



# Cellules souches et gamètes : la mise en abyme

**N**ous sommes sans doute loin, bien loin, d'en avoir fini avec les perspectives ouvertes par les très récents résultats de reprogrammation (peut-être vaudrait-il d'ailleurs mieux écrire déprogrammation) de fibroblastes humains en l'équivalent de cellules souches embryonnaires humaines. On se souvient que ce résultat avait, en juin, été annoncé chez la souris et que ce même résultat avait été récemment obtenu chez l'homme par une équipe japonaise. C'est cette même équipe, dirigée par Shinya Yamanaka (département de biologie des cellules souches, Université de Kyoto) qui annonçait, il y a quelques semaines, un résultat équivalent chez l'homme. Elle était aussitôt rejointe par l'équipe de l'Américain James A. Thomson du Genome Center of Wisconsin à Madison.

Dans les deux cas, la plupart des observateurs ne voulurent voir là qu'une solution prometteuse permettant d'envisager la fin des affrontements éthiques entre ceux qui entendent pouvoir travailler sur des cellules issues de la destruction d'embryons conçus in vitro et ceux qui refusent un tel projet. Or voici qu'une nouvelle perspective se dessine qui n'est pas sans, légitimement, inquiéter. Comment ne pas voir que cette nouvelle maîtrise du vivant peut désormais comporter de nouvelles étapes ? Et tout particulièrement la création, à partir d'une technique équivalente de «reprogrammation-déprogrammation» d'ovocytes et de spermatozoïdes. On peut même aller plus loin encore et postuler que les deux types de gamètes pourraient être obtenus, en variant les conditions de culture, à partir d'une même lignée de cellules souches néo-embryonnaires. On perçoit dès lors la mise en abyme qui en résulterait. Avec en toile de fond la conception d'un être qui aurait un seul et unique parent.

Fait remarquable, c'est Shinya Yamanaka qui vient lui-même de mettre en garde contre la possibilité d'un tel bouleversement des règles de la reproduction. Il préconise désormais «de nouvelles recherches pour éviter un mauvais usage des cellules reproductives.» Objectif : que des chercheurs mal intentionnés ne puissent pas demain utiliser spermatozoïdes et ovu-

les d'une même personne lors d'une fécondation in vitro. «Le résultat serait quelque chose<sup>1</sup> de très étrange et dangereux. Or il n'existe actuellement aucune réglementation qui empêcherait cela» a déclaré le chercheur japonais au *Daily Telegraph*. Habituellement peu enclin au catastrophisme, l'Autorité britannique pour l'embryologie et la fertilisation humaines a fait savoir que d'un strict point de vue légal la question renvoyait à une «zone grise». Toujours selon *The Daily Telegraph*, les autorités britanniques envisageraient d'interdire une telle pratique par voie légale.

**«... avec une dizaine d'embryons humains conçus in vitro, nous obtenons une lignée stable et immortelle de cellules souches ...»**

S'étonner de ce qui se passe chez les mammifères ? Le 1<sup>er</sup> mai 2003 sur le site de la revue américaine *Science* une équipe de biologistes français et américains travaillant à Strasbourg et à Philadelphie annonçait être parvenue à obtenir la transformation de cellules souches embryonnaires de souris en ovocytes. Les résultats avaient alors été obtenus par l'équipe, dirigée par Hans R. Schöler (Université de Pennsylvanie) et Guy Fuhrmann (laboratoire de neurobiologie du développement et de la régénération, centre de neurochimie du CNRS). Ils étaient alors présentés comme susceptibles d'ouvrir de nouvelles perspectives dans la lutte contre la stérilité, la manipulation des caractéristiques des cellules sexuelles ou la recherche fondamentale sur les mécanismes de la biologie et de la physiologie de la reproduction.

Tous les travaux menés jusqu'alors sur les cellules souches butaient sur un étonnant obstacle. On pouvait démontrer in vitro que ces cellules sont capables, sous certaines conditions, de se différencier et de donner naissance à l'ensemble des catégories de cellules somatiques mais il ne semblait pas possible d'obtenir leur différenciation en cellules de la lignée germinale.

«Nous avons basé nos travaux sur un gène particulier, dénommé Oct 4, qui s'exprime très tôt dans l'embryon de souris et qui, plus tard, ne s'exprime plus que dans les cellules germinales. En suivant son expression par fluorescence, nous avons pu sélectionner dans l'ensemble des cellules souches embryonnaires celles qui ont la capacité de se transformer en cellules sexuelles, expliquait alors M. Fuhrmann. Par la suite, nous avons pu voir l'expression de marqueurs biologiques spécifiques du développement des

ovocytes.»

Les auteurs de cette publication soulignaient aussi qu'ils apportaient la démonstration que ces cellules souches embryonnaires sont in vitro non seulement «pluripotentes» mais bien «totipotentes». Ils expliquaient enfin parvenir à obtenir des ovocytes à partir de cellules souches issues d'embryons femelles comme d'embryons mâles. Curieusement l'affaire n'eut, alors, guère d'échos médiatiques.

Le sujet était repris début février 2007 par le Pr René Frydman, spécialiste français de médecine de la reproduction (Hôpital Antoine-Bécclère, Clamart) dans un entretien qu'il accordait au *Monde* à l'occasion des 25 ans de la naissance du premier «bébé-éprouvette français». «L'une des perspectives les plus fascinantes concerne les cellules souches qui se différencient pour reproduire toutes les cellules et les tissus de l'organisme, expliquait-il alors. Aujourd'hui, avec une dizaine d'embryons humains conçus in vitro, nous obtenons une lignée stable et immortelle de cellules souches. Imaginons que nous sachions les faire se transformer in vitro en gamètes, c'est-à-dire soit en ovocytes, soit en spermatozoïdes. Ce serait un véritable bouleversement : pour un individu, le nombre potentiel de descendants conçus in vitro n'aurait plus de limites. Certaines équipes sont déjà parvenues à produire, chez l'animal, des gamètes à partir de cellules souches, mais nous sommes loin d'être capables de le faire avec l'espèce humaine.»

Il ajoutait que cette forme d'immortalisation de la fécondité n'irait pas sans soulever des questions éthiques, avant de conclure : «Un tel scénario relève, pour l'instant, de la science-fiction.» Cela se passait il y a moins d'un an.

Jean-Yves Nau

<sup>1</sup> On observera ici le recours à la «chose» en opposition à la «personne».