



**HAL**  
open science

## Bébés CRISPR

Bertrand Jordan

► **To cite this version:**

Bertrand Jordan. Bébés CRISPR : Anatomie d'une transgression. Médecine/Sciences, 2019, 35 (3), pp.266-270. 10.1051/medsci/2019034 . hal-02970061

**HAL Id: hal-02970061**

**<https://hal.science/hal-02970061>**

Submitted on 17 Oct 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Bébés CRISPR

## Anatomie d'une transgression

Bertrand Jordan

L'annonce de la naissance de deux enfants dont l'ADN a été modifié par la technique CRISPR [1] a déjà fait couler beaucoup d'encre. Nous y revenons dans ce numéro de *médecine/sciences* pour, d'une part, faire le point sur ce qui a été fait, et dans quelles conditions (c'est l'objet de cet article) et, d'autre part [2] (→), préciser les conséquences sur le plan de l'éthique et de la régulation de cet évènement assez prévisible – mais que l'on n'attendait pas aussi tôt.

(→) Voir la Chronique bioéthique de H. Chneiweiss, page 263 de ce numéro

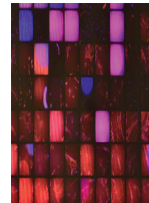
### Le contexte

Question préalable : faut-il croire à cette annonce, ou s'agit-il d'une nouvelle « bidon » ?, comme cela fut le cas pour le prétendu clonage humain par la secte des Raéliens fin 2002 [3] (→) ou pour les mirifiques résultats de clonage thérapeutique publiés par le chercheur Coréen Hwang en 2005 [4] (→).

(→) Voir Perspective/Horizons de B. Jordan, *m/s* n° 2, février 2003, page 243

(→) Voir la Chronique bioéthique de H. Chneiweiss, *m/s* n° 2, février 2006, page 218

Dans le cas présent, il est assez vraisemblable que les expériences présentées par Jiankui He aient été effectivement réalisées. Cela semble cohérent avec l'intense activité déployée dans ce domaine en Chine (d'où proviennent la plupart des travaux appliquant la technique CRISPR à des embryons – non implantés jusqu'ici). De plus, comme on le verra par la suite, les résultats obtenus par He sont en fait assez mitigés et ne constituent pas un franc succès, ce qui incite à les croire véridiques. Cela dit, la seule source d'informations un peu détaillée est constituée par la présentation de He lors du colloque sur l'édition du génome (*Human genome editing summit*) qui a eu lieu à Hong Kong du 27 au 29 novembre 2018 [5], pour laquelle on peut consulter un diaporama accessible sur Internet [5]. Compte tenu du scandale qu'a suscité ce travail, il est peu probable qu'une revue accepte de



UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille, Université/EFS/CNRS ; CoReBio PACA, case 901, Parc scientifique de Luminy, 13288 Marseille Cedex 09, France. [brjordan@orange.fr](mailto:brjordan@orange.fr)

le publier, il semble que même le serveur de *preprints* BioRxiv ait pris une position négative : il faudra donc nous contenter de ces 58 diapositives qui ne remplacent pas une publication mais apportent néanmoins bon nombre d'informations. Avant d'entamer l'analyse des données, quelques précisions sur la trajectoire de Jiankui He : on l'a souvent présenté comme un médecin, mais en réalité il a fait (en Chine) des études de physique, puis a passé plusieurs années aux États-Unis au cours desquelles il s'est intéressé à la génétique et aux techniques d'« édition » du génome, a obtenu un doctorat (PhD) à l'université Rice à Houston et a effectué un stage postdoctoral à l'université de Stanford (Californie). Considéré en Chine comme un élément très prometteur, il a été recruté en 2012 par l'université de Shenzhen et a bénéficié de nombreux financements et prix au niveau local et national, tout en fondant plusieurs entreprises dont *Direct Genomics*, une firme chinoise qui commercialise des séquenceurs d'ADN fondés sur la technologie de feu *Helicos*<sup>1</sup> [6] (→).

(→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, *m/s* n° 1, janvier 2019, page 81

Bref, c'est (c'était) un personnage en vue de la science chinoise, comblé d'honneurs et bénéficiant de soutiens financiers et politiques conséquents.

### L'objectif

Le but annoncé par He était d'obtenir des enfants génétiquement modifiés chez lesquels la protéine CCR5 (*C-C chemokine receptor type 5*, normalement exprimée sur les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>) est absente en raison de

Vignette (Photo © Inserm – Patrick Delapierre).

<sup>1</sup> Entreprise nord-américaine qui a fait faillite en 2012.



l'inactivation du gène correspondant, ce qui doit induire la résistance à l'infection par le virus VIH (virus de l'immunodéficience humaine) qui utilise cette protéine comme co-récepteur pour entrer dans la cellule. Il existe en effet dans les populations d'origine européenne 10 % environ de personnes qui portent une petite délétion (appelée delta32) dans le gène *CCR5* et qui sont, de ce fait, résistantes à ce virus, tout en jouissant par ailleurs d'une santé normale<sup>2</sup>. Nombre de commentateurs se sont étonnés de ce choix, arguant que la correction d'une mutation délétère (liée par exemple à l'hémophilie ou à la mucoviscidose) constituerait un objectif plus défendable [7]. Mais ils oublient, me semble-t-il, que dans presque tous les cas, le diagnostic préimplantatoire apporte une solution bien plus sûre, puisqu'après une fécondation *in vitro*, on va quasiment toujours trouver quelques embryons non affectés, sauf situation très exceptionnelle (un parent homozygote pour une mutation dominante, par exemple, cas ultra-rare). Le choix de He est donc assez rationnel, d'autant plus qu'il n'est sans doute pas nécessaire d'effectuer une modification très précise et que toute mutation inactivant le gène *CCR5* pourrait aboutir au résultat souhaité. Une telle manipulation constitue en fait un premier cas d'amélioration déguisée en prévention, et comme on peut penser que l'objectif réel des modifications germinales sur l'homme est l'obtention d'enfants « améliorés » (*enhanced*), il va tout à fait dans le sens de l'histoire...

### La présentation de Jiankui He : expériences préliminaires

Rappelons pour commencer que l'introduction de la délétion delta32 dans le gène *CCR5* a déjà été réalisée en 2016 par une équipe chinoise [8] utilisant des embryons tripronucléaires<sup>3</sup> et donc non viables [9] (→).

(→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, *m/s* n° 5, mai 2017, page 549

L'analyse montrait que dans quelques embryons (cinq) la modification désirée avait bien eu lieu, mais que dans la majorité des cas (une cinquantaine) il y avait eu jonction aléatoire (NHEJ, *non-homologous end joining*) après la coupure de l'ADN par la nucléase Cas9, avec addition ou délétion d'un nombre variable de nucléotides. De plus, la plupart des embryons s'avéraient être des mosaïques (mais cela pouvait être lié au fait qu'ils étaient triploïdes dès le départ). En somme ce travail montrait qu'il était possible d'introduire dans le gène *CCR5* la mutation désirée, mais que l'on était encore loin de maîtriser la technique et d'effectuer à coup sûr la modification voulue.

La présentation de He [5] détaille un ensemble d'expériences préliminaires. Elle montre d'abord l'édition d'embryons de souris dans le but d'inactiver le gène *Ccr5* murin, avec pour résultat l'introduction de diverses délétions dans le gène dont une seule correspond à delta32 à l'état hétérozygote. À partir de cette souris, il a pu obtenir par croisements une souris portant cette mutation à l'état homozygote et vérifié l'absence d'anomalies évidentes au niveau tissulaire ou comportemental<sup>4</sup>. Il est ensuite passé aux cellules humaines (la lignée

HEK293T, lignée dérivée de rein embryonnaire et souvent utilisée pour la production de vecteurs rétroviraux) et a testé l'efficacité de différents ARN guide (sgRNA, ARN dirigeant la nucléase Cas9 vers l'endroit ciblé dans l'ADN) et a choisi le plus efficace, appelé sg4RNA, qui correspond au début de la délétion delta32 dans le gène *CCR5*. Profitant de la quasi-identité de la séquence d'ADN dans cette région entre l'homme et le singe cynomolgus (appelé aussi macaque crabier), il a alors effectué diverses mises au point sur des embryons de ce singe et a montré que la meilleure efficacité d'édition (80 %) était obtenue en injectant Cas9 et l'ARN guide au moment de la fécondation par ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) de l'ovule, et que cette injection précoce réduisait la proportion de blastocystes mosaïques. La mise au point a été poursuivie sur des embryons humains non viables (tripronucléaires), montrant notamment qu'il est préférable d'injecter la protéine Cas9 plutôt que son ARN. L'établissement de lignées de cellules souches embryonnaires à partir d'embryons « édités » a permis de vérifier qu'après induction, celles-ci expriment les marqueurs de différenciation attendus. La recherche d'éventuelles modifications parasites (*off-target*) a été menée de manière assez approfondie, impliquant notamment le séquençage de l'ADN des parents (pour détecter tous les sites potentiels) ainsi qu'une approche informatique spécifique permettant de détecter d'éventuelles délétions.

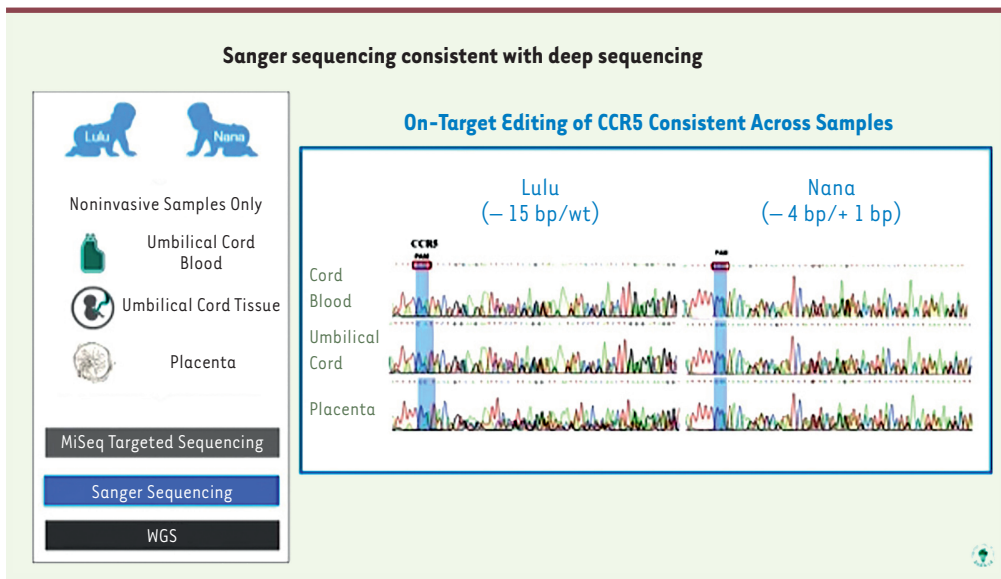
### ...et passage à l'acte

On en arrive alors, après une bonne quarantaine de diapositives, à la modification d'embryons en vue de leur réimplantation (*Figure 1*). L'ADN des deux parents est séquencé (afin de permettre une prédiction personnalisée des sites potentiels de modification parasite) ; la protéine Cas9 et l'ARN guide (sg4RNA) sont injectés dans l'ovule en même temps qu'un spermatozoïde. Après développement jusqu'au stade blastocyste, quelques cellules (3 à 5) sont prélevées pour être séquencées : séquençage « génome entier » avec confirmation par la technique de Sanger pour examiner l'édition de *CCR5* et d'éventuels effets *off-target*. À ce stade, quatre blastocystes viables avaient été obtenus ; deux s'avèrent non modifiés, un présente une délétion de 15 paires de bases (dans le gène *CCR5*) sur un chromosome, l'autre étant non modifié ; le quatrième blastocyste, enfin, porte une insertion d'une paire de bases sur un chromosome et une délétion de quatre sur l'autre (toujours dans le gène *CCR5*). La mutation désirée (delta32) n'est donc pas présente, et seul l'embryon portant deux modifications est susceptible

<sup>2</sup> Avec peut-être une sensibilité accrue au West Nile virus.

<sup>3</sup> Embryons non fertiles, mais capables de se diviser.

<sup>4</sup> La souris n'étant pas sensible à l'infection par le VIH, on ne peut examiner ce paramètre.



**Figure 1. Reproduction partielle d'une diapositive présentée par Jiankui He à Hong Kong [6], montrant la confirmation par séquençage Sanger des modifications introduites au début du gène *CCR5* des deux enfants. Les mêmes changements sont retrouvés dans les trois tissus étudiés (sang et tissu de cordon, placenta). Le document d'origine est d'assez mauvaise qualité (photographie d'une projection et non fichier de la présentation) ce qui explique le léger flou de cette image.**

de ne pas exprimer la protéine CCR5 (mais cela reste à démontrer). De plus, cet embryon semble présenter une mutation parasite dans une région inter génique. Malgré ces résultats en demi-teinte, la décision fut prise (par les parents, indique He) de procéder à l'implantation de ces deux embryons, qui devaient donner naissance à deux filles, Nana (double mutante) et Lulu (mutante hétérozygote). Un suivi en cours de grossesse, effectué par séquençage de l'ADN fœtal isolé du sang maternel avait confirmé l'édition, totale ou partielle, du gène *CCR5* et, en parallèle, vérifié l'absence de mutations dans un jeu de 600 gènes liés au cancer. À la naissance, le séquençage à haute redondance du sang de cordon et de l'ADN de placenta confirmait encore l'édition du gène *CCR5* ; en revanche, la mutation parasite avait disparu. Une nouvelle recherche de mutations parasites et de délétions ne détecte rien. La présentation se termine en esquissant les futures étapes : essai d'infection de lymphocytes CD4 par le VIH, recherches plus approfondies d'effets *off-target* et d'un éventuel mosaïcisme en terminant par un programme de suivi médical des jumelles jusqu'à leur majorité. Compte tenu de la situation de Jiankui He, qui est actuellement assigné à résidence, tout cela reste assez hypothétique.

### Un résultat en demi-teinte, une véritable transgression

En somme cette première manipulation génétique sur l'humain, visant à l'inactivation du gène *CCR5* pour conférer la résistance au virus VIH, aboutit à la naissance d'un enfant chez lequel les deux exemplaires du gène sont mutés (mais sans que l'on soit certain que cela assure son inactivation) et d'un deuxième enfant portant un exemplaire muté et un autre normal, donc a priori non protégé. Le but annoncé (reproduire la mutation naturelle delta32) n'est pas atteint, mais il est possible que l'inactivation du gène *CCR5* ait réussi. Cela dit, si l'effet de la mutation delta32 est bien connu, celui des mutations introduites chez ces deux enfants ne l'est pas et l'on peut toujours craindre de mauvaises surprises. Par ailleurs des contrôles assez approfondis laissent

espérer qu'il n'y a pas de gros problème de modifications parasites ou de délétions, sans que l'on puisse être totalement rassuré à ce niveau<sup>5</sup>. C'est en somme un résultat que l'on pourrait considérer sur un plan purement technique comme plutôt encourageant, indicatif d'une faisabilité à terme tout en montrant le chemin qui reste à parcourir... s'il ne s'agissait pas d'une modification irréversible de la lignée germinale humaine. De fait, il constitue une transgression majeure, la première véritable manipulation génétique sur l'humain affectant tant les sujets concernés que leur descendance, dans des conditions de sécurité bien trop approximatives (comme l'indiquent les résultats) et en violation flagrante des conditions éthiques et sociétales énoncées à de multiples reprises [10] (→).

(→) Voir la Chronique génomique de B. Jordan, m/s n° 2, février 2016, page 217

Il n'est donc pas étonnant que la révélation de cette tentative « sauvage » ait suscité une réprobation générale et la disgrâce de Jiankui He ; reste à tirer les conséquences de cette transgression pour l'encadrement de tels travaux et à montrer que, en dépit de cet accroc, la communauté scientifique est capable de se réguler de manière efficace. ♦

### SUMMARY

#### CRISPR babies: technology and transgression

Analysing the data recently presented by Jiankui He and assuming that it is authentic shows that the goal of abolishing the expression of *CCR5* may have been reached for one of the resulting twins, although this remains to be proven. However, the canonical delta32 mutation has not

<sup>5</sup> Les techniques employées ne permettent pas d'exclure des délétions de grande taille.

been achieved. The various preliminary experiments and controls give some confidence that major off-target modifications have not occurred; again, this is difficult to exclude. Clearly, the requirements of perfect technical mastery of the process have not been met, to say nothing of the requirements for complete transparency and full societal approval. ♦

## REMERCIEMENTS

Je remercie Hervé Chneiweiss pour ses remarques ayant permis d'améliorer cet article.

## LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Associated Press, le 26 novembre 2016 <https://apnews.com/4997bb7aa36c45449b488e19ac83e86d>
2. Chneiweiss H. De retour de Hong-Kong ou l'éthique à l'heure d'une génétique d'augmentation de la personne humaine. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 263-5.

3. Jordan B. L'humanité est au seuil du paradis. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 243-45.
4. Chneiweiss H. Cloningate ? La publication scientifique et le clonage thérapeutique face à la mystification Hwang. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 218-22
5. Liens vers le colloque de Hong Kong (l'accès au deuxième site, plus complet, est parfois aléatoire) : <http://www.nationalacademies.org/hk/> [http://www.nationalacademies.org/gene-editing/2nd\\_summit/index.htm](http://www.nationalacademies.org/gene-editing/2nd_summit/index.htm). Lien vers les diapositives de Jiankui He : [https://drive.google.com/drive/folders/1T1zLTtHS2z\\_cgl29fN\\_7qJg7fLA4qlrd](https://drive.google.com/drive/folders/1T1zLTtHS2z_cgl29fN_7qJg7fLA4qlrd)
6. Jordan B. Actualités du séquençage d'ADN. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 81-3.
7. The blind baby maker (Editorial). *Nat Biotechnol* 2019 ; 37 : 1.
8. Kang X, He W, Huang, Y, et al. Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *J Assist Reprod Genet* 2016 ; 33 : 581-8.
9. Jordan B. CRISPR sur embryons humains : une nouvelle étape. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 549-51.
10. Jordan B. Sommet de Washington : feu orange pour la thérapie germinale ? *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 217-20.

## TIRÉS À PART

B. Jordan

REPÈRES



CHRONIQUES BIOÉTHIQUES



# Questions de santé publique

## Un nouveau bulletin

pour une meilleure visibilité des résultats de la recherche en santé publique

Les résultats de la recherche en santé publique souffrent en France d'un réel manque de visibilité. Ceci concerne aussi bien le monde académique (hors santé publique) que le grand public et les décideurs. Pour pallier ce déficit, l'IRSP a créé un bulletin à large diffusion intitulé « *Questions de santé publique* », largement inspiré du bulletin mensuel d'information de l'INED « *Populations et sociétés* ». L'objectif éditorial est de porter à la connaissance d'un large public (enseignants, étudiants, journalistes, décideurs, milieux de la recherche, associations, public concerné) les informations les plus récentes concernant des questions importantes de santé publique, rédigées de façon facilement lisible et compréhensible pour des non spécialistes, en garantissant que les informations publiées sont validées scientifiquement. La publication concerne des faits et non des positions. Au-delà de la présentation de résultats, les qualités pédagogiques de *Questions de santé publique* permettent au lecteur de mieux comprendre comment sont formulées et abordées les questions de santé publique et quelles sont les limites de ces études.

---

Nom .....

Prénom .....

Institution ..... Fonction .....

Spécialité ..... Service .....

Adresse .....

Ville .....

Code postal .....

Pays .....

Adresse électronique .....

à nous retourner par la poste ou par fax au 01 49 85 03 45

Questions de santé publique  
EDP Sciences  
17 avenue du Hoggar  
91944 Les Ulis  
France

Réservé aux abonnés de M/S

Recevez gratuitement et régulièrement

Questions de santé publique

en renvoyant ce document soigneusement rempli.

Questions de santé publique est une publication de l'Institut de Recherche en Santé Publique. | Directeur de la publication : Corinne Alberti.  
 | Comité de rédaction : Sarah Bellouze, Marion Cipriano, Alexandre Cobigo et Jean-Marie Gagliolo. | Réalisation : EDP Sciences.