

Réponse au Président de la République au sujet du clonage reproductif.

N° 54 - 22 avril 1997

Sommaire

[Introduction](#)

[I - Aspects scientifiques et techniques](#)

[A - Le contexte scientifique des expériences récentes de clonage chez les mammifères](#)

[B - La question de l'application à l'espèce humaine des techniques de clonage](#)

[C - Remarques sur le traitement médiatique du clonage](#)

[II - Considérations éthiques](#)

[1. Identité génétique et identité personnelle : une grave confusion à dissiper](#)

[2. Clonage reproductif : des bouleversements inacceptables de la condition humaine](#)

[3. Clonage reproductif : une inadmissible instrumentalisation de la personne](#)

[III - Considérations juridiques](#)

[Conclusion](#)

Introduction

Dans la nature, la reproduction asexuée est observée dans le règne végétal et chez certains animaux invertébrés ; elle donne naissance à des individus génétiquement semblables. Au contraire, la reproduction sexuée produit des individus qui sont génétiquement tous différents. Cette diversité, qui est à la source de l'évolution et de la sélection naturelle, a une telle importance qu'on la trouve chez presque tous les animaux, vers, insectes et vertébrés. Depuis plusieurs décennies, pour comprendre les mécanismes du développement précoce et de la différenciation cellulaire, les biologistes ont cherché à réaliser des expériences de reproduction asexuée chez les vertébrés, d'abord des amphibiens, puis des mammifères.

L'application de ces méthodes à des animaux de laboratoire ou d'élevage, pourrait conduire à des développements intéressants pour la recherche médicale, les biotechnologies et peut-être même la production agro-alimentaire. Récemment, une expérience réussie de reproduction asexuée d'une brebis a été rapportée. Quoique ce résultat demande confirmation par d'autres équipes, il soulève toutefois d'ores et déjà la question d'une possible application à l'espèce humaine d'une telle technique.

Le Président de la République a saisi le Comité Consultatif National d'Ethique de ces questions et lui a demandé "de procéder à une analyse complète de notre dispositif normatif et de (lui) proposer, le cas échéant les adaptations qui (...) apparaîtraient nécessaires pour éviter tout risque d'utilisation de ces techniques de clonage sur l'homme".

Le clonage cellulaire, c'est-à-dire la production de populations de cellules génétiquement identiques, est déjà couramment utilisé chez l'homme, et a abouti à d'importantes applications dans les domaines de la recherche, du diagnostic et des traitements. Plusieurs avis du C.C.N.E. ont, depuis 1986, traité des conditions dans lesquelles il était légitime de recourir à ces techniques et à ces populations de cellules (Avis N° 8 du 15-12-1986 ; Avis N° 9 du 23-02-1987 ; Avis N° 16 du 16-10-1989 ; Avis N° 21 du 13-12-1990).

Certaines de ces populations cellulaires ont une origine embryonnaire, mais ne peuvent être assimilées à des embryons puisqu'elles sont incapables par elles-mêmes de conduire au

développement d'un enfant. Un avis du C.C.N.E. portant spécifiquement sur ce type de cellules sera prochainement présenté.

Rappelons que la loi du 29 juillet 1994, en concordance avec l'avis N° 8 du 15-12-1986 du C.C.N.E., proscrit la création *de novo* d'embryons humains en-dehors d'un projet parental et donc, par exemple, uniquement pour obtenir de telles populations cellulaires.

La réflexion du C.C.N.E., en réponse à la saisine du Président de la République, s'est concentrée sur les problèmes posés par l'utilisation de la reproduction asexuée dans l'espèce humaine dans le but d'aboutir à la naissance d'une personne.

Le Comité a d'abord tenu à replacer les questions qui se posent aujourd'hui après la naissance de la brebis Dolly dans le contexte scientifique plus général des études portant sur le clonage des vertébrés.

Afin d'éviter le risque de confusion dans l'utilisation des termes recouvrant des réalités diverses, les différentes formes de reproduction, sexuée et asexuée, sont présentées et définies. Les raisons qui pourraient être évoquées pour recourir à la reproduction asexuée dans l'espèce humaine sont passées en revue.

La signification d'un recours à des techniques de clonage pour donner naissance à des personnes et l'analyse des différentes indications avancées sont ensuite envisagées d'un point de vue philosophique et éthique, mettant au centre de la réflexion la notion de dignité de la personne qui fonde, depuis son origine, la démarche du C.C.N.E.

Enfin, le C.C.N.E. s'est efforcé de déterminer si le respect des valeurs éthiques qui pourraient être bafouées par le clonage d'êtres humains était correctement assuré par les lois actuelles.

I - Aspects scientifiques et techniques

GLOSSAIRE :

Génome : Ensemble du matériel génétique d'une cellule ou d'un organisme. Le génome est avant tout nucléaire, composé de l'ADN des chromosomes. Cependant, des organites cytoplasmiques possèdent eux aussi un génome ; chez les animaux, seules les mitochondries sont dans ce cas.

Mitochondries : Organites localisés dans le cytoplasme des cellules et exerçant diverses fonctions biochimiques, parmi lesquelles la production d'énergie. Une petite partie des protéines et la machinerie de synthèse protéique de ces organites sont codées par le génome mitochondrial, distinct du génome nucléaire, et considérablement plus petit que lui.

Génotype : Constitution génétique de l'organisme.

Phénotype : Ensemble des caractères apparents d'un organisme, contrôlé par l'expression du génome au cours du développement et par des facteurs de l'environnement.

Reproduction asexuée : Création d'organismes à partir d'un organisme parental unique, par scissiparité, bourgeonnement, etc.... sans apport de matériel génétique nouveau. Tous les organismes obtenus par reproduction asexuée d'un organisme particulier ont un ensemble de gènes identiques dans le noyau de leurs cellules : ils forment un clone. Ils peuvent néanmoins présenter des variations de forme et de propriété du fait de phénomènes encore souvent mal connus, telles les variations somaclonales dans le monde végétal.

Reproduction sexuée : Formation d'organismes à partir de deux parents, l'un mâle et l'autre femelle, dont les matériels génétiques se trouvent mélangés au hasard, de sorte que

les descendants sont génétiquement tous différents, à l'exception des jumeaux vrais (monozygotes).

Procréation : Reproduction sexuée dans l'espèce humaine. Elle aboutit à la formation d'un zygote (puis d'un embryon) provenant de la fécondation d'un ovule (ou ovocyte) par un spermatozoïde.

Cellules germinales : Cellules à l'origine des gamètes et gamètes eux-mêmes, intervenant dans la reproduction sexuée. Chez les animaux, les gamètes femelles sont appelés ovocytes (ou ovules), et les gamètes mâles spermatozoïdes.

Cellules somatiques : Cellules d'un organisme, à l'exclusion des cellules germinales.

Oeuf : Dans la littérature anglo-saxonne, le terme d'oeuf non fécondé (*non fertilized egg*) est souvent utilisé. Il est alors synonyme d'ovule, ou d'ovocyte.

Embryon : " Organisme en voie de développement, ce qui commence d'être mais n'est pas achevé" (Dictionnaire Robert de la langue française). Un embryon a la potentialité de se développer en un organisme complet, contribuant à la formation de toutes ses parties.

Totipotence, cellule totipotente : Capacité qu'ont des cellules (embryonnaires) de contribuer au développement de toutes les parties et organes d'un organisme entier. Seuls le zygote et les cellules embryonnaires initiales sont totipotents chez les vertébrés. En revanche, toutes les cellules végétales le sont.

Différenciation cellulaire : Processus par lequel une cellule totipotente acquiert progressivement les caractéristiques des cellules constituant les différents tissus d'un organisme (par exemple, le cerveau, le coeur, le foie etc...).

In vivo : Dans un organisme

In utero : Dans un utérus

Ex vivo : En culture de cellules

In vitro : En milieu acellulaire

Clone : A l'origine, terme employé en microbiologie et en biologie cellulaire désignant l'ensemble des cellules dérivées d'une cellule mère unique, et de ce fait génétiquement identiques à elle.

Un gène intégré par génie génétique dans une cellule mère se retrouve dans toutes les cellules filles et est donc lui-même cloné (clonage d'un gène).

En étendant encore plus le sens du terme, on parle de clonage pour désigner la production à l'état pur de macromolécules identiques (par exemple anticorps monoclonaux) codées par le même gène.

Enfin, on parle de clone pour l'ensemble des organismes dérivés d'un organisme unique et possédant tous un ensemble identique de gènes dans le noyau de leurs cellules. Selon les cas, les déterminants de l'hérédité cytoplasmique (c'est-à-dire le génome mitochondrial chez les animaux) des différents individus formant un clone peuvent être identiques ou différents.

Clonage : Appliqué à un organisme, le clonage consiste à produire un ou une population d'individus possédant dans le noyau de leurs cellules un ensemble de gènes identiques à celui de l'organisme à partir duquel le clonage a été réalisé.

A - Le contexte scientifique des expériences récentes de clonage chez les mammifères

Les avantages sélectifs de la diversité ont privilégié la reproduction sexuée au cours de l'évolution

Le patrimoine génétique de chaque individu est contenu dans le noyau de chacune de ses cellules et plus précisément dans les molécules d'ADN qui constituent l'essentiel de ses chromosomes. Ceux-ci, dont le nombre est fixe pour chaque espèce ($2n$), lui sont transmis par moitié par chacun de ses parents lors de la reproduction sexuée lorsque les noyaux des gamètes fusionnent pour constituer celui de l'oeuf.

L'oeuf, cellule totipotente à partir de laquelle le nouvel organisme va se former, contient ainsi le stock chromosomique caractéristique de l'espèce. Les gènes provenant des ascendants sont assortis dans cet oeuf d'une manière qui est originale et qui dépend pour une large part du hasard.

Tous les organismes multicellulaires ne se reproduisent pas par l'intermédiaire de cellules sexuelles spécialisées, les gamètes, aussi appelées cellules **germinales** par opposition aux cellules **somatiques** qui constituent l'ensemble des tissus de l'organisme. Certains animaux, dont l'organisation est relativement simple, tels que les éponges et les coelentérés (e.g. les hydres, les coraux), peuvent se reproduire d'une manière asexuée par exemple par bourgeonnement ou scissiparité. Chez les plantes, ce mode de reproduction est très répandu, il s'agit du bouturage ou du marcottage. Les méthodes de cultures de cellules végétales ont beaucoup progressé au cours des dernières décennies et on sait que chaque cellule somatique végétale est virtuellement capable de produire une plante entière.

Dans ce type de reproduction, qui n'est autre qu'un clonage, le patrimoine génétique de l'espèce contenu dans les chromosomes est transmis aux individus nouvellement formés par le processus de division cellulaire **mitotique** qui assure la duplication en principe fidèle de l'ADN des chromosomes des cellules somatiques.

La fabrication de cellules germinales nécessaires à la reproduction sexuée est un processus beaucoup plus compliqué que celui qui préside à la reproduction asexuée. Il est donc remarquable de constater que, même lorsqu'ils sont capables de se reproduire d'une manière asexuée, virtuellement tous les eucaryotes (1), qu'ils soient uni ou pluricellulaires ont développé au cours de l'évolution des stratégies cellulaires qui leur permettent de produire de cellules germinales et leur donnent accès à la reproduction sexuée.

La machinerie complexe mise en jeu pour produire des gamètes, qu'on appelle **méiose** et qui consiste à réduire de moitié le nombre de chromosomes dans les cellules sexuelles, a l'avantage d'apporter des possibilités nouvelles pour manipuler et recombinaison les gènes de l'espèce. Il est donc vraisemblable que le succès évolutif de la reproduction sexuée soit basé sur le fait qu'elle a joué un rôle crucial pour permettre l'évolution de nouveaux gènes et pour créer de nouvelles combinaisons génétiques, engendrant ainsi un caractère unique pour chaque individu au sein d'une espèce donnée et surtout, au-delà de l'espèce, la variété infinie des formes et des fonctions observées dans le monde vivant d'aujourd'hui.

Le réassortiment des gènes hérités du père et de la mère au cours de la gamétogenèse s'effectue par deux mécanismes distincts. L'un consiste dans la distribution au hasard dans chaque gamète issu de la méiose, des chromosomes homologues d'origine paternelle et maternelle. Ce fait, à lui seul, permet en principe aux cellules germinales souches de chaque individu de produire 2^n gamètes génétiquement différents. Chez l'homme par exemple où le nombre haploïde de chromosomes est de 23, chaque individu peut produire au moins $2^{23} = 8.4 \times 10^6$ gamètes génétiquement différents. En fait, ce nombre est bien plus grand à cause du 2^{ème} mécanisme assurant le brassage des gènes lors de la méiose, celui de la **recombinaison génétique** (aussi appelé crossing-over) au cours duquel des fragments sont échangés entre chromosomes homologues lorsque ceux-ci s'apparient lors de la

première prophase de la division méiotique. En moyenne, entre 2 et 3 événements de recombinaison se produisent dans chaque paire de chromosomes au cours de la méiose humaine. Ce processus assure un véritable mixage de la constitution génétique des chromosomes des gamètes.

Gènes et différenciation cellulaire

Les divisions mitotiques des cellules issues de l'oeuf assurent, aux erreurs près de réplication de l'ADN et d'éventuels accidents de la ségrégation des chromosomes dans les cellules filles, la stabilité du génome transmis de la cellule mère aux cellules filles. Un des problèmes cruciaux posés par le développement de l'embryon à partir de la cellule oeuf est de savoir comment des cellules possédant les mêmes gènes peuvent produire des phénotypes cellulaires aussi différents que ceux d'un neurone, d'une cellule sanguine ou d'une cellule musculaire par exemple. Ces différenciations ne peuvent résulter que d'une activité différente des gènes contenus dans ces types cellulaires variés. De plus, l'état différencié des cellules est généralement considéré comme stable, voire même irréversible, ceci pose donc le problème des mécanismes qui président à la régulation de l'activité des gènes au cours de la différenciation. Les gènes inactifs dans certains types cellulaires le sont-ils d'une manière définitive ou peuvent-ils être réactivés s'ils sont placés dans un contexte cytoplasmique différent. Certains gènes sont-ils "perdus" lors de la différenciation cellulaire ? Quelles sont exactement l'importance et la nature des relations nucléo-cytoplasmiques ?

Telles sont les questions que se sont posées les embryologistes dans les années 50 lorsqu'ils ont pris conscience que la compréhension des mécanismes du développement était hors d'atteinte sans l'aide et l'apport de la génétique.

C'est dans le but de voir si les noyaux des cellules différenciées ont conservé ou non les potentialités génétiques de ceux des cellules embryonnaires totipotentes que Robert Briggs et Thomas King (alors à l' *Institute for Cancer Research* de Philadelphie) ont entrepris au début des années 50 des expériences qui devaient devenir classiques.

L'ovocyte de *Rana pipiens* en cours de division méiotique est piqué à l'aide d'une fine aiguille de verre ce qui a pour effet d'en provoquer l'"activation". Celle-ci comporte une série d'évènements cytologiques et biochimiques normalement liés à la pénétration du spermatozoïde et indispensables au démarrage du développement embryonnaire. La méiose s'achève sous l'effet de l'activation et la région de l'ovule qui contient les chromosomes, située près de la surface cytoplasmique, peut être extraite de l'ovocyte à l'aide de l'aiguille de verre ou détruite par une irradiation aux UV. Le noyau provenant d'une des cellules encore indifférenciées d'un jeune embryon au stade blastula (la blastula est constituée de cellules encore totipotentes formées au cours des premières divisions de l'oeuf) est alors introduit dans le cytoplasme énucléé de l'ovocyte activé. Un certain pourcentage des oeufs ainsi reconstitués à l'aide du noyau d'une cellule somatique se développe normalement jusqu'au stade têtard.

Les noyaux des cellules des embryons au stade blastula ont donc conservé les propriétés du noyau de l'oeuf (Briggs et King, 1952). Si les noyaux sont prélevés sur des cellules d'embryons plus avancés dans leur développement, leur capacité à diriger l'embryogenèse décroît qu'il s'agisse de noyaux prélevés dans l'endoderme (Briggs et King, 1957) ou dans d'autres tissus d'embryons au stade gastrula ou neurula (Di Bernardino et King, 1967). Selon King et Briggs (1956), cette capacité a complètement disparu dans les cellules somatiques au stade du "bourgeon caudal" qui précède l'éclosion du têtard. Les seules cellules qui, à ce stade, ont pu fournir des noyaux capables de remplacer le noyau de l'oeuf sont les cellules germinales (destinées à subir la méiose et à fournir les gamètes). De tels noyaux transplantés dans un ovocyte activé énucléé ont permis d'obtenir un développement normal dans 40% des embryons qui avaient initié un développement (Smith, 1956).

John Gurdon a reproduit ces expériences chez le Xénope et trouvé aussi que les noyaux somatiques perdaient progressivement leur capacité de promouvoir un développement

embryonnaire complet et normal au fur et à mesure que l'embryogenèse progresse. Il remarque cependant que, dans cette espèce, les noyaux conservent leur totipotence plus longtemps que chez *Rana*. De plus, il démontre que certains tissus même bien différenciés tels que l'épithélium intestinal provenant de têtards de *Xénope* peuvent fournir des noyaux capables de diriger un développement embryonnaire complet. Ainsi, sur 726 noyaux provenant de cellules intestinales transplantés dans des ovocytes activés, 10 (1.4%) ont permis le développement de têtards (Gurdon, 1962), 7 de ces têtards se sont même métamorphosés en crapauds adultes (Gurdon et Uehlinger, 1966). Ces noyaux, bien qu'appartenant à des cellules différenciées, avaient donc conservé leur totipotence.

Ces expériences firent l'objet de critiques de la part de King et ses collègues qui considéraient que les cellules intestinales de têtard, encore chargées en vitellus, ne constituaient pas un tissu vraiment différencié. Ils remarquaient aussi que le prélèvement pourrait avoir été contaminé par des cellules germinales présentes à ce stade dans l'intestin sur la voie de leur migration vers les gonades (Di Bernardino et King, 1967 ; Mc Kinnell, 1978 ; Briggs, 1979). Pour répondre à ces critiques, Gurdon a alors mis en culture des cellules épithéliales de la membrane palmaire de crapaud adulte et transplanté les noyaux de ces cellules dans des ovocytes énucléés. Aucun ne fut capable de promouvoir le développement de l'embryon au-delà du stade neurula. C'est alors que Gurdon et ses collègues imaginèrent d'effectuer des transplantations nucléaires en séries à partir des noyaux des gastrulas ainsi obtenues. Ils obtinrent alors de nombreux têtards (Gurdon *et al.*, 1975) qui ne furent cependant pas capables de se nourrir ni de se métamorphoser.

Une expérience spectaculaire fut aussi réalisée à partir du noyau prélevé sur un érythrocyte de crapaud adulte (qui une fois différencié ne se multiplie pas et ne synthétise pas d'ARNm). Ce noyau transplanté dans un ovocyte énucléé a réacquis la capacité de se diviser et de diriger le développement d'un oeuf jusqu'au stade têtard (Orr *et al.*, 1986 ; Di Bernardino, 1989).

La différence entre les résultats obtenus par Briggs et King et par Gurdon tient sans doute à l'espèce utilisée. Il est certain que le transfert du noyau d'une cellule différenciée dans le cytoplasme d'un ovocyte nécessite une réadaptation. Ainsi, dans l'oeuf, le rythme des divisions cellulaires est plus rapide que celui des cellules différenciées. La lenteur des processus de réplication de l'ADN dans les noyaux transplantés est à l'origine des cassures chromosomiques fréquemment observées dans les cellules des têtards "clonés". Sally Hennen (1970) a montré que le succès des transplantations nucléaires peut être accru d'une manière significative si l'oeuf est refroidi après qu'il ait reçu le noyau du donneur qui peut ainsi mieux s'adapter à son nouveau contexte cytoplasmique. Un traitement des noyaux par la spermine, qui agit sur les histones nucléaires et rend la chromatine accessible à la duplication de l'ADN et à la transcription, augmente aussi le rendement de telles transplantations nucléaires.

La conclusion de ces expériences est que, dans les tissus utilisés comme source de noyau, la différenciation cellulaire n'a pas altéré la capacité du génome à être activé pour produire la plupart (sinon la totalité) des types cellulaires de l'espèce. De nombreux gènes non actifs dans des cellules de peau ou de sang peuvent être utilisés si les noyaux sont soumis à des influences activatrices nouvelles émanant du cytoplasme d'autres cellules. En d'autres termes, ils peuvent être reprogrammés démontrant ainsi que la stabilité du génome est maintenue lors de la différenciation cellulaire.

Ceci peut-il être considéré comme un phénomène général ? Probablement pas. On sait en effet, depuis les travaux de Susumu Tonegawa (1983) et de Mark Davis (Davis et Bjorkman, 1988), que la différenciation des lymphocytes B et T fait intervenir des modifications structurales du matériel génétique résultant de l'élimination de fragments d'ADN et du rapprochement de régions initialement séparées des chromosomes qui portent les gènes d'immunoglobuline et du récepteur des cellules T.

Il est possible que des phénomènes de transposition ou de réarrangements chromosomiques existent dans d'autres cellules différenciées. De telles modifications sont

évidemment irréversibles et pourraient alors entraîner des déficiences définitives dans la capacité des noyaux de ces cellules de diriger le développement embryonnaire.

Reprogrammation nucléaire dans les hybrides somatiques et les cellules cancéreuses

Le cytoplasme de l'ovocyte n'a pas le privilège exclusif de pouvoir reprogrammer l'activité du noyau de cellules différenciées. Des changements parfois spectaculaires de l'activité génique ont en effet été obtenus dès les années 60 lorsqu'on a su provoquer la fusion de deux cellules somatiques dont le phénotype et l'activité physiologique sont distincts (Barski *et al.*, 1960 ; Harris and Watkins, 1965).

L'altération de la membrane plasmique de cellules en culture par certains virus inactivés ou par des substances comme le polyéthylène glycol a pour résultat la fusion membranaire des cellules adjacentes. On obtient alors un hétérocaryon (encore appelé hybride somatique) dans lequel les noyaux des cellules fusionnées restent indépendants alors que leurs cytoplasmes se mélangent.

Par exemple, on peut provoquer la fusion d'un fibroblaste dont le métabolisme est actif et le rythme de prolifération rapide avec un érythrocyte nucléé de poulet qui a cessé de se diviser et dont la chromatine est transcriptionnellement silencieuse. Peu de temps après que les cytoplasmes des deux cellules se soient mêlés, le noyau de l'érythrocyte retrouve une activité transcriptionnelle (c'est-à-dire que certains de ses gènes produisent des ARN messagers) et, plus tard, entre même en phase de synthèse d'ADN et se divise (Harris, 1970). On sait maintenant que l'activité du noyau du fibroblaste met en oeuvre des gènes régulateurs qui sont à l'origine de la synthèse de protéines (appelées facteurs de transcription) nécessaires pour déclencher et maintenir l'activité transcriptionnelle d'autres gènes. Ces protéines, synthétisées dans le cytoplasme à partir des ARN messagers, ont la capacité de migrer dans le noyau cellulaire où elles accomplissent leur fonction régulatrice de l'activité génique. Dans les hétérocaryons, ces facteurs de transcriptions codés par le noyau du fibroblaste ont la possibilité d'entrer dans le noyau de l'érythrocyte et de le réactiver.

A la lumière de ces travaux pionniers, on comprend que le cytoplasme ovocytaire contient des facteurs de transcription accumulés au cours de l'ovogenèse grâce à l'activité du noyau du gamète femelle. Ces facteurs sont responsables de l'initiation des premiers stades du développement en ce sens qu'ils induisent une cascade bien définie d'activités géniques au sein du noyau de l'oeuf. Les expériences de transplantation de noyaux de cellules différenciées dans l'ovocyte montrent que ces régulations géniques sont efficaces dans un système nucléocytoplasmique hautement hétérochronique c'est-à-dire où le noyau et le cytoplasme proviennent de cellules à des stades très différents du développement. Elles le sont aussi dans les hétérocaryons où les cellules associées peuvent être à un même stade ontogénétique en ayant toutefois suivi des voies de différenciation bien différentes.

La technique des hybrides somatiques a donné lieu à de nombreux travaux et a permis d'obtenir d'importantes informations sur l'étendue et les limites de la plasticité phénotypique des cellules différenciées, dans ces conditions expérimentales particulières (e.g. Blau *et al.*, 1985). Ces résultats sont en dehors du cadre de cet exposé. Notons cependant que cette technique a eu deux applications majeures, la mise au point d'une méthode de production d'anticorps monoclonaux par Koller et Milstein (1975) et l'établissement d'une part importante de la carte chromosomique humaine. En effet, lorsque les noyaux des hétérocaryons se divisent, ils fusionnent et produisent des cellules hybrides appelées syncaryons dont les noyaux contiennent des chromosomes des deux cellules initiales. Si ces cellules appartiennent l'une à l'homme, l'autre à la souris, les chromosomes humains sont, pour une raison encore inconnue, progressivement éliminés au cours des divisions successives.

La disparition d'une activité enzymatique, par exemple, concomitante de celle d'un chromosome humain donné permet de localiser le gène de cette enzyme sur ce

chromosome (cette méthode a été mise au point par Weiss et Green, 1967). On trouvera d'abondantes références sur ce sujet dans la revue de Ruddle et Creagan (1975).

La plasticité fonctionnelle du génome des cellules différenciées se manifeste aussi par certaines modifications caractéristiques de cellules cancéreuses dans lesquelles des gènes normalement silencieux sont réactivés ou dans lesquelles sont activés des gènes caractéristiques d'autres cellules. Par exemple des cancers du foie synthétisent des protéines habituellement dans le foie foetal, et des cancers bronchiques secrètent des hormones hypophysaires (Schapira, 1963 ; Abelev, 1971 ; Texier *et al* , 1991).

Clonage des Mammifères - La situation avant Dolly

Production expérimentale de jumeaux

Depuis près de 20 ans, on sait produire expérimentalement des jumeaux semblables à ceux qui se forment spontanément à partir d'un seul oeuf. Ceci est réalisé chez des ovins ou bovins par scission en deux parties égales d'un embryon âgé de 5 à 6 jours (au stade morula). De tels succès ont été obtenus chez la brebis et la vache par Willadsen (1979, 1989). Les héli-embryons réimplantés dans une femelle porteuse se révèlent doués d'une importante capacité de régulation et se développent en un veau ou un agneau normal.

La transplantation nucléaire dans l'ovocyte

La transplantation nucléaire a été réalisée chez les souris après que les pronuclei du spermatozoïde et de l'ovule aient été expulsés avant leur fusion et remplacés par ceux provenant d'un autre oeuf (Mc Grath et Solter, 1983, 1984). Ces oeufs reconstitués subissent un clivage normal et sont ensuite implantés dans une femelle pseudogestante où ils achèvent leur développement. Les caractéristiques génétiques des souris nées de tels oeufs correspondent évidemment à celles des noyaux implantés.

Chez la souris, des noyaux prélevés sur des embryons au stade 8 cellules ou dans la masse cellulaire interne de blastocystes puis implantés dans des oeufs énucléés ne permettent pas le développement de ces oeufs (Tsunoda et Kato, 1993 ; Cheong *et al* ., 1993). Cette situation cependant n'est pas généralisable à tous les mammifères. Ainsi chez les animaux domestiques une telle opération a été couronnée de succès dès 1986 lorsque Willadsen a obtenu le premier mammifère, un agneau issu d'un ovocyte ayant reçu le noyau diploïde d'un blastomère.

Dans l'espèce bovine, le premier veau issu de clonage embryonnaire a été produit aux USA l'année suivante (Prather *et al* ., 1987). Dès 1989, l'INRA obtenait la naissance d'agneaux issus de transferts de noyau et en 1990, la naissance d'un premier clone de 6 lapins génétiquement identiques à partir d'un seul embryon (Heyman *et al* ., 1990).

Enfin, en 1993, l'INRA pouvait se prévaloir de l'obtention d'un clone de 5 veaux génétiquement identiques (Chesné *et al* ., 1993). Aujourd'hui, plus de 70 veaux ont été produits à l'INRA par ces techniques de clonage embryonnaire à des fins expérimentales.

Ces naissances permettent de repérer et d'analyser les caractères de développement qui ne sont pas déterminés génétiquement. Elles révèlent aussi certaines différences imprévues par rapport aux animaux issus de l'insémination artificielle, notamment au niveau des poids à la naissance qui sont plus élevés.

L'essentiel des recherches dans ce domaine est réalisé en Amérique du Nord (USA, Canada), en Europe (Grande-Bretagne, France, Allemagne, Pays-Bas, Danemark, Italie, Belgique...), au Japon et en Australie. Selon une estimation datant de 1996, le nombre total de veaux obtenus par les techniques de clonage à partir de noyaux d'embryons au stade morula ne dépasserait guère 1000.

Le clonage embryonnaire a franchi une autre étape lorsque le développement d'un oeuf

bovin s'est produit après la greffe de noyaux issus de la masse cellulaire interne d'un embryon au stade blastocyste (Keefer *et al.* , 1994).

Plus récemment, des développements embryonnaires complets ont été obtenus chez le mouton alors que les noyaux transplantés provenaient d'une lignée de cellules embryonnaires cultivées *in vitro* pendant plusieurs passages (Campbell *et al.* , 1996).

Les expériences de Wilmut *et al.* (1997)

Celles-ci ont fait franchir un nouveau seuil technologique dans le domaine du clonage chez les mammifères puisque des agneaux se sont développés à la suite de transplantations dans des ovocytes de noyaux provenant d'embryon de 9 jours, de fœtus de 26 jours et même de tissu de glande mammaire provenant d'une brebis gestante. Ce succès est basé sur la reconnaissance que le problème majeur dans ces expériences réside dans la difficulté qu'a le noyau d'une cellule somatique à s'adapter au cytoplasme ovulaire et à répondre aux signaux qui en émanent. Les noyaux implantés sont généralement dans la phase S (phase de synthèse d'ADN) ou G2 (phase immédiatement postérieure à S) du cycle cellulaire. Les ovocytes dans lesquels les noyaux sont transférés sont en général au stade métaphase de la 2ème division méiotique (phase proche de la scission cellulaire). Un tel décalage chronologique a pour résultat l'induction d'une réplication immédiate de l'ADN dans le noyau greffé suivie d'une condensation prématurée des chromosomes. Ces événements s'accompagnent généralement d'une distribution anormale des chromosomes dans les cellules filles de sorte qu'elles deviennent aneuploïdes (c'est-à-dire qu'elles contiennent un nombre anormal de chromosomes). L'aneuploïdie entraîne très généralement un arrêt du développement embryonnaire.

Wilmut *et al.* (1997) ont pris la précaution de placer les cellules donneuses de noyaux en culture dans des conditions telles qu'elles restent dans un état de non prolifération, c'est-à-dire de **quiescence** . Ceci peut être obtenu facilement en utilisant un milieu pauvre en éléments nutritifs. Ainsi les cellules sont arrêtées au stade dit G0 du cycle cellulaire (c'est-à-dire hors du cycle de division). Cet état confère vraisemblablement au noyau somatique la possibilité de se synchroniser avec le programme ovulaire en terme de replication de l'ADN. Il entraîne probablement aussi des remaniements de l'organisation chromatinienne qui se met en place chez les mammifères tout au long de la période de clivage de l'oeuf (Thompson *et al.* , 1995). Les données déjà acquises indiquent toutefois que le noyau après tranfert reprend une structure différente de celle du noyau zygotique (Christians *et al.* , 1994, Chastant *et al.* , 1996).

Le succès obtenu par Wilmut *et al.* (1997) avec les noyaux provenant de glande mammaire adulte ne doit pas faire oublier que la nature des cellules donneuses n'est pas précisément connue. Il n'est pas exclu qu'il s'agisse de cellules qui même chez l'adulte ont conservé une certaine pluripotentialité. Il en existe pratiquement dans tous les tissus.

De plus, il faut noter que le taux de réussite des expériences récemment rapportées est extrêmement faible : 1 agneau est né d'une série de 277 transplantations de noyaux provenant de la glande mammaire.

Quelles sont les applications biotechnologiques potentielles du clonage embryonnaire des animaux domestiques ?

Il faut remarquer qu'actuellement les rendements de cette biotechnologie sont encore relativement faibles, même s'ils ont triplé au cours des 5 dernières années. On peut ainsi obtenir en moyenne la naissance de 10 veaux à partir d'une centaine de noyaux embryonnaires, contre 3% en 92. Pour des objectifs spécifiques de la recherche, des clones de 3 à 6 veaux peuvent maintenant être produits régulièrement.

Dans un avenir assez proche, les animaux issus de ces techniques de clonage peuvent être intéressants en plusieurs circonstances.

Ils permettront notamment la réduction du nombre d'animaux en expérimentation pour comparer des traitements vétérinaires, des systèmes de conduite de troupeaux ou des comportements alimentaires et sociaux, grâce à la constitution de lots homogènes.

Ils offriront des possibilités nouvelles pour améliorer l'efficacité des programmes de sélection, par exemple pour évaluer plus rapidement des sujets reproducteurs, pour introduire dans les schémas de sélection un caractère peu transmissible (résistance à une maladie ou adaptation à un environnement), pour valoriser le potentiel génétique des femelles... Dans les races à faible effectif, la multiplication d'accouplements entre un nombre plus important d'animaux, même obtenus après clonage, augmentera les chances de préserver la diversité génétique.

Ces applications ne nécessitent qu'un nombre limité d'exemplaires d'un même individu : elles concernent plutôt la recherche et les structures d'appui technique situées en amont de l'éleveur.

En élevage, reproduire à l'identique un nombre élevé d'animaux accentuerait les risques d'appauvrissement de la diversité génétique. Si néanmoins les techniques se perfectionnaient au point que l'on puisse envisager à long terme un intérêt économique évident, il serait nécessaire de prévoir un encadrement législatif au même titre que l'actuelle "Loi sur l'élevage" qui régit l'utilisation des techniques d'insémination artificielle.

Les perspectives d'utilisation en thérapeutique humaine sont particulièrement importantes :

- les protocoles de validation des traitements médicaux feraient appel à un nombre moins important d'animaux mieux connus
- le clonage après recombinaison homologue permettrait de créer des animaux modèles de maladies humaines dans d'autres espèces que les souris et les rats
- les animaux transgéniques, conçus pour produire des molécules d'intérêt pharmaceutique ou comme donneurs d'organes pour des greffes humaines, pourraient être facilement multipliés.

En conclusion, au-delà des applications biotechnologiques possibles et de leur intérêt pour les pratiques d'élevage pour la production de substances biologiquement actives, les nouveaux développements qu'ont connus récemment les techniques de clonage méritent une évaluation dans le domaine des sciences fondamentales.

Le problème biologique qui, dans les années 50, a amené des chercheurs à pratiquer les premières expériences de transplantation de noyaux de cellules somatiques dans le cytoplasme ovulaire peut se formuler ainsi : quels sont les mécanismes qui, au cours du développement embryonnaire, coordonnent l'activité différentielle des gènes dans les cellules issues de la division de la cellule totipotente qu'est l'oeuf fécondé ? Ce problème fondamental est au centre du développement des êtres tel qu'il se produit au cours de l'embryogenèse ; il conditionne le fonctionnement ultérieur des cellules de l'adulte ; il est au coeur des dysfonctionnements responsables de la survenue des tumeurs.

Les progrès réalisés depuis 1950 ont montré que le processus de différenciation cellulaire n'altère pas nécessairement la potentialité fonctionnelle du génome qui, même dans une cellule adulte, peut s'il est placé dans des conditions favorables diriger un développement embryonnaire complet. Cela est-il vrai pour toutes les cellules adultes ? Quelles sont exactement les " conditions " qui, dans le cytoplasme ovulaire, ont le pouvoir de reprogrammer les gènes d'une cellule différenciée ?

Ce ne sont là que quelques-unes des questions qui se posent et auxquelles on peut aujourd'hui chercher à répondre grâce aux progrès auxquels nous assistons. Les expériences de clonage ayant abouti à la naissance de Dolly s'inscrivent en effet dans une

problématique biologique d'une grande importance dont les débuts remontent à près de 50 ans et qui se révèle encore très riche de potentialités euristiques.

Références

Abelev, G.J. (1971) Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Adv. Cancer Research*, 14 , 295.

Briggs, R. (1979). Genetics of cell type determination. *Int. Rev. Cytol. suppl.* 9 , 107-127.

Briggs, R. and King, T.J. (1952). Transplantation of living nuclei from blastula cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 38 , 455-463.

Briggs, R. and King, T.J. (1957). Changes in the nuclei of differentiating endoderm cells as revealed by nuclear-transplantation. *J. Morphol.* 100 , 269-312.

Campbell, K.H., McWhir, J., Ritchie, W.A. and Wilmut, I. (1996). Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 380 , 64-66.

Chastant S. Christians E., Campion E. and Renard J.P. (1996). Quantitative control of gene expression by nucleocytoplasmic interactions in early mouse embryos : consequence for reprogramming by nuclear transfer. *Mol Reprod Dev.* 44, 423-432.

Cheong, H.T., Takahashi, Y. and Kanagawa, H. (1993). Birth of mice after transplantation of early cell-cycle-stage embryonic nuclei into enucleated oocytes. *Biol. Reprod.* 48 , 958-963.

Chesné, P., Heyman, Y., Peynot, N. and Renard, J.P. (1993). Nuclear transfer in cattle : birth of cloned calves and estimation of blastomere totipotency in morulae used as a source of nuclei. *C. R. Acad. Sci., Série III, Paris* 316 , 487-491. Christians E., Rao, V.H. and Renard, J.P. (1994). Sequential Acquisition of Transcriptional Control during Early Embryonic Development in the Rabbit. *Dev Biol.* 164, 160-172. Davis, M.M. and Bjorkman, P.J. (1988). T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature* 334 , 395-402. Di Berardino, M.A. (1989) Genomic activation in differentiated somatic cells. In "Developmental biology : a comprehensive synthesis", M.A. Di Berardini and L.D. Etkin, eds, (New York : Plenum), pp. 175-198. Di Berardino, M.A. and King, T.J. (1967). Development and cellular differentiation of neural nuclear transplants of known karyotypes. *Dev. Biol.* 15 , 102-128. Gurdon, J.B. (1962). The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelial cells of feeding tadpoles. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 10 , 622-640. Gurdon, J.B. and Uehlinger, V. (1966). "Fertile" intestine nuclei. *Nature* 210 , 1240-1241. Gurdon, J.B., Laskey, R.A. and Reeves, O.R. (1975). The developmental capacity of nuclei transplanted from keratinized skin cells of adult frogs. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 34 , 93-112. Hennen, S. (1970). Influence of spermine and reduced temperature on the ability of transplanted nuclei to promote normal development in eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 66 , 630-637. Heyman, Y., Chesné, P. and Renard, J.P. (1990). Reprogrammation complète de noyaux embryonnaires congelés après transfert nucléaire chez le lapin. *C. R. Acad. Sci., Série III, Paris* 311 , 321-326. Keefer C., Stice S., Matthews D. (1994) Bovine inner cell mass as donor nuclei in the production of nuclear transfer embryos and calves. *Biol. Reprod.* 50 : 935-939. King, T.J. and Briggs, R. (1956). Serial transplantation of embryonic nuclei. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 21 , 271-289. McGrath, J. and Solter, D. (1983). Nuclear transplantation in the mouse embryo by microsurgery and cell fusion. *Science* 220 , 1300-1302. McGrath, J. and Solter, D. (1984). Inability of mouse blastomere nuclei transferred to enucleated zygotes to support development *in vitro* . *Science* 226 , 1317-1319. McKinnell, R.G. (1978). Cloning : nuclear transplantation in Amphibia, (Minneapolis : University of Minnesota Press). Orr, N.H., Di Berardino, M.A. and McKinnell, R.G. (1986). The genome of frog erythrocytes displays centuplicate replications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 , 1369-1373. Prather, R.S., Barnes, F.L., Sims, M.M., Robl, J.M., Eyestone, W.H. and First, N.L. (1987). Nuclear transplantation in the bovine embryo : assessment of donor nuclei and recipient oocyte. *Biol. Reprod.* 37 , 859-866. Schapira, F., Dreyfus, J.C. and Schapira G. (1963) Anomaly of aldolase in primary liver cancer. *Nature*, 200 , 995-997. Smith, L.D.

(1956). Transplantation of the nuclei of primordial germ cells into enucleated eggs of *Rana pipiens*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 54, 101-107. Texier, P.L., De Keyser, Y., Lacave, R., Vieau, D., Lenne, F., Rojas-Miranda, A., Verley, J.M., Luton, J.P., Kahn, A., Bertagna, X. (1991) Proopiomelanocortin gene expression in normal and tumoral human lung. J. Clin. Endocrinol. Metab., 73, 414-420. Thompson E.M, Legouy E., Christians E., Renard J.P. (1995). Progressive maturation of chromatin structure regulates HSP 70.1 gene expression in the preimplantation mouse embryo. Development 121, 3425-3437. Tonegawa, S. (1983). Somatic generation of antibody diversity. Nature 302, 575-581. Tsunoda, Y. and Kato, Y. (1993). Nuclear transplantation of embryonic stem cells in mice. J. Reprod. Fertil. 98, 537-540. Willadsen, S.M. (1979) A method for culture of micromanipulated sheep embryos and its use to produce monozygotic twins. Nature, London 277 : 298-300. Willadsen, S.M. (1989). Cloning of sheep and cows embryos. Genome 31, 956-962. Wilmut I., Schnieke A.E., McWhir J., Kind A.J., Campbell K.H.S. (1997) Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature, London 385 : 810-813.

B - La question de l'application à l'espèce humaine des techniques de clonage

Régulièrement depuis quelques années, l'annonce du clonage humain possible, voire imminent, défraie la chronique. Ce terme de clonage recouvre des techniques très différentes qui seront donc tout d'abord présentées. Par ailleurs, depuis que le problème d'une possible utilisation des techniques de clonage dans l'espèce humaine est discuté, c'est à dire depuis plusieurs décennies, voire plus d'un siècle, différentes applications imaginables dans le champ de la médecine ont été évoquées. Nous passerons donc ensuite en revue les "indications" d'une application à l'espèce humaine les plus souvent proposées dans des déclarations ou commentaires divers, sans préjudice de l'analyse éthique de ces "indications", qui fera l'objet d'un chapitre spécifique (chapitre II). **LES DIFFERENTS TYPES DE CLONES** Différents processus, spontanés ou expérimentaux, peuvent aboutir à des populations clonales : **La gémellité monozygote** : clivage et séparation d'un embryon de quelques cellules en 2 (ou plus) parties indépendantes ayant chacune le potentiel d'engendrer des organismes distincts génétiquement identiques.

Chez l'animal domestique, le phénomène survient très rarement de façon spontanée. Depuis une vingtaine d'années, on sait produire expérimentalement de vrais jumeaux chez la vache et la brebis.

Dans l'espèce humaine, ce phénomène des jumeaux monozygotes est naturel et se produit spontanément avec une faible fréquence, stable dans toutes les populations (environ 4 pour 1000 naissances). Le clivage expérimental d'embryons humains a été réalisé en 1993 et rapporté lors de la réunion annuelle de l' *American Fertility Society* par deux chercheurs du laboratoire de l'Université George Washington. Ils ont entrepris le clivage d'embryons humains *in vitro*, à partir de 17 embryons reconnus triploïdes à la fécondation (2 pronucleus mâles et un pronucleus femelle), donc incapables d'un développement normal après transfert. Ils ont séparé les embryons aux stades de 2 à 8 cellules, en 2, 3 ou 4 parties qu'ils ont introduites dans des membranes pellucides artificielles, puis cultivé *in vitro*.

48 nouveaux embryons ont été obtenus et se sont développés, certains jusqu'au stade de 16 à 32 cellules. Ce travail n'a jamais donné lieu à publication dans une revue scientifique à comité de lecture.

Le clonage par transfert de noyaux embryonnaires : Il est possible d'obtenir chez l'animal des organismes clonaux en transférant dans des ovocytes (ou ovules) préalablement énucléés des noyaux de cellules d'un même embryon à quelques jours de développement (voir dossier scientifique). Il faut souligner que ce type de clonage nécessite une procréation préalable pour obtenir l'embryon donneur de noyaux.

Le clonage embryonnaire par transfert de noyaux provenant d'un organisme adulte, qui vient d'être réalisé par l'équipe écossaise du *Roslin Institute* ; il ne nécessite

aucun acte de procréation, et est un exemple de reproduction asexuée... quoiqu'elle utilise un gamète femelle non fécondé.

L'ovocyte receveur et la cellule donneuse de noyau peuvent provenir d'un même organisme femelle, ou bien la cellule donneuse de noyau peut provenir d'un autre organisme, mâle ou femelle. Le clonage avec transfert nucléaire peut créer des embryons dont le cytoplasme et ses organites, d'une part, le noyau, d'autre part, ont des origines différentes. En effet, le cytoplasme ovocytaire intervient dans la formation de l'embryon au moins de deux manières : d'une part, il contient les systèmes biochimiques susceptibles d'activer la division cellulaire et de reprogrammer le génome nucléaire ; d'autre part, ses mitochondries, qui sont dotées de leur propre génome, interviennent dans la production d'énergie nécessaire à la cellule. Cette fonction est en partie contrôlée par l'ADN mitochondrial lui-même, qui est uniquement d'origine maternelle.

LES DIFFERENTES METHODES DE CLONAGE POURRAIENT-ELLES ETRES APPLIQUEES A L'HOMME ?

La réponse à cette question varie selon les types de clonage.

La création *ex vivo* de jumeaux par manipulation d'un embryon créé par fécondation *in vitro* est réalisable. Elle a été testée par des chercheurs américains en 1993. Elle peut aussi être une conséquence de certains traitements *ex vivo* des oeufs destinés à favoriser leur implantation dans l'utérus (fragilisation mécanique de la membrane pellucide).

Le transfert de noyaux embryonnaires a permis la naissance de singes annoncée par une équipe américaine en 1997 mais non encore publiée dans la presse scientifique. Cette technique pourrait conduire à la création de clones de singes et pourrait peut-être également être applicable à l'homme.

La création de clones par transfert de noyaux de cellules prélevées sur un organisme mammifère adulte reste un phénomène exceptionnel (une seule brebis née, rapportée dans une publication, quelques autres naissances annoncées par les médias ..), et il est impossible de savoir à ce jour si ce type de technique pourrait être appliquée à l'espèce humaine. Cependant, si les résultats de l'équipe du *Roslin Institute* sont confirmés, il n'y a pas de raison de principe pour penser qu'ils ne pourraient pas, techniquement, être reproduits chez l'être humain.

Cependant, le clonage d'un être humain exigerait de disposer d'un nombre considérable d'ovocytes et une répétition des tentatives. En effet, le taux de succès des fécondations *in vitro* en terme de naissances par tentative n'est déjà que de 15% pour les couples infertiles. Une fois les embryons obtenus par fécondation *in vitro*, le taux d'implantation est approximativement de 10% par embryon transféré (en moyenne deux à trois embryons sont transférés à la fois). Après cryoconservation et décongélation embryonnaire, les chances de nidation peuvent diminuer, et les techniques de congélation d'ovocytes sont très peu performantes. Par conséquent, si on se base sur la faible efficacité de la reproduction asexuée rapportée chez la brebis (un succès pour près de 300 transferts de noyaux), ce seraient probablement des centaines, voire des milliers d'ovocytes dont il faudrait disposer pour escompter pouvoir aboutir à une naissance !

LES JUSTIFICATIONS AVANCEES D'UN RECOURS AU TRANSFERT NUCLEAIRE ET AU CLONAGE DANS L'ESPECE HUMAINE

I] - Dans le domaine de la reproduction

a) - Augmentation des chances de grossesse lorsqu'un seul embryon a pu être obtenu *in vitro*

C'est l'argument utilisé en 1993 par les chercheurs de l'Université George Washington pour justifier leurs essais sur des embryons humains. Un seul embryon scindé permettrait la création et le transfert *in vivo* de plusieurs embryons jumeaux. En pratique l'obtention d'un seul embryon est une situation peu fréquente, le nombre moyen d'embryons obtenus par fécondation *in vitro* au cours des cinq dernières années est de 3,9 (dossier FIVNAT 1996). Bien que techniquement à la portée de laboratoires de fécondation *in vitro*, de tels essais n'ont pas été renouvelés par les praticiens.

b) - Pratique plus aisée des diagnostics préimplantatoires

Encore en évaluation, le diagnostic préimplantatoire est réalisé le plus souvent à partir d'une cellule prélevée sur l'embryon au stade de 8 cellules. La survie embryonnaire est considérablement réduite si plus d'une cellule est prélevée. Dans les conditions actuelles, les analyses se font à partir d'une ou deux cellules des embryons obtenus par fécondation *in vitro*. Après obtention du résultat, l'embryon sain est transféré *in utero*.

La création de plusieurs embryons clonés permettrait d'obtenir, après culture de l'un d'eux, une source plus importante de cellules, les autres embryons étant congelés en attente du résultat. Dans le cas de création d'embryons clonés, il y aurait destruction d'un embryon qui n'aurait été créé que pour les besoins d'un diagnostic.

c) - La perpétuation du lignage biologique en cas de procréation impossible.

Il semble que notre société se caractérise aujourd'hui par une exigence de plus en plus impérieuse de filiation biologique. La fécondation *in vitro* (FIV), puis l'ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) ont permis de repousser progressivement les limites de l'infertilité masculine alors qu'auparavant les seules possibilités laissées aux couples dont l'homme était stérile, pour avoir des enfants, reposaient sur l'adoption ou sur l'insémination avec sperme de donneur. Donc, les hommes possédant peu de spermatozoïdes normaux peuvent désormais procréer. Même ceux dont la spermatogenèse s'arrête avant le stade du spermatozoïde mature peuvent maintenant se révéler capables, parfois, d'assurer leur descendance. Il existe cependant des formes de stérilité plus conséquentes : dysplasies ou atrophies testiculaires sévères, ambiguïtés sexuelles, voire même couples d'homosexuelles féminins, où n'existe aucune trace de la lignée germinale mâle.

Ces couples revendiqueront-ils eux aussi le droit à la filiation biologique ? Il faut noter que l'application stricte à l'Homme de la technique décrite chez le mouton aboutirait à une reproduction monoparentale (100% du patrimoine génétique nucléaire provenant du "père") et non biparentale, avec un apport génétique du père et de la mère. Cependant, la demande de grossesses par des femmes ménopausées, les dons d'embryons ou les dons d'ovocytes pour pallier une stérilité, montrent l'extraordinaire capacité de réappropriation maternelle de l'embryon que constitue la grossesse, même lorsque la mère receveuse n'est pas la mère biologique. De plus, dans la figure considérée, la "mère" contribuerait au moins à l'embryon par son génome mitochondrial.

Ainsi, on ne peut probablement pas exclure qu'existe un courant social tendant à légitimer le recours à ces techniques, au moins dans la perspective de couples dont l'un des conjoints ne posséderait pas de gamète fécondant. D'ailleurs, le clonage pourrait aussi répondre au désir d'une femme sans gamète de se perpétuer biologiquement par autoclone, en utilisant des ovocytes énucléés d'une donneuse.

Plus récemment, certains commentateurs ont évoqué, dans la revue Nature, la reproduction par clonage d'un enfant mort ou sur le point de mourir. Des déclarations faites dans des cadres variés ont également envisagé la reproduction par ces méthodes de personnes "exceptionnelles"... d'êtres chers...

d) - A noter que le transfert nucléaire d'un noyau embryonnaire pourrait aussi être envisagé

dans l'espèce humaine en-dehors de toute perspective de clonage et dans le cadre d'une procréation véritable à des fins de "thérapie génique" des maladies mitochondriales (2) .

II] - Dans le domaine des greffes

La préparation de cellules immuno-compatibles à des fins de thérapie cellulaire.

Les greffes cellulaires sont indiquées dans un grande diversité de maladies et situations pathologiques : couverture de surfaces brûlées, greffe de cellules souches hématopoïétiques pour des leucémies et autres maladies du sang ; de cellules neuronales dans la maladie de Parkinson, peut-être la chorée de Huntington ; de cellules du pancréas endocrine dans le diabète, etc.... De plus, une des stratégies développées aujourd'hui de thérapie génique est basée sur la greffe de cellules corrigées *ex vivo* . Lorsque la greffe utilise des cellules provenant d'une autre personne que le receveur (on parle alors d'allogreffe), son efficacité et sa sécurité sont compromises par les phénomènes d'incompatibilité tissulaire. La possession de cellules embryonnaires génétiquement, et donc immunologiquement, identiques à celles du receveur, faciliterait donc considérablement de telles greffes et renforcerait très vraisemblablement leur efficacité. Le clonage par transfert de noyaux provenant d'un organisme adulte pourrait permettre de préparer, en quelques mois, de telles cellules en cas de besoin. Dans ce scénario, un embryon serait créé, utilisant un ovocyte receveur et le noyau d'une cellule somatique provenant de la personne malade. *Ex vivo* , cet embryon pourrait être cultivé et, après quelques jours, on pourrait tenter d'établir en culture des populations de cellules dont la différenciation pourrait être induite *ex vivo* et qui pourraient ainsi être utilisées pour la greffe. Cependant, ces expériences d'établissement et de différenciation *ex vivo* de cellules embryonnaires sont difficiles et n'ont pas encore été réussies dans d'autres espèces que la souris.

Par conséquent, si l'isolement de lignées cellulaires différenciées à partir de l'embryon *ex vivo* n'était pas possible dans l'espèce humaine, on pourrait envisager d'implanter l'embryon dans un utérus receveur permettant ainsi son développement *in vivo* jusqu'à apparition des cellules à greffer. Ces cellules seraient alors isolées après interruption du développement embryonnaire. A noter que ces techniques sont aujourd'hui proscrites par la loi, puisqu'elles impliqueraient que fussent créés des embryons en-dehors de tout projet parental.

Pour mémoire, rappelons que certains ont été jusqu'à envisager que l'on pût créer par clonage et conserver des "doubles" de personnes vivantes uniquement envisagées et utilisées comme des sources potentielles d'organes ou de cellules à greffer en cas de besoin.

Références

- Dossier FIVNAT, 1996.

- Kolberg R., Human embryo cloning reported, Science, 1993, 262 : 652-653

C - Remarques sur le traitement médiatique du clonage

Avant d'en venir à la réflexion éthique sur les graves questions ainsi posées, quelques remarques nous semblent nécessaires à propos de la manière dont les questions du clonage ont été traitées jusqu'ici par les médias.

Dans son avis n°45 de juillet 1995 concernant les problèmes éthiques soulevés par la transmission de l'information scientifique relative à la recherche biologique et médicale, notre comité attirait l'attention sur de préoccupantes dérives en la matière, susceptibles d'altérer sérieusement la qualité du message reçu. Les conditions dans lesquelles a été divulguée l'existence de Dolly en sont, parmi d'autres, un nouvel exemple.

L'article de l'équipe d'Edimbourg ayant réalisé ce clonage a été accepté par la revue *Nature* le 20 janvier 1997 pour publication le 27 février. Nombre de journalistes scientifiques ayant disposé à l'avance de bonnes feuilles moyennant l'engagement moral habituel de ne rien publier avant la date indiquée, l'hebdomadaire *The Observer* a unilatéralement rompu l'embargo pour donner le premier la nouvelle dans son édition du dimanche 23 février, nouvelle aussitôt reprise par toutes les agences de presse. Ian Wilmut et ses collègues ont alors improvisé sans délai une conférence de presse. L'information n'en a pas moins été diffusée dans le monde entier avant parution de l'article princeps dans une revue scientifique à comité de lecture, sur la base d'un simple article d'hebdomadaire.

Cette entorse caractérisée à l'éthique de l'information scientifique n'a pas manqué d'avoir des effets dommageables sur la qualité des indications transmises. Ainsi les commentateurs ont-ils tous souligné que la nouveauté scientifique fondamentale mise en relief par l'existence de Dolly était le réveil de la totipotence de cellules somatiques adultes pleinement différenciées, mais sans mentionner l'importante remarque de Ian Wilmut et al. à la fin de leur article de *Nature* (p.812) : "We cannot exclude the possibility that there is a small proportion of relatively undifferentiated stem cells able to support regeneration of the mammary gland during pregnancy". D'autre part, dans ce même article, la duplication erronée d'une illustration photographique (qui devait donner lieu à rectification ultérieure) empêchait d'apprécier comparativement le phénotype des cellules dont le noyau faisait l'objet de la transplantation.

On ne peut s'empêcher de relever, en cette occasion comme en tant d'autres, la concomitance d'une procédure répréhensible du point de vue de l'éthique de l'information scientifique avec le fait que sont en jeu de considérables intérêts économique-financiers : la nouvelle concernant Dolly a eu les meilleurs effets non seulement sur le niveau des ventes du numéro de *The Observer* mais sur l'évaluation boursière des actions de la firme de biotechnologie *PPL Therapeutics* pour laquelle travaille aussi l'équipe de recherche du *Roslin Institute* d'Edimbourg. Dans le même temps, le ministère britannique de l'agriculture rendait publique son intention, apparemment antérieure de plusieurs mois, d'arrêter le financement de cette recherche. Il est permis de voir dans tout cela une confirmation de plusieurs inquiétudes formulées par notre comité dans son avis de juillet 1995.

Mais un point est plus préoccupant encore à nos yeux. Il convient en effet de souligner que la tentative de clonage d'embryons humains effectuée en 1993 par une équipe de recherche des Etats-Unis d'Amérique, tentative qui avait soulevé un temps une vive et juste émotion, n'a donné lieu jusqu'ici à aucune publication dans une revue scientifique, ni davantage d'ailleurs à un débat éthique public et suivi, par lequel l'opinion aurait été aidée à réfléchir sur ces problèmes durant les années qui ont précédé la naissance de Dolly. Ne voit-on pas alors se dessiner ce qui risque, si l'on n'y veille, de devenir un régime particulièrement malsain de transmission de l'information scientifique dans le domaine de la recherche biologique et médicale, caractérisé par une alliance du scoop médiatique et du silence des laboratoires comme des médecins praticiens ? Au déluge périodique d'articles et commentaires sur des aspects sensationnels et médiatiquement conditionnés de la recherche jusqu'à produire satiété et confusion, ne voit-on pas se combiner trop souvent l'absence d'information sur des questions sanitaires de vaste enjeu social et une discrétion préoccupante sur le développement de travaux dont surgissent un jour, inopinément pour le grand public, des scoops prémédités autour de faits accomplis déstabilisants ? C'est vers une pratique assez exactement contraire que devrait porter à notre sens l'éthique de l'information scientifique et le souci démocratique d'une citoyenneté responsable.

II - Considérations éthiques

L'intense émotion qu'a suscitée partout dans le monde l'éventualité désormais plausible de futurs clonages d'êtres humains, la condamnation véhémement de toute perspective de cet ordre à partir de convictions très diverses pourraient suggérer que la question éthique

posée serait en quelque sorte tranchée d'avance. Rien pourtant ne serait plus dommageable, en une affaire d'un tel enjeu, que d'en venir à des conclusions et le cas échéant à des dispositions juridiques en ayant fait si peu que ce soit l'économie d'une réflexion philosophique et morale approfondie, et cela en particulier pour deux raisons :

1) Si l'on doit en fin de compte se prononcer pour l'interdiction légale de tout clonage reproductif de l'être humain, il est de haute importance que l'argumentation éthique invoquée apparaisse le plus possible probante à l'échelle internationale comme nationale afin que des mesures concertées soient prises en ce sens partout dans le monde, condition indispensable de leur efficacité. La plus grande exigence est donc requise dans l'évaluation des attitudes et des arguments susceptibles d'être avancés en l'occurrence.

2) Un tel effort de réflexion ne saurait être ajourné au motif que le clonage d'êtres humains serait aujourd'hui pure hypothèse d'école dont les conditions de réalisation sont fort loin d'être réunies : l'histoire de la recherche biomédicale montre justement la nécessité d'une réflexion éthique menée le plus possible en amont des recherches envisagées pour prévenir les faits accomplis. Pas davantage le sérieux de la question ne peut être sous-estimé en raison de la place qu'y occupe l'imaginaire, voire la science-fiction. L'afflux à Edimbourg de candidatures au clonage, parmi lesquelles celles de personnes très fortunées, atteste de la légèreté qu'il y aurait ici à identifier le fantasmatique à l'irréaliste. L'idée d'une banque de sperme de titulaires du prix Nobel pour donner naissance à des génies reposait aussi sur une patente aberration fantasmatique. Elle n'en a pas moins vu le jour et fait des dupes.

Une réflexion éthique sérieuse s'impose quand il y va, à un titre ou à un autre, de la dignité de l'être humain.

Le problème éthique qui se pose ici à nous concerne l'éventualité désormais concevable du clonage reproductif d'êtres humains, c'est-à-dire, conformément aux définitions formulées plus haut, d'une production d'embryon à partir d'une cellule somatique ou embryonnaire et de son développement mené jusqu'à son terme, aboutissant à la naissance d'un enfant. Si la cellule clonée était prélevée sur un organisme développé, enfant ou adulte, le résultat serait un être humain dont le génome nucléaire serait identique à celui de l'individu d'origine. Si la cellule clonée était prélevée sur un embryon en cours de développement et aussitôt transférée in utero, ce résultat prendrait la forme d'une quasi-gémellité provoquée, non nécessairement limitée d'ailleurs à deux exemplaires. Dans les deux cas, un ou des êtres humains seraient engendrés par reproduction asexuée, comme des copies identiques entre elles et avec l'organisme d'origine quant à leur génome nucléaire. En d'autres termes, il s'agirait de la production d'individus, isolés ou en nombre, presque aussi semblables sur le plan biologique que des jumeaux vrais, mais pouvant naître avec un décalage dans le temps susceptible d'enjamber une ou plusieurs générations.

Comme il l'a été indiqué plus haut, le clonage reproductif aboutissant à la naissance d'êtres humains doit être bien distingué du clonage non reproductif, qui ne conduit pas à la naissance d'un enfant. La notion de clonage non reproductif recouvre elle-même deux sortes de techniques déjà usitées ou envisageables :

- la production et la culture de cellules d'origine embryonnaire ou adulte qui ne peuvent donner lieu par elles-mêmes à la constitution d'un embryon. Ces techniques, couramment pratiquées et très précieuses pour la recherche diagnostique et thérapeutique, posent des problèmes éthiques qui ne diffèrent pas fondamentalement de ceux qu'ont déjà conduit à traiter d'autres aspects de la recherche biomédicale. L'utilisation possible de cellules dérivées de cellules souches embryonnaires humaines fait l'objet d'un avis du Comité Consultatif National d'Éthique qui sera prochainement présenté ;

- la production d'embryons dont le développement serait arrêté à un stade plus ou moins précoce pour obtenir des cellules immuno-compatibles à des fins de thérapie cellulaire. Rappelons à cet égard que la création de novo d'embryons humains en dehors d'un projet parental et aux seules fins de recherche a été interdite par la loi française en date du 29 juillet 1994, loi qui doit faire l'objet d'un réexamen en 1999.

L'objet tout différent et profondément nouveau du présent document est la perspective d'un éventuel clonage reproductif d'êtres humains, c'est-à-dire celle d'un véritable bouleversement de la condition humaine elle-même, dont les implications dans l'ordre de l'éthique et du droit apparaissent d'emblée sans commune mesure avec celles du clonage non reproductif. C'est à cette seule question que sont consacrées les réflexions qui suivent.

1. Identité génétique et identité personnelle : une grave confusion à dissiper

Un éclaircissement préalable s'impose. Dans ce qui, en France ou ailleurs, s'est écrit depuis l'annonce de l'existence de Dolly sur la perspective du clonage reproductif d'êtres humains, on constate en effet qu'est souvent admise comme allant de soi la croyance que la complète identité génétique de deux humains entraînerait ipso facto leur complète identité psychique. Il apparaît même que, pour certains, un individu produit par clonage serait en quelque sorte une autre incarnation du sujet cloné. Et c'est justement cette supposée réduplication à l'identique d'un " je" humain en un autre corps par bouturage génomique qui attise chez plus d'un la compulsion d'échapper ainsi à la mort individuelle ou d'y faire échapper un être cher.

Or on peut l'écrire en toute assurance : l'idée qu'une parfaite similitude génétique entraînerait de soi une parfaite similitude psychique est dénuée de tout fondement scientifique. L'identité biologique d'un individu ne peut déjà être réduite à son identité génétique nucléaire, à cause du rôle de l'hérédité cytoplasmique (mitochondriale) et surtout de celui de l'épigénèse dans le développement. On sait par exemple que, chez deux jumeaux vrais adultes, ni l'organisation cérébrale ni même celle du système immunitaire ne sont identiques dans leurs détails. A plus forte raison l'identité de la personne dans ses dimensions psycho-sociales le peut bien moins encore, puisqu'elle se constitue essentiellement au travers et à partir d'une individuation subjective et biographique inépuisablement singulière et foncièrement irréductible à quelque programmation génétique que ce soit. Aussi n'y aurait-il nul bon sens à admettre qu'un adulte et son double clonal, né par conséquent bien après lui et ayant vécu une histoire individuelle tout autre, puissent être tant soit peu assimilés à une seule et même personne en double exemplaire. Le croire serait être victime de l'illusion réductrice dont est porteuse l'affligeante confusion entre identité au sens physique du même (idem) et au sens moral du soi-même (ipse).

Faire la clarté sur ce qu'a de mystifiant une telle représentation des choses est d'importance non seulement théorique mais pratique. Cela met en effet en lumière l'inconsistance de certaines objections trop peu méditées à la perspective d'un clonage reproductif d'êtres humains, mais aussi, du même coup, celle du fantasme de reproduction de soi ou d'un proche et de survie identitaire qui semble hanter bien des demandes de mise au point d'un tel clonage. Dans la mesure où rendre manifeste le caractère parfaitement fallacieux d'une telle prétention est de nature à décourager des candidats qui seraient aussi des commanditaires, l'éthique a tout à y gagner.

2. Clonage reproductif : des bouleversements inacceptables de la condition humaine

Cette remarque faite, deux sortes de considérations éthiques retiennent l'attention. A se placer d'abord sur le terrain des effets qu'opérerait sur les personnes et leurs rapports un clonage reproductif d'êtres humains, on ne peut manquer d'être saisi par leur caractère inadmissible en conscience.

Si le fait d'avoir même génome n'entraîne nullement que deux individus aient aussi même psychisme, le clonage reproductif n'en inaugurerait pas moins un bouleversement fondamental de la relation entre identité génétique et identité personnelle dans ses dimensions biologiques et culturelles. Le caractère unique de chaque être humain, dans quoi l'autonomie et la dignité de la personne trouvent support, est exprimé de façon immédiate

par l'unicité d'apparence d'un corps et d'un visage, laquelle résulte de l'unicité du génome de chacun. Certes, les jumeaux vrais constituent en un sens une exception à cet état de choses - exception rare, fortuite et limitée à des frères ou soeurs nés en même temps -, mais aucun des deux ne saurait être tenu pour une copie de l'autre : plus semblables entre eux que des non-jumeaux, ils n'en sont pas moins chacun soi-même à part entière. On peut se représenter au contraire vers quelle réalité sociale nous orienterait une production de clones qui ne serait plus de hasard ni d'exception, et n'exclurait d'ailleurs plus les décalages dans le temps. Etres humains psychiquement individualisés comme des personnes singulières malgré leur similitude génétique, ils seraient cependant vus - au sens propre et figuré - comme des répliques à l'identique les uns des autres et de l'individu cloné dont ils seraient effectivement la copie. Ainsi serait minée la valeur symbolique du corps et du visage humains comme supports de la personne dans son unicité. A la différence de Dolly, des clones humains sauraient qu'ils sont des clones ; ils se sauraient aussi reconnus tels par autrui. Comment ne pas voir l'intolérable chosification de la personne que recèlerait une telle situation ? Et qui peut assurer que pareille déstabilisation de représentations sociales cardinales n'ouvrirait pas la voie à des tentatives de création utilitaire de variétés humaines, c'est-à-dire à la production de nouvelles sortes d'esclavage, qu'osent évoquer avec une insouciance faveur quelques scientifiques connus ?

A l'importance de cette unicité de la figure physique de l'être humain se lie celle de son indéterminabilité génétique . Respecter l'autonomie de la personne, sa liberté et par là sa dignité commande entre autres d'accepter ce trait primordial de la condition humaine : ce que sera dans son idiosyncrasie génétique un individu est et doit demeurer pour l'essentiel indécidable par quiconque . La grande loterie de l'hérédité, avec son inépuisable incertitude, constitue sous ce rapport une protection majeure de l'être humain contre une éventuelle volonté parentale ou sociale de le prédéterminer. Certes, les progrès du diagnostic prénatal et préimplantatoire créent la possibilité technique que des enfants à naître soient exempts de certaines affections génétiques graves, et aussi qu'ils soient porteurs de caractéristiques biologiques choisies par les parents. Mais, pour limitée que soit aujourd'hui cette dernière possibilité, elle ne va justement pas sans poser déjà de graves problèmes éthiques du point de vue même de l'autonomie de la personne ni sans justifier les mesures d'interdiction légale adoptées en ce domaine par de nombreux pays. Or ce que le clonage reproductif d'êtres humains rendrait envisageable est à cet égard d'une gravité tout autre : prédéterminer non point quelques mais bien toutes les caractéristiques génétiques d'un futur être humain, faisant de lui la véritable chose de son ou ses décideurs, qu'il s'agisse de cloner un individu adulte ou de provoquer une gémellité au stade embryonnaire (cf. partie B, paragraphe I. b). L'organisme d'un individu ainsi produit servirait en somme de moyen d'expression à un génome choisi par un tiers. Un tel projet peut-il être jugé autrement que comme un attentat à la condition d'homme ?

Ce n'est pas tout encore. Il suffit d'envisager un instant ce que représenterait le passage de la procréation d'un enfant par ses deux parents à la reproduction d'un être humain par un équivalent de bouturage végétal pour mesurer de quelle dislocation de la parenté, voire de la temporalité généalogique un tel clonage serait également synonyme . Car il y a un paradoxe du clone : en même temps que l'individu ainsi produit serait l'exacte réplique chromosomique de celui dont il proviendrait, il en différerait foncièrement par un mode de production tout autre, sans fusion de gamètes, l'éventuel couple parental se transmutant sur le plan biologique en association d'un fournisseur - homme ou femme - de noyau cellulaire et d'une prestataire d'ovocyte porteur de clone. Bien que les anthropologues nous décrivent des systèmes de filiation très différents de ceux dont usent nos sociétés, aucun ne fait l'économie de deux parents biologiques à part entière, pour la simple raison que tous reposent sur l'universelle expérience de la reproduction sexuée. Asexué dans son principe, le clonage reproductif inaugurerait donc un mode de filiation très hautement problématique. De plus, par un brouillage de toute séquence familiale, l'individu né d'un clonage serait à la fois le descendant d'un adulte et son jumeau. A la limite serait ainsi vidée de sens l'idée même de filiation. Quant à la coexistence au sein d'une même population de personnes nées par procréation de deux parents et d'autres chromosomiquement issues d'un individu

unique par reproduction asexuée, elle susciterait d'inextricables problèmes d'identité civile en même temps sans doute que le risque incalculable de nouvelles discriminations.

3. Clonage reproductif : une inadmissible instrumentalisation de la personne

Aucune motivation, pour valable qu'elle puisse paraître en elle-même, n'est en mesure de légitimer un projet aussi redoutable : la fin ne saurait justifier le moyen. Pour autant, il est d'autant moins superflu d'entrer dans l'examen de ces motivations possibles que la réflexion éthique y trouve les plus fortes raisons supplémentaires de condamner tout clonage reproductif d'êtres humains comme toute recherche susceptible d'y conduire.

Quelles que soient les finalités alléguées en faveur d'un tel projet, les unes présentables, d'autres au contraire à peine énonçables, elles offrent toutes ce trait commun que, dans leur principe même, elles reviennent à projeter de mettre au monde un ou des êtres humains non comme libres fins en soi mais comme purs moyens au service d'objectifs préalables qui leur seraient, fût-ce en dépit des apparences, foncièrement extérieurs. Le clonage reproductif d'êtres humains n'est donc pas seulement inacceptable en raison de ses prévisibles effets sur la condition humaine. Il l'est aussi en ce que les fins même au nom desquelles certains peuvent croire le justifier reviennent à faire un but en soi non du clone lui-même mais du clonage, et entraînent nécessairement par là une instrumentalisation de la personne qu'il s'agirait de faire naître.

De prétendues " applications médicales "

Comme s'il pouvait s'agir ici d'une simple extension des applications médicales présentes ou à venir du clonage de cellules humaines, quelques tentatives se font jour de légitimer le projet de clonage reproductif d'êtres humains en alléguant qu'il pourrait lui aussi répondre à des indications " médicales " . Il s'agit là en réalité d'une formulation tout à fait abusive. A considérer ces prétendues justifications médicales, il apparaît en effet qu'elles recouvrent toujours une aliénation insidieuse ou brutale, voire le pur et simple sacrifice d'une personne à venir aux intérêts ou aux illusions d'autres personnes. C'est pourquoi la notion d'" application médicale " du clonage reproductif d'êtres humains nous paraît fondamentalement irrecevable.

Il est à peine besoin de mentionner ici les projets de clonage où les êtres humains qu'on envisage de produire sont expressément conçus comme de purs instruments. C'est le cas des possibilités techniques indiquées ci-dessus (cf. partie B, paragraphes I. a et II), où un embryon ne serait créé que pour les besoins d'un diagnostic préimplantatoire ou pour la production de cellules immuno-compatibles. C'est plus brutalement encore le cas des fantasmagories dans lesquelles des êtres humains seraient fabriqués par clonage pour servir de réservoirs d'organes à greffer ou pour fournir une main-d'oeuvre génétiquement sélectionnée en vue de sa bonne adaptation physique à certaines tâches. Sous leur allure ambiguë de fiction réaliste, de telles idées recèlent une si monstrueuse inhumanité qu'on s'étonne vivement de les voir propager par des scientifiques parfois éminents dans leur spécialité. Et l'on doit attirer leur attention sur le discrédit éthique qu'ils infligent ainsi non seulement à leur oeuvre mais à leur discipline tout entière.

D'autres " applications " ont été évoquées où, au premier regard, l'individu qu'il serait question de produire par clonage serait du moins voulu et traité comme fin en soi, en sorte qu'ici nulle instrumentalisation de la personne ne paraît d'abord à relever. Ces usages hypothétiques du clonage reproductif étant particulièrement propres à abuser des personnes de bonne foi, ils appellent une analyse des plus attentives.

La volonté de pallier la mort par n'importe quel moyen

Certains ont ainsi mis en avant le désir de parents pouvant souhaiter que soit reproduit par clonage un enfant promis à une mort précoce. Comme on l'a souligné plus haut, l'être produit de la sorte serait en fait une tout autre personne que le disparu, mais, grâce à son

extrême ressemblance physique avec lui, jointe à la croyance sans fondement qu'étant sa copie génétique il serait du même coup son double psychique, ce clone pourrait figurer pour les parents l'enfant mort ressuscité. La demande a été de même formulée de voir cloner un conjoint ou tout autre proche venant à décéder. Se sont également manifestés des candidats et candidates à leur propre clonage. Dans les représentations fantasmatiques sous-jacentes à ces désirs, tout se passe comme si le génome d'un individu était doué des attributs traditionnels de l'âme, en sorte que sa reproduction à l'identique se voit confusément assimilée à une réincarnation de la personne, imaginativement promise à une nouvelle existence tout en étant censée demeurer la même.

Nul n'est bien entendu en droit de prétendre à régenter les croyances d'autrui. Mais en l'occurrence, si l'identification insensée entre un défunt et son clone devait se traduire par la mise au monde d'un être ainsi produit, il ne s'agirait plus de croyance à respecter mais de claire instrumentalisation d'une personne, et il y a exigence éthique de l'empêcher. Car, voulu pour lui-même selon un regard tout superficiel, le clone serait en vérité la prothèse d'un désir fantasmagorique où il n'aurait nulle place. En aucun cas la technique biomédicale ne saurait se mettre au service de telles divagations sans s'y pervertir scientifiquement et éthiquement : elle s'y ferait la supplétive d'une pensée magique pour une fabrication bafouant la dignité humaine.

L'acharnement procréatique poussé à l'absurde

On a voulu aussi présenter comme une " application médicale" acceptable du clonage reproductif d'êtres humains la compensation d'une insurmontable stérilité masculine ou féminine par totale absence de productie stérilité par une procréation de sorte inédite mais bien substitué à une procréation impossible, c'est-à-dire à une impossible naissance par voie sexuelle, une reproduction asexuée, avec toutes les conséquences indiquées plus haut. Il faut en particulier rappeler que l'enfant ainsi produit serait en fait un jumeau du père ou de la mère, présentant toutes ses caractéristiques génétiques y compris d'ailleurs les anomalies éventuelles du génome peut-être responsable de la stérilité. Le caractère instrumentae stérilité par une procréation de sorte inédite mais bien substitué à une procréation impossible, c'est-à-dire à une impossible naissance par voie sexuelle, une reproduction asexuée, avec toutes les conséquences indiquées plus haut. Il faut en particulier rappeler que l'enfant ainsi produit serait en fait un jumeau du père ou de la mère, présentant toutes ses caractéristiques génétiques y compris d'ailleurs les anomalies éventuelles du génome peut-être responsable de la stérilité. Le caractère instrumental d'un tel enfant du fantasme est aussi manifeste que sa complète prédétermination génétique. Le désir d'enfant à tout prix ne saurait en aucune façon justifier une telle pratique, dépassant les limites de ce qu'on peut nommer acharnement procréatique jusqu'à sortir de la reproduction sexuée elle-même et, par là, de l'humaine nature.

Il n'y a donc pas une seule variante concevable du clonage reproductif d'êtres humains, que ce soit à partir d'un adulte ou d'un embryon, qui échappe à une accumulation d'objections rédhibitoire. A l'ensemble de ces titres, il ne peut susciter qu'une condamnation éthique véhémente, catégorique et définitive. Une telle pratique, mettant en cause de manière radicale l'autonomie et la dignité de la personne, constituerait une grave involution morale dans l'histoire de la civilisation. Aussi y a-t-il lieu de se demander s'il ne conviendrait pas de qualifier juridiquement, en vue de son interdiction universelle, l'atteinte dégradante à la condition humaine, dont le clonage reproductif constitue le net exemple.

III - Considérations juridiques

Les données scientifiques réunies plus haut nous fournissent une définition du clonage. " *Le clonage consiste à produire une population d'individus possédant tous un ensemble identique de gènes dans le noyau de leurs cellules* " .

Elles nous apprennent également que des populations clonales peuvent être obtenues par

divers procédés, spontanés ou expérimentaux. Un embryon de quelques cellules peut être séparé en deux ou plusieurs parties, pour aboutir au développement d'embryons clonaux ; des noyaux de cellules d'un même embryon, à quelques jours de développement, peuvent être transférés dans des ovocytes, préalablement énucléés ; il peut enfin être procédé au transfert, dans un ovocyte receveur, d'un noyau de cellule provenant d'un organisme adulte ; celui-ci peut provenir du même organisme, femelle, ou d'un autre organisme, mâle ou femelle. Il apparaît que l'application de ces processus à l'espèce humaine est envisageable techniquement, sans que l'on puisse prédire au prix de quelles difficultés.

La proposition du Comité consultatif national d'éthique, comme il l'a été souligné dans les considérations éthiques, est de s'opposer formellement à ce que de tels procédés appliqués à l'homme permettent la production d'un embryon à partir d'une cellule somatique ou embryonnaire et le développement de cet embryon jusqu'à la naissance d'un enfant, ce qui est décrit comme la naissance d'un enfant par clonage reproductif d'un être humain.

Il est clair qu'on ne trouve pas dans les lois bioéthiques adoptées en 1994 une référence expresse au clonage ainsi défini ; elles n'ont pas été rédigées dans la situation où des expériences de type " Dolly" pouvaient être envisagées sur l'homme. En particulier, la perspective d'une reproduction asexuée de l'espèce, aboutissant à la naissance d'un être humain qui ne serait pas issu de la fusion des gamètes, mâle et femelle, ne fut pas mentionnée.

Cependant, tout concourt à montrer, dans les études et travaux qui ont provoqué l'intervention solennelle du législateur, qu'elle se heurtait au même interdit que ceux auxquels conclut aujourd'hui le Comité consultatif national d'éthique.

Il lui apparaît que des recherches tendant à établir la possibilité de clonage reproductif d'un être humain et, a fortiori, l'assistance au développement après scission d'un embryon ou fusion des cellules, selon les procédés dits de clonage, d'un être humain viable est interdite par les lois bioéthiques, et cela à plusieurs titres.

1 - Des recherches conduites sur l'homme et destinées à rendre possible la production d'une population comportant un ensemble identique de gènes se heurtent aux dispositions introduites dans le Code civil par la loi du 29 juillet 1994, faisant partie des lois bioéthiques.

" Article 16-4.

" Nul ne peut porter atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine.

Toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est interdite. Sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne"

Pour que soit repris au départ le processus de différenciation, il faut, soit transformer un embryon issu d'une reproduction sexuée, soit procéder sur des cellules à des transformations qui permettent leur fusion. L'une, toujours femelle, est privée de son noyau pour servir de cellule d'accueil, l'autre est réduite au noyau, qui est transplanté et dont le patrimoine génétique sera répliqué. Toutes ces modifications ont pour but de modifier la descendance d'une personne. Comment soutenir que ces dispositions ne s'appliqueraient pas, parce que l'être issu de l'opération a le même patrimoine génétique que l'embryon d'origine ou, surtout que la cellule donneuse de noyau ? Il a bien été nécessaire d'enlever le noyau de la cellule receveuse, dont le caractère génétique a été modifié pour l'utiliser, tout en ne lui permettant plus de transmettre son patrimoine génétique.

D'ailleurs, il s'agit d'une modification du caractère génétique d'un être vivant, s'il lui devient possible de se reproduire sans le concours d'une fusion de gamètes. Et comme l'espèce humaine s'est constituée par la reproduction sexuée, il serait porté atteinte à son intégrité en transformant aussi fondamentalement le mode de transmission du génome.

Comme on veut obtenir un nouvel être identique, soit à l'embryon, soit à l'adulte donneur de noyau, il s'agit d'une pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes et elle est donc interdite. Elle est de plus pénalement réprimée, article 511-1 du Code pénal ; la seule exception à ce corps de règles est le diagnostic préimplantatoire.

Ces considérations doivent être complétées par celles qui concernent l'interdiction de procéder à la conception in vitro d'embryons humains à des fins de recherche ou d'expérimentation, activité qui, rappelons-le, est punie selon l'article 511-18 du Code pénal, de sept ans d'emprisonnement et de 700 000 francs d'amende. Toutes les opérations aboutissant au clonage reproductif passent par une nouvelle division et différenciation cellulaires et par une réimplantation, une gestation et en fin de compte une naissance. Il y a sans aucun doute en cause un embryon humain et dans un sens nous devons nous féliciter que le législateur français n'ait pas défini davantage l'embryon. On peut penser qu'aucun juge n'exonérera le chercheur imprudent de cette peine sévère au bénéfice d'une théorie tendant à démontrer que l'être issu in vitro de la fusion de cellules en cause, et qui a la potentialité de naître comme tout être humain, n'est pas un embryon. Et le texte s'applique sans exégèse aucune aux recherches tournant autour de la scission d'un embryon in vitro.

Ces interdits qui touchent aux finalités d'éventuelles recherches sur l'homme, sont fortement étayés par la décision du Conseil constitutionnel qui a statué sur les lois bioéthiques du 27 juillet 1994 puisqu'il est dit que " *ces lois énoncent un ensemble de principes au nombre desquels figurent la primauté de la personne humaine, le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie, l'inviolabilité, l'intégrité et l'absence de caractère patrimonial du corps humain ainsi que l'intégrité de l'espèce humaine ; que les principes ainsi affirmés tendent à assurer le respect du principe constitutionnel de sauvegarde de la dignité de la personne humaine* ".

Ils suffisent largement pour éviter les dérives que l'on craint actuellement, au niveau des projets de recherche.

Cette analyse permet de conclure qu'il n'est pas nécessaire, en l'état des connaissances, de modifier ces dispositions du Code civil pour obtenir un résultat conforme aux propositions avancées par le CCNE sur le plan de l'éthique.

2 - L'analyse de la seconde loi du 29 juillet 1994 modifiant le code de la santé publique et régissant le don et l'utilisation de produits du corps humain et l'assistance médicale à la procréation fait aussi apparaître des obstacles juridiques aux pratiques de clonage. En l'état des connaissances, le clonage auquel on pense passe par une opération " médicalement assistée" dont il est difficile de dire qu'elle a été autorisée par le législateur.

Il n'a pu, évidemment, anticiper sur les découvertes actuelles qui font envisager la reproduction par clonage. La loi emploie donc le terme procréation. Qui dit procréer pense engendrer et évoque l'idée de reproduction sexuée. N'était donc autorisée dans les limites prévues par la loi que l'assistance à cette forme de reproduction de l'espèce, par la fusion assistée des gamètes et dans le cadre d'un projet parental. C'est ainsi que les dispositions introduites dans la partie réglementaire du Code de la santé publique pour définir les techniques dont il est question ne mentionnent pas, et pour cause, d'autres techniques que celles qui permettent la constitution d'un embryon par la reproduction sexuée. Cette interprétation des termes " procréation médicalement assistée" est bien celle des praticiens, soucieux de ne proposer à leurs patients un recours contre l'infertilité qui soit autre chose que le rétablissement d'un processus naturel.

Mais si une autre forme de reproduction d'une population humaine est possible, il ne s'ensuit pas qu'elle est autorisée par la loi en question. Elle implique en tout état de cause une assistance qui va de l'opération in vitro à l'implantation et à la naissance d'un enfant. Or la loi française a pris soin de donner des pratiques qu'elle encadrerait une définition particulièrement large, plus large que les autres législations étrangères.

L'article L. 152-1 nouveau du Code de la santé se lit :

" L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel".

La loi poursuit en réglant avec précision les situations où ces techniques peuvent être utilisées et l'article L. 152-2 limite cette utilisation à la demande parentale d'un couple. De même " Article L. 152-3 : " *Un embryon ne peut être conçu in vitro que dans le cadre et selon les finalités d'une assistance médicale à la procréation telle que définie à l'article L. 152-2. Il ne peut être conçu avec des gamètes ne provenant pas d'un au moins des deux membres du couple* ".

On est donc face à une autorisation très limitative de ce qui est possible à l'intérieur de la définition de l'article L. 125-1. Hors des limites de cette autorisation, les praticiens ne peuvent promouvoir de technique d'effet équivalent aboutissant à une naissance en dehors du processus naturel. Il faut en effet rappeler que la loi n'a pas en la matière affirmé que tout ce qui n'était pas interdit était permis. Le principe est contraire, selon l'article L. 665-10 du Code de la santé publique : " *La cession et l'utilisation des éléments et produits du corps humain sont régies par les dispositions du chapitre II du titre 1er du livre 1er du Code civil et par les dispositions du présent titre* ". On est renvoyé ainsi aux principes protecteurs qui ont été analysés ci-dessus à propos de la recherche.

Dans le Code de la santé, figurent aussi des dispositions restrictives de l'article L. 152-8 : " *La conception in vitro d'embryons humains à des fins d'étude, de recherche ou d'expérimentation est interdite. Toute expérimentation sur l'embryon est interdite* "

Il serait difficilement concevable, sans une véritable fraude à la loi que puissent se poursuivre les recherches à partir de la scission d'un embryon ou du lancement d'un processus de différenciation in vitro après fusion de cellules, alors que toute recherche sur l'embryon issu de la fusion des gamètes est interdite. Ici encore, l'impossibilité de définir l'embryon vient à notre secours, et permet d'englober sous ce terme le processus conduisant à une naissance par clonage reproductif.

Les travaux qui ont précédé la loi, et notamment le rapport du Conseil d'Etat " De l'éthique au droit" ont formellement rangé les recherches visant à une modification artificielle du génome humain, transmissible à la descendance, ainsi que les recherches visant à la réalisation d'une gestation complète in vitro ou d'une parthénogenèse, du clonage ou de la production de chimères parmi celles qui seraient en toutes circonstances interdites. Le rapport Lenoir avait aussi affirmé que " *certaines pratiques médicales et certaines recherches sont ou seront susceptibles de porter atteinte à la continuité de l'espèce humaine et à l'identité de l'homme. Il en serait ainsi de la création de clones humains...* " Pour écarter tous ces arguments, il faudrait dire que le processus qui précéderait en cas de clonage l'implantation ne serait pas un processus embryonnaire ; c'est difficile à soutenir.

Par conséquent, les dispositions actuelles du Code de la santé publique devraient se révéler dissuasives de toute tentative de proposer, comme réponse au désir d'enfant, l'une ou l'autre des techniques auxquelles font penser les expériences actuellement menées sur l'animal. Elles rangent dans l'illégalité les recherches qui seraient nécessaires pour passer à une application à l'homme. Les pouvoirs publics et l'opinion devraient donc être rassurés sur ce point.

3 - Le CCNE considère que le débat ouvert à propos de la récente découverte scientifique a permis de confirmer le bien-fondé des principes affirmés par le législateur français en 1994. Tout en exprimant avec force un concept de base, la préservation de la dignité humaine qui conduisait à proscrire les interventions tendant à modifier la descendance de la personne, le

législateur avait su aussi, sur un plan plus technique, donner un statut à la procréation médicalement assistée. Le CCNE est unanime pour penser que l'analyse de la situation créée par l'expérience " Dolly" ne conduit pas à rouvrir le débat de principe.

La loi, en son état actuel et étayée par l'analyse faite à son propos par le Conseil Constitutionnel, condamne le clonage reproductif d'un être humain. Il ne peut être envisagé de nouvelle intervention du législateur qu'à des fins de clarification. Le CCNE s'est posé la question de savoir s'il ne convenait pas d'explicitier l'interdiction.

Il s'est rangé, en premier lieu, à l'idée qu'il serait opportun de compléter de cette manière les dispositions du Code de la santé. Ce texte, on l'a dit, régit la procréation médicalement assistée et, d'évidence, n'a pas évoqué des techniques toutes différentes pouvant aboutir à la reproduction d'un être humain par clonage. Aucune personne informée ne peut en déduire que de telles pratiques sont permises. Mais pour qu'il n'y ait aucun doute, il est aisé d'indiquer qu'aucune des dispositions du Code de la santé régissant l'assistance médicale à la procréation et la situation de l'embryon ne saurait être interprétée comme autorisant le clonage reproductif. Si l'on juge utile de faire une clarification, et le CCNE le pense, ne serait-ce que pour préciser que le régime de la procréation médicalement assistée doit rester à l'écart des débats actuels, il n'y a aucune raison d'attendre l'expiration du délai de cinq ans prévu pour la révision de la loi.

De même, peut-on envisager d'explicitier l'interdiction en complétant l'article 16-4 du Code civil. Ceci pourrait se formuler de la façon suivante, en ajoutant à la fin de l'article une phrase : " Sont et demeurent interdites, notamment, les pratiques tendant à la reproduction de l'être humain par clonage" . Comme on le voit, cette rédaction se présente comme une interprétation et une illustration, par un exemple donné, du texte de principe actuel.

Sur l'opportunité d'apporter ce complément, le CCNE s'est trouvé partagé.

Il a été avancé, en faveur d'un complément au texte, la thèse suivante. L'interdiction du clonage reproductif trouverait son expression la plus solennelle en prenant place dans des dispositions juridiques fondamentales, concernant la protection du corps humain et la dignité de la personne. En légiférant sur ce point, notre pays exprimerait avec force et de manière à être clairement compris une position qu'il voudrait faire partager à l'étranger. L'intervention du législateur pour donner face aux nouveaux développements une interprétation incontestable de ces règles fondamentales aurait valeur exemplaire et pédagogique.

Mais, en sens contraire, et avec non moins de force, il a été soutenu que ce serait affaiblir les principes parfaitement énoncés à l'article 16-4 que d'y ajouter tel ou tel interdit explicite et spécifique. Des scientifiques ont en particulier souligné que l'on pourrait, d'ores et déjà, évoquer d'autres perspectives inquiétantes ou condamnables et que l'affirmation de principes protecteurs ne peut que souffrir, à terme, d'être complétée par l'évocation, au fur et à mesure des diverses aberrations que pourraient suggérer de nouvelles découvertes. L'article si important du Code civil risquerait de s'alourdir d'une litanie d'interdits et de perdre de sa portée universelle et positive. Une société qui s'est mise d'accord sur l'affirmation très solennelle de principes protecteurs de la dignité humaine n'a rien à gagner à ce que soit périodiquement ouverte la boîte de Pandore des applications les plus bizarres de la science.

Il appartiendra aux responsables politiques de départager les tenants de ce débat, dont le CCNE espère avoir clarifié les termes.

Le concept juridique qui vient d'être formulé, à savoir que sont et demeurent interdites les pratiques tendant à la reproduction de l'être humain par clonage, peut en toute hypothèse servir de point d'appui aux positions tenues par la France sur le plan international.

Le véritable enjeu dans l'immédiat consiste en effet à veiller à ce que la position rigoureuse qui est celle de la loi française et que les événements actuels viennent confirmer, influence

les dispositions qui ne manqueront pas d'être prises sur le plan international. Cela devrait être possible, car de nombreux pays partagent les mêmes craintes et aucun instrument international ne vient pour le moment fragiliser les positions qui viennent d'être décrites.

L'Organisation mondiale de la santé a publié une déclaration le 11 mars 1997 selon laquelle *" l'utilisation du clonage pour reproduire des êtres humains n'est pas acceptable car elle violerait certains principes fondamentaux de la procréation médicalement assistée. Ceux-ci incluent notamment le respect de la dignité de la personne humaine et la protection de la sécurité du matériel génétique humain "* .

La Convention du Conseil de l'Europe sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine vient d'être signée à Oviedo par 21 Etats. Elle comporte, comme le droit français, l'affirmation solennelle que l'être humain doit être protégé dans sa dignité et, ajoute-t-elle, son identité. Elle garantit à toute personne sans discrimination le respect de son intégrité et de ses autres droits et libertés fondamentales à l'égard des applications de la biologie et de la médecine. On peut donc en déduire qu'elle procède d'une même inspiration que la loi française et devrait être interprétée comme interdisant la reproduction de l'être humain par clonage. Une ambiguïté apparaît toutefois du fait qu'elle procède, notamment à propos du génome humain, à un début d'énumération de certaines pratiques interdites ; or si le sexage est mentionné, il n'en est pas ainsi du clonage. Ce silence pourrait prêter à discussion, d'autant plus qu'il est dit ailleurs que la recherche s'exerce librement, sous réserve des dispositions de la présente convention et des autres dispositions qui assurent la protection de l'être humain. Il apparaît donc indispensable que sous une forme appropriée, un complément soit apporté à cet instrument international pour interdire le clonage reproductif.

Le Parlement européen s'est exprimé pour demander que des dispositions communes interviennent au niveau de l'Union européenne. Or il y aura lieu de veiller à ce que les compromis inévitables et le langage plus flou qui résulteront d'une négociation sur des sujets particulièrement difficiles ne compliquent pas la situation juridique ; de tels textes, en effet, lorsque les conditions de leur application seront réunies, prendront le pas sur la législation nationale, qui présente de sérieuses garanties.

Pour situer le problème, il n'est pas sans intérêt de faire allusion aux solutions en vigueur dans le Royaume-Uni, qui est le pays aujourd'hui où s'est réalisée l'expérience de clonage sur l'animal la plus spectaculaire. Un rapport du Comité de science et de technologie de la Chambre des communes, publié le 18 mars 1997, indique que s'ouvre dans ce pays une discussion de même nature que celle qui vient d'être traitée pour la France, en ce qui concerne la nécessité de compléter la législation en vigueur. La loi dénommée " Human fertilisation and embryology act 1990" interdit dans sa section 3(3)(d) de remplacer le noyau d'une cellule d'un embryon par un noyau en provenance de la cellule de toute personne, de tout embryon ou de tout ensemble résultant de la division ultérieure d'un embryon. Les avis juridiques donnés au Parlement concluent qu'il serait le cas échéant donné de l'embryon une définition extensive, susceptible de couvrir le cas " Dolly" . Mais la Commission estime qu'il n'y a pas sur la définition de l'embryon de sécurité juridique suffisante, et recommande de revoir et d'élargir cette définition d'une part, et de prohiber expressément la création intentionnelle par des voies artificielles de deux individus ou plus ayant des cellules dont les noyaux auraient un ADN identique. La conclusion de ce rapport est donc d'introduire dans la législation une interdiction du clonage, ainsi défini. Mais ce n'est encore qu'un rapport d'une commission parlementaire, cependant on prévoit déjà la subtilité des discussions qui devront être menées en fonction du contexte des différents pays.

En conclusion, le Comité estime qu'il y a lieu de s'opposer de toutes les manières possibles au développement de pratiques tendant à la reproduction à l'identique d'un être humain ainsi qu'aux recherches pouvant mener à cette fin. La situation justifie que notre pays prenne sur le plan international les initiatives qui s'imposent pour que ce point de vue

puisse prévaloir. Ce qui est en jeu touche aux droits et à la dignité de l'homme, en ce que ces principes ont d'universel. C'est pourquoi l'appel à une prise de conscience mondiale doit être porté au niveau le plus élevé possible et très probablement, une initiative tendant à l'intervention d'une résolution de l'Assemblée Générale des Nations-Unies pour proscrire la reproduction de l'être humain par clonage permettrait d'illustrer le caractère universel de la condamnation souhaitée. Une initiative française en ce sens peut prendre appui sur la solidité des principes affirmés par le législateur en 1994 et sur la qualité du débat qui nous a préparés aux développements actuels.

Conclusion

Le Comité consultatif national d'éthique s'est penché à de nombreuses reprises depuis sa création sur les problèmes nouveaux que suscitent les progrès de la science et de la médecine appliqués au début de la vie. La question qui lui a été posée par Monsieur le Président de la République l'invite à franchir une nouvelle étape dans cette réflexion. En effet, le remplacement dans l'espèce humaine de la procréation par une méthode de reproduction faisant appel aux techniques du clonage constituerait, sur le plan biologique, symbolique et philosophique, une rupture considérable portant gravement atteinte à la dignité de la personne humaine.

Dans l'acte de procréation, un homme et une femme contribuent conjointement à l'engendrement d'une personne aux caractéristiques imprévisibles et irréductibles à celles des géniteurs, contribuant ainsi à la reconnaissance et à la protection de sa singularité et de son autonomie, deux éléments essentiels de la condition humaine et de sa dignité.

Or, si la reproduction des êtres humains par clonage devenait techniquement possible, il est à craindre que son utilisation ne soit revendiquée par certains, en réponse à de prétendues indications médicales, au fantasme récurrent de l'immortalité ou au désir d'une perpétuation génétique à tout prix de personnes incapables de procréer.

Une telle tentative de reproduction à l'identique d'êtres humains dont le génome dépendrait non plus de la " loterie de l'hérédité" , mais d'une volonté extérieure, porterait ainsi gravement atteinte à l'indispensable indétermination originaire ainsi qu'à d'autres traits fondamentaux de la personne. Celle-ci y jouerait inévitablement au surplus le rôle d'un moyen au service d'une fin qui lui serait extérieure. Semblable entreprise doit donc être définitivement proscrire.

Les lois françaises du 29 juillet 1994 portant réforme du Code civil et du Code de la santé publique ne citent pas explicitement le "clonage" de l'être humain, mais tout indique qu'il était dans l'intention du législateur de le bannir.

D'ailleurs les dispositions de l'article 16-4 du Code civil semblent proscrire toute pratique "tendant à modifier la descendance de la personne". Tel serait le cas du clonage.

Quant à l'article L 152-1 du Code la santé publique, il énonce qu'un embryon ne peut être conçu "que dans le cadre... d'une assistance médicale à la procréation", ce qui semble exclure totalement une méthode non procréative telle que la reproduction asexuée .

Il appartient au législateur d'apprécier s'il convient de rendre plus explicite l'interdit d'un recours à des méthodes tendant à la reproduction à l'identique des personnes ; cela pourrait conduire à une révision des textes normatifs concernés.

Pour ce qui le concerne, le CCNE réaffirme la distinction fondamentale qui doit être établie entre le clonage non reproductif de cellules humaines incapables d'engendrer par elles-mêmes des êtres humains, de pratique courante et ancienne en recherche et analyse biomédicales, et le clonage reproductif destiné à aboutir à la naissance d'un enfant.

Le danger pour la condition et la dignité humaines d'un recours à ces techniques de clonage

reproductif dans le but d'engendrer des personnes est tel qu'une concertation mondiale est indispensable afin que toutes les nations déterminent les moyens de s'en prémunir. La France pourrait prendre, en ce domaine, à l'intention des différentes instances internationales, une initiative majeure comme elle a su le faire à de multiples moments de son histoire pour affirmer les Droits de l'Homme.

Notes

1. eucaryotes : organismes constitués de cellules pourvues d'un noyau contenant le matériel génétique

2. Procréation au sein d'un couple dont la femme est atteinte d'une maladie mitochondriale

Certaines maladies, non exceptionnelles, proviennent d'une altération du génome mitochondrial. Ces affections peuvent être très graves, entraînant, notamment, des désordres musculaires, neurologiques, métaboliques et, parfois, sanguins ; elles se transmettent uniquement par les femmes, et potentiellement à tous les descendants. Pour être certains que ceux-ci seront indemnes, la seule solution est, aujourd'hui, l'adoption ou le don d'ovocyte. Le désir de filiation biologique de la part des deux conjoints pourrait être exaucé en transférant le noyau de l'embryon du couple, obtenu par fécondation in vitro des ovocytes de la mère par les spermatozoïdes du père, dans un ovocyte énucléé provenant d'une femme donneuse indemne. On pourrait également envisager de transférer avant fécondation le noyau de l'ovocyte maternel dans l'ovocyte d'une femme donneuse.