

Le clone, le diable, et le moratoire

Jacques TESTART*

Du mythe à la réalité

Moyen supposé de créer le double ou d'acquérir l'immortalité, le clonage est un mythe aussi vieux que l'humanité. Et la nature en a donné l'exemple par la génération immémoriale de vrais jumeaux (environ quatre pour mille naissances) [1]. Alors que l'homme sait depuis longtemps cloner la plante par le bouturage, il n'a réussi que très récemment à cloner la grenouille (1952) puis le mouton (1980) ou la souris (1983). Mais il y a clonage et clonage.

– Le plus facile (et le plus efficace) consiste à séparer les premières cellules de l'œuf divisé en deux lots, chaque moitié étant ensuite capable d'évoluer puisque cette technique copie ce que fait parfois la nature (gémellité vraie).

– Plus compliqué : extraire le noyau d'une cellule embryonnaire pour l'introduire dans un ovule débarrassé de son matériel nucléaire. Le nouvel embryon ainsi constitué aura les caractéristiques génétiques de celui qui a délivré les noyaux à greffer. Puisque celui-là comptait plusieurs cellules, chacune susceptible de délivrer un noyau de même contenu génétique, leur greffe individuelle dans plusieurs ovocytes énucléés peut conduire à la construction d'autant de vrais jumeaux. L'avantage du transfert nucléaire sur la simple bipartition est donc qu'il devient théoriquement possible de reproduire un embryon en autant d'exemplaires que cet

* Directeur de Recherches INSERM (Unité 355, Clamart) et Co-Directeur du Laboratoire d'A.M.P. de l'Hôpital Américain (Neuilly), INSERM, 32, rue des Carnets, 92140 Clamart.

embryon compte de cellules pourvoyeuses des noyaux. Ceci a été réalisé chez les primates [2].

— Encore plus fort : faire la même chose à partir de noyaux cellulaires prélevés chez un individu adulte. C'est la nouveauté *Dolly* [3]. Elle permettrait non seulement d'envisager un effectif illimité de copies puisque les noyaux disponibles chez le donneur sont en nombre abondant mais aussi de cloner un animal de qualité éprouvée, ou un humain volontaire. C'est-à-dire que cette forme achevée du clonage est la seule qui prenne en compte le choix du donneur (pour un être humain) et l'appréciation des caractéristiques qu'il a su réellement démontrer (le phénotype de l'adulte résultant des interactions de l'information génétique avec un environnement particulier).

Beaucoup de commentateurs ont ironisé sur le faible taux de réussite de la manip écossaise (une *Dolly* pour 277 essais) en oubliant que tout succès de ce genre est d'abord obtenu une première fois, et que cela n'arrive qu'après bien des tentatives infructueuses. Si bien que l'efficacité, au moment d'une « première » est toujours exprimée par une fraction dont le numérateur est 1 tandis que le dénominateur est très élevé. Moins de deux années après, bien d'autres moutons mais aussi des veaux et des souris ont été ainsi reproduits et l'efficacité atteint déjà quelques succès pour cent tentatives. Mieux, des souris clonées sont devenues pourvoyeuses de noyaux et ont généré leurs propres clones [4] c'est-à-dire que les animaux clonés une première fois ont servi de donneurs de noyaux pour (re)produire une nouvelle génération d'animaux identiques, lesquels ont servi de donneurs, etc.

Ce qui devrait frapper dans l'irruption soudaine du clonage, c'est l'absence de concepts scientifiques nouveaux qui auraient permis cet exploit [5]. Pour justifier la nouveauté, et lui donner une base rationnelle, les biologistes ont mis en avant une manipulation originale des cellules donneuses de noyaux car toute la difficulté du clonage consiste à rétablir dans le noyau greffé des fonctions dont il n'est plus capable depuis qu'il habite une cellule différenciée. Bien que l'information génétique contenue dans le noyau soit la même dans toutes les cellules du corps, la part d'information utilisée par chaque cellule dépend en effet de la fonction du tissu auquel cette cellule appartient. Les créateurs de *Dolly* ont imaginé de maltraiter les cellules donneuses en les plaçant dans un milieu de culture appauvri avant d'introduire leurs noyaux dans les ovules réceptacles. Puis ils ont expliqué leur succès en admettant que c'est cette privation de sérum sanguin dans la culture cellulaire qui aurait restauré la totipotence du noyau, redevenu capable d'utiliser les informations de tout le génome comme le font les cellules embryonnaires. L'annonce de nouveaux succès sans recourir à cet artifice [6] prive le monde scientifique de sa prétention à savoir : encore une fois on est capable d'agir avant d'avoir compris.

Le clonage pour quoi faire ?

Le clonage des mammifères n'est pas seulement un outil de recherche pour étudier la reprogrammation du génome cellulaire ou la différenciation au cours de l'embryogenèse. C'est aussi le moyen de créer de nombreux animaux d'élevage identiques afin d'évaluer dans les mêmes conditions l'influence de divers facteurs sur les normes de production. C'est encore, bien sûr, la procédure théoriquement la plus efficace pour la sélection animale en reproduisant des individus de haute performance sans passer par les loteries aléatoires de la procréation.

C'est enfin un artifice favorisant le transfert de gène (transgénèse) par manipulation de la cellule donneuse, comme il est arrivé pour le mouton *Polly*. Dans ce cas, les cellules pourvoyeuses de noyaux ont été modifiées par l'addition d'un gène humain avec l'intention de faire produire des protéines humaines dans le lait de la brebis clonée.

Tous ces usages vétérinaires du clonage sont potentiellement applicables à l'espèce humaine, pourvu qu'on soit capable de les réaliser techniquement (et politiquement incapable d'empêcher qu'ils se réalisent). Une application médicale particulière du clonage a été avancée, la méthode pouvant permettre de générer des tissus ou organes à greffer qui seraient compatibles avec un patient receveur puisqu'on y introduirait son propre génome. C'est-à-dire que les cellules pourvoyeuses de noyaux seraient prélevées chez le patient afin de générer un ou des embryons de même constitution génétique que lui-même et susceptible(s) de produire des pièces de substitution aux organes défectueux. L'annonce d'une telle stratégie passe sous silence la conception instrumentale d'un embryon humain pourvoyeur de greffons et aussi l'utilisation d'une femme réduite au rôle d'incubatrice s'il faut assurer *in utero* le mûrissement du clone.

Les entraves biologiques et techniques

Les artisans du clonage chez les mammifères ont fait remarquer la forte mortalité et la fréquence élevée d'animaux malformés. Si ce phénomène est causé par les conditions imparfaites des manipulations (les conditions optimales étant encore inconnues), il devrait être possible d'éviter de tels effets épigénétiques. En revanche si, par son principe même, le clonage introduit de telles anomalies, il sera plus problématique d'y remédier. Ainsi on a suspecté l'A.D.N. transmis par le clonage de

vieillesse prématurée pour n'avoir pas subi les remaniements qui surviennent normalement au cours de la fabrication des gamètes (méiose) ; le clone cumulerait alors l'âge biologique de son auteur avec le sien propre ce qui ruinerait tout espoir d'« immortalité ». Dans un travail récent déjà évoqué, chez la souris, les auteurs estiment cependant qu'il n'y a pas d'effet perceptible quand ils établissent des générations successives d'animaux clonés.

Un obstacle encore incontournable pour la réalisation du clonage est la part prépondérante qu'y conservent les fonctions féminines et donc l'instrumentation obligée du corps et des gamètes de femmes. La grossesse en bocal (ectogénèse) étant, pour longtemps encore, impossible, l'utérus humain est le seul incubateur compétent, tant qu'on ne sait pas obtenir le développement embryonnaire humain dans une espèce animale où l'œuf serait transféré. Mais des ovules humains sont aussi nécessaires comme réceptacles des noyaux abritant le génome à reproduire. Or l'ovule humain, stade mûr de l'ovocyte, est normalement produit en un seul exemplaire, et seulement une fois par mois de la puberté à la ménopause ; il se trouve dans l'ovaire et ne peut être extrait du corps que par intervention dans l'abdomen. Outre que l'ovule, même énucléé aux fins de clonage, conserve une identité génétique propre dans l'A.D.N. de ses mitochondries, cette cellule est rare, indisponible hors médication lourde, et justement investie bien davantage qu'un spermatozoïde. Il est en effet évident, à partir des bricolages de gamètes réalisés ces dernières années, que l'ovule est le partenaire déterminant et irremplaçable dans la fécondation : on a su remplacer le spermatozoïde par un gamète immature (spermatide) ou même par une cellule somatique (clonage), ramenant ainsi l'élément masculin à un simple transporteur d'A.D.N. Mais l'élément féminin dans la fécondation est nécessairement un ovule mûr, c'est-à-dire une délicate et complexe machinerie cellulaire dans laquelle l'A.D.N. n'est qu'un ingrédient parmi d'autres. Le projet de reproduction humaine nous rappelle une notion souvent oubliée dans la procréation : l'importance prépondérante du féminin dans l'engendrement. On va pouvoir se passer de l'homme, de la femme jamais ! En pratique, cette prééminence du féminin devrait constituer une entrave pour le recours au clonage humain. Outre la nécessité de disposer de femmes volontaires, bien des arguments éthiques s'opposent à de tels usages du corps féminin. En France, la loi de 1994 sur l'Assistance Médicale à la Procréation (A.M.P.) interdit aussi bien la conception d'embryons hors projet procréatif que le service utérin fourni par une femme, incubatrice temporaire.

Les réserves, le moratoire et l'interdit

Le Comité Consultatif National d'Éthique (C.C.N.E.) s'est opposé au clonage humain avec vigueur et de façon définitive [7]. Cette résolution tranche avec l'indignation affichée ailleurs, vite commuée en simple réserve ou en désapprobation temporaire (« dans l'état actuel des connaissances et des techniques »...). Sous prétexte de ne pas céder à la « diabolisation » de la technoscience, certains se suffisent de la sagesse médicale pour remettre le clonage à plus tard (cela tombe bien puisque la compétence est encore absente) et on affirme deux postulats qui résonnent comme des promesses de reddition. Le premier est que nul ne saurait décider pour l'avenir, chaque génération étant à même de réviser les choix d'éthique antérieurs. Comme si, par exemple, l'interdiction de l'esclavage était susceptible d'être un jour démocratiquement abolie. Cette lâcheté qui empêche de prononcer des principes pour l'éternité de l'humanité est l'aveu que le jugement éthique est subsidiaire de l'état des techniques. L'autre postulat est que nul ne saurait entraver « le développement de la connaissance » (nom flatteur donné à la recherche technoscientifique), posant l'accumulation de savoirs partiels et relatifs comme autant d'icônes sur l'autel du « progrès ». Même si on concède que la recherche sur le clonage humain est problématique (aux U.S.A. elle n'est pas interdite mais privée des crédits publics dont elle n'a pas besoin), on fait mine de croire que le clonage animal est sans conséquence éthique. Pourtant, le jour où les biologistes sauront cloner régulièrement les moutons, il ne sera pas nécessaire de faire une véritable recherche pour être, de suite, en mesure de réussir le clonage humain. Ce qui signifie que, pour limiter strictement la production de doubles aux espèces animales, il faut un engagement formel de la prohiber chez l'homme plutôt que les réticences conjoncturelles du moratoire.

Cloner l'humain

Sans aucun doute, il y a un marché potentiel du clonage comme le montrent les centaines de suppliques adressées à l'équipe vétérinaire qui a conçu *Dolly*. Il n'était jusqu'ici possible de cloner l'humain qu'en le manipulant à l'état embryonnaire (le plus aisé étant par duplication) mais cette proposition, médiatisée il y a vingt ans par les pionniers de la fécondation in vitro (F.I.V.), n'a jamais été suivie d'effets malgré son intérêt médical (création d'un vrai jumeau cryoconservé et susceptible

de fournir des pièces de rechange). Les « géniteurs » d'embryons dans les laboratoires d'A.M.P. sont préoccupés par l'enfantement, non par d'hypothétiques thérapies qu'on appliquerait bien plus tard à leur hypothétique enfant. Ce qui change avec l'exemple *Dolly*, c'est que la demande peut provenir de l'intéressé direct, personne adulte recevant une information, donnant un consentement... et s'acquittant des frais engagés.

On peut prévoir que quelques humains assez fortunés auront recours à moyen terme aux services des apprentis cloneurs dans le but de ne pas mourir complètement. Mais de tels actes, rarissimes et discrets sinon clandestins, ressortissent du fait divers plutôt que d'une nouvelle pratique sociale.

Le cumul des réserves éthiques et des entraves biologiques et techniques évoquées plus haut constitue un puissant garde-fou contre l'acceptation publique du clonage. C'est pourquoi je crois que la réalisation d'un double humain devrait d'abord passer par la compassion, comme en permettant la survie d'un enfant condamné et en impliquant seulement la mère de cet enfant pour fournir les ingrédients biologiques nécessaires (l'ovule et l'utérus) à la conception d'un embryon donneur d'organes compatibles. Une telle situation deviendrait acceptable selon la casuistique qui s'empare de l'éthique quand on craint d'affirmer des règles. Elle devrait ouvrir des voies plus permissives grâce à l'accoutumance progressive qui accompagne la « dédramatisation ». Mais le diable est-il mort quand on ne le voit plus ?

Quel avenir pour les clones ?

Les risques du clonage pour l'humanité à venir sont aujourd'hui présentés de façon plutôt anecdotique en évoquant le caprice d'un milliardaire narcissique ou la compassion inspirée par l'enfant condamné. Tout se passe comme si on voulait nier l'étonnante contemporanéité de cette invention de la copie biologique avec l'aptitude croissante et obsessionnelle pour décrire le génome. La mystique génétique veut instituer le génome comme référence obligée pour dire, qualifier ou changer la personne. Dès lors, il est logique que la *reproduction* maîtrisée de l'A.D.N. soit valorisée, pour les animaux exemplaires comme par les humains narcissiques, car la *procréation* d'un nouvel être correspond à la génération d'un A.D.N. nouveau, indéterminable *a priori* et donc suspect d'imperfections ou traître à l'identité. En effet, l'alliance entre le masculin et le féminin qui caractérise la procréation se ramène, pour le généticien, à l'alliance de moitiés aléatoires de l'A.D.N. spécifique à

chaque membre du couple. Le résultat de la procréation est donc la création de génomes variés à l'infini, objets ainsi exclus du champ de maîtrise génétique. La procréation, c'est d'abord la méiose qui introduit tellement de variété dans les spermatozoïdes qu'il n'y en a pas deux identiques parmi les 200 millions que compte l'éjaculat. Puis l'alliance germinale avec l'ovule, lequel a subi la même aventure méiotique et est donc tout aussi imprévisible que le gamète mâle. Ajoutons-y un zeste de mutation qui introduit de nouvelles billes dans cette loterie et on comprend que le meilleur ou le pire peut jaillir de tout abdomen.

Substituer la reproduction à la procréation n'est pas une mince affaire pour une société qui se veut rationnelle. Car, une fois la chose « dé-diabolisée », il s'agira de la gérer comme d'autres pratiques sociales et, pourvu qu'on ne s'évade pas hors de la démocratie, d'édicter des règles de fonctionnement consensuelles.

Qui donc mérite d'être cloné ? Et en combien d'exemplaires ?

Pourtant la perspective du clone était présente dès que la procréation est devenue « assistée ». Et elle a été confortée par l'importance progressivement donnée à l'identité génétique des personnes. Cette importance est manifeste aussi bien dans les précautions proches de l'eugénisme pour apparier un donneur de sperme avec une receveuse, que dans le totalitarisme génétique qui tend à réduire chaque personne à son génome. Ainsi certains généticiens recherchent les bases moléculaires de l'intelligence ou de l'homosexualité, tandis que les assureurs s'intéressent aux fondements biologiques du risque tels que les révélerait l'examen de l'A.D.N. Pour avoir exprimé l'évidence de la mystique génétique bien avant le tumulte *Dolly* [8, 9], je crois pouvoir rappeler quelles logiques étaient, et demeurent, à l'œuvre dans le champ biomédical.

D'abord la biomédecine : à force de copier ce que savent faire les bêtes pour se perpétuer (pondre en abondance, féconder hors du corps, conserver longtemps la semence ou l'embryon, nier parfois le sexe ou même en changer, mêler les ovules ou les spermés de géniteurs anonymes, etc.), il était naturel qu'on en vienne à copier ce que savent faire les bêtes minuscules qui se reproduisent au lieu de procréer. Rappelons que tous les mammifères procréent grâce aux contributions toujours originales d'un mâle et d'une femelle et que leur reproduction par copie d'un seul individu n'a été initiée qu'avec le mouton *Dolly*. « L'invention » du clonage n'est que l'achèvement d'un retour sur l'évolution. Là où la procréation fait fonctionner l'ambiguïté de sexes qui se répondent, survient le rêve paresseux de se reproduire en renouant avec la claire revendication du bouturage. Ceci était écrit ; pas seulement dans la course aux « premières » médicales mais, avec du sang et des larmes, dans la lutte acharnée contre la stérilité, besoin de vaincre, de témoigner, de survivre.

Puis vint la génétique, boulimique de crédits et de fantasmes. Elle a

fort bien disséqué les chromosomes mais n'a su proposer que des descriptions (les diagnostics) là où elle avait promis de l'apaisement (les traitements). Que voulez-vous faire avec une carte du génome humain, sinon signaler les écoles buissonnières de l'A.D.N. pour décider des sens interdits ?

Puisqu'il faut être positif pour mériter de demeurer hégémonique, la génétique ne va-t-elle pas être amenée à utiliser ce savoir (l'anatomie moléculaire) afin de sélectionner la qualité qu'elle demeure incapable de restituer ? D'où la rencontre de la génétique avec l'A.M.P., rencontre du tamis avec l'abondance de graines aléatoires : on va enfin pouvoir tirer du sort le meilleur de chacun (de chaque couple). Pour cela, arrive le diagnostic pré-implantatoire (D.P.I.) qui peut identifier le plus convenable parmi vos enfants potentiels. Ceux-ci sont des milliards, au point où n'importe quel couple auquel le temps ne serait pas compté et qui pourrait engendrer seul la population actuelle de la planète, le ferait sans procréer deux fois le même enfant sauf quelques vrais jumeaux. Dans cette multitude, aucun enfant parfait mais seulement des déviants de la carte du génome, démontrant ici ou là qu'ils sont chacun unique. La raison triomphera enfin avec l'annulation des trisomiques et des hémophiles, mais aussi des myopes et des « à risque » de schizophrénie, ou d'asthme, ou de diabète, de cancer du poumon, du sein, ou du rectum, d'oligophrénie, de ménopause précoce, de pied plat ou de calvitie...

Maîtriser le hasard par le clone

La procréation tente l'alliance de génomes inconnaisables : ceux des gamètes ne sont pas ceux des géniteurs. Tout individu est capable du meilleur et du pire c'est-à-dire de délivrer des gamètes, chacun inédit malgré la multitude, parmi lesquels se trouveront des génomes presque impeccables (en matière d'A.D.N. il n'est pas de perfection) et d'autres aux promesses redoutables. C'est d'ailleurs en quoi l'eugénisme supposé savant, qui stérilisa des centaines de milliers de personnes au début de ce siècle, ne fut en aucun cas une démarche scientifique, seulement une fantaisie meurtrière à pouvoir cathartique. Il va falloir être enfin sérieux avec l'A.D.N., la molécule mythique trop longtemps gaspillée. Tout homme de qualité est supposé titulaire d'un génome de qualité, telle est la théorie. Mais cet homme-là risque le pire à procréer. Quel avenir plus sûr pour un génome de qualité que sa transmission à l'identique, en évitant les manipulations du hasard et aussi les promiscuités avec un autre génome inconnu ? L'heure est à la qualification génétique des

humains à peine conçus mais la véritable maîtrise de la procréation n'arrivera qu'avec la reproduction [10]. Le clone est bien le comble des interventions médicales dans la génération.

J. T.

Références bibliographiques

- [1] Ce qui est nouveau n'est pas l'existence de doubles mais la possibilité de décider qu'un individu soit reproduit avec la même identité biologique. Il faut remarquer que les vrais jumeaux ont entre eux une plus grande identité que les clones : identité génétique par le génome nucléaire mais aussi le génome cytoplasmique (mitochondries) ; identité épigénétique, affective et sociale par l'unité de lieu et de temps (gestation gémellaire, naissances simultanées, foyer unique).
 - [2] LI MENG et coll., *Rhesus monkeys produced by nuclear transfer*. Biol. Reprod. 57, 454-459, 1997.
 - [3] CAMPBELL (K.), MC WHIR (J.), RITCHIE (W.), WILMUT (I.), *Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line*. Nature 380, 64-66, 1996.
 - [4] WAKAYAMA (T.) et coll., *Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei*. Nature 394, 369-374, 1998.
 - [5] PICHOT (A.), *Dolly la clonessse ou les dangers de l'insignifiance*. Le Monde, 5 mars 1997.
 - [6] CIBELLI (J.) et coll., *Cloned transgenic calves produced from non quiescent fetal fibroblasts*. Science 280, 1256-1258, 1998.
 - [7] Les Cahiers du C.C.N.E., 12, juillet 1997.
 - [8] TESTART (J.), *L'Enfant transparent*, Flammarion, 1996.
 - [9] TESTART (J.), *Le désir du gène*, François Bourin, 1992.
 - [10] TESTART (J.), SÈLE (B.), *Le diagnostic préimplantatoire, un enjeu pour le XXI siècle*, Méd. Sci., décembre, 1998.
- On peut aussi lire « *Eve ou la répétition* », roman. Éd. Odile Jacob, 1998.