév.a.

Communications

Évangéline LeBlanc

Graphisme, mise en page et accessibilité

Alphatek

Photo de page couverture

Shutterstock, Sebastian Kaulitzki

Impression

IMPECCA image et impression

Avis adopté à la 91^e séance
de la Commission de l'éthique en science
et en technologie le 7 décembre 2018.

© Gouvernement du Québec

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019.

ISBN : 978-2-550-83540-0 (version imprimée)

ISBN : 978-2-550-83539-4 (version PDF)

Pour faciliter la lecture du texte, le genre masculin
est utilisé sans aucune intention discriminatoire.

Québec, le 18 février 2019

Monsieur Pierre Fitzgibbon
Ministre de l'Économie, de la Science et de l'Innovation
710, Place D'Youville, 6^e étage
Québec (Québec) G1R 4Y4

Monsieur le ministre,

C'est avec plaisir que je vous transmets par la présente notre dernier avis intitulé *Bébés génétiquement modifiés : enjeux éthiques soulevés par la modification génétique des cellules germinales et des embryons*.

En espérant le tout à votre entière satisfaction, je vous prie d'accepter, Monsieur le Ministre, l'expression de ma haute considération.

Le président de la Commission,



Jocelyn Maclure

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES SIGLES ET DES ACRONYMES	5
Introduction	7
1. L'ingénierie ciblée du génome et le transfert mitochondrial	7
2. Le cadre d'analyse éthique	8
3. Les enjeux et recommandations	9
3.1. Les risques pour la santé humaine	9
3.2. La rareté des cellules germinales et des embryons pour la recherche	12
3.3. Du désir d'enfant génétiquement lié aux besoins médicaux du futur enfant	13
3.4. Le caractère éthiquement justifié des applications potentielles	14
3.4.1. Les indications médicales	14
3.4.2. La création de bébés « sur mesure » et l'augmentation des capacités	16
3.5. Le caractère intergénérationnel des effets de la modification génétique des cellules germinales et des embryons	17
3.6. La délocalisation de la recherche et le tourisme médical	19
3.7. Le transfert mitochondrial et l'identité de l'enfant	20
3.8. L'éducation et la participation du public	21
Conclusion	22
LEXIQUE	23
RÉFÉRENCES	26
MEMBRES DU COMITÉ DE TRAVAIL	33
RELECTURE CRITIQUE DU MANUSCRIT	34
COMMISSION DE L'ÉTHIQUE EN SCIENCE ET EN TECHNOLOGIE	35

LISTE DES SIGLES ET DES ACRONYMES

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNmt	ADN mitochondrial
ADNn	ADN nucléaire
ARN	Acide ribonucléique
ARNg	ARN guide
Cas9	<i>CRISPR associated protein 9</i>
CRISPR	<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> (courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées)
GP	Globule polaire
GP1	Premier globule polaire
GP2	Second globule polaire
HFEA	<i>Human Fertilisation and Embryology Authority</i>
ICGCGE	Ingénierie ciblée du génome des cellules germinales et des embryons
NASEM	<i>The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine</i>
SNP	Polymorphisme nucléotidique ou snip (<i>single-nucleotide polymorphism</i>)
TFMM	Transfert du fuseau mitotique maternel (<i>maternal spindle transfer</i>)
TGP	Transfert de globule polaire (<i>polar body transfer</i>)
TGP1	Transfert du premier globule polaire
TGP2	Transfert du second globule polaire
TM	Transfert mitochondrial
TPN	Transfert pronucléaire (<i>pronuclear transfer</i>)

Introduction¹

Les maladies génétiques sont causées par des anomalies au niveau des gènes* ou des chromosomes*. Certaines d'entre elles sont monogéniques, c'est-à-dire qu'elles sont causées par la défectuosité d'un seul gène (ex. : maladie de Huntington, fibrose kystique pancréatique, myopathies). Il y aurait environ 10 000 maladies monogéniques répertoriées. Leur prévalence mondiale à la naissance serait de 10/1000. D'autres maladies plus complexes, dites polygéniques, résultent de l'effet combiné d'un ensemble de gènes et de facteurs environnementaux (ex. : certains cancers, diabète). Certaines maladies ou certains syndromes génétiques se manifestent à la naissance ou dans la petite enfance, alors que d'autres, comme la maladie de Huntington, surviennent plus tardivement. Les mutations pathogènes peuvent toucher l'ADN* nucléaire (ADNn), mais aussi l'ADN mitochondrial (ADNmt). On évalue que 1 personne sur 5 000 serait porteuse d'une anomalie de l'ADNmt et 1 sur 10 000 présenterait des symptômes cliniques de maladie mitochondriale.

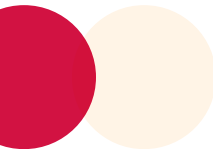
Des développements récents en génie génétique* et en médecine reproductive se sont traduits par des avancées dans le domaine de la modification du génome*. De telles avancées pourraient un jour rendre possible la correction de mutations responsables de maladies chez l'humain. Appliquées aux cellules reproductrices (germinales*) et aux embryons précoces, elles pourraient permettre à des personnes porteuses de mutations morbides de donner naissance à des enfants non atteints. Le génie génétique peut aussi avoir des applications en recherche fondamentale et préclinique (ex. : désactiver un gène pour en étudier la fonction [notamment pour comprendre le développement de l'embryon], création de modèles de maladies). Par ailleurs, certains auteurs croient que le recours à la modification génétique à des fins d'augmentation des capacités (*enhancement*) sera nécessaire dans l'avenir afin de permettre à l'espèce humaine de résister aux micro-organismes pathogènes, puis de survivre dans un environnement de plus en plus hostile. Deux types de technologies en particulier font l'objet d'abondantes recherches et de discussions : l'ingénierie ciblée du génome (ex. : CRISPR-Cas9) et le transfert mitochondrial.

1. L'ingénierie ciblée du génome et le transfert mitochondrial

L'ingénierie ciblée du génome (*gene editing*) consiste à modifier intentionnellement l'ADN dans le but de changer des caractéristiques structurelles ou fonctionnelles précises dans un organisme. Elle cherche à inactiver, modifier, supprimer ou remplacer des gènes. Lorsqu'elles portent sur des cellules germinales et des embryons à un stade très précoce de développement, les modifications sont génétiquement transmissibles à la descendance.

Le transfert mitochondrial consiste à concevoir un embryon comprenant des mitochondries* d'une femme autre que la mère. Il s'agit de transférer l'ADN nucléaire de la mère dans un ovule de donneuse contenant des mitochondries saines, mais dont l'ADN nucléaire a été préalablement retiré. Les modifications ainsi apportées sont génétiquement transmissibles par la mère.

1 Dans ce résumé, les termes qui sont définis dans le lexique sont suivis d'un astérisque à leur première occurrence.



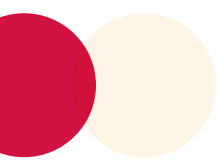
L'un des principaux facteurs qui pousseraient des futurs parents à avoir recours à des technologies comme l'ingénierie ciblée du génome ou le transfert mitochondrial est le désir d'avoir un enfant en santé, mais qui est aussi génétiquement lié aux deux parents. Si tel n'était pas le cas, ceux-ci pourraient recourir à d'autres options comportant moins de risques, telles que l'adoption, le don de gamètes* ou le don d'embryon. Le diagnostic préimplantatoire* (DPI) peut permettre d'avoir un enfant sain et génétiquement lié, mais cette approche est techniquement impossible pour certains couples. Bien que le désir des parents d'avoir un enfant génétiquement lié soit compréhensible et doive être pris en considération, la Commission a adopté une approche qui priorise la santé et le bien-être du futur enfant, et qui se préoccupe des effets des technologies de modification génétique sur la société, les générations futures et l'espèce humaine.

La modification génétique des cellules germinales et des embryons est interdite au Canada, tant pour la recherche qu'en contexte clinique. Par conséquent, la réflexion de la Commission est principalement prospective et vise à soutenir la prise de décision quant à l'avenir de cette pratique au Québec et au Canada.

2. Le cadre d'analyse éthique

La Commission a retenu un ensemble de valeurs et principes éthiques afin de constituer un cadre d'analyse adapté aux enjeux liés à la modification génétique des cellules germinales et des embryons. Ce cadre comprend les éléments suivants :

- La promotion de la santé et du bien-être des personnes :
 - La bienfaisance ;
 - La non-malfaisance.
- Le respect des personnes :
 - Le respect de l'autonomie ;
 - La non-instrumentalisation des personnes ;
 - La non-commercialisation des êtres humains et de leurs produits.
- La justice :
 - La distribution équitable des risques et des bénéfices ;
 - La solidarité ;
 - L'égalité des chances.
- La science comme liberté de pensée et comme bien social.
- La précaution.
- L'allocation responsable des ressources.
- La transparence et la démocratie.



3. Les enjeux et recommandations

3.1. Les risques pour la santé humaine

L'ingénierie ciblée du génome est associée à des risques pour la santé du futur enfant. Premièrement, les modifications ciblées peuvent entraîner des effets phénotypiques* inattendus parce qu'un même gène peut jouer un rôle dans plusieurs caractères phénotypiques différents. Deuxièmement, l'intervention peut provoquer des modifications génétiques non intentionnelles qui ont le potentiel d'entraîner de graves problèmes de santé. Troisièmement, l'embryon peut présenter un mosaïcisme* cellulaire, c'est-à-dire que les cellules de l'embryon ne sont pas toutes génétiquement identiques. En effet, il se peut que certaines cellules soient modifiées alors que d'autres ne le sont pas. Enfin, les tests postmodification ont des limites importantes. D'une part, certains types de modifications non intentionnelles sont difficiles à détecter. D'autre part, même si l'on identifie une mutation involontaire, il n'est pas toujours possible de dire si celle-ci aura un effet biologique important.

Le transfert mitochondrial est aussi associé à des risques pour la santé du futur enfant. Premièrement, lors du transfert de l'ADNn de la mère vers la cellule saine de la donneuse, une petite quantité de mitochondries maternelles défectueuses est involontairement emportée du même coup. Subséquemment, lors de la division cellulaire et de la production d'ovocytes*, une faible proportion de mitochondries défectueuses peut s'accroître et atteindre un seuil pathologique. Deuxièmement, certaines études suggèrent qu'il existe un potentiel d'incompatibilité entre l'ADN nucléaire de la mère et l'ADN mitochondrial provenant d'une autre personne. De plus, peu de choses sont connues au sujet des interactions entre les mitochondries de la mère et celles de la donneuse dans une cellule. Enfin, les tests postmodification ont des limites importantes : l'information génétique mitochondriale de l'embryon ne permet pas de tirer des conclusions certaines sur le futur état de santé de l'enfant.

Conformément au principe de promotion de la santé et du bien-être des personnes (**bienfaisance, non-malfaisance**), le tableau 1 recense un ensemble d'éléments qui nécessiteraient d'être évalués par les chercheurs de manière à ce que les bénéfices pour les personnes soient maximisés et que les risques de causer des torts soient réduits au minimum :

Tableau 1 – Standards scientifiques

Standards pour la recherche préclinique (dans un premier temps : modèles animaux ; dans un deuxième temps : cellules germinales et embryons humains de moins de 14 jours, sans transfert dans un utérus)

- Évaluer la sécurité des techniques de prélèvement de cellules embryonnaires.
- Évaluer la représentativité des cellules embryonnaires prélevées.
- Évaluer la validité des techniques de séquençage et d'interprétation des données génétiques.
- Évaluer la sécurité et l'efficacité :
 - Critères
 - Succès de la modification ciblée.
 - Évaluer chaque combinaison nucléase-guide-cible-dose (ICGCGE).
 - Absence de mutations involontaires (ICGCGE).
 - Niveau d'hétéroplasmie* acceptable (TM).
 - Absence de modifications épigénétiques involontaires.
 - Absence de mosaïcisme.
 - Méthode
 - Privilégier les séquençages complets.
 - Tester sur plusieurs modèles animaux différents.
 - Tester plusieurs tissus différents (postnatal chez l'animal).
- Évaluer les dommages structuraux potentiellement causés à la cellule lors du transfert de noyau en TM.
- Faire un suivi postnatal longitudinal (animal).

Standards pour la recherche clinique

- Évaluer l'efficacité de chaque intervention (préimplantatoire, prénatal et postnatal)
 - Critères
 - Succès de la modification ciblée.
 - Absence de mutations involontaires (ICGCGE).
 - Niveau d'hétéroplasmie acceptable (TM).
 - Absence de modifications épigénétiques involontaires.
 - Absence de mosaïcisme.
 - Méthode
 - Privilégier les séquençages complets.
 - Tester sur plusieurs tissus différents.
- Mettre sur pied un registre électronique afin de faire le suivi longitudinal d'une cohorte.

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant les risques pour la santé du futur enfant,

[1] la Commission recommande au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès de Santé Canada afin de maintenir l'interdiction de toute recherche clinique et application clinique chez l'humain.

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant la priorité à donner aux études sur les modèles animaux dans une recherche scientifique responsable,

Considérant le manque de recherche préclinique sur des modèles animaux en modification génétique des cellules germinales et des embryons,

[2] la Commission recommande aux organismes subventionnaires de financer davantage la recherche préclinique sur des modèles animaux en modification génétique des cellules germinales et des embryons.

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant les risques pour la santé du futur enfant,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques en modification génétique des cellules germinales et des embryons,

[3] la Commission recommande au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès de Santé Canada afin qu'un ensemble de conditions scientifiques strictes soient préalablement remplies (voir le tableau 1 sur les standards précliniques et cliniques);

[4] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux de mettre sur pied un registre électronique afin de faire le suivi médical longitudinal des enfants ayant été génétiquement modifiés (ICGCGE et TM). Ce suivi devrait être obligatoire jusqu'à ce que la personne suivie puisse consentir pour elle-même (14 ou 18 ans, tel que déterminé par un comité d'éthique de la recherche), après quoi le consentement libre, éclairé et continu de cette personne devra être obtenu.

3.2. La rareté des cellules germinales et des embryons pour la recherche

La recherche préclinique sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons nécessite l'accès à de nombreux ovocytes et à des embryons à une cellule (zygotes*). Or ces cellules sont rares. Si Santé Canada décidait de permettre ce type de recherche, il faudrait trouver des façons éthiquement justifiées et socialement acceptables de se procurer de telles cellules.

Certains considèrent que la rémunération des pourvoyeuses d'ovocytes contribuerait à réduire les problèmes de pénurie. Cependant, cette option est controversée. En effet, elle contrevient au principe de **non-commercialisation** du corps humain et de ses produits, et comporte des risques d'exploitation de certains groupes de femmes (**autonomie, non-malfaisance**). Compte tenu du manque de consensus social autour de la question de la rémunération des pourvoyeuses d'ovocytes, la Commission propose donc d'autres avenues.

En ce qui concerne les embryons à une cellule, permettre, comme dans d'autres pays (ex. : Pays-Bas, Belgique, Suède, Israël, Japon, Chine), la création d'embryons pour la recherche contribuerait à régler les problèmes de rareté. Cependant, cette option est controversée au Canada. Par conséquent, la Commission propose de ne pas changer la législation avant qu'un certain consensus social soit obtenu sur cette question.

Considérant l'importance, pour la recherche fondamentale sur la reproduction et pour la recherche préclinique sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons, d'avoir accès à des ovocytes humains,

Considérant la rareté des ovocytes humains,

Considérant l'absence de consensus social sur la question de la rémunération des pourvoyeuses d'ovocytes,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre la recherche préclinique sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

[5] la Commission recommande aux organismes subventionnaires de financer la recherche qui vise à développer des façons d'obtenir des ovocytes humains (ex. : à partir de cellules somatiques*, cultiver les ovules de chirurgie jusqu'à maturité). Ces méthodes s'ajouteraient à d'autres sources d'ovocytes telles que le don local, l'importation et la récupération des ovules cryopréservés non utilisés.

3.3. Du désir d'enfant génétiquement lié aux besoins médicaux du futur enfant

L'une des principales raisons qui pourraient pousser des aspirants parents à recourir à la modification génétique des cellules germinales et des embryons est le désir d'avoir un enfant en santé, mais qui est aussi génétiquement lié aux deux parents. En effet, il existe des options moins risquées que la modification génétique pour les couples porteurs de mutations (ex. : adoption, le don de gamètes*), mais ces options impliquent un sacrifice partiel ou complet du lien génétique avec les parents. Le DPI et le DPN peuvent permettre à certains couples porteurs de mutations d'avoir des enfants génétiquement liés aux deux parents. Cependant, cette option n'est pas techniquement possible pour tous les parents.

Pour certaines personnes, le désir d'enfant génétiquement lié ne justifie pas les investissements de ressources dans la recherche, le développement et l'offre de technologies de modification génétique de la lignée germinale. Pour d'autres, au contraire, le désir d'avoir des enfants génétiquement liés est considéré comme un besoin qui entraîne de surcroît certains droits. Sur ce point, la Commission s'est déjà prononcée en affirmant qu'elle considère qu'il n'existe pas de « droit à l'enfant » et que, par conséquent, l'État n'est pas tenu d'accéder à toutes les demandes en matière de procréation médicalement assistée.

On pourrait croire que, en l'absence d'accès à des technologies de modification génétique, les personnes qui désirent un enfant génétiquement lié et pour lesquels le DPN et le DPI ne sont pas une option se tourneront vers les solutions impliquant le sacrifice complet ou partiel du lien génétique, ou s'abstiendront de concevoir des enfants. Or, des éthiciens rappellent que ces personnes peuvent aussi décider de concevoir un enfant naturellement malgré les risques. Dans ces circonstances, la conséquence sera la naissance d'enfants atteints de maladies génétiques transmissibles. Si l'on tient compte de cette possibilité, on peut justifier le recours à la modification génétique des cellules germinales et des embryons sur la base des besoins médicaux des futurs enfants (**bienfaisance**).

Considérant que le désir d'un couple d'avoir un enfant génétiquement lié est compréhensible, mais qu'il n'est ni un besoin médical ni un droit,

la Commission estime que le désir d'avoir un enfant génétiquement lié n'engendre pas d'obligation pour la collectivité de développer et d'offrir des services de modification génétique des cellules germinales ou des embryons.

Considérant que, pour certaines personnes, le lien génétique avec l'enfant est essentiel,

Considérant que le DPI et le DPN ne sont pas des options techniquement possibles pour certaines personnes porteuses de mutations pathogènes et que ces couples peuvent décider, malgré les risques, de concevoir des enfants naturellement,

Considérant, dans de telles situations, les risques pour la santé des futurs enfants,

la Commission estime que la modification génétique des cellules germinales et des embryons peut être considérée comme un soin médicalement justifié lorsque l'enfant risque de naître atteint d'une maladie génétique grave et qu'il n'y a pas d'autres options reproductive ou thérapeutique.

3.4. Le caractère éthiquement justifié des applications potentielles

3.4.1. Les indications médicales

Les risques associés à la modification génétique des cellules germinales et des embryons sont nombreux et potentiellement graves. Ils doivent être justifiés par des bénéfices substantiels pour le futur enfant (**bienfaisance, non-malfaisance**). Les enfants qui pourraient le plus bénéficier de telles interventions sont ceux qui ont de fortes chances de naître atteints d'une maladie génétique très sévère, laquelle a une forte probabilité de se manifester et pour laquelle il n'y a aucune option reproductive ou thérapeutique. Dans ces cas, selon certains éthiciens, avoir recours à la modification génétique afin de prévenir la maladie serait même une responsabilité morale découlant des principes de **bienfaisance** et d'**égalité des chances**. Les risques associés à l'intervention sont plus difficiles à justifier dans les cas de maladies à plus faible pénétrance* et ne sont pas justifiés pour le traitement des porteurs non atteints, ou pour augmenter les chances de succès de la fécondation.

Considérant que les bénéfices pour l'enfant doivent dépasser les risques associés à la modification génétique des cellules germinales ou des embryons (bienfaisance et non-malfaisance),

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,

[6] la Commission recommande de réserver ce type d'intervention uniquement aux maladies très sévères à forte pénétrance et lorsqu'il n'y a pas d'autre option reproductive ou thérapeutique.

La stigmatisation des personnes atteintes d'une maladie génétique et de leurs proches

Dans les sociétés libérales, le respect de l'**autonomie** des personnes implique qu'un couple peut décider d'avoir un enfant qui a de fortes chances d'être atteint d'une maladie génétique. Ceci dit, lorsqu'une technologie médicale préventive est disponible, les couples porteurs de maladies génétiques peuvent subir une forte pression sociale pour qu'ils y aient recours. Ce serait actuellement le cas pour certains tests prénataux, par exemple. Ce type de pression va à l'encontre de l'autonomie des parents et doit être réduit le plus possible.

Par ailleurs, le fait de reconnaître certaines conditions médicales comme des indications légitimes pour une modification génétique risque d'entraîner un accroissement des préjugés et de l'intolérance de la société envers les personnes atteintes de ces maladies. Cette dévalorisation et cette intolérance entraîneraient de la stigmatisation et de la discrimination envers ces personnes ou leur famille, ce qui va à l'encontre du principe de **non-malfaisance**. Elles peuvent aussi mettre davantage de pression sur les parents pour qu'ils recourent à ces technologies.

Considérant que la disponibilité des technologies de modification génétique des cellules germinales et des embryons risque d'entraîner une forte pression sur les futurs parents porteurs de maladies génétiques graves pour qu'ils y aient recours, ce qui va à l'encontre de leur autonomie,

Considérant que le fait de reconnaître certaines conditions médicales comme des indications légitimes pour une modification génétique risque d'entraîner un accroissement de l'intolérance de la société envers les personnes atteintes de ces maladies,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,

[7] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux de s'assurer que les programmes de soutien et d'information en place (ex. : processus de conseil génétique) permettent aux couples de prendre une décision libre et éclairée;

[8] la Commission recommande au gouvernement du Québec de mettre en place ou de bonifier des programmes visant à répondre aux besoins des personnes atteintes de maladies génétiques et de leur entourage, à lutter contre la stigmatisation et la discrimination dont ces personnes pourraient faire l'objet, puis à favoriser l'intégration de ces personnes dans la société.

L'égalité d'accès et l'allocation des ressources

Si un jour la modification génétique de la lignée germinale pour des maladies sévères venait à être reconnue comme un soin de santé approuvé et disponible, il y aurait un risque de créer deux classes de citoyens : ceux qui ont les moyens financiers de recourir à ces technologies et ceux qui ne les ont pas. Or, certaines valeurs et certains principes soutiennent l'idée d'un accès équitable aux soins de santé. D'abord, la **solidarité** appelle à soutenir les plus vulnérables ou démunis, et à réduire les inégalités de santé et d'accès aux soins. De plus, l'inégalité d'accès à ces technologies nuirait à l'**égalité des chances** en ce qu'elle permettrait à certaines personnes de jouir d'une bonne santé, alors que d'autres verraient l'éventail des possibilités offertes à elles significativement réduites. Ainsi, si une technologie de modification génétique de la lignée germinale était approuvée pour la prévention de maladies graves, elle devrait être intégrée au panier de soins puis rendue accessible à tous en fonction des besoins.

Le financement de l'accès aux technologies dans le système de santé (intégration au panier de soins) doit aussi prendre en considération des principes d'**allocation responsable des ressources**. En effet, les ressources étant limitées et les besoins potentiellement illimités, des décisions de priorisation doivent être prises. Un ensemble de questions doivent être abordées : est-ce que le financement des technologies de modifications génétiques pour une indication donnée est une utilisation efficiente des ressources (rapport coûts-bénéfices) ? Quel est le coût d'opportunité d'un tel financement, c'est-à-dire à quels autres recherches et soins de santé doit-on renoncer ? Qu'aurait-on pu faire d'autre avec ces ressources ? Quel est l'impact budgétaire de l'inscription de ces technologies sur les finances publiques ? La pérennité du système public de santé est-elle menacée par le remboursement de ces technologies onéreuses ? Ces questions sont abordées dans les analyses des agences d'évaluation des technologies qui ont le mandat de faire des recommandations aux gouvernements quant au remboursement public des technologies.

*Considérant que la solidarité promeut l'égalité d'accès aux soins,
Considérant que l'égalité d'accès favorise l'égalité des chances,
Considérant le rôle des décideurs d'allouer les ressources de manière efficiente et responsable,
dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,*

[9] la Commission recommande au gouvernement du Québec d'intégrer ces applications dans le panier des soins de santé remboursés par l'État, sous réserve que l'agence responsable de l'évaluation des technologies établisse que le rapport coût-bénéfices, le coût d'opportunité et l'impact budgétaire soient acceptables.

3.4.2. La création de bébés « sur mesure » et l'augmentation des capacités

Certains opposants à la modification génétique des cellules germinales et des embryons craignent que le fait de permettre la recherche puis des applications médicales dans ce domaine ouvre la voie à des usages plus controversés (argument de la pente glissante). L'ingénierie ciblée du génome pourrait être éventuellement employée afin de permettre aux parents de choisir toutes sortes de caractéristiques pour leur futur enfant. Il pourrait s'agir de traits physiques ou psychologiques (traits de personnalité, couleur des yeux, sexe, capacité cognitive, force physique, etc.) prisés pour des raisons esthétiques, de performance, etc. Un autre usage controversé est le recours à l'ingénierie ciblée du génome dans le but d'augmenter des capacités biologiques de l'enfant au-delà de ce qui est nécessaire pour être en santé, voire au-delà des limites actuelles du corps humain (*enhancement*).

Certains auteurs font valoir que si les technologies sont un jour sécuritaires et efficaces, l'**autonomie des parents** implique qu'on leur laisse un maximum de latitude dans le choix des caractéristiques génétiques pour leurs enfants. En ce qui concerne plus précisément le recours aux technologies de modification génétique pour des raisons d'augmentation des capacités, certains croient que cela est non seulement permmissible, mais que ce sera nécessaire afin de permettre à l'espèce humaine de résister aux micro-organismes pathogènes, puis de survivre dans un environnement de plus en plus hostile (**bienfaisance**). Le recours aux technologies à des fins d'augmentation serait même une responsabilité morale des parents envers leurs futurs enfants.

À l'opposé, des éthiciens croient que la création de bébés sur mesure et l'augmentation des capacités soulèvent des questions éthiques fondamentales qui devraient être discutées dans l'espace public. Premièrement, selon certaines critiques, ce type d'applications contreviendrait au principe de **non-instrumentalisation** de l'enfant, puisqu'il viserait davantage à répondre aux préférences des parents et à des normes sociales qu'aux besoins du futur enfant. De plus, en façonnant le futur enfant en fonction de leurs préférences, les parents pourraient par le fait même réduire significativement l'éventail des possibilités qui s'offriront à lui. Or, les décisions des parents en matière de modification génétique devraient respecter le droit de l'enfant à un avenir ouvert (**autonomie**), c'est-à-dire un avenir comprenant une variété de plans de vie possibles.

Deuxièmement, les choix des parents en matière de modification génétique peuvent être liés à des préjugés et des normes sociales discriminatoires (ex. : *lookism*, racisme, capacitisme), que ce soit parce que les parents ont internalisé ces normes ou parce qu'ils veulent éviter que leur futur enfant soit discriminé ou stigmatisé. Dans ces cas, les choix individuels conduisent à leur tour au renforcement et à l'exacerbation de ces normes, et à un accroissement de la discrimination et de la stigmatisation, ce qui va à l'encontre du principe de **non-malfaisance**.

Troisièmement, dans la mesure où certaines modifications génétiques donneront un avantage à certains enfants par rapport aux autres, certains font valoir que cela contreviendrait au principe d'**égalité des chances**. Puisque les technologies de modification génétiques risquent d'être plus accessibles aux couples matériellement favorisés, les avantages génétiques conférés à des enfants déjà privilégiés contribueront à l'accroissement des inégalités sociales et économiques.

Considérant que les bénéfices pour l'enfant doivent dépasser les risques associés à la modification génétique des cellules germinales ou des embryons,

Considérant l'absence de consensus social au sujet des modifications génétiques transmissibles pour des motifs autres que médicaux ou pour augmenter les capacités,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques,

la Commission réitère la recommandation [6] de réserver ce type d'intervention uniquement aux maladies très sévères à forte pénétrance et lorsqu'il n'y a pas d'option reproductive ou thérapeutique;

[10] la Commission recommande de ne procéder qu'à des modifications ramenant une mutation à un allèle* humain normal (c.-à-d. un allèle dominant dans la population).

3.5. Le caractère intergénérationnel des effets de la modification génétique des cellules germinales et des embryons

Les modifications génétiques des cellules germinales et des embryons précoces sont transmissibles à la descendance. Par conséquent, les risques associés à ces modifications touchent non seulement l'embryon ciblé, mais aussi les générations futures et le patrimoine génétique de l'humanité. Certains risques liés à ce type d'intervention sont potentiellement graves et irréversibles. Or, selon certains éthiciens, des risques qui ont le potentiel de causer des dommages très graves et irréversibles à l'humain ou à l'environnement sont moralement inacceptables et nécessitent le recours au *principe* ou à *l'approche* de précaution.

Appliquée à la modification génétique des cellules germinales et des embryons, l'approche de précaution (telle que conçue par la Commission dans des avis précédents) appelle certaines mesures. Une première mesure consiste à adopter des standards scientifiques exceptionnellement élevés lorsqu'il s'agit d'établir l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons. Une deuxième mesure serait, dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques, de réserver ces interventions à un nombre très réduit de patients (tels qu'identifiés dans la recommandation 6), de manière à ce que les effets sur le bagage génétique de l'humanité soient minimes. Enfin, une mesure concerne le TM en particulier. Comme les mitochondries sont transmises exclusivement par la mère, la technique pourrait, dans un premier temps, être appliquée à des embryons mâles seulement de manière à empêcher la transmission de la modification à la descendance. Cette mesure pourrait être appliquée jusqu'à ce que les techniques de TM soient démontrées comme étant sécuritaires.

Considérant que les modifications génétiques des cellules germinales sont transmissibles aux générations futures et qu'elles modifieraient le bagage génétique de l'humanité,

Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons,

Considérant que les risques de santé associés à ces modifications sont potentiellement graves et irréversibles,

dans l'éventualité où Santé Canada déciderait de permettre des applications cliniques en modification génétique des cellules germinales et des embryons,

la Commission réitère la recommandation [3] au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès de Santé Canada afin qu'un ensemble de conditions scientifiques strictes soient remplies (voir le tableau 1 sur les standards en recherche préclinique et clinique);

[11] la Commission recommande d'adopter des standards scientifiques exceptionnellement élevés lorsqu'il s'agit de valider, dans un contexte préclinique, la sécurité et l'efficacité de la modification génétique des cellules germinales et des embryons;

la Commission réitère la recommandation [6] de réserver ce type d'intervention uniquement aux maladies très sévères à forte pénétrance et lorsqu'il n'y a pas d'option reproductive ou thérapeutique, afin de limiter la population ciblée et l'ampleur des effets sur le bagage génétique de l'humanité;

[12] la Commission recommande de n'appliquer, dans un premier temps, le transfert mitochondrial que sur les embryons mâles de manière à éviter la transmission des modifications.

3.6. La délocalisation de la recherche et le tourisme médical

Le fait de restreindre la recherche préclinique et les essais cliniques dans certaines juridictions peut entraîner leur délocalisation, c'est-à-dire le déplacement de ces activités vers des pays où la réglementation est moins stricte. Ainsi, une réglementation plus stricte peut nuire au développement de l'expertise locale, faire manquer des opportunités scientifiques et entraîner le départ de certains chercheurs de pointe (**liberté scientifique**). De plus, les données probantes sur la sécurité et l'efficacité des techniques pourraient être de moins bonne qualité lorsque les études sont réalisées dans des pays où l'encadrement de la science est moins rigoureux (**science responsable**).

En ce qui concerne les essais cliniques en particulier, ils sont souvent déplacés dans des pays en voie de développement où les populations sont plus vulnérables et moins protégées. Dans ces conditions, les citoyens de ces pays sont plus susceptibles d'être exploités et de consentir à participer à des essais cliniques qui exposent les sujets de recherche à des risques importants (**non-malfaisance ; autonomie**). De plus, ces populations profitent rarement des retombées de la recherche, ce qui soulève des enjeux de justice distributive. Inversement, les pays ayant des réglementations plus strictes protègent davantage leurs populations et peuvent profiter de connaissances développées ailleurs (**distribution équitable des risques et des bénéfices**).

Par ailleurs, lorsqu'on limite l'accès à certaines technologies de la santé, des citoyens peuvent y avoir recours en allant dans des pays où la réglementation est absente ou plus permissive (tourisme médical). Le tourisme médical expose ces patients à des risques pour la santé potentiellement très graves (**non-malfaisance**). De plus, à leur retour, ils sont pris en charge par le système de santé du pays d'origine, ce qui peut entraîner des coûts importants.

Les phénomènes de délocalisation scientifique et de tourisme médical pourraient être atténués par l'harmonisation des réglementations nationales. Le mandat d'uniformiser davantage l'encadrement pourrait être confié à une organisation internationale comme l'Organisation des Nations-Unis.

*Considérant les phénomènes de délocalisation de la recherche et de tourisme médical,
Considérant les risques associés au tourisme médical pour les parents et les futurs enfants,
Considérant l'incertitude scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité de la modification
génétique des cellules germinales et des embryons,*

la Commission déconseille fortement aux patients de partir à l'étranger afin de recourir à des procédures de modification génétique des cellules germinales ou des embryons ;

[13] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec de soutenir les organismes qui font de la sensibilisation auprès des patients au sujet des risques associés au tourisme médical dans le domaine de la reproduction ;

[14] la Commission recommande au gouvernement du Québec de faire des représentations auprès du gouvernement du Canada afin que celui-ci travaille activement, dans le cadre des organisations internationales, à l'harmonisation de la réglementation des différents pays en matière de modification génétique transmissible.

3.7. Le transfert mitochondrial et l'identité de l'enfant

Dans la mesure où le TM implique l'intégration d'une portion de génome (ADNmt) d'une troisième personne lors de la conception, des éthiciens se questionnent sur les effets que cette technique pourrait avoir sur l'identité personnelle du futur enfant. Ils se demandent si une personne informée du fait qu'elle a été conçue à partir de trois contributeurs génétiques pourrait expérimenter de la confusion sur les plans de la représentation de soi et des relations sociales. Ces personnes pourraient-elles vivre de l'ambiguïté identitaire, ou des conflits intérieurs et interpersonnels qui nuiraient à leur **bien-être** ?

Les implications du don biologique varient en fonction des personnes et des produits reçus : sang, tissus, gamètes, embryon, organe d'un donneur vivant (ex. : rein), organe d'un donneur décédé, etc. Comme la pratique est nouvelle, les conséquences du don de mitochondries sur l'identité du futur enfant sont difficiles à prédire. Cependant, certaines caractéristiques de l'ADNmt peuvent laisser croire que le don de mitochondries aurait moins d'impact que le don de gamète, par exemple. En effet, la contribution de l'ADNmt est minime (37 gènes) comparativement à ce que l'enfant reçoit de ses parents biologiques (20 000 – 30 000 gènes de l'ADNn). De plus, contrairement à l'ADNn, l'ADNmt n'est pas associé à des traits phénotypiques normalement impliqués dans la construction de l'identité (ex. : apparence physique, traits de personnalité). C'est pourquoi plusieurs considèrent que le don de mitochondries se rapproche plus du don d'organe que du don de gamètes.

Le TM pourrait peut-être avoir des effets indirects sur l'identité de l'enfant en modifiant la dynamique familiale. Le fait d'avoir été conçu à partir du matériel génétique de trois personnes pourrait possiblement avoir un effet sur les relations familiales : le sentiment de provenir d'une famille atypique, ressentir de la confusion sur le plan des origines, vouloir en connaître davantage sur la donneuse, etc. Notons cependant que l'expérience et la recherche sur les autres formes de procréation assistée et de structures familiales tendent à démontrer que les liens familiaux sont suffisamment flexibles pour s'adapter à une diversité de configurations sans entraîner de dommages psychologiques importants.

Les parents ayant recours au TM devront décider s'ils révéleront à leur enfant qu'il a été conçu à l'aide de cette technique et qu'il est porteur des mitochondries d'une donneuse. En ce qui concerne le don de gamètes (ADNn), divulguer tôt dans la vie de l'enfant le fait qu'il a été conçu à partir de gamètes de donneurs serait mieux que de le faire plus tard et ne causerait pas de détresse (**non-malfaisance**). Certains parents préfèrent néanmoins garder le secret autour du mode de conception de l'enfant. À cet égard, **l'autonomie des parents** doit-elle prévaloir ? Y a-t-il un droit de l'enfant à connaître la vérité sur sa conception ?

Une des recommandations de la Commission est de mettre sur pied un registre électronique afin de faire le suivi médical longitudinal des enfants qui auront été génétiquement modifiés. Ce suivi devrait être obligatoire jusqu'à ce que l'enfant puisse consentir pour lui-même à une recherche (14 ou 18 ans, selon le niveau de risque de ce suivi tel qu'évalué par un comité d'éthique de la recherche), après quoi le consentement libre, éclairé et continu de la personne faisant l'objet du suivi devra être obtenu (**autonomie du sujet de recherche**). Or, pour consentir, cette personne doit être informée des circonstances dans lesquelles elle est née. Par conséquent, dans l'éventualité où les autorités décideraient de permettre le TM, la Commission recommande d'informer l'enfant avant l'âge de consentement à une recherche.

*Considérant que l'ADN mitochondrial ne représente qu'une infime partie du génome d'un individu,
Considérant que l'ADN mitochondrial n'est pas associé à des traits phénotypiques normalement
impliqués dans la construction de l'identité,*

**la Commission estime que le transfert mitochondrial aura probablement des effets négligeables
sur le futur enfant en ce qui concerne la représentation de soi et les relations sociales ;**

**la Commission invite les chercheurs à poursuivre la recherche sur les effets potentiels des
technologies de la reproduction sur l'identité et les relations sociales.**

3.8. L'éducation et la participation du public

L'élaboration des politiques publiques touchant les sciences et technologies devrait s'appuyer sur un certain consensus social et une participation citoyenne. Cela permet de rendre le processus plus légitime aux yeux de la population et plus démocratique. Qui plus est, les décisions entourant les sciences et technologies devraient pouvoir être soumises à un examen démocratique de manière à rendre les décideurs imputables. Les décideurs doivent donc être transparents, ce qui requiert que les scientifiques, les organismes réglementaires et les gouvernements partagent l'information pertinente avec les parties prenantes (**transparence et démocratie**).

Il faut donc engager la population et susciter une discussion démocratique autour des questions soulevées par la modification des cellules germinales et des embryons. Or, les débats autour de la génétique se font souvent entre spécialistes. Si l'on veut que les citoyens participent aux délibérations, il faut adopter un langage accessible. Comme les opinions des citoyens sont en partie tributaires de la qualité de l'information qu'ils reçoivent, celle-ci doit être la plus objective et la plus juste possible.

Afin de favoriser un véritable dialogue, on doit privilégier des approches participatives et abandonner celles qui cherchent simplement à transmettre de l'information ou à « vendre » la technologie. Transmettre de l'information est un préalable, mais il faut aller plus loin en donnant l'occasion aux citoyens de s'exprimer et en incluant un maximum de points de vue différents. Or, peu de démarches sont entreprises à cet égard.

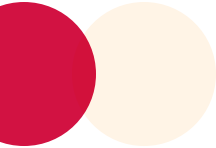
Différents types d'activités citoyennes peuvent être organisés : conférences, pièces de théâtre, expositions scientifiques, vidéo, forums, ateliers, communications via les médias traditionnels et les médias sociaux, consultations publiques, etc. Certaines organisations ont développé une expertise dans l'éducation du grand public et la délibération participative et devraient être mises à contribution. Des études scientifiques sur les attitudes, croyances et préférences du public peuvent aussi apporter un certain éclairage.

Considérant la nécessité d'impliquer les citoyens dans les délibérations menant au développement des politiques publiques sur les grandes questions de société,

Considérant la nécessité d'obtenir un certain consensus social lorsqu'il s'agit de permettre le recours à des technologies éthiquement et socialement controversées,

[15] la Commission recommande au ministère de la Santé et des Services sociaux de soutenir les organisations qui ont une expertise dans l'éducation et la consultation du public afin qu'ils puissent organiser des activités citoyennes sur la modification génétique des cellules germinales et des embryons (ex. : expositions scientifiques, consultations et délibérations publiques, pièces de théâtre, etc.);

la Commission invite les chercheurs en sciences sociales à faire des études sur les attitudes, croyances et préférences du public concernant la modification des cellules germinales et des embryons.



Conclusion

La Loi fédérale canadienne sur la procréation assistée interdit toute modification génétique potentiellement transmissible chez l'humain, c'est-à-dire toute modification génétique de cellules germinales et d'embryons précoces. Toutefois, la loi pourrait un jour changer. Dans le présent avis, la Commission a adopté une posture pragmatique qui consiste à définir les conditions en vertu desquelles la modification génétique de la lignée germinale pourrait être éthiquement justifiée et propose un ensemble de recommandations qui, croit-elle, favoriseront le respect de ces conditions.

LEXIQUE

Acide aminé : Composés organiques qui entrent dans la composition des protéines*. La séquence* des acides aminés est déterminée par l'ADN* et donne à la protéine ses fonctions spécifiques. Le génome des organismes vivants code 22 acides aminés.

ADN (acide désoxyribonucléique) : Macromolécule présente dans presque toutes les cellules de l'organisme. Il est composé de nucléotides* et contient l'information génétique permettant le développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants.

Il y a de l'ADN dans le noyau des cellules (ADNn) et dans les mitochondries* (ADNmt). L'ADN nucléaire est constitué de deux brins enroulés l'un autour de l'autre et qui forment une double hélice alors que l'ADN mitochondrial est circulaire.

ARN (acide ribonucléique) : L'ARN est une molécule constituée d'une séquence* de nucléotides*. La séquence de l'ARN est déterminée par la séquence des nucléotides de l'ADN*. En effet, les ARN sont issus de la transcription* de l'ADN par une enzyme qui recopie la séquence. Les ARN peuvent soit être directement fonctionnels (ARN non codant ; ex. : ARN de transfert, ARN ribosomiques, micro-ARN), soit concourir à la synthèse des protéines* (ARN messager).

Allèle : Les allèles sont différentes versions d'un même gène*.

Chromosome : La forme condensée que prend l'ADN* pendant la division cellulaire. Chaque chromosome est constitué d'une très longue molécule d'ADN nucléaire. Chez l'humain, les 46 chromosomes de la cellule sont des bâtonnets répartis en 23 paires.

Cytoplasme : Milieu interne de la cellule, à l'exclusion du noyau. Il contient différentes structures accomplissant une ou plusieurs fonctions déterminées. Parmi ces structures, on compte des organites (mitochondries*, réticulum endoplasmique, vacuoles) et des ribosomes.

Délétion : Mutation* génétique entraînant la perte d'un fragment d'ADN* pouvant aller d'une seule paire de bases à plusieurs gènes*.

Diagnostic préimplantatoire (DPI) : Diagnostic génétique sur un embryon obtenu par fécondation in vitro avant qu'il ne soit transféré dans l'utérus de la mère. Il permet la sélection d'un embryon non atteint par la ou les maladies recherchées.

Diagnostic prénatal : Examen médical qui vise à détecter une maladie chez l'embryon ou le fœtus pendant la grossesse.

Embryon : Organisme aux premiers stades de son développement allant de la fécondation (union d'un ovule et d'un spermatozoïde ; cf. zygote*) au stade fœtal (environ 8 semaines chez l'humain).

Épigénétique : Mécanismes (ex. : méthylations*) qui régulent l'activité des gènes* en favorisant ou en empêchant leur expression. Elle permet différentes expressions d'une même séquence* génétique.

Épissage alternatif : Mécanisme par lequel un même gène* peut donner lieu à plusieurs variantes d'une protéine*. Il permet d'accroître le nombre de protéines synthétisées à partir d'un nombre limité de gènes.

Fuseau mitotique : Structure éphémère servant à répartir les chromosomes* lors de la division cellulaire.

Gamète : Cellules reproductrices : les ovocytes pour la femme et les spermatozoïdes pour l'homme.

Gamétogenèse : Processus par lequel sont formées les cellules reproductrices (gamètes*). Chez la femme, l'ovogenèse produit des ovocytes. Chez l'homme, la spermatogenèse produit des spermatozoïdes.

Gène : Un segment déterminé d'une séquence d'ADN* qui a le potentiel d'être transcrit en ARN*, puis en protéine*.

Génétique : Sous-discipline de la biologie qui étudie l'hérédité, c'est-à-dire la transmission de caractères et de traits d'une génération à la suivante.

Génome : L'ensemble du matériel génétique d'un individu ou d'une espèce contenu dans l'ADN*.

Germinal (cellule) : Les cellules d'un organisme qui transmettent l'information génétique à la descendance lors de la reproduction et qui constituent la lignée germinale. La lignée germinale comprend les cellules souches germinales (spermatogonies et ovogonies) qui se différencient pour produire les gamétocytes puis les gamètes*.

Globule polaire : Petite cellule formée au cours du développement de l'ovocyte (ovogenèse) et expulsée lors de la division cellulaire (méiose).

Hétéroplasmie : La présence de plusieurs types d'ADN mitochondrial (ADNmt) dans une cellule, un tissu ou un individu.

Injection intracytoplasmique de sperme (ICSI) : Technique de fécondation in vitro qui consiste à injecter un seul spermatozoïde à l'intérieur d'un ovule afin de le féconder.

Méthylation : Processus épigénétique* dans lequel certaines bases nucléiques (composantes des nucléotides*) de l'ADN* sont modifiées par l'addition d'un groupement méthyle. La méthylation de l'ADN a un effet sur l'expression des gènes.

Mitochondrie : Structures (organites) contenues dans les cellules. Elles contiennent de l'ADN* distinct de l'ADN du noyau. Elles produisent l'énergie cellulaire et participent à la régulation du métabolisme de la cellule. Elles jouent également un rôle dans les processus d'apoptose, la réponse immunitaire, la synthèse de certaines hormones et la régulation calcique.

Mosaïcisme : Coexistence, dans un même organisme, de deux ou plusieurs populations de cellules avec des ADN* différents.

Mutation : Altération de l'ADN* entraînant des changements dans les nucléotides* et leur séquence*.

Nucléotide : Molécule organique qui compose les brins d'ADN* ou d'ARN*. Les nucléotides sont formés d'une base nucléique ou base azotée (adénine [A], cytosine [C], guanine [G] ou thymine [T], uracile [U]), d'un sucre (désoxyribose/ribose) et d'un groupe phosphate. L'ordre dans lequel se succèdent les nucléotides le long d'un brin d'ADN est appelé la séquence* de ce brin et constitue l'information génétique.

Ovocyte : Cellule germinale* femelle au stade de développement se situant entre les cellules souches germinales et la fécondation.

Ovogenèse : cf. gamétogenèse.

Pénétrance : Probabilité qu'un allèle* se manifeste dans le phénotype*. Lorsque 100 % des porteurs de l'allèle expriment ce dernier phénotypiquement, la pénétrance est complète. Inversement, si les individus porteurs de l'allèle ne présentent pas tous le trait phénotypique correspondant, la pénétrance est incomplète.

Phénotype : L'ensemble des caractères morphologiques, anatomiques et physiologiques d'un individu (couleur des cheveux, des yeux, forme du visage, taille, etc.).

Pléiotropie : Mécanisme selon lequel un même gène* détermine plusieurs caractères phénotypiques* différents.

Pronucléus : Noyau mâle ou femelle présent dans un œuf fécondé (zygote*) avant qu'ils ne fusionnent.

Protéine : Macromolécule composée d'acides aminés* et qui remplit des rôles structurels (ex. : cytosquelette de la cellule, élasticité des tissus) ou fonctionnels (ex. métabolisme).

Séquence : L'ordre dans lequel se succèdent les nucléotides* le long d'un brin d'ADN* ou d'ARN* et qui constitue l'information génétique.

Somatique (cellule) : Les cellules de l'organisme à l'exclusion des cellules germinales* et des cellules de l'embryon aux premiers stades du développement.

Totipotente (cellule) : Cellules souches qui peuvent se différencier en n'importe quel type de cellule. Chez l'humain et les grands mammifères, elles composent l'embryon à la phase de développement qui s'étend du zygote* à une cellule jusqu'à un embryon à 8 cellules (jours 3-4 environ).

Transcription : Mécanisme qui permet la synthèse d'un ARN à partir de l'information génétique contenue dans un gène*. Il s'agit de reproduire la séquence* du segment d'ADN* dans la séquence d'un ARN*.

Zygote : Cellule (œuf) non encore divisée, obtenue par l'union des gamètes* mâle et femelle (la fécondation). C'est le premier stade de la vie d'un individu.

RÉFÉRENCES

- Académie Nationale de Médecine. (2016). *Modifications du génome des cellules germinales et de l'embryon humains*. Paris : Académie Nationale de Médecine.
- Adikusuma F, Piltz S, Corbett MA, Turvey M, McColl SR, Helbig KJ, BEard MR, Hughes J, Pomerantz RT, et Thomas PQ. (2018). Large deletions induced by Cas9 cleavage. *Nature*, 560(7717) : E8-E9.
- Amrani N, Gao XD, Liu P, Gupta A, Edraki A, Ibraheim R,... et Sontheimer EJ. (2017). NmeCas9 is an intrinsically high-fidelity genome editing platform. *BioRxiv* : 172650.
- Araki M et Ishii T. (2014). International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into *in vitro* fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1) : 108.
- Ashcroft RE. (2005). Making sense of dignity. *Journal of Medical Ethics*, 31(11) : 679-682.
- Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe. (2017). *Le recours aux nouvelles technologies génétiques chez les êtres humains. Recommandation 2115*. Strasbourg : Conseil de l'Europe.
<http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-fr.asp?fileid=24228&lang=fr> (consulté le 22 novembre 2017)
- Association des médecins généticiens du Québec (AMGQ). (2013). *Programme de procréation médicalement assistée : Mémoire de l'Association des médecins généticiens du Québec*. Montréal : Association des médecins généticiens du Québec.
- Baltimore D, Baylis F, Berg P, Daley GQ, Doudna JA, Lander ES, Lovell-Badge R, Ossorio P, Pei D, Thrasher A, Winnacker EL, et Zhou Q. (2016). On human gene editing : international summit statement by the organizing committee. *Issues in Science and Technology*, 32(3) : 55-56.
- Baltimore D, Charo A, Daley GQ, Doudna JA, Kato K, Kim J-S, Lovell-Badge R, Merchant J, Nath I, Pei D, Porteus M, Skehel J, Tam P, Zhai X. (2018). *Statement by the organizing committee of the Second international summit on human genome editing*. <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=11282018b> (consulté le 3 décembre 2018)
- Baylis F. (2017). Human Nuclear Genome Transfer (So-Called Mitochondrial Replacement) : Clearing the Underbrush. *Bioethics*, 31(1) : 7-19.
- Begley S. (2018). CRISPR “gone wild” has made stocks swoon, but studies show how to limit off-target editing. *STAT*, 5 mars.
- Bell AV. (2009). “It’s way out of my league” : Low-income women’s experiences of medicalized infertility. *Gender & Society*, 23(5) : 688-709.
- Bhattacharya S et Pagàn Westphal S. (2003). Controversial three-parent pregnancy revealed. *New Scientist*, 14 octobre.
- Blake L, Casey P, Readings J, Jadv V, et Golombok S. (2010). “Daddy ran out of tadpoles” : how parents tell their children that they are donor conceived, and what their 7-year-olds understand. *Human Reproduction*, 25(10) : 2527-2534.
- Blasimme A, Anegon I, Concordet J-P, De Vos J, Dubart-Kupperschmitt A, Fellous M,... Cambon-Thomsen A. (2015). Genome editing and dialogic responsibility : « What’s in a name ? ». *The American Journal of Bioethics*, 15(12) : 54-57.
- Bosley KS, Botchan M, Bredenoord AL, Carroll D, Charo RA, Charpentier E, Cohen R, Corn J, Doudna J, Feng G, Greely HT... et Zhou Q. (2015). CRISPR germline engineering : the community speaks. *Nature Biotechnology*, 33(5) : 478-486.
- Boss H et van Balen F. (2010). Children of the new reproductive technologies : Social and genetic parenthood. *Patient Education and Counseling*, 81(3) : 429-435.
- Buchanan A, Brock D, Daniels N, et Wikler D. (2000). *From Chance to Choice*. Cambridge : Cambridge University Press.
- Burall S. (2018). Don’t wait for an outcry about gene editing. *Nature*, 555(7697) : 438-439.
- Callaway E. (2016a). Embryo editing gets green light. *Nature News*, 4 février.
- Callaway E. (2016b). Second Chinese team reports gene editing in human embryos. *Nature News*, 8 avril.
- Callaway E. (2016c). UK moves closer to allowing “three parent” babies. *Nature News*, 30 novembre.

- Capalbo A, et Rienzi L. (2017). Mosaicism between trophectoderm and inner cell mass. *Fertility and Sterility*, 107(5) : 1098-1106.
- Capt C, Passamonti M, et Breton S. (2016). The human mitochondrial genome may code for more than 13 proteins. *Mitochondrial DNA Part A*, 27(5) : 3098-3101.
- Caulfield T et Condit C. (2012). Science and the sources of hype. *Public Health Genomics*, 15 : 209-217.
- Caulfield T, Sipp D, Murray CE, Daley GQ, et Kimmelman J. (2016). Confronting stem cell hype. *Science*, 352(6287) : 776-777.
- Cavaliere G. (2018). Genome editing and assisted reproduction : curing embryos, society or prospective parents ? *Medicine, Health Care and Philosophy*, 21(2) : 215-225.
- Chan S, Palacios-González C, et Medina Arellano MDJ. (2017). Mitochondrial replacement techniques, scientific tourism, and the global politics of science. *Hastings Center Report*, 47(5) : 7-9.
- Charo RA. (2016). On the road (to a cure ?) : Stem-cell tourism and lessons for gene editing. *The New England Journal of Medicine*, 314(10) : 901-903.
- Charpentier E et Kaldy P. (2015). CRISPR-Cas9 : l'outil qui révolutionne la génétique. *Pour la Science*, 456 : 24-32.
- Commission de l'éthique en science et en technologie. (2003). *Pour une gestion éthique des OGM*. Québec : Commission de l'éthique en science et en technologie.
- Commission de l'éthique en science et en technologie. (2006). *Éthique et nanotechnologies : se donner les moyens d'agir*. Québec : Commission de l'éthique en science et en technologie.
- Commission de l'éthique en science et en technologie. (2009a). *Éthique et procréation assistée : des orientations pour le don de gamètes et d'embryons, la gestation pour autrui et le diagnostic préimplantatoire*. Québec : Commission de l'éthique en science et en technologie.
- Commission de l'éthique en science et en technologie. (2009b). *Regard éthique sur les technologies de restriction de l'utilisation génétique*. Québec : Commission de l'éthique en science et en technologie.
- Cong L, Ran FA, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, Hsu PD, Wu X, Jiang W, Marraffini LA, Zhang, F. (2013). Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, 339(6121) : 819-823.
- Connor S. (2015). Scientist who pioneered "three-parent" IVF embryo technique now wants to offer it to older women trying for a baby. *The Independent*, 8 février.
- Cook M. (2016). Paris conference investigates CRISPR potential. *BioEdge*, 14 mai.
- Craven L, Tuppen HA, Greggains GD *et al.* (2010). Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature*, 465(7294) : 82-5.
- Cyranoski D et Reardon R. (2015). Chinese scientists genetically modify human embryos. *Nature*, 22 avril.
- Davis N. (2018). Breakthrough as human eggs developed in the lab for first time. *The Guardian*, 9 février.
- Docherty S, et Iles R. (2012). *Biomedical sciences : Essential laboratory medicine*. Hoboken, New Jersey : Wiley-Blackwell.
- Egli D, Zuccaro MV, Kosicki M, Church GM, Bradley A, et Jasin M. (2017). Inter-homologue repair in fertilized human egg ? *bioRxiv*, 10 : 181255.
- Egli D, Zuccaro MV, Kosicki M, Church GM, Bradley A, et Jasin M. (2018). Inter-homologue repair in fertilized human eggs ? *Nature*, 560(7717) : E5-E7.
- FDA [Cellular Tissue and Gene Therapies Advisory Committee]. (2014). *Oocyte modification in assisted reproduction for the prevention of transmission of mitochondrial disease or treatment of infertility*. Silver Spring, MD : Food and Drug Administration.
- Fogarty NME, McCarthy A, Snijders KE, Powell BE, Kubikova N, Blakeley P, Lea R, Elder K, Wamaitha SE, Kim D, Maciulyte V, Kleijung J, Kim J-S, Wells D, Vallier L, Bertero A, Turner JMA, et Niakan KK. (2017). Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. *Nature*, 550(7674) : 67-73.
- Gaudelli NM, Komor AC, Rees HA, Packer MS, Badran AH, Bryson DI, et Liu DR. (2017). Programmable base editing of A • T to G • C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature*, 551(7681) : 464-471.

- Gleicher N et Orvieto R. (2017). Is the hypothesis of preimplantation genetic screening (PGS) still supportable ? A review. *Journal of Ovarian Research*, 10(1) : 21.
- Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM et Schulman KA. (2009). Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *New England Journal of Medicine*, 360(8) : 2792-2793.
- Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, Gomez N, Blakely EL, Alston CL, Feeney C, Horvath R, Yu-Wai-Man P, Chinnery PF, Taylor RW, Turnbull DM, et McFarland R. (2015). Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Annals of Neurology*, 77(5) : 753-759.
- Gouvernement du Canada. (2018). *Initiative de réglementation : Élaboration de règlements dans le cadre de la Loi sur la procréation assistée – Plan prospectif de la réglementation 2018-2020*. (consulté le 10 mai 2018).
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/organisation/a-propos-sante-canada/legislation-lignes-directrices/lois-reglements/plan-prospectif-reglementation/2017-2019/elaboration-reglements-cadre-loi-procreation-assistee.html>
- Gratten J et Visscher PM. (2016). Genetic pleiotropy in complex traits and diseases : Implications for genomic medicine. *Genome Medicine*, 8(1) : 78.
- Green R. (2007). *Babies by design : The ethics of genetic choice*. New Haven : Yale University Press.
- Groupe de travail conjoint sur l'ingénierie ciblée du génome de l'embryon et des cellules germinales. (2016). Ingénierie du génome : il faut clarifier le cadre réglementaire. *Le Monde*, 13 avril.
- Hamzelou J. (2016). World's first baby born with new "3 parent" technique. *New Scientist*, 27 septembre.
- Harris J. (2015). Germline manipulation and our future worlds. *The American Journal of Bioethics*, 15(12) : 30-34.
- Harris J. (2016). Germline modification and the burden of human existence. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 25(1) : 6-18.
- Hedgecoe AM. (2006). Geneticization : Debates and controversies. In *Encyclopedia of Life Science*. Hoboken : Wiley.
- Heijkoop M, Semon Dubas J et van Aken MAG. (2009). Parent-child resemblance and kin investment : Physical resemblance or personality similarity ? *European Journal of Developmental Psychology*, 6(1) : 64-69.
- HFEA [Human Fertilisation and Embryology Authority]. (2014a). *Third scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception : 2014 update*. London : Human Fertilisation and Embryology Authority.
- HFEA [Human Fertilisation and Embryology Authority]. (2014b). *Review of the safety and efficacy of polar body transfer to avoid mitochondrial disease*. London : Human Fertilisation and Embryology Authority.
- Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N, ... et Hayashi K. (2016). Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*, 539(7628) : 299.
- Hofmann B. (2017). "You are inferior !" Revisiting the expressivist argument. *Bioethics*, 31(7) : 505-514.
- Hou Y, Fan W, Yan L, et al. (2013). Genome analysis of single human oocytes. *Cell*, 155(7) : 1492-1506.
- Hsu PD, Lander ES, et Zhang F. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*, 157(6) : 1262-1278.
- Hyslop LA, Blakeley P, Craven L, Richardson J, Fogarty NM, Fragouli E, ... et O'Keefe H. (2016). Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature*, 534(7607) : 383-386.
- Ilic D. (2017). Safety matters : Can we be sure that CRISPR-Cas9 is not producing unwanted genetic alterations ? *BioNews*, 3 juillet.
- Isasi R, Kleiderman E et Knoppers BM. (2016). Editing policy to fit the genome ? *Science*, 351(6271) : 337-339.
- Iyer V, Boroviak K, Thomas M, Doe B, Ryder E, et Adams D. (2018). No unexpected CRISPR-Cas9 off-target activity revealed by trio sequencing of gene-edited mice. *bioRxiv*, 263129.

- Iyombe-Engembe JP, Ouellet DL, Barbeau X, Rousseau J, Chapdelaine P, Lagüe P, et Tremblay JP. (2016). Efficient restoration of the dystrophin gene reading frame and protein structure in DMD myoblasts using the CinDel method. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 5.
- Jasanoff S, et Hurlbut JB. (2018). A global observatory for gene editing. *Nature*, 555(7697) : 435-437.
- Knoppers BM, Isasi R, Caulfield T, Kleiderman E, Bedford P, Illes J, Ogbogu U, Ravitsky V, et Rudnicki M. (2017). Human gene editing : Revisiting Canadian policy. *NPJ Regenerative Medicine*, 2 : 3-4.
- Knoppers BM, Leader A, Hume S, Shoubridge EA, Isasi R, Noohi F, Ogbogu U, Ravitsky V et Kleiderman E. (2017). Mitochondrial replacement therapy : The road to the clinic in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(10) : 916-918.
- Kolata G et Belluck P. (2018). Why are scientists so upset about the first CRISPR babies ? *The New York Times*, 5 décembre.
- König H. (2017). The illusion of control in germline-engineering policy. *Nature Biotechnology*, 35(6) : 502-506.
- Kosicki M, Tomberg K et Bradley A. (2018). Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology*, 36(8) : 765-771.
- Lafontaine C. (2014). *Le corps-marché : La marchandisation de la vie humaine à l'ère de la bioéconomie*. Paris : Seuil.
- Lander ES. (2016). The heroes of CRISPR. *Cell*, 164(1-2) : 18-28.
- Lee C, Kim, KH, et Cohen P. (2016). MOTS-c : A novel mitochondrial-derived peptide regulating muscle and fat metabolism. *Free Radical Biology and Medicine*, 100 : 182-187.
- Le Page M. (2016). Mexico clinic plans 20 "three-parent" babies in 2017. *New Scientist*, 9 décembre.
- Liang P, Ding C, Sun H, Xie X, Xu Y, Zhang X,... et Wang Y. (2017). Correction of β -thalassemia mutant by base editor in human embryos. *Protein & Cell*, 8(11) : 811-822.
- Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z,... et Huang J. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trippronuclear zygotes. *Protein & Cell*, 6(5) : 363-372.
- MacDougall K, Becker G, Scheib JE, et Nachtigall RD. (2007). Strategies for disclosure : how parents approach telling their children that they were conceived with donor gametes. *Fertility and sterility*, 87(3) : 524-533.
- 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, Park A-R, Kim D, Kim S-T, Gong J, Gu Y, Xu X, Battaglia D, Krieg SA, Lee DM, Wu DH, Wolf DP, Heitner SB, Izpisua Belmonte JC, Amato P, Kim J-S, Kaul S, et Mitalipov S. (2017). Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*, 548(7668) : 413-419.
- Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, Wu J, Hayama T, Darby H, Van Dyken C, Li Y, Koski A, Liang D, Suzuki K, Gu Y, Gong J, Xu X, Ahmed R, Lee Y, Kang E, Ji D, Park A-R, Kim D, Kim S-T, Heitner SB, Battaglia D, Krieg SA, Lee DM, Wu DH, Wolf DP, Amato P, Kaul S, Izpisua Belmonte JC, Kim J-S, et Mitalipov S. (2018). Ma *et al.* reply. *Nature*, 560(7717) : E10-E16.
- Ma H, O'Neil RC, Gutierrez NM, Hariharan M, Zhang ZZ, He Y,... et Hayama T. (2017). Functional human oocytes generated by transfer of polar body genomes. *Cell Stem Cell*, 20(1) : 112-119.
- Mali P, Yang L, Esvelt KM, Aach J, Guell M, DiCarlo JE, Norville JE, Church GM. (2013). RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science*, 339(6121) : 823-826.
- Miller JC, Tan S, Qiao G, Barlow KA, Wang J, Xia DF,... et Dulay GP. (2010). A TALE nuclease architecture for efficient genome editing. *Nature Biotechnology*, 29(2) : 143.
- Morrow EH, Reinhardt K, Wolff JN, et Dowling DK. (2015). Risks inherent to mitochondrial replacement. *EMBO reports*, 16(5) : 541-544.
- Mullin E. (2017a). FDA cracks down on pioneering doctor who created a three-parent baby. *MIT Technology Review*, 7 aout.
- Mullin E. (2017b). Five ways to get CRISPR into the body. *MIT Technology Review*, 22 septembre.

- NASEM [National Academies of Sciences, Engineering and Medicine]. (2016). *Mitochondrial replacement techniques : Ethical, social, and policy considerations*. Washington : The National Academies Press.
- NASEM [National Academies of Sciences, Engineering and Medicine]. (2017). *Human genome editing : Science ethics, and governance*. Washington : The National Academies Press.
- Nuffield Council on Bioethics. (2012). *Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders : An ethical review*. London : Nuffield Council on Bioethics.
- Nuffield Council on Bioethics. (2016). *Genome editing : An ethical review*. London : Nuffield Council on Bioethics.
- Nuffield Council on Bioethics. (2018). *Genome editing and human reproduction : Social and ethical issues*. London : Nuffield Council on Bioethics.
- Offord C. (2017). Base editing now able to convert adenine-thymine to guanine-cytosine. *The Scientist*, 25 octobre.
- O’Keefe M, Perrault S, Halpern J, Ikemoto L, Yarborough M, et UC North Bioethics Collaboratory for Life & Health Sciences. (2015). “Editing” genes : A case study about how language matters in bioethics. *The American Journal of Bioethics*, 15(12) : 3-10.
- Olson S, Committee on Science, Technology and Law, et National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2016). *International summit on human gene editing : A global discussion*. Washington : National Academies Press.
- Orcutt M. (2016). The unintended consequences of congress’s ban on designer babies. *Technology Review*, 26 août.
- Ormond KE, Mortlock DP, Scholes DT, Bombard Y, Brody LC, Faucett WA, Garrison NA, Hercher L, Isasi R, Middleton A, Musunuru K, Shriner D, Virani A, Young CE. (2017). Human germline genome editing. ASHG Position Statement. *The American Journal of Human Genetics*, 101(2) : 167-176.
- Paull D, Emmanuele V, Weiss KA, Treff N, Stewart L, Hua H, Zimmer M, Kahler DJ, Goland RS, Noggle SA, Prosser R, Hirano M, Sauer MV, et Egli D. (2013). Nuclear genome transfer in human oocytes eliminates mitochondrial DNA variants. *Nature*, 493(7434) : 632-637.
- Persson I et Savulescu J. (2012). *Unfit for the future : The need for moral enhancement*. Oxford : Oxford University Press.
- Picard M, Wallace DC, et Burelle Y. (2016). The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion*, 30 : 105-116.
- Ravitsky V, Birko S, et Dupras-Leduc R. (2015). The “three-parent baby” : A case study of how language frames the ethical debate regarding an emerging technology. *American Journal of Bioethics*, 15(12) : 57-59.
- Reddy P, Ocampo A, Suzuki K, Luo J, Bacman SR, Williams SL,... et Lam D. (2015). Selective elimination of mitochondrial mutations in the germline by genome editing. *Cell*, 161(3) : 459-469.
- Regalado A. (2016). Chinese researchers experiment with making HIV-proof embryos. *MIT Technology Review*, 8 avril.
- Regalado A. (2017). Gene editing companies hit back at paper that criticized CRISPR. *MIT Technology Review*, 9 juin.
- Regalado A. (2018). Chinese scientists are creating CRISPR babies. *MIT Technology Review*, 25 novembre.
- Reilly M. (2016). Babies with three biological parents are coming to the UK. *MIT Technology Review*, 15 décembre.
- Reinhardt K, Dowling DK, et Morrow EH. (2013). Mitochondrial replacement, evolution, and the clinic. *Science*, 341(6152) : 1345-1346.
- Rose N. (2006). *The Politics of Life Itself*. Princeton : Princeton University Press.
- Sample I. (2015a). Scientists genetically modify human embryos in controversial world first. *The Guardian*, 23 avril.
- Sample I. (2015b). Summit rules out ban on gene editing embryos destined to become people. *The Guardian*, 3 décembre.
- Sample I. (2017). First UK licence to create three-person baby by fertility regulator. *The Guardian*, 16 mars.
- Sample I. (2018). UK doctors select first women to have “three-person babies”. *The Guardian*, 1^{er} février.
- Sataline S et Sample I. (2018). Scientist in China defends human embryo gene editing. *The Guardian*, 28 novembre.

- Savulescu J, Pugh J, Douglas T, et Gyngell C. (2015). The moral imperative to continue gene editing research on human embryos. *Protein & Cell*, 6(7) : 476-479.
- Schaefer KA, Wu W-H, Colgan DF, Tsang SH, Bassuk AG et Mahajan VB. (2017). Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing in vivo. *Nature Methods*, 14(6) : 547-548.
- Schandera J et Mackey TK. (2016). Mitochondrial replacement techniques : Divergence in global policy. *Trends in Genetics*, 32(7) : 385-390.
- Schwitzer G. (2004). A statement of principles for health care journalists. *The American Journal of Bioethics*, 4(4) : W9-W13.
- Sandel M. (2013). The case against perfection. Dans : Winston M et Edelbach R. (éds). *Society, Ethics and Technology*, 5^e édition, Boston : Cengage Learning.
- Sénécal K. (2007). *Réflexion sur la thérapie génique germinale : aspects juridiques et éthiques*. Montréal : Éditions Thémis.
- Siddique H. (2016). British researchers get green light to genetically modify human embryos. *The Guardian*, 1 février.
- Social Issues Research Centre. (2001). *Guidelines on science and health communication*, Oxford : Social Issues Research Centre.
- Solloch UV, Lang K, Lange V, Böhme I, Schmidt AH, et Sauter J. (2017). Frequencies of gene variant CCR5-Δ32 in 87 countries based on next-generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers. *Human immunology*, 78(11-12) : 710-717.
- Strohkendl I, Saifuddin FA, Rybarski JR, Finkelstein II, et Russell R. (2018). Kinetic basis for DNA target specificity of CRISPR-Cas12a. *Molecular cell*, 71(5) : 816-824.
- Tachibana M, Sparman M, Sritanandomchai H, Ma H, Clepper L, Woodward J, ... et Mitalipov S. (2009). Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells. *Nature*, 461(7262) : 367-372.
- Tachibana M, Amato P, Sparman M, Woodward J, Sanchis DM, Ma H, Gutierrez NM, Tippner-Hedges R, Kang E, Lee H-S, Ramsey C, Masterson K, Battaglia D, Lee D, Wu D, Jensen J, Patton P, Gokhale S, Stouffer R, et Mitalipov S. (2013). Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature*, 493(7434) : 627-631.
- Tang L, Zeng Y, Du H, Gong M, Peng J, Zhang B,... et Liu J. (2017). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Molecular Genetics and Genomics*, 292(3) : 525-533.
- ten Have H. (2006). Geneticization : Concept. In *Encyclopedia of Life Science*. Hoboken : Wiley.
- Tonin Y et Entelis N. (2014). Pathologies de l'ADN mitochondrial et stratégies thérapeutiques. *Médecine/Science*, 30(12) : 1101-1109.
- Tsai SQ, Nguyen NT, Malagon-Lopez J, Topkar VV, Aryee MJ, et Joung JK. (2017). CIRCLE-seq : A highly sensitive in vitro screen for genome-wide CRISPR-Cas9 nuclease off-targets. *Nature Methods*, 14(6) : 607-614.
- Tsai SQ, Zheng Z, Nguyen NT, Liebers M, Topkar VV, Thapar V,... et Aryee MJ. (2015). GUIDE-seq enables genome-wide profiling of off-target cleavage by CRISPR-Cas nucleases. *Nature Biotechnology*, 33(2) : 187-197.
- Urnov FD, Miller JC, Lee YL, Beausejour CM, Rock JM, Augustus S,... et Holmes MC. (2005). Highly efficient endogenous human gene correction using designed zinc-finger nucleases. *Nature*, 435(7042) : 646.
- Urnov FD. (2017). Cas9 in action : no more unknowns ? *Nature Methods*, 14(6) : 563-564.
- Van den Akker O. (2000). The importance of a genetic link in mothers commissioning a surrogate baby in the UK. *Human Reproduction*, 15(8) : 1849-1855.
- Wallace DC. (2016). Mitochondrial DNA in evolution and disease. *Nature*, 535(7613) : 498-500.
- Wang MK, Chen DY, Lui JL, Li GP, et Sun QY. (2001). *In vitro* fertilisation of mouse oocytes reconstructed by transfer of metaphase II chromosomes results in live births. *Zygote*, 9(1) : 9-14.

Wang T, Sha H, Ji D, Zhang HL, Chen D, Cao Y, et Zhu J. (2014). Polar Body Genome Transfer for Preventing the Transmission of Inherited Mitochondrial Diseases. *Cell*, 157(7) : 1591-1604.

Witt C. (2014). A critique of the bionormative concept of the family. Dans Baylis F. et McLeods C. (éds). *Family-making : Contemporary ethical challenges*. Oxford : Oxford University Press : 49-63.

Wolf DP, Mitalipov N et Mitalipov S. (2015). Mitochondrial replacement therapy in reproductive medicine. *Trends in Molecular Medicine*, 21(2) : 68-76.

Wolff JN, Ladoukakis ED, Enríquez JA, et Dowling DK. (2014). Mitonuclear interactions : Evolutionary consequences over multiple biological scales. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 369(1646) : 20130443.

Xu X, Tao Y, Gao X, Zhang L, Li X, Zou W,... et Hu R. (2016). A CRISPR-based approach for targeted DNA demethylation. *Cell discovery*, 2 : 16009.

Yamada M, Emmanuele V, Sanchez-Quintero MJ, Sun B, Lallois G, Paull D,... et Egli D. (2016). Genetic drift can compromise mitochondrial replacement by nuclear transfer in human oocytes. *Cell Stem Cell*, 18(6) : 749-754.

Zeng Y, Li J, Li G, Huang S, Yu W, Zhang Y,... et Huang X. (2018). Correction of the Marfan Syndrome pathogenic FBN1 mutation by base editing in human cells and heterozygous embryos. *Molecular Therapy*, 26(11) : 2631-2637.

Zhang J, Liu H, Luo S, Lu Z, Chávez-Badiola A, Liu Z,... et Konstantinidis M. (2017). Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. *Reproductive Biomedicine Online*, 34(4) : 361-368.

Textes normatifs

Assemblée générale des Nations unies. (1948). Déclaration universelle des droits de l'homme. *Résolution 217A (III)*, 10.

Assemblée générale des Nations unies. (1966). Pacte international relatif aux droits économiques, sociaux et culturels. *Résolution 2200A (XXI)*.

Comité international de Bioéthique (CIB) (2015) Rapport du CIB sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme. Paris : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture.

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. *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains*, décembre 2014.

Conseil de l'Europe (1997) *Convention pour la Protection des Droits de l'Homme et de la Dignité de l'Être Humain en rapport avec les Applications de la Biologie et de la Médecine* (Convention d'Oviedo). Strasbourg : Conseil de l'Europe.

Gouvernement du Canada. *Loi sur la procréation assistée et la recherche connexe*, L.C., 2004, ch. 2.

Gouvernement du Québec. *Loi sur les activités cliniques et de recherche en matière de procréation assistée*, L.Q., c A-5.01.

UNESCO. (1997) *Déclaration Universelle sur le Génome Humain et les Droits de l'Homme*. Paris : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture.

UNESCO. (2005) *Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme*. Paris : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture.

UNESCO. (2015) *Rapport du CIB sur la mise à jour de sa réflexion sur le génome humain et les droits de l'homme*. Paris : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture.

Parlement européen et le Conseil de l'Union européenne. (2014). *Règlement (UE) no. 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE*. Luxembourg : Parlement Européen.

MEMBRES DU COMITÉ DE TRAVAIL

Président de la Commission

Jocelyn Maclure

Professeur
Département de philosophie
Université Laval

Président du comité

Pavel Hamet

Professeur
Département de médecine
Université de Montréal
Membre de la Commission de l'éthique en science
et en technologie

Recherche et rédaction

David Hughes

Conseiller en éthique
Commission de l'éthique en science
et en technologie

Experts externes

Valérie Désilets

Médecin généticienne, professeure
Département de pédiatrie, service de génétique,
Faculté de médecine et des sciences de la santé
Université de Sherbrooke

Yannick Doyon

Professeur
Département de médecine moléculaire
Faculté de Médecine
Université Laval

Yann Joly

Professeur
Département de génétique humaine
Centre de génomique et politiques
Université McGill

Vardit Ravitsky

Professeure
Programmes de bioéthique
Département de médecine sociale et préventive,
École de santé publique
Université de Montréal

Karine Sénécal

Associée académique
Département de génétique humaine
Centre de génomique et politiques
Université McGill

Marc-André Sirard

Professeur
Département des Sciences Animales
Université Laval

Experte invitée (29 janvier 2018)

Sophie Breton

Professeure
Département de Sciences Biologiques
Université de Montréal

RELECTURE CRITIQUE DU MANUSCRIT

Nadine Dumas

Laura Nunez

Karen Canales

Association des conseillères et
conseillers en génétique (ACCGQ)

Sylvain Moineau

Professeur

Département de biochimie, de microbiologie et de bio-informatique

Faculté des sciences et de génie

Université Laval

Jacques P. Tremblay

Professeur

Département de médecine moléculaire

Faculté de médecine

Université Laval

COMMISSION DE L'ÉTHIQUE EN SCIENCE ET EN TECHNOLOGIE

Président

M. Jocelyn Maclure

Professeur

Faculté de philosophie, Université Laval

Membres

M. Denis Beaumont (jusqu'au 6 novembre 2018)

Directeur général

TransBIOTech

M. Michel Bergeron

Consultant en éthique, en recherche
et en intégrité scientifique

M^{me} Valérie Borde

Journaliste scientifique

M. Michel Désy

Conseiller en éthique

Institut national de santé publique
du Québec (INSPQ)

M. Benoît Dubreuil

Directeur

Ministère des Affaires autochtones
et du Nord du Canada

M^{me} Françoise Guénette

Journaliste indépendante

D^r Pavel Hamet

Professeur

Université de Montréal

M^{me} Céline Lafontaine

Professeure

Université de Montréal

M^{me} Dany Rondeau

Professeure

Université du Québec à Rimouski

M. Éric Simard

Président-directeur général
Idunn Technologies inc.

M. Bernard Sinclair-Desgagné

Professeur

HEC Montréal

M^{me} Binh An Vu Van

Journaliste et chroniqueuse scientifique

Observatrice

M^{me} Marie-Josée Blais

Sous-ministre adjointe à la Science et à l'Innovation
Ministère de l'Économie et de l'Innovation

Les avancées récentes en génie génétique et en médecine reproductive ouvrent de nouvelles perspectives dans le domaine de la modification du génome. Elles pourraient un jour rendre possible la correction de mutations responsables de maladies chez l'humain. Appliquées aux cellules reproductrices (germinales) et aux embryons précoces, elles permettraient alors à des personnes porteuses de mutations pathogènes de donner naissance à des enfants non atteints. Deux types de technologies en particulier font l'objet d'abondantes recherches et de discussions : l'ingénierie ciblée du génome (ex. : CRISPR-Cas9) et le transfert mitochondrial (appelé parfois « conception de bébés à trois parents »).

Dans cet avis, la Commission se penche sur les enjeux éthiques soulevés par la modification génétique des cellules germinales et des embryons. Elle tente d'apporter des réponses à des questions essentielles telles que : quels sont les risques pour la santé du futur enfant et pour les générations futures ? Quels seraient les critères permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de ces technologies ? Quels types d'applications pourraient être justifiés sur le plan éthique ? Quels pourraient être les effets indirects des différents types d'applications potentielles sur certains groupes et sur la société dans son ensemble ? La Commission formule une série de recommandations pour répondre aux enjeux éthiques soulevés par ces nouvelles technologies.

Cet avis et les autres publications de la Commission sont disponibles à l'adresse suivante : www.ethique.gouv.qc.ca

La mission de la Commission de l'éthique en science et en technologie consiste, d'une part, à informer, à sensibiliser, à recevoir des opinions, à susciter la réflexion et à organiser des débats sur les enjeux éthiques du développement de la science et de la technologie. Elle consiste, d'autre part, à proposer des orientations susceptibles de guider les acteurs concernés dans leur prise de décision.