

Spermatozoïdes sans testicules, ovules sans ovaires

Des gamètes artificiels pour traiter la stérilité

Alors que la pénurie de dons de sperme et d'ovocytes rend difficile l'accès de nombreux couples infertiles à la conception, la médecine reproductive proposera demain une solution grâce à la production de gamètes artificiels. Avancée spectaculaire de la science, cette perspective nous place à l'aube d'un tournant dans l'histoire de la procréation, avec des espoirs mais aussi de nouvelles questions éthiques.

Depuis la naissance de Louise Brown voilà 35 ans, le tout premier bébé éprouvette qui a vu le jour dans la banlieue de Manchester, puis celle d'Amandine 4 ans plus tard, le premier bébé éprouvette français, tout est allé très vite. La fécondation in vitro (FIV), technique de procréation assistée alors révolutionnaire, a permis d'engendrer quelque cinq millions¹ d'enfants dans le monde – dont environ 300 000 en France¹ – et fait de nouveaux progrès. 12 ans après Amandine naissait le premier bébé ICSI². 9 ans plus tard, le premier bébé issu de maturation in vitro. 7 ans plus tard, les premiers jumeaux conçus à partir d'ovocytes congelés. Des avancées successives de plus en plus rapprochées, et autant de succès pour les biologistes de la reproduction, qui témoignent d'une lutte active contre la stérilité. A l'heure où, comme le souligne le Professeur Axel Kahn, généticien, essayiste et Président Honoraire de l'Université Paris Descartes, **"l'incapacité à enfanter est subie comme une blessure narcissique, vécue comme un échec personnel"**, la recherche continue de plus belle et ouvre de nouvelles perspectives révolutionnaires.

Des gamètes sans gonades

C'est ainsi que, dans quelques années tout au plus, on saura produire des gamètes artificiels en s'affranchissant totalement des gonades. On fabriquera donc des spermatozoïdes sans testicules et des ovules sans ovaires. Ces gamètes artificiels pourraient ensuite remplacer, lors d'une FIV, les gamètes naturels issus de donneurs. Cette technique ouvrirait notamment aux couples stériles la possibilité de concevoir un enfant de manière autonome, sans recours à un donneur, même en cas de stérilité des deux côtés, et permettrait du même coup de remédier à la pénurie actuelle de dons de sperme et d'ovocytes. Pour le Professeur Samir Hamamah, Chef du Département de Biologie de la Reproduction/DPI, Directeur de l'équipe INSERM U 1040 'Développement embryonnaire précoce et cellules souches embryonnaires humaines', CHU de Montpellier : **"L'ultime frontière en matière de traitement de la stérilité, qui est l'absence de gamètes mâles ou femelles, sera franchie. Les enjeux sont énormes"**.

Une solution face à la pénurie de dons

Plusieurs mois pour bénéficier d'un don de sperme, voire plusieurs années pour un don d'ovocyte, l'attente est interminable pour les couples. "A l'échelle de mon centre, nous réussissons plus ou moins à couvrir les besoins en sperme mais nous n'avons que 15 donneuses d'ovocytes pour 100 demandes. Nous ne pouvons répondre favorablement à toutes", déplore le Pr Samir Hamamah. A l'échelle nationale, l'Agence de la biomédecine a recensé seulement 328 femmes ayant fait un don d'ovocyte en 2009. Le manque d'ovocytes conduit d'ailleurs nombre de femmes – 8000 chaque

année environ – à partir à l'étranger, en Espagne par exemple, chercher le précieux gamète manquant. C'est pourquoi le Pr Samir Hamamah se prononce clairement encore en faveur de la recherche sur les gamètes artificiels. "Si nous voulons que les patientes restent en France, nous devons trouver des solutions. Les gamètes artificiels permettront de répondre un jour à un vrai problème social et sociétal", déclare-t-il. L'ampleur du problème se mesure dès aujourd'hui au nombre de couples qui consultent pour concevoir un enfant – 15% des couples en âge de procréer – et au nombre de tentatives de fécondations in vitro, très élevé en France – plus de 70 000 chaque année³. Le recours aux gamètes artificiels pourrait ainsi incarner pour l'avenir une solution ultime pour les couples en difficulté.

A l'origine, une découverte majeure

De quoi s'agit-il ? D'une application de la mise au point récente des cellules souches pluripotentes induites, ou cellules iPS, par le médecin et chercheur japonais Shinya Yamanaka, qui a reçu pour sa découverte le prix Nobel de Médecine 2012, le 8 octobre dernier. Alternative 'artificielle' aux cellules souches pluripotentes embryonnaires naturelles, les iPS sont obtenues par la reprogrammation génétique de cellules somatiques adultes. Le transfert dans la cellule – une simple cellule de la peau par exemple – d'un cocktail de gènes spécifique permet de la faire revenir en arrière et de lui faire acquérir toutes les propriétés des cellules souches de l'embryon au premier stade de son développement. Dès lors, ces cellules peuvent être cultivées et différenciées en n'importe quelle cellule du corps humain, cellules du myocarde, de neurones, de muscles, du pancréas... ou de gamètes, lesquelles pourraient ensuite donner lieu à une FIV dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et aboutir à une naissance.

Fiction ou réalité ?

"C'est la technique d'assistance médicale à la procréation qui apparaît la plus importante, la plus novatrice et la plus avancée actuellement. Donc une fiction tout de même assez raisonnable", souligne le Pr Axel Kahn, qui voit la méthode techniquement accessible d'ici une vingtaine d'années. Le Pr Samir Hamamah est optimiste : "La recherche avance, nous disposons de données extrêmement sérieuses, chez l'animal et chez l'homme. Les gamètes artificiels seront utilisés de manière courante dans les 5 à 10 prochaines années". Mathilde Girard, chargée de recherche au laboratoire I-Stem, créé en 2005 par l'AFM-Téléthon et l'Inserm, pionnier en France des cellules souches pluripotentes et en particulier des iPS, est quant à elle plus nuancée : "La production de gamètes sera techniquement possible de façon solide dans 5 ou 10 ans et peut-être avant. Mais cette perspective reste théorique et dépendra des moyens alloués car la production d'iPS coûte très cher." Aujourd'hui, les moyens financiers sont effectivement un frein. "Je suis le seul centre FIV en France à intégrer une équipe INSERM, je dispose de toute l'infrastructure et des personnes compétentes pour lancer le programme mais je manque de moyens", révèle le Pr Samir Hamamah. Auteur de deux publications sur le sujet, il n'en voit pas moins dans les iPS un grand espoir pour les personnes infertiles, encouragé en cela par le succès des dernières expérimentations.

Des données expérimentales sérieuses

Après avoir réussi à obtenir, en août 2011, des spermatozoïdes à partir de cellules souches et à donner naissance à des souris issues de ces spermatozoïdes, le Professeur Michinori Saito et son équipe, de l'Université de Kyoto, sont parvenus dernièrement à produire des ovocytes fonctionnels à partir de cellules iPS de souris⁴. Une FIV à partir de ces ovocytes a permis d'obtenir des embryons qui, placés dans les utérus des souris, ont donné naissance à des souriceaux en parfaite santé. Ces souriceaux devenus adultes se sont ensuite reproduits naturellement, donnant naissance à leur tour

à des souriceaux normaux. Des résultats qui confirment l'hypothèse de pouvoir produire chez l'homme des cellules de gamètes mâles ou femelles à partir de cellules iPS. Si l'on en croit les travaux de l'équipe dirigée par le Pr Jonathan Tilly aux Etats-Unis⁵, l'échéance approche. En démontrant l'existence dans les ovaires de cellules somatiques rares capables de produire des ovules, il décode la genèse d'un ovule, un mécanisme qui sera assurément utile pour accélérer la recherche sur la fabrication des gamètes artificiels. Au passage, il ébranle le dogme selon lequel une femme naîtrait avec un stock d'ovules déterminé, diminuant jusqu'à la ménopause, et soulève la question d'une possible ovulation au-delà de l'âge physiologique, qui laisse entrevoir la possibilité de faire des enfants plus longtemps...

Priorité aux applications thérapeutiques

En attendant les prochaines avancées sur les gamètes artificiels, l'année 2013 verra les premiers essais cliniques impliquant des cellules iPS sur l'homme se dérouler au Japon, dans le cadre du traitement de la DMLA. Pour cette maladie de l'œil qui touche les personnes âgées, dont certaines formes se traitent mais qui ne se guérit pas, on tentera de produire des cellules de la rétine. La priorité actuelle, en matière de recherche sur les cellules souches pluripotentes induites, reste en effet leur utilisation à des fins thérapeutiques, pour soigner cancers, diabète, maladies neurologiques dégénératives (Parkinson, Alzheimer) ou maladies génétiques. "Pour nous qui travaillons sur les maladies monogéniques, la recherche sur les cellules iPS ouvre le champ des possibles. Nous n'avons plus besoin de prélever des cellules sur les embryons. Nous pouvons prélever des cellules atteintes directement sur les porteurs de la maladie pour faire de la modélisation pathologique et de la recherche médicamenteuse", expose Mathilde Girard. Eviter l'usage d'embryons humains est bien un atout majeur des cellules iPS. Leur découverte fait naître en outre de grands espoirs pour la médecine régénérative, pour recréer des organes et des tissus détruits par la maladie ou suite à un accident.

Ethique, la prudence de mise

La priorité donnée aux thérapies cellulaires éclipe-t-elle la recherche sur les gamètes artificiels ? A entendre Marc Peschanski, directeur de recherche Inserm du laboratoire I-Stem, on pourrait le penser. "Nous n'envisageons absolument aucune application de nos travaux dans le cadre du traitement de l'infertilité", déclare-t-il. Mais la question est aussi éthique. Le japonais Shinya Yamanaka a lui-même attiré l'attention sur ce point, sachant pertinemment que sa découverte ouvrait la possibilité de créer la vie. "Si les gamètes artificiels sont sûrs et fonctionnels, alors je ne vois pas en quoi leur utilisation serait choquante. Il convient néanmoins de rester prudent. Il faut du temps, de l'évaluation", avance le Pr Samir Hamamah. Mathilde Girard s'interroge : "Produire des gamètes à partir de cellules iPS, est-ce acceptable ? Aujourd'hui, nous ne connaissons pas les limites de ces cellules. Nous avons observé des risques de tumeurs bénignes. Et ces cellules *in vitro* ne sont pas tout à fait équivalentes à des cellules *in vivo*". **Le Pr Axel Kahn ne semble pas douter quant à lui que ces gamètes artificiels voient le jour. "Les perspectives qui se présentent sont totalement transformées par ces avancées de la biologie",** commente-t-il.

Des enfants issus du patrimoine génétique de leurs parents

En effet, au-delà de la résolution de la pénurie de dons de sperme et d'ovocytes, l'intérêt des cellules iPS est qu'elles permettraient de générer des gamètes contenant le patrimoine génétique de l'homme ou de la femme. Les couples infertiles pourraient donc donner naissance à des enfants conçus à partir de leur propre patrimoine génétique et non de celui d'un inconnu. Les couples homosexuels pourraient également accéder à la procréation. "S'agissant de deux femmes, on pourra féconder les ovules de l'une avec les spermatozoïdes obtenus à partir des cellules de l'autre. Dans la

mesure où les femmes sont porteuses uniquement de chromosomes sexuels X, les femmes ne pourront faire ensemble, avec leur matériel génétique, que des filles, mais des filles toutes différentes. Deux hommes en revanche, porteurs de chromosomes X et Y, pourraient générer des embryons filles et garçons, mais l'histoire s'arrête là car ensuite, il faudrait une mère porteuse'', explique le Pr Axel Kahn, au demeurant fermement opposé à la GPA. Le recours aux gamètes artificiels deviendrait ainsi synonyme de plus grande égalité entre couples hétérosexuels fertiles et infertiles. Pour les couples homosexuels en revanche, l'inégalité demeurerait, avec un avantage certain pour les femmes. La science avance mais la nature demeure...

Isabelle Terrier

¹ *Ordre de grandeur*

² *Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes*

³ *Agence de la Biomédecine, données générales de l'AMP en 2010, 78987 tentatives de fécondations in vitro (FIV, ICSI et TEC)*

⁴ *Offspring from Oocytes Derived from in Vitro Primordial Germ Cell-Like Cells in Mice – Katsuhiko Hayashi, Sugako Ogushi, Kazuki Kurimoto, So Shimamoto, Hiroshi Ohta, Mitinori Saitou - Science - Published Online October 4 2012*

⁵ *Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women - Yvonne A R White, Dori C Woods, Yasushi Takai, Osamu Ishihara, Hiroyuki Seki & Jonathan L Tilly - Nature Medicine - Published online 26 February 2012*