

ce nouveau traitement, cette technique pose de nouvelles questions, y compris éthiques. Une partie de l'ADN de l'enfant, même minoritaire (0,1 pour cent), provenant d'une donneuse, devrait-on considérer qu'il a trois parents ? D'autre part, l'intervention se produisant avant la différenciation des cellules germinales dans l'embryon, les modifications géniques introduites par l'ADN mitochondrial externe seront transmises aux générations suivantes. Devrait-on assimiler cette technique à une thérapie génique germinale ? Ce terme s'applique aux techniques qui modifient le génome de l'embryon avant la différenciation des cellules germinales qui formeront les gamètes. Or il existe un consensus international pour ne pas les utiliser, car elles modifient non seulement le génome de l'enfant à naître, mais aussi celui de sa descendance.

Environ 10 à 20 pour cent des couples consultent à un moment ou un autre parce qu'ils ont des difficultés pour avoir l'enfant qu'ils désirent. Mais l'infertilité augmente-t-elle dans la population ? Cette question se pose d'autant plus que, selon un nombre croissant d'études scientifiques, des facteurs liés à notre environnement ou à nos conditions de vie pourraient influencer sur nos

capacités reproductives. Si c'est le cas, des mesures de prévention s'imposeraient. C'est ce qu'a entrepris l'Union européenne en créant le protocole REACH, qui exige de vérifier l'innocuité des nouveaux produits chimiques mis sur le marché quand ils sont fabriqués en grande quantité. Des mesures d'interdiction de produits particulièrement nocifs pour la santé peuvent être aussi prises, comme c'est le cas pour le bisphénol A dans plusieurs pays. Enfin, sachant que la période de la grossesse est critique pour le développement de l'enfant, les femmes enceintes peuvent éviter de s'exposer inutilement à des facteurs tels que le tabac, susceptibles de perturber le développement des organes génitaux du fœtus et, par conséquent, sa future fertilité.

Les recherches ont aussi pour objectif d'améliorer les traitements de l'infertilité dans l'avenir, afin que les personnes puissent procréer naturellement, sans intervention médicale. Mais tous les problèmes ne pourront être résolus, à moins que l'on devienne capable de remplacer les cellules et les organes manquants.

C'est ainsi qu'a été imaginée, par exemple, la mise au point d'un utérus artificiel. Actuellement, la seule perspective offerte

aux femmes dépourvues d'utérus est d'adopter ou de recourir à une autre femme qui portera l'enfant jusqu'à la naissance. Ce n'est pas tant l'utérus artificiel qui pose problème que la mise au point d'un placenta artificiel, organe aux multiples fonctions (échanges fœto-maternels, tolérance immunitaire, production hormonale...) et très évolutif pendant la première période de la grossesse, de l'implantation jusqu'à la fin du deuxième mois.

## Des gamètes à partir de cellules adultes reprogrammées

Une autre évolution serait de pouvoir fabriquer à volonté des spermatozoïdes et des ovules quand les testicules et les ovaires en sont dépourvus. Ce rêve n'est peut-être plus inaccessible : des progrès extraordinaires ont été faits dans la maîtrise de la différenciation cellulaire à partir de cellules souches embryonnaires ou de cellules souches adultes et reprogrammées (cellules pluripotentes induites). De même qu'il devrait être possible de fabriquer des neurones ou des cellu-

### D'une procréation sans père à une procréation sans homme ?

**D**evenir mère quand on vit seule ou quand sa partenaire est une femme est une aspiration de plus en plus fréquente dans les sociétés occidentales. Réaliser un tel projet a toujours été possible de façon naturelle au gré des arrangements personnels des intéressées. Cependant, le phénomène a pris une autre dimension depuis quelque temps, sous l'influence de deux évolutions notables : celle de la société, qui accepte mieux et intègre à ses normes les familles monoparentales et les couples homosexuels, et celle consécutive au développement de l'assistance médicale à la procréation et à son ouverture aux indications non médicales.

Dans les pays où elles sont autorisées, comme la Grande-Bretagne, la Suède ou les États-Unis, les procréations médicalisées avec spermatozoïdes d'un donneur pratiquées chez les femmes seules ou homosexuelles connaissent un développement extraordinaire, au point de devenir plus nombreuses que celles faites pour

les couples hétérosexuels stériles. Parfois, le donneur est choisi par la femme dans son entourage, mais cela n'est pas sans conséquences. Le donneur peut revendiquer des droits sur l'enfant et provoquer un conflit majeur, comme l'ont montré plusieurs procès récents en Grande-Bretagne et aux États-Unis. Plus souvent, les femmes s'adressent à une banque de sperme pour éviter les inconvénients d'un don trop relationnel.

Dans tous les cas, l'enfant sera élevé sans père. En souffrira-t-il ? Cette question fait l'objet de débats passionnés. Même si elles sont encore insuffisantes, la plupart des études publiées à ce jour sont rassurantes : les enfants se développent bien et paraissent épanouis le plus souvent. On note seulement que les enfants nés dans ces circonstances ont sans doute, plus que d'autres, le désir de connaître l'identité du donneur et de le rencontrer.

Procréer grâce à un homme qui n'est plus père, mais est cantonné

dans un rôle de géniteur peut être discuté d'un point de vue anthropologique, philosophique ou même social si les parentés sans filiation paternelle sont amenées à occuper une place de plus en plus importante dans la société. Mais en allant au-delà, l'homme même, réduit à son rôle de géniteur, est-il vraiment utile ? Les femmes ne pourraient-elles procréer sans les gènes d'un homme ? Les recherches menées pour obtenir la création de spermatozoïdes et d'ovules à partir de cellules souches suggèrent que cette hypothèse ne peut être exclue. Si les obstacles sont encore nombreux, les résultats déjà acquis tant chez la souris que chez l'homme indiquent que ce sera un jour techniquement envisageable.

Quand tous les problèmes auront été résolus, il devrait être possible de différencier une cellule souche adulte reprogrammée en une cellule germinale mâle ou femelle. En pratique, il devrait donc être possible de fabriquer aussi bien des ovu-

les que des spermatozoïdes à partir de cellules adultes prélevées chez une femme. Si l'autofécondation réalisée à partir d'un spermatozoïde et d'un ovule provenant de la même personne poserait de multiples problèmes supplémentaires, la fécondation de l'ovule d'une femme par le spermatozoïde créé à partir d'une cellule de sa partenaire serait plus réalisable. L'opération a été réussie chez la souris (dans des conditions expérimentales acrobatiques).

En conséquence, seules des filles naîtraient, puisque les spermatozoïdes fabriqués ne porteraient que le chromosome X. À moins que, par une manipulation supplémentaire, on introduise un chromosome Y qui permettrait à l'embryon de se différencier dans le sens masculin. Mais serait-ce bien nécessaire ? N'y aurait-il pas intérêt à se passer des hommes ? Chez la souris, on a déjà montré que les animaux conçus à partir des gamètes de deux femelles vivent plus longtemps que les autres...

les cardiaques fonctionnelles, on peut imaginer la formation de gamètes. Les résultats obtenus chez la souris indiquent que ce sera un jour possible, même si les obstacles sont encore nombreux.

Il s'agit d'obtenir, à partir de cellules pluripotentes induites, des cellules germinales primordiales – les cellules à partir desquelles se forment les ovules et les spermatozoïdes –, et de leur faire suivre le processus long et complexe de fabrication des gamètes. Il faut pour cela maîtriser trois principaux types de phénomènes : la méiose (la division des cellules germinales qui crée le génome spécifique de chaque gamète), la maturation épigénétique, c'est-à-dire de l'environnement des gènes, qui va réguler notamment l'expression différentielle de certains gènes d'origine paternelle et maternelle, et enfin l'édification de tous les éléments cellulaires et moléculaires indispensables à la fécondation et au développement de l'embryon.

Pour ce faire, la cellule germinale doit être placée au sein d'une niche cellulaire reconstituant ce qui se passe dans le testicule ou l'ovaire. Si ces phénomènes ont été reproduits chez la souris (voir la figure 5), ils ne l'ont pas été encore complètement *in vitro*. Mais nul doute que ce sera possible un jour et que ces techniques seront utilisées par les hommes et les femmes pour devenir parents, quand on aura démontré qu'elles sont sans risque pour les enfants.

## Quelle place pour les gènes dans la famille ?

Si les enfants sont encore conçus le plus souvent naturellement au gré des rencontres, des désirs et des hasards, les moyens mis à notre disposition pour devenir parents, comme notre regard sur la procréation, évoluent vite. Ces évolutions résultent principalement de deux phénomènes : une connaissance de plus en plus précise des mécanismes présidant à la conception des individus et une modification du schéma familial.

Les possibilités d'intervenir médicalement dans la procréation créent un bouleversement majeur. Cependant, les progrès réalisés jusqu'à présent sont encore modestes et les méthodes utilisées ont un coût économique et humain trop élevé. Quand la procréation naturelle est impossible ou dangereuse pour la santé de la descendance, le recours à des tiers, à leurs spermatozoï-



**5. CES SOURICEAUX** ont été conçus à partir d'ovocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites, des cellules différenciées (ici de la peau d'un embryon de souris femelle) reprogrammées en cellules souches. Katsuhiko Hayashi, de l'Université de Kyoto, au Japon, et ses collègues ont induit la différenciation de ces cellules en cellules germinales primordiales, qu'ils ont ensuite placées dans un environnement imitant celui de l'ovaire (des cellules non germinales issues de gonades femelles embryonnaires de souris). Après maturation des cellules germinales en ovocytes dans cet ovaire reconstitué et transplanté chez une souris, les ovocytes ont été prélevés et fécondés *in vitro*. Les souriceaux nés de cette manipulation étaient fertiles.

des, à leurs ovules, à leurs embryons ou à leurs utérus reste encore trop souvent la seule possibilité offerte aux hommes et aux femmes qui veulent devenir parents en concevant un enfant malgré tout. La dissociation qui en résulte entre les composantes affectives et génétiques de la filiation est parfois perturbante à l'époque du gène triomphant. Peut-être saura-t-on un jour intervenir de façon plus précise, efficace et sûre en amont de la conception, pendant ou en aval, pour procréer en transmettant ses propres gènes en toutes circonstances, à tous les âges de sa vie et quelle que soit sa situation. Mais ne conviendrait-il pas de s'interroger sur la place si importante accordée à nos gènes dans ce que nous sommes et dans nos liens avec les générations passées et futures ?

Les évolutions auxquelles nous sommes confrontés creusent l'écart entre le rythme d'acquisition des connaissances scientifiques et celui avec lequel les sociétés les intègrent. Dans ces conditions, il n'est pas étonnant qu'elles suscitent trouble et perplexité – et il est plus que jamais nécessaire de les accompagner d'une réflexion éthique, sociale et politique sur la procréation de demain. ■

## BIBLIOGRAPHIE

L. Barnéoud, *Procréation assistée*, Coll. Infoscopies, Belin, à paraître en 2013.

S. M. Pidakalakattia *et al.*, *NMR studies of preimplantation embryo metabolism in human assisted reproductive techniques : a new biomarker for assessment of embryo implantation potential*, *NMR Biomed*, doi : 10.1002/nbm.2814, 2012.

P. Jouannet (coord.), *Assistance médicale à la procréation*, BEH, n°23-24, 2011.

L. Craven *et al.*, *Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease*, *Nature*, vol. 465, pp. 82-85, 2010.

B. Jégou *et al.*, *La fertilité est-elle en danger ?*, La Découverte, 2009.