



# Journée annuelle du Comité d'éthique de l'Inserm 2016

# CRISPR-Cas09

## Questions et enjeux éthiques

**Jennifer Merchant**  
**Membre du CEI**

Par un courrier daté du 17 juin 2015, le CEI fut saisi par le PDG de l'Inserm, Mr Yves Lévy, afin d'examiner spécifiquement les questions liées au développement de la technologie CRISPR et notamment:

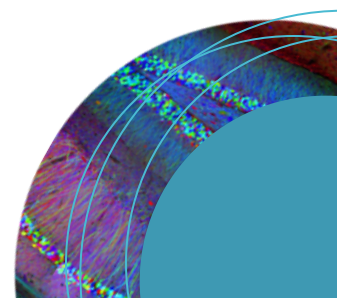
- \* Quelles sont les questions soulevées par la technologie en tant que telle ?
- \* Les problèmes particuliers soulevés par la rapidité de son développement.
- \* Sa simplicité d'utilisation appelle-t-elle un encadrement de sa mise en œuvre en laboratoire ?

<http://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/l-ethique-a-l-inserm/saisines-et-notes-du-comite-d-ethique>



## ENJEUX PRINCIPAUX IDENTIFIÉS

- Distinguer entre la recherche fondamentale et l'application clinique.
- Distinguer entre cellules somatiques versus cellules germinales.
- Les questions de transmissibilité, d'héritabilité.
- L'impact sur l'environnement du *gene drive* et de l'ingénierie du génome humain.
- L'impact sociétal: DIY, brevets et propriété intellectuelle.
- Besoin d'experts, de débat, et de l'engagement du public.



## APPLICATIONS POSSIBLES

**Cellules somatiques** → la drépanocytose, l'amélioration des certains cellules du système immunitaire afin de mieux cibler certains cancers.

**Cellules germinales** → éviter la transmission de maladies héréditaires sévères comme la maladie de *Huntington's disease* ou la mucoviscidose, l'amélioration de certains traits (« *enhancement* »).

## RISQUES

**1. *On-target*: la création d'une mutation au lieu d'une disruption.**

**2. *Off-target*:**

- Mutation dans un site non-ciblé.
- La dislocation d'un morceau d'ADN qui pourrait devenir incontrôlable et provoquer des mosaïques ou des chimères dans la progéniture de la cellule modifiée.
- Mutation ciblée contrebalancée par d'autres adaptations de l'expression du génome, résultant en un nouveau équilibre aux effets inconnus.

## Risques du *gene drive* (guidage du gène)

1. Risque **d'effet *off-target*** d'inactivation d'un autre gène que le gène cible.
2. Risque de **diffusion transversale du gène guidé contaminant** des populations d'organismes différents de la population cible.
3. **Impact écologique** de l'éradication d'une population « nuisible »/ pathogène pour l'homme mais qui peut avoir un autre rôle important pour la biodiversité.
4. **Effets secondaires indésirables** du gène guide pour l'homme (apparition d'une autre pathologie associée au gène guide).

## Recommandations du CEI

En l'état actuel un moratoire semble peu crédible car il ne récolterait pas le même consensus international que celui issu d'Asilomar. Il n'existe pas ici de questions de sécurité biologique qui n'auraient pas déjà été envisagées par les technologies antérieures.

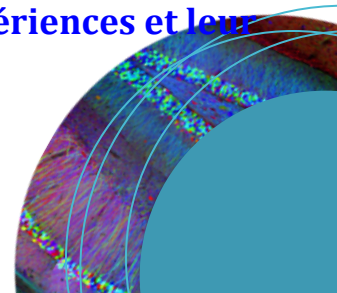
Ainsi, dans l'immédiat, le CEI de l'Inserm propose les cinq recommandations suivantes →





## Recommandation I

**Encourager une recherche dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la technologie CRISPR dans des modèles expérimentaux pouvant permettre au cas par cas de déterminer la balance bénéfice/risque d'une application thérapeutique y compris éventuellement sur des cellules germinales et l'embryon. Cette information est essentielle pour pouvoir définir, dans le futur, ce qui pourrait être autorisé chez l'homme en termes d'approches thérapeutiques. Un objectif institutionnel pour l'Inserm pourrait être de participer à la définition de méthodes normalisées pour évaluer l'efficacité de toute modification du couple CRISPR-Cas9 et mesurer les incidences d'effet « hors-cible » ou de tout autre effet indésirable, pour comparer les résultats des différentes expériences et leur pertinence clinique.**



## RECOMMANDATION II

**Les effets potentiellement indésirables du guidage de gène doivent être évalués avant toute utilisation hors d'un laboratoire respectant des règles de confinement déjà en vigueur pour d'autres modifications génétiques. Les évaluations doivent se faire sur des périodes longues compte-tenu du caractère transmissible du gène guide. Des mesures de réversibilité devraient être prévues en cas d'échappement ou d'effet indésirable. De telles analyses et l'élaboration de scénarios multiples nécessitent la constitution d'équipes pluridisciplinaires CRISPR Comité éthique Inserm février 2016 Page 13 sur 15 combinant des expertises allant de la biologie moléculaire { l'écologie et aux diverses sciences sociales, avec une évaluation prudente de la balance bénéfique/risque à long terme.**

## Recommandation III

**Respecter l'interdiction de toute modification du génome nucléaire germinale à visée reproductive dans l'espèce humaine, et n'appuyer aucune demande de modification des conditions légales avant que les incertitudes concernant les risques ne soient clairement évaluées, et avant qu'une concertation élargie incluant les multiples partenaires de la société civile n'ait statué sur ce scénario. Pour sa liberté et son indépendance il convient que la recherche n'implique pas immédiatement ou forcément d'applications en termes d'innovation thérapeutique. Il convient également que la recherche puisse bénéficier de la confiance du public et pour cela une surveillance appropriée doit être organisée et appliquée aux travaux de laboratoire qui vise à évaluer l'efficacité et la spécificité des technologies d'édition du génome de la lignée germinale humaine. Un objectif institutionnel pour l'Inserm pourrait être de participer à la définition de lignes directrices : il devrait y avoir une coopération internationale des décideurs politiques et des scientifiques pour déterminer des stratégies communes et définir des orientations claires sur ce qui est ou non acceptable sur le plan éthique concernant la recherche.**

## RECOMMANDATION IV

**Participer à toute initiative nationale ou internationale qui traiterai les questions de liberté de la recherche et d'éthique médicale.** Ces démarches bénéficieraient d'une nouvelle conférence internationale de type Asilomar 2, par exemple la conférence des 3/5 décembre 2015 à Washington à l'initiative de la *National Academy of Sciences* américaine, sans restriction de nationalités et qui ferait la différence des questions soulevées dans l'application des techniques CRISP-Cas9 en recherche d'une part et appliquée en clinique humaine d'autre part. L'Inserm et ses partenaires français, via les nombreuses collaborations établies avec des équipes des pays à ressources limitées, pourraient encourager la participation d'experts de ces pays à toute initiative internationale.

## RECOMMANDATION V

**Attirer l'attention sur la question plus philosophique qui met en tension la plasticité du vivant avec l'idée d'une nature humaine fondée sur le seul invariant biologique. Il convient de susciter une conscience qui fasse la part de l'utopie et des dystopies que peuvent engendrer certaines promesses thérapeutiques. En cela le débat éthique en sciences du vivant participe de la nécessaire acculturation { nos disciplines et resitue la science au cœur de la culture et de la société dans son ensemble. Dans ce contexte il faut construire un processus de réflexion et nous recommandons que l'Inserm/Aviesan crée en son sein un groupe de suivi animé par les membres du CEI volontaires et des scientifiques intéressés par les aspects sociétaux liés aux technologies de la génomique.**

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION.**