

Spermatozoïdes «artificiels» : prochaine étape de la procréation médicale assistée?

Troublant. Des chercheurs travaillant à l'École normale supérieure de Lyon et au sein de la société de biotechnologie «Kallistem» viennent d'annoncer ce qu'ils présentent comme une «première mondiale». Ils expliquent en substance être parvenus à «produire in vitro des spermatozoïdes humains». L'information est datée du 5 mai mais le résultat aurait été obtenu «fin 2014».

«Kallistem est parvenue fin 2014 à produire en laboratoire des spermatozoïdes humains complètement formés, à partir de biopsies testiculaires de patients ne contenant que des cellules germinales immatures (spermatogonies). Plusieurs équipes dans le monde tentent depuis plus de quinze ans de réaliser une spermatogenèse humaine in vitro, explique cette firme. C'est un processus physiologique extrêmement complexe dont la durée est de soixante-douze jours. Pour parvenir à cette première mondiale, Kallistem s'appuie sur deux technologies innovantes brevetées qui pourront répondre aux normes réglementaires en vigueur.» Aucune publication scientifique n'est toutefois annexée à ce communiqué de presse qui évoque par ailleurs «l'affirmation de la position de leader mondial dans le domaine de la spermatogenèse in vitro» de cette société – une firme qui «est à la recherche de partenaires pour assurer son développement aux Etats-Unis».

A l'évidence nous sommes clairement, ici, dans la très désagréable situation où la presse n'est qu'un tambour pouvant aider à la récolte de fonds. Reste toutefois le résultat annoncé – et les hypothétiques perspectives quant aux nouvelles thérapeutiques de l'infertilité masculine. «Aujourd'hui, notre équipe est la première au monde à avoir mis au point la technologie nécessaire pour obtenir des spermatozoïdes complètement formés in vitro avec un rendement suffisant pour envisager une injection intracytoplasmique de spermatozoïdes» explique la firme. Quant au Pr Hervé Lejeune (Service de médecine de la reproduction, hôpital «Femme Mère Enfant» du CHU de Lyon), il ajoute: «la réalisation de l'ensemble de la spermatogenèse in vitro, depuis les spermatogonies jusqu'au stade ultime de spermatozoïdes, dans des espèces animales, mais aussi dans l'espèce humaine, représente un véritable exploit biotechnologique».

A partir d'une biopsie testiculaire, il serait donc désormais possible d'obtenir des spermatozoïdes qui seront cryo-conservés «jusqu'au désir de paternité» et alors utilisés en fécondation in vitro avec micro-injection. Kallistem dit mettre actuellement en place un projet de développement thérapeutique pour les patients dont la fertilité est menacée. Les études précliniques devraient durer jusqu'en 2016, puis les études cliniques commencer en 2017. L'objectif de la société à cinq ans est de commercialiser ses technologies sous forme de licence auprès des industriels du marché de l'assistance médicale à la procréation (AMP), et également de les commercialiser en direct auprès de centres de reproduction privés et publics.

«L'équipe scientifique des Drs Marie-Hélène Perrard et Philippe Durand est la seule à avoir mis au point un bioréacteur qui permette de réaliser une spermatogenèse in vitro totale à partir de tissu testiculaire prélevé par biopsie» précise Isabelle Cuoc, la PDG de Kallistem. Cette dernière annonce aussi la publication, le 23 juin, «du brevet sur le procédé». Ce brevet est déjà nommé Artistem. C'est une «thérapie cellulaire» qui bénéficiera à ceux qui ont des cellules souches germinales mais qui ne produisent pas de spermatozoïdes. Soit certains enfants prépubères (soumis à des traitements gonado-toxiques; opérés pour une cryptorchidie bilatérale; atteints de drépanocytose sévère nécessitant une greffe de moelle osseuse). Soit les hommes adultes atteints d'une azoospermie non obstructive liée à une «déficience somatique».

«Nous avons obtenu, sur la base du prélèvement de quelques millimètres cubes de tissu testiculaire, assez de spermatozoïdes pour donner naissance à un enfant par fécondation in vitro» a déclaré au *Figaro* M^{me} Cuoc. Une phase clinique est prévue pour 2017. Cette phase sera «précédée de tests précliniques visant à vérifier le bon état des spermatozoïdes, notamment sur le plan génétique, mais aussi épigénétique». «Nous respecterons toutes les contraintes réglementaires», souligne Isabelle Cuoc qui dit viser l'infertilité des 120000 Français atteints

d'azoospermie non obstructive.

Les spécialistes français interrogés par les médias reconnaissent généralement la qualité professionnelle de l'équipe «Perrard-Durand». Il faut toutefois replacer cette information dans son contexte. On dispose pour ce faire d'un récent travail d'experts belges et néerlandais qui a fait la synthèse des travaux menés sur ce thème à travers le monde chez l'animal.¹ Les auteurs concluent qu'avant de songer à des applications cliniques dans l'espèce humaine les plus grandes précautions devront être prises compte tenu des enjeux éthiques et des prises de risque. Pour sa part, le Pr Israël Nisand, gynécologue-obstétricien (CHU de Strasbourg) estime qu'il n'y a pas, ici, de difficultés éthiques.

C'est également le cas du Pr Jacques Lansac, ancien président du Collège national des gynécologues et obstétriciens français et ancien président de la Fédération française des Cecos (Centres d'études et de conser-



vations du sperme). «Beaucoup d'équipes cherchent, dans ce sens, une méthode qui, après l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), supprimerait (en cas de succès) les demandes d'insémination avec sperme de donneur (IAD) pour les hommes azoospermiques, explique le Pr Lansac. Les Cecos ne feraient plus, alors, que de l'autoconservation avant traitement stérilisant. En créant les Cecos il y a quarante ans, notre collègue Georges David pensait que le don de sperme avait vocation à disparaître si on trouvait le moyen de faire fabriquer des spermatozoïdes aux azoospermiques. Je ne perçois pas de problèmes éthiques supérieurs à ceux vécus pour la FIV puis pour l'ICSI: il

ne s'agit que de maturation d'un cellule reproductive. C'est un pas de plus dans la médecine de la reproduction – et il s'agit bien de médecine puisqu'il y a pathologie. Nous ne sommes pas, ici, confrontés à des problèmes du type de ceux soulevés par les techniques de procréation médicale assistée mises en œuvre pour des couples homosexuels.»

L'affaire n'est pas sans précédent. Il y a près de vingt ans (août 1995) une publication dans *The New England Journal of Medicine*² avait posé clairement les termes de l'équation. L'équipe du biologiste Jacques Testart avait alors entrepris de relever un pari que beaucoup jugent éminemment dangereux. Il s'agissait, déjà, de fournir une solution thérapeutique aux hommes qui souffrent d'azoospermie. Le groupe initial des patients volontaires comportait douze hommes azoospermiques, dans le sperme desquels des spermatozoïdes furent identifiés, puis isolés. Pour sept des couples concernés, des embryons purent être obtenus après micro-injections de spermatozoïdes au sein des ovules féminins, ces derniers étant activés par une vigoureuse micro-aspiration au moment de l'injection. Quatorze des trente-neuf ovules ainsi injectés donnèrent lieu au développement d'un embryon humain, et «au moins un embryon» fut implanté dans l'utérus des sept femmes.

Les auteurs évoquèrent l'obtention de la première naissance historique d'un humain ainsi conçu: un garçon sain de 3,5 kg. A priori aucune anomalie dans la morphologie ou dans le patrimoine génétique. Jacques Testart reconnut alors qu'il ne pouvait «évidemment pas garantir a priori que tous les enfants qui naîtront d'ICSI avec spermatozoïdes seront indemnes de toute affection induite ou héritée du père». Pour sa part, le généticien Axel Kahn estimait que cette expérience aurait dû être menée sur des primates non humains avant d'être entreprise sur l'homme. Il eut alors cette formule: «il ne s'agit plus, ici, d'un essai sur l'homme, mais d'un véritable essai d'homme».

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

carte blanche

L'admission à l'hôpital

Il porte encore ses habits de tous les jours: un pantalon en toile beige, un blouson en cuir, une chemise blanche et des chaussures de ville. Ses cheveux grisonnants encadrent un visage aux traits doux. Il est grand, un peu voûté comme ces sportifs du dimanche restés toute la semaine penchés sur leur bureau. Il marche lentement dans la rue. On le voit traverser la place après être sorti du bus. Il prend le trottoir et suit un panneau en fer marqué *Hôpital*. Il longe un long bâtiment avec plusieurs entrées et s'engouffre par la porte des admissions. Il se dirige vers un comptoir d'accueil où il est reçu par une employée en uniforme bleu qui l'interroge pour compléter des formalités. Il semble comprendre avec difficulté les questions qui lui sont posées, ou peut-être n'entend-il pas? La réceptionniste doit en tout cas s'y reprendre à plusieurs fois. Quelques minutes plus tard, un autre employé est appelé qui le mène à l'unité de soins.

On les suit dans un ascenseur et dans un long couloir. Tout à coup, un homme en blanc s'avance pour les recevoir. L'homme se présente comme un infirmier du service. Le malade lui sourit même s'il n'a aucune envie de rire dans son corps amaigri, courbé par le poids du sac de voyage qu'il tient à la main. Que voit-il? Que ressent-il ce matin où il est hospitalisé pour poursuivre une radiothérapie qui l'épuise? Difficile de mettre des mots sur ces choses car il semble tourné vers le dedans et seule l'ombre qu'il porte sur le front témoigne que, depuis l'annonce de son cancer, il porte un poids qui dépasse celui de ses effets personnels.

Pourtant, rien ne semble explicitement montrer que ce malade serait dans une grande souffrance morale. D'ailleurs, il ne fait pas de doute qu'il peut y avoir des formes de paix même dans le désespoir. L'infirmier vérifie l'identité du malade qui tient dans sa main les formulaires remis à l'accueil et un courrier de son médecin. Ils disparaissent tous deux par une porte latérale. On les perd de vue un instant mais on les retrouve dans une chambre où quatre lits sont rangés face à face. Il avait espéré une chambre à un ou

deux lits, il est déçu et porte des regards inquiets autour de lui. On voudrait l'aider, lui dire un mot encourageant ou porter son sac qu'il ne veut pas lâcher. Mais on n'est pas véritablement quelqu'un, on est uniquement un œil qui le suit.

L'infirmier lui explique que l'inventaire de ses affaires sera réalisé avec un aide-soignant qui viendra plus tard. En attendant, le soignant lui montre le fonctionnement du lit, lui répète à plusieurs reprises l'endroit de son armoire où il peut ranger ses habits. L'infirmier lui donne également une chemise de nuit, une robe de chambre ainsi qu'un linge en lui indiquant la salle de bains où il peut se



changer pour la visite des médecins. Dans son dos, le malade sent le regard des autres malades de la chambre. Ces derniers ne perdent probablement pas une miette de la scène avec une indifférence feinte.

Il se réfugie dans la salle de bains, on le voit commencer par se laver les mains alors qu'il se dit qu'il n'a certainement pas les mains sales. D'ailleurs, il n'aime pas tellement se laver mais réalise qu'il est en train de réapprendre le monde de l'hôpital. Il se déshabille en s'appuyant sur le lavabo. Il enlève sa chemise. Il se regarde dans la glace. Il sourit timidement mais on sent à nouveau qu'il n'a aucune envie de rire. Que contemple-t-il et qui voit-il dans le reflet du miroir? Lui qui aimait tant la vie. Il se sent comme une bête qui cherche ses repères. Les docteurs mentent souvent aux malades. Parfois, ils ne les regardent même pas. Ils retiennent leurs mots. En même temps qu'il sent qu'on lui cache peut-être déjà quelque chose ou que d'autres sauront de toute façon avant lui ce qui ne fonctionne plus à l'intérieur de son corps, il se dit qu'il ne supportera pas de tout savoir, qu'il risquerait de mourir plus vite encore s'il le savait.

Maintenant, il s'est glissé dans les draps de son lit. Il n'arrive pas à se réchauffer malgré le duvet qui le recouvre. Chaque fois que la porte de la chambre s'ouvre, un tressaillement le parcourt et il reste sur le qui-vive en attendant l'arrivée des médecins.



Dr Christophe Luthy
Département de médecine interne et réhabilitation
HUG, 1211 Genève 14
christophe.luthy@hcuge.ch

1 Hendriks S, Dancet EA, van Pelt AM, Hamer G1, Repping S. Artificial gametes: a systematic review of biological progress towards clinical application. *Hum Reprod Update* 2015;21:285-96.
2 Tesarik JN, Mendoza C, Testart J. Viable Embryos from Injection of Round Spermatozoa into Oocytes. *N Engl J Med* 1995;333:525.