

Deux singes ravivent le débat sur le clonage

La technique utilisée en 1996 pour produire la brebis Dolly a permis à une équipe chinoise de fabriquer deux primates. Le clonage humain n'a jamais été aussi proche. De quoi relancer un vaste débat scientifique, médical et éthique

Le Temps · 25 jenn. 2018 · FLORENCE ROSIER

Ils sont deux. Deux petits singes macaques âgés de quelques semaines, Zhong Zhong et Hua Hua. Sur une vidéo en ligne, on les voit jouer, sauter, explorer leur nurserie de verre. Semblables, en apparence, à tous les petits macaques. Sauf que ces deux-là sont des clones. Nés à deux semaines d'intervalle, ils possèdent le même patrimoine génétique, inscrit dans l'ADN du noyau de leurs cellules.



Leur naissance est une première. Réalisée par des équipes chinoises, elle a été révélée le 24 janvier dans la revue *Cell*. C'est la première fois que des clones de primates naissent ainsi vivants, grâce à une technique voisine de celle qui a permis la naissance de la fameuse brebis Dolly, en 1996. Ce ruminant était alors le premier mammifère vivant jamais obtenu par la technique dite du «clonage somatique».

Comment cela se passe-t-il? Les chercheurs ôtent tout d'abord le noyau d'un ovocyte, la cellule sexuelle femelle. Puis ils le remplacent par le noyau d'une cellule adulte différenciée (de muscle, de peau...): celle de l'individu à cloner. Ils laissent l'embryon se développer quelques jours in vitro, jusqu'au stade «blastocyste» (qui compte alors une centaine de cellules). Enfin, ils implantent cet embryon dans l'utérus d'une mère porteuse. Le fœtus qui se développe possède le génome de l'individu dont provient ce noyau: il en est le clone.

Qu'on le veuille ou non, ce clonage chez un primate est un grand pas en avant, sur la voie... du clonage d'embryons humains. Car même si la maîtrise de cette technique est loin d'être parfaite, «quand

on étudie le macaque, c'est bien, en général, pour se rapprocher de l'homme», note Hervé Chneiweiss, neuroscientifique, président du Comité d'éthique de l'Institut national français de la santé et de la recherche médicale.

Certains y liront les promesses d'une médecine régénératrice; d'autres, le spectre d'une dérive pernicieuse et tragique.

Revenons à la prouesse technique. Après la brebis Dolly, née en 1996, les biologistes sont parvenus à cloner des veaux, des lapins, des rats, des souris... par transfert d'un noyau somatique dans un ovocyte. Mais de primates nés vivants, jamais.

Nombreux échecs

Ce défi a été relevé par Zhen Liu et ses collègues de l'Institut des neurosciences, à Shanghai. Les chercheurs ont testé deux types de cellules donneuses de noyau: d'une part, des fibroblastes issus de fœtus de macaques; d'autre part, des cellules nourricières qui entourent les ovules de femelles macaques adultes.

L'équipe chinoise a essuyé de nombreux échecs. A partir de 127 noyaux de fibroblastes fœtaux, transférés dans autant d'ovocytes énucléés, les chercheurs ont pu faire croître 79 embryons in vitro. Puis ils les ont implantés dans l'utérus de 21 femelles porteuses. Six gestations ont eu lieu, et seuls deux macaques sont nés vivants, Zhong Zhong et Hua Hua. Ils sont clones parce qu'ils proviennent des fibroblastes du même fœtus. Quand les chercheurs ont utilisé 290 noyaux issus de cellules de femelles adultes, ils ont aussi fait naître deux macaques; mais aucun n'a survécu.

Au final, le rendement n'a été que de 1,6% dans le premier cas. «C'est un taux de succès très faible. Autre bémol, ce clonage a été réalisé à partir de cellules fœtales, et non de cellules somatiques adultes», pointe Nathalie Beaujean, de l'Institut de recherche sur le cerveau et les cellules souches à Lyon.

Malgré tout, c'est un exploit, car les chercheurs ont dû lever un frein majeur. «Le principal défi du clonage de mammifères tient au fait que le noyau greffé dans l'ovocyte provient d'une cellule déjà engagée dans une voie de différenciation: neurones, cellules de la peau ou du foie... Il faut reprogrammer le génome de ce noyau pour que l'embryon s'engage dans un processus de développement normal», explique Corinne Cotinot, de l'INRA à Jouy-en-Josas.

Mais à quoi servira ce clonage chez le macaque? Il pose «des questions de sens et de sécurité», estime Hervé Chneiweiss. La sécurité, d'abord. «Cette technique de clonage n'est absolument pas maîtrisée à ce jour. Il serait inadmissible de l'appliquer à l'homme.» En particulier, pour qu'un embryon se développe correctement, il faut qu'un «dialogue» harmonieux s'établisse, dans ses propres cellules, entre le noyau et les mitochondries, ces minuscules organites qui sont les «usines à énergie» des cellules. Car ces mitochondries contiennent une quarantaine de gènes qui communiquent avec les gènes du noyau.

Or ce clonage provoque des dissonances entre le noyau transplanté et les mitochondries de l'ovocyte receveur. «En 2016-2017, deux études publiées dans Nature ont pointé l'impact négatif de ces incompatibilités, chez l'homme ou la souris», indique Hervé Chneiweiss. On comprend mieux, aussi, pourquoi Zhong Zhong et Hua Hua ne sont pas tout à fait de vrais jumeaux: l'ADN de leurs mitochondries diffère, puisqu'il provient d'ovocytes différents.

Autre inquiétude: ces petits singes n'ont que quelques mois. Mais quelle sera leur croissance? Leur développement cognitif? Leur succès reproductif? Les auteurs, par ailleurs, disent avoir suivi les «strictes recommandations internationales pour la recherche animale». Pour autant, «cette re-

cherche a été conduite en Chine, ce n'est peut-être pas un hasard», confie Corinne Cotinot. En Europe, les comités d'éthique de la recherche animale sont très exigeants en matière de bien-être animal, particulièrement chez les primates.

«Quand on étudie le macaque, c'est bien, en général, pour se rapprocher de l'homme»

HERVÉ CHNEIWEISS, NEUROSCIENTIFIQUE Zhong Zhong et Hua Hua, les premiers primates issus du clonage.

Une procédure peu efficace

Quel est, par ailleurs, le sens d'un tel clonage? Les auteurs mettent en avant la possibilité de disposer de modèles plus fiables de maladies humaines. «Mais la procédure reste très peu efficace, longue et coûteuse», estime Corinne Cotinot. Elle juge cependant ces études intéressantes pour comprendre les processus de reprogrammation des cellules lors du développement de l'embryon.

Car il existe des alternatives à ce clonage d'embryons: ce sont les fameuses cellules iPS, ou «cellules souches pluripotentes induites». Dérivées de cellules adultes non sexuelles, elles ont été reprogrammées en cellules immatures. Ensuite, elles peuvent être poussées à se différencier en cellules spécialisées. «Mais certains chercheurs pensent que ces cellules iPS sont moins bien reprogrammées que les cellules souches d'un embryon. Cela reste un vif débat», relève Nathalie Beaujean.

L'enjeu est bien de régénérer un tissu lésé ou malade. Et l'on songe, malgré soi, à ce très beau et terrifiant roman, *Auprès de moi toujours* (2005), de Kazuo Ishiguro, Prix Nobel de littérature 2017 – adapté au cinéma en 2010. L'écrivain y retrace le destin d'enfants qui grandissent enfermés dans un pensionnat de luxe. Sans famille, ils sont pourtant choyés. Mais la vérité émerge peu à peu: ce sont des clones d'humains, élevés pour servir de banque d'organes à ceux qui se trouvent du «bon côté» de l'humanité. Face à un tel spectre, nos sociétés ont bâti des garde-fous éthiques. Mais jusqu'où nous entraînera cette quête accélérée de la maîtrise du vivant? Elle prend parfois des allures de fuite en avant.

