

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**Tome XXVII
publié le 27.11.2003**



*VINGT-SEPTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2003*

Le clonage humain : progrès ou menace ?

R. FRYDMAN*
(Clamart)

Créer un clone humain consiste à placer le noyau d'une cellule adulte (contenant 46 chromosomes) dans un ovule dont le noyau (de 23 chromosomes) aura été préalablement enlevé. Ainsi le patrimoine génétique (ADN) est transféré dans l'ovule et (par des mécanismes inconnus) retrouve un état embryonnaire qui va réamorcer tout le processus de développement. La première division de cet ovule fécondé survient quelques heures après le transfert du noyau (transfert nucléaire).

Le patrimoine génétique (génome du noyau) du clone est donc identique à celui du donneur, toutefois la cellule réceptrice, l'ovule, par le génome mitochondrial contenu dans le cytoplasme, influence d'une certaine façon l'expression des gènes contenus dans le noyau. Le rôle de ces facteurs cytoplasmiques est encore inconnu, si bien que l'on considère globalement que le clone ainsi obtenu, sans être une stricte copie conforme, comporte le même patrimoine génétique.

L'obtention du premier clone humain a été annoncée par la société américaine *Advanced Cell Technology* le 25/11/2001. L'embryon cloné ainsi obtenu s'est développé au laboratoire pendant quelques jours sans que son évolution soit poursuivie.

* Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction
Hôpital A. Béclère – 157 rue de la Porte de Trivaux – 92140 CLAMART CEDEX

Une fois cette étape obtenue (reprogrammation et développement embryonnaire), il y a deux possibilités :

- soit l'embryon cloné de quelques jours est implanté dans l'utérus d'une femme afin d'aller au terme d'une grossesse et donner naissance à un enfant : c'est ce que l'on appelle le clonage reproductif ;
- soit l'embryon cloné est créé dans le but d'obtenir des cellules souches, lesquelles ont pour objectif de permettre un traitement médical (que l'on appelle le clonage thérapeutique).

En effet, au stade de blastocyste soit vers le 6^e jour de culture in vitro, l'embryon pré-implantatoire¹ contient des cellules souches que l'on peut isoler et faire se développer et différencier en divers tissus dans le but de suppléer des organes ou les fonctions lésés (peau, muscles, neurones). Le pré-embryon cloné ne survit pas à ce prélèvement, le processus de développement est arrêté.

Les cellules souches d'origine embryonnaire peuvent provenir de tout embryon surnuméraire obtenu lors d'une fécondation in vitro mais dont l'homme et la femme qui en sont à l'origine n'ont plus de projet parental ; c'est la source des cellules souches embryonnaires actuellement commercialisées, en particulier par l'Australie.

Mais ces cellules souches d'origine embryonnaire pourraient être rejetées par l'organisme humain receveur auquel elles seraient ultérieurement injectées, du fait des différences immunologiques entre les organismes ; ce n'est qu'une hypothèse mais dans ce cas, et dans ce cas uniquement, le prélèvement du noyau d'une cellule adulte chez le malade lui-même, transféré au sein d'un ovocyte anucléé fourni (par une femme donneuse²), permettrait d'obtenir un embryon cloné qui aurait le même profil immunitaire que celui du patient. Ce n'est que dans le cas où cette recherche sur l'embryon, en particulier pour l'obtention sur cellules souches, s'avérerait médicalement inapte du fait d'un rejet immunitaire qu'il serait alors nécessaire de passer par le clonage thérapeutique pour avoir des cellules immunologiques compétentes.

Si bien que dans le débat d'idées qui agite actuellement la planète, il est clair que ceux qui s'opposent au clonage thérapeutique avec le prétexte de ne pas faire le lit du clonage reproductif, en fait s'opposent à la recherche sur l'embryon.

1. Finalement ne vaudrait-il pas mieux, comme les Anglo-saxons, appeler l'embryon pré-implantatoire : pré-embryon ou œuf segmenté ?

2. Dont il faudrait étudier de près les conditions de participation.

On retrouve dans ces courants de pensée les mouvements *pro life*, les ligues anti-avortement, alors qu'un autre courant de pensée distingue bien le clonage reproductif qui a pour but la naissance d'enfants au patrimoine identique, qui doit être condamné, de l'ensemble de la recherche sur le pré-embryon qui devrait être autorisée sous certaines conditions.

Les derniers événements annonçant la naissance d'enfants clonés démontrent, a contrario, que travailler sur les cellules souches embryonnaires n'est pas ouvrir la porte au clonage reproductif, puisque la porte des naissances clonées est largement enfoncée sans que l'on ait pu préalablement travailler sur le clonage thérapeutique.

Les raisons pour lesquelles il faut s'opposer au clonage reproductif sont pour l'essentiel au nombre de 5 que l'on peut décliner crescendo :

- La première est qu'il n'y a pas de véritable nécessité : dans la mesure où il ne saurait être question d'expérimenter sur l'humain, la seule raison qui pourrait être alléguée serait une indication médicale pour les couples stériles. Or, pour un couple stérile désirant avoir un enfant, il existe aujourd'hui quatre possibilités alternatives : le don de sperme, le don d'ovocytes, le don d'embryon et l'adoption ; et nous ne connaissons pas un couple stérile qui ne puisse bénéficier d'au moins une de ces possibilités.

- La deuxième raison est que nous n'avons aucun progrès scientifique à attendre de cette technique, par exemple les connaissances concernant la part de l'inné et de l'acquis, autrement dit l'influence de l'environnement sur le patrimoine génétique qui peut être acquise par l'expérimentation animale ; ce qui est d'ailleurs en train d'être fait. C'est ainsi que des expériences ont notamment montré qu'un clone n'est pas exactement identique à l'animal cloné, il n'en est pas, à strictement parler, le double génétique, puisqu'un chat cloné par exemple, peut avoir un pelage différent de son « original ».

- La troisième raison est que cette technique représente actuellement un risque majeur. Les expériences sur l'animal donnent de nombreuses morts fœtales. Or dans la médecine prénatale telle que nous la pratiquons, il suffit que nous dépassions de 5 % le risque de telle ou telle anomalie pour que le couple informé nous pose la question de savoir s'il faut poursuivre la grossesse. Se lancer dans le clonage reproductif est donc une véritable loterie qui entrerait en totale contradiction avec toute notre démarche de précaution médicale.

- La quatrième raison concerne l'enfant qui naîtrait de cette technique, qui serait en danger psychique du fait d'un risque d'aliénation majeure car il serait pris dans une sorte de prison mentale. En

effet, tout enfant normal, même s'il est l'objet de la part de ses parents de diverses projections, dispose tout de même d'un espace de liberté, dans la mesure où il peut, du point de vue imaginaire, se constituer psychiquement entre l'un et l'autre. Or ici cet espace de liberté mentale n'existe plus et il pourrait avoir l'impression en regardant son « père » (s'il en est le clone) de voir son futur se dérouler devant lui. Ce sentiment de prédétermination, encore une fois paraît source d'une aliénation majeure. En tout cas, c'est un risque suffisamment fort pour, à lui seul, interdire cette pratique.

- Enfin la cinquième raison, d'ordre à la fois éthique et idéologique, est que le clonage reproductif (comme le montre le discours délirant des raéliens, qui y voient, à tort évidemment, une façon d'atteindre l'immortalité) affirme un primat du biologique qui me paraît dangereux, parce qu'il ouvre la porte à toutes sortes de dérives : le fait de préférer ce qui vient de soi plutôt que ce qui vient de l'autre exalte les idéologies qui supputent une supériorité innée de certains et ouvre la voie à la hiérarchisation des êtres donc à la barbarie. Bien entendu, je ne me place pas du point de vue de l'individu ou d'un couple stérile qui fait une telle demande et dont il faut comprendre la souffrance, mais je me place du point de vue de la société, de ce qu'elle autorise. À cet égard, le clonage reproductif paraît menacer gravement les valeurs essentielles par le renfermement sur soi qu'il implique. Si l'on devait définir le clonage reproductif, on pourrait dire que c'est un acte d'arrogance sans nécessité médicale.

Pour toutes ces raisons il faut être opposé à la mise en œuvre de cette technique, c'est-à-dire en fait condamner fermement l'acte qui consisterait à transférer un embryon cloné obtenu en laboratoire dans l'utérus d'une femme dans le but d'un développement vers la naissance d'un enfant. Or, si l'on s'oppose à cet acte qui aboutit au clonage reproductif, il faut être conséquent, et l'interdire non pas dans tel ou tel pays, puisque l'on pourra toujours le faire dans un pays voisin ou plus lointain, mais au niveau mondial.

Il faut donc pénaliser le clonage reproductif de telle sorte que cette infraction relève d'une juridiction internationale dans la mesure où, comme le montrent nombre d'exemples de par le monde, on ne peut confier l'application de la législation internationale aux seules législations nationales.

Il est remarquable d'observer l'état de la discussion à l'ONU où cette question a été posée en février 2001. La France et l'Allemagne ont tenté de définir un point consensuel, interdiction pure et simple du clonage reproductif ; ce projet, pourtant soutenu par de nombreux états, a finalement capoté par l'action des États-Unis et du Vatican. En

effet, ceux-ci ont voulu interdire toute forme de clonage (y compris le clonage thérapeutique) afin d'interdire le clonage reproductif. Cette position maximaliste, qui sous-tendait en fait l'interdiction de toute recherche sur l'embryon, ne peut avoir l'assentiment de nombreux états dont certains (l'Angleterre, la Norvège, par exemple) ont déjà voté une législation autorisant le clonage thérapeutique.

Si l'on pensait qu'interdire le clonage thérapeutique permettrait d'empêcher la connaissance du mécanisme du clonage et de ce fait sa transposition vers le clonage reproductif, les faits tendent à démontrer le contraire ; il eût fallu dans ce cas interdire le clonage chez l'animal pour empêcher tout transfert de technologie chez l'homme.

La position progressiste aujourd'hui est d'être ferme sur l'interdiction du clonage reproductif, de façon à libérer la recherche sur l'embryon dont nous avons à attendre de nombreuses retombées thérapeutiques.

Le clonage reproductif animal a un demi-siècle. La grenouille a été le premier vertébré reproduit à l'identique par transfert de cellules embryonnaires dans des œufs énucléés (c'est l'expérience de Robert Briggs et Thomas King qui ouvre la voie en 1952). Celle-ci se matérialisera en 1986 par la naissance d'agneaux (Willadsen à Cambridge) puis, en 1993, de veaux à l'INRA. Il s'agit jusqu'alors de transfert par noyau embryonnaire ; à noter que, chez l'humain, les premières naissances après transfert de noyau embryonnaire (et non adulte) sont attendues au printemps 2003 dans le continent asiatique.

En 1996, Ian Wilmut du *Roslin Institute* d'Edimbourg annonce la naissance de deux agnelles Megan et Morag, provenant de cellules d'un embryon de mouton de 9 jours, donc déjà plus âgées, plus différenciées que lors des expériences précédentes.

Puis, c'est en février 1997, la naissance de Dolly, qui résulte du transfert cette fois-ci d'un noyau adulte et parfaitement différencié.

Tour à tour, les souris, les porcs, les chèvres, les lapins et les chats et Tetra, le premier chimpanzé cloné, est né en 2001.

Chez l'homme, la duplication à l'identique d'individu vivant a été imaginée par différents auteurs littéraires bien avant que les possibilités du clonage soient entrevues : « *Le Triangle à quatre côtés* » de William Temple, 1949, - ou « *The World without Men* » de Charles Eric Maine, 1958, ou encore « *Virgin Planet* » de Paul Anderson en 1959. Au cinéma, c'est la créature féminine de « *Metropolis* » de Fritz Lang en 1927 qui est l'emblème du clonage sur grand écran, jusqu'à plus récemment où la « *Guerre des étoiles* », « *La Guerre des clones* » et d'autres séries cinématographiques concrétisent le sujet.

En fait le clonage humain à but reproductif n'est pas expressément interdit dans la majorité des états, tout simplement parce que très peu d'états ont une législation voire une réglementation. En France, la loi de bioéthique date de 1994 alors que la possibilité de clonage n'était pas connue. La nouvelle version proposée en janvier 2001 en première lecture au Parlement interdit bien le clonage reproductif, mais elle inclut également l'interdiction du clonage thérapeutique, puisque l'article prohibe « toute intervention ayant pour but de faire naître un enfant ou se développer un embryon humain qui ne serait pas directement issu des gamètes d'un homme et d'une femme » ; cette partie de phrase : « ou se développer un embryon humain » devrait être retirée si l'on veut préserver la possibilité du clonage thérapeutique. Nous verrons ce qu'il en sera par les débats au Sénat puis au Parlement au cours de l'année 2003 mais, encore une fois, le plus urgent est de pouvoir travailler à partir de cellules souches embryonnaires, tout en continuant d'expérimenter à partir des cellules souches existant également chez l'adulte. Comme nous l'avons dit, ce n'est qu'en cas de rejet immunologique de ces cellules qu'il deviendrait capital de pouvoir bénéficier de cellules souches clonées. Notons cependant que c'est sur le plan fondamental que la compréhension des mécanismes de « rajeunissement » d'un noyau adulte reste fascinante. Le clonage animal donnera des informations mais faut-il a priori bloquer la connaissance de ce mécanisme chez l'homme ?

La situation actuelle est qu'il y a en France, en janvier 2003, une interdiction de travailler sur la différenciation des cellules souches embryonnaires puisqu'il n'est pas possible de les obtenir à partir d'embryons surnuméraires (recherche interdite par la loi de 1994), ni de les importer (puisque la proposition faite au printemps 2002 par le ministre de la recherche d'alors a été interdite par le Conseil d'État en novembre 2002).

Il est intéressant de constater que l'Allemagne, la Suisse, qui ne sont pas particulièrement laxistes dans le domaine de l'Assistance Médicale à la Procréation et de la recherche sur l'embryon, ont quant à elles autorisé, et depuis plusieurs mois, l'importation de cellules souches, étant bien convaincues qu'il y a là un énorme objectif thérapeutique pour la transformation de ces cellules souches en cellules de la peau, en cellules musculaires, en cellules nerveuses qui permettront peut-être de traiter les grands brûlés, les maladies dégénératives musculaires ou neurologiques ou d'autres encore. La compréhension de ces mécanismes de différenciation cellulaire s'accompagneront de demandes de brevets, ce qui explique les investissements de ces pays,

alors que la France campe sur sa position éthique étriquée mais paiera plus tard au prix fort les découvertes faites par d'autres.

Il est intéressant de voir qu'aux États-Unis, l'Université de Stanford vient d'annoncer (décembre 2002) la création d'un institut consacré au développement de thérapie médicale basée sur l'utilisation de cellules souches embryonnaires animales et humaines, des recherches qui pourraient inclure le transfert nucléaire ou le clonage d'embryon. Toutefois, le clonage d'embryon n'est pas le clonage d'être humain, qui reste tout à fait en dehors de la mission de cet institut qui a pour mission de commencer la culture de neurones dans le cadre du traitement de certaines maladies comme celle de Parkinson, ou la culture de cellules du pancréas pour soigner des diabètes, ou les tissus cardiaques. Cet institut doit sa création à un don de 12 millions de dollars. La schizophrénie américaine est à l'œuvre puisque, si l'administration Bush a interdit toute recherche dépendant de financements publics fédéraux, ce nouvel institut bénéficiant d'un financement privé n'a pas d'obstacle.

Toutes ces réflexions butent en France sur la tentative de définir un statut de l'embryon, avec sous-jacente la poursuite du débat pour ou contre l'avortement.

Le débat philosophique sur le début exact de la personne humaine est vieux comme le monde. L'embryon a-t-il une âme ? Si oui, cette animation est-elle immédiate ou différée ? Cette question a de tout temps été l'objet de controverses. Les grandes religions monothéistes y ont apporté des réponses différentes dans le temps pour certaines d'entre elles et ne se rejoignent pas pour les conclusions actuelles. Faut-il parler d'embryon ou d'œuf humain segmenté ? La réalité est certes physiologiquement la même mais n'a pas la même connotation morale, l'embryon renvoie trop dans l'imaginaire ou un bébé en miniature. L'œuf segmenté humain avant le stade de l'implantation peut être considéré différemment selon le destin qui est lui dévolu.

Or, ce destin dépend du regard que lui portent celui ou celle qui sont à son origine. Inscrit dans un projet d'enfant, il doit être protégé ; à l'inverse s'il ne s'inscrit plus dans un tel projet, la promesse qu'il contient ne peut aboutir, et force est de le considérer comme un amas de cellules, un « grumeau de cellules », comme le nommait France Quéré.

Le philosophe Georges Canguilhem soulignait que la science est recherche de vérités, qu'elle produit des observations sur le monde, mais qu'elle ne définit pas la destination des connaissances qu'elle acquiert.

Nous sommes responsables devant nous-mêmes et les générations qui nous suivent de l'application des outils formidables et parfois redoutables dont la science nous a dotés.

Il faut lever les interdictions frappant les recherches sur l'embryon, mais dans le même temps interdire efficacement le clonage reproductif humain.

Tout semble porter à croire que l'embryon humain est le dernier lieu où la séparation des églises et de l'état n'a pas encore eu lieu.

Résumé

Le transfert de noyau d'une cellule somatique adulte au sein d'un ovocyte préalablement énucléé peut aboutir à une reprise de l'embryogenèse.

La naissance de Dolly en 1997 est venue le confirmer. Une fois cette étape obtenue (reprogrammation et début de développement embryonnaire), deux voies sont possibles : le transfert in utero de cet embryon cloné, dans le but d'une implantation suivie de grossesse et de naissance d'un être humain cloné. Il s'agirait alors d'un nouveau mode de Reproduction Humaine. L'autre voie serait, après l'arrêt du développement de l'entité embryonnaire au laboratoire, de réaliser des prélèvements de cellules souches à visée thérapeutique.

Les aspects positifs et négatifs de ces possibilités sont analysés.

Bibliographie

1. Clonage et Éthique. La Revue de la Confédération française démocratique du travail. N° 14, novembre 1998.
2. Le temps des clones. Science, Techniques, Ethique. Science et devenir de l'homme. Les cahiers du Mouvement Universel de la Responsabilité Scientifique (MURS), n°36, décembre 1998.
3. Thibault Ch. L'homme et le clonage, outil thérapeutique ou rêve d'immortalité ? *Contracept Fertil Sex*, 1999, 27(1), 12-16.