

La *lettre* de la biomédecine

#N°7 – Septembre 2025

Veille stratégique en santé

Gamétogenèse *in vitro* :
les cellules souches déplacent les limites
de la reproduction humaine.

Revue de la littérature commentée

La lettre de la biomédecine

Veille stratégique en santé :

Est un bulletin périodique
réalisé par le Pôle
recherche, Europe,
internationale et veille de
la Direction générale
médicale et scientifique
de l'Agence de la
biomédecine.

Direction de l'édition

Marine Jeantet

Directrice générale, Agence de la biomédecine.

Michel Tsimaratos

Directeur général adjoint en charge des stratégies
médicales et scientifiques, Agence de la biomédecine.

Autrice

Hadhemi Kaddour Robin

Cheffe de projet recherche et neurosciences, Pôle
Recherche Europe international et veille, Agence de la
biomédecine.

Contributeurs

Hélène Letur

Éditorialiste

Médecin en Assistance Médicale à la Procréation et
Préservation de la Fertilité, Hôpital Foch à Suresnes,
Polyclinique Pau Pyrénées à Pau.

Claire De Vienne

Éditorialiste

Médecin référente en AMP, Direction Procréation
Embryologie Génétique humaines, Agence de la
biomédecine, Agence de la biomédecine.

Samuel Arrabal

Comité éditorial

Responsable du Pôle Recherche Europe international
et veille, Agence de la biomédecine.

Nicolas Chatauret

Comité éditorial

Chef de projet recherche, Pôle Recherche Europe
international et veille, Agence de la biomédecine.

Anne-Claire Leprêtre

Relectrice

Responsable du pôle AMP, Direction Procréation
Embryologie Génétique humaines, Agence de la
biomédecine, Agence de la biomédecine.

Caroline Bogue

Bibliographie

Documentaliste, Pôle Recherche Europe international
et veille, Agence de la biomédecine.

Laure Desramé

Conception graphique et diffusion

Chargée de communication institutionnelle et relations
avec les publics, Agence de la biomédecine.

David Heard

Directeur de la Communication,

Agence de la biomédecine.

Chapitre 1

- Une révolution technologique, à portée de main ?

PAGE 07

Chapitre 2

- Les promesses médicales de la Gamétogenèse *in vitro*.

PAGE 13

Chapitre 3

- Responsabilités éthiques & sociétales.

PAGE 15

En bref

PAGE 17



Claire De Vienne

Médecin référente en AMP,
Agence de la biomédecine

La Lettre de la biomédecine a vocation à fournir une information rigoureuse, actualisée et approfondie sur les avancées scientifiques et les enjeux éthiques, médicaux et sociétaux. Elle s'inscrit pleinement dans l'une des missions centrales confiées à l'Agence de la biomédecine : assurer une information permanente du Parlement et du Gouvernement sur l'évolution des techniques relevant de ses compétences, et leur proposer les orientations et mesures qu'elles appellent.

Dans le champ de l'assistance médicale à la procréation (AMP), l'Agence participe notamment à l'élaboration et à l'application de la réglementation et des bonnes pratiques, à la promotion de la qualité et de la sécurité sanitaires ainsi que la recherche médicale et scientifique mais aussi à l'évaluation des conséquences de l'AMP sur la santé des personnes et des enfants qui en sont issus.

Dans ce contexte, l'Agence souhaite aujourd'hui mettre en lumière une thématique émergente, à la frontière des sciences du vivant et de la réflexion éthique : la génération de gamètes *in vitro* (GIV). L'objectif est de fournir des éléments d'analyse susceptibles d'alimenter une réflexion nationale de fond, et de mettre en lumière la nécessité de penser son encadrement juridique lors de prochaines révisions de la loi de bioéthique.

La revue rédigée par Hadhemi Kaddour Robin, avec l'appui du pôle « Recherche, Europe, International et Veille », dresse un état des lieux détaillé des avancées scientifiques sur la GIV. Elle explore également les enjeux éthiques, médicaux, juridiques et sociétaux que cette technologie fait déjà émerger, bien avant son éventuelle traduction clinique. Cette technologie, si elle devient opérationnelle, pourrait transformer en profondeur les fondamentaux de la procréation humaine.

Cette perspective suscite de grands espoirs, notamment pour les personnes infertiles : en France, en 2024, près de 13 000 femmes seules ou en couple étaient en attente d'un don de gamètes ou d'embryons, sans compter celles qui se tournent vers l'étranger, l'adoption ou qui abandonnent leur projet et leur espoir d'avoir un enfant. En outre, les couples de même sexe pourraient avoir des embryons porteurs de leurs propre patrimoine génétique.

Mais elle soulève aussi d'importantes préoccupations notamment la tentation, devant la facilité à disposer d'une multiplicité d'embryons, de sélectionner ceux permettant d'obtenir le « bébé parfait ».

À l'échelle internationale, les discussions commencent à peine à s'organiser, tandis que les publications scientifiques s'accroissent. Il est donc crucial d'anticiper, de baliser les réflexions et de poser les premiers repères éthiques, juridiques et scientifiques qui permettront un encadrement adapté, à la hauteur des enjeux.

Si la science avance, notre responsabilité collective est d'en penser les usages, avec lucidité, rigueur et sens de l'intérêt général.

Bonne lecture.



Hélène Letur

Médecin en Assistance Médicale à la Procréation et Préservation de la Fertilité, Hôpital Foch à Suresnes, Polyclinique Pau Pyrénées à Pau.

Le frémissement discret et la sourde inquiétude d'une révolution en marche. Sommes-nous à l'aube d'une mutation de l'Homme ? L'aventure humaine a vu apparaître *Homo habilis*, puis s'est poursuivie avec *Homo erectus*, *sapiens* et *sapiens sapiens* sur des milliers d'années, sous l'influence environnementale et la nécessité adaptative. Aujourd'hui, en bien moins de temps et par notre décision propre, allons-nous être à la genèse d'*Homo « evolutionis »* ?

Les gamètes, ces cellules reproductrices que notre organisme produit *in vivo* à la puberté et qui autorisent la procréation, ont pu être recréés avec succès chez la souris, mais pas encore chez l'Humain, en dehors du corps, c'est-à-dire *in vitro*, à partir de cellules différenciées telles que les cellules de la peau. Celles-ci ont ensuite été différenciées pour être reprogrammées vers la voie de formation des gamètes.

Entre enthousiasme et crainte de nombreux questionnements émergent si ce qui est encore du domaine de la recherche devait aboutir chez l'Humain. En particulier, quelles seraient les indications d'utilisation de ces gamètes produits par gamétogénèse *in vitro* ? Comprendre le mécanisme de certaines pathologies de la reproduction, pallier ou guérir une infertilité, répondre à des attentes sociétales dans le domaine du confort ou d'un aménagement de la « nature » par exemple ? Au-delà de toutes ces réflexions, la question principale demeure : Pourra-t-on garantir que ce gamète produit *in vitro* et celui produit *in vivo* sont identiques et sur quels critères, quels seraient les risques à anticiper et à enrayer ? Ou faudrait-il accepter une évolution ne procédant pas d'une sélection naturelle, une potentielle différence aussi minime soit-elle qui pourrait générer une transformation de l'Humain tel que nous le connaissons ?

Zarathoustra ne disait-il pas : « L'homme est un pont et non une fin : Se disant bienheureux de son midi et de son soir, une voie vers de nouvelles aurores » (Nietsche).

Dans le même temps, alors que l'on pourrait potentiellement disposer d'une grande source de gamètes, on assiste de nos jours à un profond bouleversement de structure dans les sociétés développées, voire aussi moins favorisées, qui privilégient l'accomplissement personnel. Celui-ci n'est plus forcément corrélé au fait de fonder une famille et d'encadrer des enfants. Anticiper la mort, « dépasser la finitude » selon le concept d'Heidegger, ou célébrer l'existence et se prolonger notamment par la voie procréative, ne seraient plus, pour beaucoup, une fin en soi.

Une réflexion approfondie en parallèle de ces avancées scientifiques et transformations sociétales s'avère cruciale pour en comprendre les enjeux et en aménager l'encadrement approprié dans la vision de ce qui est « Bon » pour l'Humain dans son contexte de vie.

La gamétogenèse *in vitro* (GIV) consiste à créer des gamètes à partir de cellules de la peau ou du sang. Chez l'animal, ces gamètes issus de GIV ont déjà permis de faire naître des sourceaux. Ces premiers succès ont encouragé de nombreuses équipes de recherche et start-ups à travers le monde à s'engager dans cette voie pour la procréation de l'être humain.

Dans le contexte mondial marqué par une aggravation des inégalités et une fragmentation sociale croissante dans les pays riches, les progrès de la recherche doivent être questionnés de façon rigoureuse pour pouvoir être encadrés de façon pertinente. La médecine reproductive ne fait pas exception, et dans ce domaine, la technologie de GIV, qui peut apparaître à la première lecture, comme de la mauvaise science-fiction, doit faire l'objet d'une analyse exhaustive, critique et documentée.

Bien que cette démarche soit encore balbutiante chez les êtres humains, l'effet « boîte de pandore » justifie d'explorer et d'analyser attentivement les voies de recherche, les applications possibles, les tensions éthiques et les impacts sociétaux afin d'éclairer la décision publique. C'est à cette exploration, au mode conditionnel, que la 7^{ème} lettre de veille sanitaire de l'Agence de la biomédecine vous invite, sans ignorer l'aspect presque dystopique de certains paragraphes et sans renoncer à traduire les craintes que notre bagage culturel transforme parfois en véritables biais cognitifs.

Les voies de recherche sont nombreuses et les applications cliniques potentielles de la GIV sont multiples. Produire des gamètes directement en laboratoire accroîtrait considérablement la disponibilité des gamètes utilisables pour la recherche de certaines causes d'infertilité, voire, si cela venait à être autorisé, sur le développement embryonnaire. Plus encore, la GIV révolutionnerait le domaine de la procréation et impacterait considérablement les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), en permettant à des femmes et des hommes stériles ou infertiles de produire leurs propres gamètes, évitant ainsi la nécessité de recourir à des dons. La GIV ouvre aussi des possibilités de procréation qui sont actuellement, naturellement ou techniquement impossibles : permettre à des couples de même sexe d'avoir des enfants génétiquement apparentés aux deux membres du couple, à des personnes seules de se reproduire sans partenaire, ou encore pallier aux barrières biologiques liées à l'âge en permettant la production d'ovocytes après la ménopause ou à un âge où l'altération physiologique de la qualité ovocytaire s'accroît voire régénérer des gamètes chez des personnes souffrant d'infertilité médicale, suite, par exemple, à un traitement reprotoxique (agent toxique pour la reproduction).

Le potentiel de cette technologie qui dépasse quasiment toutes les limites en termes de conception, s'accompagne de problématiques éthiques et de considérations sociétales et juridiques majeures. L'urgence d'ouvrir un débat tant sociétal que scientifique répond au besoin essentiel de tracer des limites claires alors que cette technologie semble « à portée de main ».

Point de vigilance : nécessité de penser ces évolutions dans un cadre juridique international adapté

Débattre des avantages et des inconvénients de la GIV semble inévitable pour anticiper et encadrer son utilisation future dans le domaine de la médecine reproductive.

La Convention d'Oviedo, adoptée le 4 avril 1997 à Oviedo, en Espagne, par le Conseil de l'Europe et qui a été ratifiée par plusieurs pays européens, sert de modèle pour l'élaboration de lois et de réglementations sur les droits de l'homme dans le domaine de la biomédecine dans de nombreuses régions du monde. Elle représente un cadre important pour le débat éthique et juridique sur les questions liées à la biotechnologie et à la médecine moderne. Les points clés de la Convention d'Oviedo concernent le respect de la dignité humaine, l'importance du consentement éclairé en santé, la protection des personnes vulnérables, l'interdiction de la discrimination, le droit à la vie privée, et l'importance d'une évaluation éthique des projets de recherche impliquant des participants humains.

La loi française et la Convention d'Oviedo, interdisent la création d'embryons transgéniques (embryons dans le génome desquels une ou plusieurs séquences d'ADN exogène, c'est-à-dire n'appartenant pas à l'embryon lui-même, ont été ajoutées)^{1,2}. Cette interdiction fait consensus au sein de la communauté scientifique, plus particulièrement depuis l'annonce de la naissance des jumeaux

> Notes

¹ Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique. 2021-821 [En ligne]. 29 juillet 2021. [Consulté le 2 juin 2025]. Disponible : www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043884384/

² Conseil de l'Europe. Interventions sur le génome humain. Processus de réexamen de l'article 13 de la Convention d'Oviedo. Conclusions et clarifications. [En ligne]. 2025, 4p. [Consulté le 2 juin 2025]. Disponible : <https://rm.coe.int/cdbio-2022-7-final-clarifications-er-art-13-f/1680a8736d>

génétiqnement modifiées en Chine en 2018 en raison des risques de dérives eugénistes³Ce rappel n'est pas inutile alors que la tentation eugénique n'a pas disparu, et que de façon récurrente, la volonté de modifier génétiquement les générations futures entretient le fantasme du bébé « parfait ».

La nature complexe des questions ainsi que l'aspect controversé associés à l'utilisation de la GIV dans la reproduction humaine soulignent l'importance d'un dialogue international et la mise en place de lignes directrices de limites et de bonnes pratiques pour une utilisation responsable.

Compte tenu de l'existence d'autres voies d'accès à la parentalité, telles que l'adoption et la maternité de substitution, les législateurs vont devoir statuer sur la portée de cette technologie dans le domaine de la reproduction humaine et établir si les coûts et les risques associés à cette nouvelle technologie valent la peine d'être encourus.

Au-delà de l'aspect juridique de la pratique en tant que telle, se poseraient des questions directement liées à son utilisation. Avec l'aide de la communauté scientifique, il conviendrait d'établir quelles sont les différences morales entre un embryon issu de GIV, un embryon issu de fécondation *in vitro* (FIV) et un embryon créé par reproduction biologique. Se poserait également la question de l'accès aux origines et de savoir si un enfant créé à partir de gamètes *in vitro* aura le droit de connaître comment il a été conçu⁴.

Chapitre 1

Une révolution technologique, à portée de main ?

Des gamètes créés en laboratoire

Depuis les années 1990, la recherche sur les cellules souches a profondément transformé notre compréhension de la reproduction cellulaire et de la biologie du développement. Créer des cellules germinales, voire des gamètes, en laboratoire à partir de cellules souches est devenu envisageable, laissant entrevoir d'immenses possibilités pour la médecine reproductive.

Les gamètes dérivés *in vitro* sont des ovocytes et des spermatozoïdes générés en différenciant des cellules souches pluripotentes (CSP), processus appelé GIV. Les cellules souches utilisées peuvent être des cellules souches embryonnaires (CSE) ou des cellules somatiques reprogrammées en CSP induites (iPS)⁵.

C'est sans conteste la découverte des iPS en 2007⁶ qui a donné un élan considérable au domaine de la GIV. Les études antérieures sur la GIV impliquaient plutôt l'utilisation des CSE⁷. La possibilité de reprogrammer des cellules adultes en iPS avec des propriétés similaires à celles des CSE a bouleversé le domaine. En contournant l'usage d'embryons humains et les problèmes éthiques qu'ils soulèvent, l'utilisation des iPS a rendu accessible la création de gamètes à partir de cellules somatiques (cellules du corps humain, autres que les cellules à l'origine des gamètes), telles que les cellules de la peau.

> Notes

3 Morin H. Comment protéger les « bébés Crispr », ces trois fillettes génétiquement modifiées illégalement par un biologiste chinois ? Le Monde. [En ligne]. 19 avril 2022. [Consulté le 2 juin 2025]. Disponible : https://www.lemonde.fr/sciences/article/2022/04/19/comment-prendre-soin-des-enfants-crispr_6122700_1650684.html

4 Lancaster University. *In vitro*-derived Gametes. [En ligne]. 2025 [Consulté le 2 juin 2025]. Disponible: <https://www.lancaster.ac.uk/future-of-human-reproduction/major-themes/in-vitro-derived-gametes/>

5 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *In Vitro-Derived Human Gametes as a Reproductive Technology: Scientific, Ethical, and Regulatory Implications: Proceedings of a Workshop*. Washington (DC): The National Academies Press; 2023. 162p.

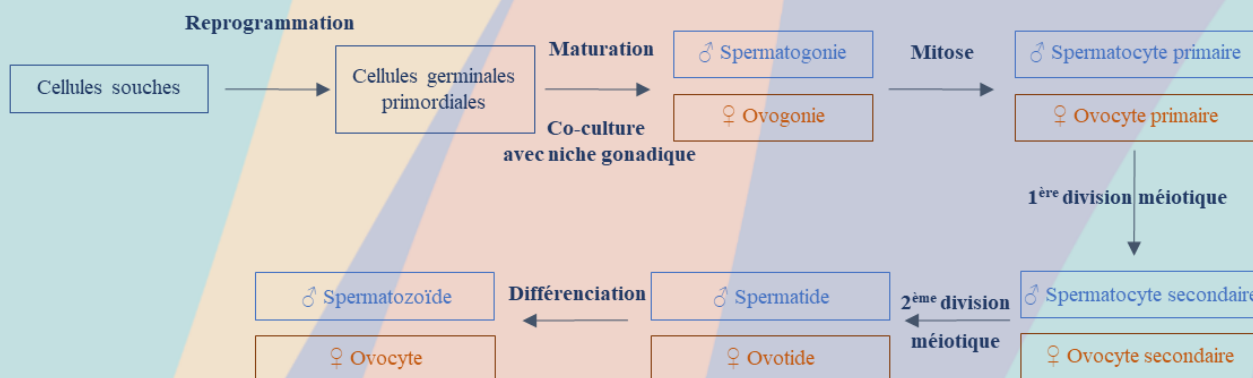
6 Nishikawa S, Goldstein RA, Nierras CR. The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 13 août 2008; 9(9):725–729.

7 Martin-Inaraja M & Eguizabal C. Artificial gametes: Where are we in 2021? *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica*. sept 2021; 8(3).



Étapes de la GIV

La GIV est un processus biologique expérimental visant à reconstituer, en laboratoire, la formation de gamètes humains (spermatozoïdes ou ovocytes) à partir de cellules souches pluripotentes. Plusieurs étapes sont nécessaires à la formation de spermatozoïdes et ovocytes matures et fonctionnels. La première consiste à obtenir des cellules germinales primordiales, c'est l'étape de la reprogrammation, puis la seconde consiste à procéder à leur maturation. L'une des particularités de la GIV, à ce stade, est de reconstituer un environnement similaire à celui présent dans la reproduction biologique pour stimuler leur maturation. Ainsi, des cellules germinales primordiales sont mises en culture en présence des cellules somatiques testiculaires ou ovariennes dans le cadre d'une niche gonadique.



Etat de l'art

D'importantes avancées chez la souris

Ces deux dernières décennies, la création d'ovocytes et de spermatozoïdes *in vitro* a connu un essor significatif chez la souris. Dès 2003, des chercheurs démontrent qu'il est possible d'induire la formation de cellules ressemblant à des ovocytes à partir de cellules souches embryonnaires de souris. Bien que ces ovocytes ne soient pas entièrement fonctionnels, cette avancée marque un tournant dans la GIV^{8,9}.

À partir de 2011, les découvertes s'accélérent. Une équipe japonaise réussit à produire des cellules germinales primordiales (origine commune des spermatozoïdes et des ovocytes) à partir de cellules souches de souris (iPS et CSE), qui, une fois transplantées dans les testicules, aboutissent à des spermatozoïdes fonctionnels¹⁰.

En 2012, la même équipe franchit une nouvelle étape en réalisant une GIV partielle. L'équipe a généré des cellules germinales primordiales à partir de cellules iPS de souris, les a ensuite transplantées dans les testicules d'une souris mâle stérile, où elles ont mûri en spermatozoïdes. Ces derniers ont été utilisés pour féconder des ovocytes, menant à la naissance de souriceaux viables. Il s'agit de la première démonstration réussie de reproduction à partir de cellules reprogrammées, confirmant le potentiel fonctionnel de la GIV chez les mammifères^{5, 11,12}.

En 2016, la première GIV complète en laboratoire, sans étape de maturation dans un organisme vivant, a été réalisée. Pour la première fois, l'équipe dirigée par Katsuhiko Hayashi à l'Université de Kyushu au Japon, a généré des gamètes fonctionnels en laboratoire à partir d'iPS provenant de peau de souris. Les résultats sont spectaculaires : des ovocytes et spermatozoïdes entièrement dérivés *in vitro* donnent naissance à des

> Notes

8 Hübner K, Fuhrmann G, Christenson LK, et al. Derivation of Oocytes from Mouse Embryonic Stem Cells. *Science*. 23 mai 2003; 300(5623):1251-1256.

9 Saitou M & Hayashi K. Mammalian *in vitro* gametogenesis. *Science*. oct 2021; 374(6563):10p.

10 Hayashi K, Ohta H, Kurimoto K, et al. Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. *Cell*. août 2011; 146(4):519-532.

11 Hayashi K, Ogushi S, Kurimoto K, et al. Offspring from Oocytes Derived from *in Vitro* Primordial Germ Cell-like Cells in Mice. *Science*. 16 nov 2012; 338(6109):971-975.

12 Mouse eggs from stem cells. *Nature*. 10 oct 2012; 490(7419):p.146.

souriceaux en bonne santé. Certains de ces souriceaux étaient même capables de se reproduire à leur tour, démontrant ainsi la capacité des gamètes dits « artificiels » à produire une descendance fertile^{13,14}.

En 2018, une équipe chinoise a fait naître des souriceaux génétiquement issus respectivement de deux mères et de deux pères à partir de CSE. Dans cette expérience, les auteurs n'ont pas eu recours à la GIV. Pour la reproduction bimaternelle, les chercheurs ont injecté des CSE génétiquement modifiées (suppression de séquences d'ADN ciblées caractéristiques du père) dans des ovocytes matures, puis, ils ont transféré les embryons fabriqués avec les CSE chez la souris pour gestation. Cette technique a permis la naissance de 29 souris dont certaines étaient fertiles et ont pu à leur tour donner naissance à des souriceaux. Dans le cas de la reproduction bipaternelle, les CSE ont également été modifiées génétiquement (suppression de séquences d'ADN ciblées caractéristiques de la mère) et co-injectées avec un spermatozoïde biologique dans un ovocyte énuclée (sans noyau). Sur les douze souriceaux nés, aucun n'a survécu plus de 48h. Bien que le taux de réussite soit faible, cette prouesse scientifique représente un tournant dans les recherches sur l'infertilité¹⁵.

Une des avancées les plus marquantes, a eu lieu en 2023 lorsqu'une équipe japonaise a réussi à produire des ovocytes à partir d'iPS issues de la queue de souris mâles adultes. Dans le cas de la reproduction bipaternelle, les cellules mâles XY ont subi une modification du caryotype par perte spontanée du chromosome Y et par duplication du chromosome X. Les cellules ainsi devenues XX ont été guidées vers une différenciation en cellules germinales primordiales. Après culture dans un environnement gonadique adéquat, les ovocytes matures obtenus ont été co-injectés avec des spermatozoïdes naturels pour fécondation. De cette expérience, 7 souriceaux viables sont nés sur 630 embryons implantés (~1,1 %), et se sont développés normalement à l'âge adulte¹⁶. Si l'exploit est notable, il faut souligner que les rendements de ces expériences sont très faibles : notamment la perte du chromosome Y au sein des iPS d'origine n'a été obtenu qu'avec un taux compris entre 1 et 5 %, et parmi eux seuls 7 embryons transférés sur 630 se sont développés jusqu'à la naissance, soit moins de 1 %.

Ce faible rendement chez les souris rappelle à quel point la recherche dans ce domaine, bien que très enthousiasmante sur le plan scientifique, est encore très loin d'être maîtrisée et de pouvoir être envisagée chez l'humain^{17,18,19}. La technique elle-même soulève d'importantes questions bioéthiques, en rendant envisageable, à terme, l'obtention d'embryons par fécondation sans l'intervention d'un individu de sexe opposé, chez les vertébrés.

Et chez l'humain ?

Malgré une maîtrise des premières étapes de la production de gamètes *in vitro*, jusqu'à il y a très récemment aucune équipe n'est encore arrivée à dépasser le stade de la méiose (succession de divisions cellulaires conduisant à la formation de gamètes fécondables et fécondants) et à produire des gamètes humains complètement fonctionnels *in vitro*. Pendant plus d'une décennie, différentes équipes à travers le monde tentent de franchir cette barrière en combinant des approches différentes se basant sur la différenciation cellulaire ou sur la reprogrammation épigénétique des cellules.

Dès 2015, la recherche sur la GIV humaine a connu des progrès remarquables avec la différenciation d'iPS en cellules germinales primordiales. Ces cellules ont été cultivées dans un environnement spécifiquement conçu pour imiter les premières étapes du développement embryonnaire chez l'humain²⁰. Depuis quelques

> Notes

13 Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*. 17 oct 2016; 539(7628):299–303.

14 Cyranoski D. Mouse eggs made from skin cells in a dish. *Nature*. 20 oct 2016; 538(7625):p.301.

15 Li Z-K, Wang L-Y, Wang L-B, et al. Generation of Bimaternal and Bipaternal Mice from Hypomethylated Haploid ESCs with Imprinting Region Deletions. *Cell Stem Cell*. nov 2018; 23(5):665-676.

16 Murakami K, Hamazaki N, Hamada N, et al. Generation of functional oocytes from male mice in vitro. *Nature*. 30 mars 2023; 615(7954):900–906.

17 Ledford H & Kozlov M. The mice with two dads: scientists create eggs from male cells. *Nature*. 16 mars 2023; 615(7952):379–380.

18 Rehm J. Healthy mice from same-sex parents have their own pups. *Nature*. 11 oct 2018.

19 Morin H. Des souriceaux issus de deux pères et d'une mère porteuse. *Le Monde* [En ligne]. 15 mars 2023 [Consulté le 27 janvier 2025]. Disponible : https://www.lemonde.fr/sciences/article/2023/03/15/des-souriceaux-issus-de-deux-peres-et-d-une-mere-porteuse_6165621_1650684.html

20 Sasaki K, Yokobayashi S, Nakamura T, et al. Robust In Vitro Induction of Human Germ Cell Fate from Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 6 août 2015; 17(2):178–194.

années, les chercheurs s'attellent à reproduire *in vitro* les différentes étapes de maturation des cellules souches en gamètes fonctionnels.

Une étape supplémentaire a été franchie avec la différenciation des cellules germinales primordiales en ovogonies et spermatogonies humains, un stade clé dans la création de gamètes. Cette avancée a permis de progresser vers une meilleure compréhension du développement des cellules germinales humaines, un pas essentiel vers la génération de spermatozoïdes et d'ovocytes fonctionnels. Bien que ces ovogonies ne soient pas matures, ces travaux posent les bases d'une reproduction réalisée entièrement *in vitro*^{21,22}. Il reste alors à transformer, en théorie, ces ovogonies en ovocytes, et à vérifier qu'ils seront prêts à entrer dans le processus de méiose pour devenir des ovocytes matures, susceptibles d'être fécondés.

Les équipes de recherche tentent également de reconstituer les étapes clés pour la production de gamètes humains en laboratoire. Ces étapes vont de la modélisation du système qui permet de faire progresser la maturation des cellules souches germinales, jusqu'à la compréhension des mécanismes chimiques et environnementaux nécessaires à la GIV. A ce jour, les précurseurs de gamètes générés présentent des anomalies génétiques et épigénétiques (modifications sur les molécules d'ADN impactant l'activité des gènes) qui limitent leurs fonctionnalités. Pour autant, ces étapes sont de véritables avancées, qui permettent, d'une part de mieux comprendre le rôle de l'environnement gonadique (sur la maturation des gamètes), et d'autre part de tester les conditions de culture les plus proches de la réalité physiologique, qui pourraient déboucher sur des voies de traitement de l'infertilité^{9,23,24}.

En 2024, un nouveau cap a été franchi à l'Université de Kyoto. Lorsque les cellules germinales primordiales se divisent, elles subissent un processus physiologique appelé reprogrammation épigénétique, qui réinitialise les mémoires épigénétiques parentales et conduit à la formation des précurseurs de gamètes humains (pro-spermatogonies ou oogonies) qui se multiplient pour donner des gamètes. L'équipe de recherche japonaise a pu établir une stratégie pour induire la reprogrammation épigénétique et la différenciation des iPS humaines en précurseurs de gamètes et affirme ainsi avoir élucidé le mécanisme de développement des cellules germinales primordiales humaines^{25,26,27}.

Ces mêmes chercheurs sont allés plus loin et ont annoncé pouvoir produire en masse les cellules germinales primordiales capables d'évoluer vers des ovocytes ou des spermatozoïdes, bien que leur maturation reste encore à démontrer. Le nombre de cellules produites a ainsi été multiplié par 10 milliards après environ 4 mois. Cette capacité à produire en grande quantité les précurseurs de gamètes va indéniablement accélérer la recherche sur les cellules germinales^{9,22,25,26,27}.

En août 2025, des chercheurs de l'Université d'Harvard ont encore fait avancer d'un pas la recherche dans GIV. Ainsi en activant une combinaison de gènes dans les iPS, les chercheurs ont observé une entrée en méiose des cellules franchissant les deux premières étapes de la méiose. Seules quelques cellules ont atteint le 3^{ème} stade de méiose au cours duquel les chromosomes appariés échangent des informations. Malgré les limites techniques, ce nouveau protocole semble prometteur pour franchir la barrière de la méiose et la production de gamètes matures²⁸.

> Notes

21 Hwang YS, Suzuki S, Seita Y, et al. Reconstitution of prospermatogonial specification *in vitro* from human induced pluripotent stem cells. *Nat Commun.* 9 nov 2020; 11(1):17p.

22 Yamashiro C, Sasaki K, Yabuta Y, et al. Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells *in vitro*. *Science.* 19 oct 2018;362(6412):356-360.

23 Nagaoka SI, Saitou M, Kurimoto K. Reconstituting oogenesis *in vitro*: Recent progress and future prospects. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research.* juin 2021; 18:145-151.

24 Wu GMJ, Chen ACH, Yeung WSB, et al. Current progress on *in vitro* differentiation of ovarian follicles from pluripotent stem cells. *Front Cell Dev Biol.* juin 2023; 11:16p.

25 Murase Y, Yokogawa R, Yabuta Y, et al. *In vitro* reconstitution of epigenetic reprogramming in the human germ line. *Nature.* 4 juil 2024; 631(8019):170-178.

26 Japan Science and Technology Agency. Large-scale production of eggs and sperm using human-iPS cells: Achievement by Kyoto University scientists likely to advance reproductive medicine research, but stirs up debate over ethical issues. *Science Japan [En ligne].* 1er juillet 2024. [Consulté le 18 avril 2025]. Disponible: <https://sj.jst.go.jp/stories/2024/s0701-01p.html>

27 Kyodo News. Japan scientists mass-generate cells for sperm, eggs using human iPS. *Japan Wire [En ligne].* 21 mai 2024. [Consulté le 18 avril 2025]. Disponible: <https://english.kyodonews.net/news/2024/05/9052b9ab8c37-japan-scientists-mass-generate-cells-for-sperm-eggs-using-human-ips.html>

28 Smela MP, Adams J, Ma C et al. Initiation of meiosis from human iPSCs under defined conditions through identification of regulatory factors. *Science Advances.* 15 août 2025;11(33).

Très récemment, des chercheurs de l'*Oregon Health & Science University* aux États-Unis, ont présenté une technique expérimentale visant à produire des ovocytes fécondables à partir d'une cellule somatique, dont ils ont transféré le noyau dans un ovocyte préalablement énucléé (sans noyau). La cellule ainsi obtenue a été soumise à un procédé que les auteurs ont appelé « mitoméiose », qui consiste à forcer une division du génome pour réduire le nombre de chromosomes de la cellule, la rapprochant ainsi d'une cellule germinale haploïde (ne possédant qu'une seule copie de chaque chromosome). Les ovocytes obtenus ont ensuite été fécondés par des spermatozoïdes. La plupart des embryons résultants se sont arrêtés au stade de 4 à 8 cellules et présentaient, pour la plupart, un nombre de chromosomes anormal (seuls 3 des 9 embryons analysés présentaient le nombre attendu de 46 chromosomes). Cependant, environ 9 % ont atteint le stade de blastocyste, c'est-à-dire le niveau de développement auquel les embryons issus d'une FIV sont habituellement transférés. Aucun embryon n'a été cultivé au-delà de ce stade, tous ont été détruits, conformément aux règles éthiques en vigueur²⁹. Il s'agit de la première description d'embryons humains constitués à partir de gamètes produits *in vitro*. Il convient toutefois de souligner que les auteurs ont utilisé une approche différente des autres équipes : (i) ils ne sont pas partis de cellules souches pluripotentes, mais d'ovocytes dont ils ont remplacé le noyau, (ii) ils n'ont pas déclenché et franchi toutes les étapes de la méiose *in vitro*, ils en ont uniquement forcé la dernière division.

Par conséquent, à ce jour, la reconstitution complète de gamètes humains matures – ovocytes ou spermatozoïdes pleinement fonctionnels – à partir de cellules souches pluripotentes n'a pas encore été atteinte, malgré les preuves de concept fournies entre autres par l'équipe de Kyoto. Les cellules produites présentent encore des anomalies génétiques et épigénétiques, et l'environnement cellulaire nécessaire à leur maturation reste difficile à reproduire en laboratoire.

Epigénétique & reprogrammation

Toutes les cellules de notre corps possèdent exactement le même ADN, issu de nos 46 chromosomes hérités de nos parents. Pourtant elles remplissent des fonctions parfois très différentes : c'est l'épigénétique qui permet cette diversité.

L'épigénétique désigne l'ensemble des mécanismes qui régulent l'activité des gènes sans modifier la séquence de l'ADN. Elle agit comme un système d'annotations chimiques qui vient « marquer » certaines zones du génome pour activer, désactiver ou moduler l'expression des gènes selon les besoins de la cellule. C'est ainsi qu'une cellule de peau, un neurone ou une cellule germinale, bien qu'ayant le même patrimoine génétique, vont adopter des identités différentes.

Chez certaines espèces, notamment les plantes, il est bien établi que certaines marques épigénétiques peuvent être transmises d'une génération à l'autre. Chez les mammifères, le phénomène est plus complexe. En effet, au moment de la formation des cellules reproductrices (ovocytes et spermatozoïdes), puis lors des premières étapes du développement embryonnaire, les marques épigénétiques sont en grande partie effacées. Cette "remise à zéro" est essentielle pour permettre au nouvel organisme de se développer à partir d'un état totalement vierge, capable de devenir n'importe quel type cellulaire (on parle alors de pluripotence).

Ce processus d'effacement et de réorganisation de l'épigénome est appelé reprogrammation épigénétique, et il implique notamment la méthylation de l'ADN, les modifications des histones, la gestion des empreintes parentales et, chez les femelles, l'inactivation de l'un des deux chromosomes X.

Obstacles scientifiques et techniques de la GIV chez l'Humain

Si la technologie de la GIV semble aujourd'hui à portée de main pour révolutionner le domaine de la reproduction humaine, des défis scientifiques et techniques majeurs subsistent. Les chercheurs ont réussi chez la souris à reconstituer *in vitro* l'intégralité du cycle de développement des cellules germinales mâles et femelles ainsi que la fécondation des gamètes dérivés *in vitro* menant à la naissance de souriceaux. Cependant la GIV humaine s'avère plus difficile à mettre au point.

> Notes

29 Gutierrez NM, Mikhailchenko A, Shishimorova M, et al. Induction of experimental cell division to generate cells with reduced chromosome ploidy. *Nature*. 30 sept 2025;16(1):14p.

Différenciation et intégrité génétiques sont des points cruciaux

Le maintien de l'intégrité génétique des cellules germinales, la réussite de la méiose et la reprogrammation épigénétique précise sont autant d'obstacles importants pour la GIV humaine.

Chez l'humain, la différenciation complète et fonctionnelle des iPS en gamètes n'est pas encore maîtrisée. Malgré la récente méthodologie présentée par l'équipe d'Harvard pour initier l'entrée en méiose des cellules souches, les gamètes humains produits *in vitro* ne passent pas les étapes clés de la méiose, essentielles à leur viabilité génétique²⁸.

Par ailleurs, les cellules souches, lorsqu'elles sont cultivées longtemps *in vitro*, subissent des altérations génétiques et épigénétiques (modification anormale de l'ADN, erreurs de reprogrammation) provoquant des risques de mutations, d'aneuploïdies (nombre anormal de chromosomes), ou des gamètes non fonctionnels ou anormaux. Ces anomalies peuvent conduire à des maladies génétiques graves ou à des embryons non viables. L'intégrité génétique et épigénétique des gamètes produits *in vitro* demeure donc inférieure à celle des gamètes biologiques, ce qui soulève des inquiétudes quant à leur viabilité et leur sécurité¹.

L'environnement tissulaire est aussi un déterminant du succès

Outre les aspects génétiques et épigénétiques, l'environnement tissulaire joue un rôle crucial dans le succès de la maturation des cellules germinales primordiales. De nombreuses équipes de recherche s'emploient aujourd'hui à comprendre, puis à reproduire *in vitro* les conditions précises dans lesquelles ces cellules peuvent évoluer jusqu'à devenir des gamètes pleinement fonctionnels.

Dans l'organisme, ce processus se déroule au sein des gonades — les ovaires chez la femelle, et les testicules chez le mâle — des organes spécialisés où les cellules germinales primordiales sont entourées et guidées par un réseau complexe de cellules somatiques. Ces cellules somatiques créent un microenvironnement spécifique (ou niche germinale) qui fournit les signaux moléculaires, hormonaux et mécaniques nécessaires à la survie, à la prolifération, à la différenciation et à la maturation des cellules germinales primordiales. C'est également dans ce contexte que s'opère la transmission fidèle des informations génétiques et épigénétiques à la génération suivante.

Ainsi, pour réussir à générer des ovocytes ou des spermatozoïdes fonctionnels en laboratoire, il est indispensable de développer des systèmes de culture capables d'imiter fidèlement ce microenvironnement gonadique, et de recréer les interactions dynamiques et coordonnées entre cellules germinales primordiales et cellules somatiques. Sans ces conditions, la maturation complète des gamètes reste très difficile à atteindre, ce qui constitue encore aujourd'hui l'un des principaux défis de la biologie reproductive *in vitro*.

Tests fonctionnels & modèles animaux

Pour des raisons éthiques et juridiques, il sera impossible de vérifier la qualité fonctionnelle des gamètes humains dérivés *in vitro* à travers la fécondation chez l'humain. Il faudra donc s'assurer de la viabilité de ces gamètes par des tests permettant de mesurer les propriétés génétiques, épigénétiques et moléculaires par rapport aux gamètes biologiques et, dans les pays qui l'autorisent, à leur capacité à être fécondés et à concevoir des embryons viables. Le développement de méthodes non invasives dites non destructives pour évaluer la qualité, la maturation et le potentiel reproductif des gamètes dérivés *in vitro* est un autre défi de la GIV humaine.

Bien que des résultats spectaculaires aient été obtenus chez le rongeur, la mise en place de la GIV chez des animaux plus proches de l'humain tel que les primates non humains, est nécessaire pour mieux comprendre les mécanismes germinaux et obtenir des résultats transposables à l'humain^{30,31}.

> Notes

30 Aizawa E, Peters AHFM, Wutz A. *In vitro* gametogenesis: Towards competent oocytes: Limitations and future improvements for generating oocytes from pluripotent stem cells in culture. *BioEssays*. janv 2025; 47(1):16p.

31 Sanchez T, Seidler EA, Gardner DK, et al. Will noninvasive methods surpass invasive for assessing gametes and embryos? *Fertil Steril*. nov 2017; 108(5):730–737.

Même si à l'heure actuelle la recherche sur la GIV humaine est qualifiée de programme inachevé à cause des multiples barrières techniques qu'elles rencontrent, les futures applications cliniques humaines soulèvent d'ores-et-déjà une pléthore de défis éthiques et juridiques.

Chapitre 2

Les promesses médicales de la gamétogenèse *in vitro*.

Même si elle reste aujourd'hui un champ de recherche en pleine évolution, la GIV ouvrirait des perspectives fascinantes dans le domaine de la médecine reproductive humaine et un champ des possibles imposant.

De multiples possibilités

La GIV : une réponse médicale

La GIV rend possible la création d'un ovocyte ou un spermatozoïde à partir d'autres cellules du corps humain, telles que des cellules de la peau ou du sang. Cette source potentielle de gamètes pourrait répondre à de multiples problématiques liées à l'infertilité masculine ou féminine, ou encore à l'effet de l'âge et ainsi permettre aux femmes de préserver leur fertilité à mesure que le temps passe, sans qu'il ne soit nécessaire de congeler des ovocytes³².

En effet, depuis la première FIV en France, il y a de cela plus de 40 ans, l'AMP a fait des progrès spectaculaires. Cependant elle ne répond pas encore à tous les projets parentaux. Des situations pathologiques (insuffisance ovarienne prématurée, azoospermie, ...) empêchent la réalisation d'une AMP avec les gamètes de la femme et/ou de l'homme. Ils peuvent faire le choix d'une AMP avec des gamètes ou embryons de tiers donneurs. Les projets d'enfant sont souvent portés par un désir profond de voir naître un enfant partageant le patrimoine génétique de l'un au moins des parents, un aspect que le don de gamètes ne permet pas de réaliser. Par ailleurs, les délais moyens de 18 mois à 24 mois, pour le don de spermatozoïdes et d'ovocytes respectivement, représentent un défi supplémentaire qui allonge le parcours vers la parentalité, surtout lorsque la femme ou l'homme approchent de la limite d'âge fixée par la loi pour bénéficier d'une AMP.

La GIV pourrait donc bouleverser le domaine de l'AMP en permettant à des femmes et des hommes (couples hétérosexuels, couples de femmes et femmes seules) qui ne peuvent pas concevoir d'enfant en raison d'une infertilité constitutionnelle ou consécutive à une pathologie ou encore à une thérapeutique altérant la fertilité, d'avoir une parentalité génétique avec l'enfant à naître²⁶. Les gamètes issus de la GIV pourraient être utilisés comme une alternative moins invasive que les procédures qui font actuellement partie de l'AMP - à savoir le prélèvement de gamètes, la cryoconservation et le don— tout en garantissant un lien génétique entre les deux parents et l'embryon conçu^{31,33,34}. Le parcours d'AMP est en effet souvent décrit comme un « parcours du combattant » très long, source de détresse émotionnelle et il existe des risques pour la santé de la femme, liés aux traitements hormonaux et à la ponctions ovocytaires^{32,33}.

De nouvelles combinaisons pour la reproduction

La GIV permet d'envisager de nouvelles combinaisons de reproduction pour les femmes qui se rapprochent ou ont dépassé l'âge de la ménopause^{14,31,35}, mais également dans d'autres situations.

> Notes

32 Notini L, Gyngell C, Savulescu J. Drawing the line on in vitro gametogenesis. *Bioethics*. janv 2020; 34(1):123–134.

33 Koplin J & Bhatia N. Eggs from men, sperm from women: how stem cell science may change how we reproduce. *The Conversation* [En ligne]. 14 déc 2023. [Consulté le 28 janvier 2025]. Disponible: <https://theconversation.com/eggs-from-men-sperm-from-women-how-stem-cell-science-may-change-how-we-reproduce-219005>

34 Merleau-Ponty N & Le Goff A. The Emerging Field of In Vitro Gametogenesis: Perspectives in Social Science and Bioethics. *Curr Sex Health Rep*. 10 déc 2024;17(3).

35 Hesse E. Pourra-t-on un jour faire se reproduire deux adultes de même sexe? *Slate* [En ligne]. 6 nov 2018 [Consulté le 20 janvier 2025]. Disponible: <https://www.slate.fr/story/169437/gametes-in-vitro-procreation-medicalement-assistee-pma-parents-meme-sexe>

Les couples de femmes pourraient avoir des enfants conçus avec des gamètes issus des deux parents^{31,32,33}. Il s'agirait de créer un spermatozoïde à partir de cellules souches d'une des deux femmes du couple.

Chez les couples d'hommes, un projet parental avec création d'un ovocyte par GIV s'accompagnerait en outre nécessairement du recours à une mère porteuse au travers d'une gestation pour autrui, ce qui soulève d'autres questions éthiques importantes, et qui n'est pas autorisé en France à ce jour^{31,33,34}.

Une autre des applications cliniques potentielles de la GIV est qu'elle permettrait théoriquement une « reproduction en solo ». Les gamètes mâles et femelles pourraient être produits *in vitro* à partir d'un seul et même individu, et fécondés à l'aide des technologies de la FIV. Le processus de méiose évoqué plus haut, utilisé en GIV, permettra un brassage du matériel génétique et la production de gamètes génétiquement distincts et non des clones^{31,33}.

Enfin, si cette technologie est poussée à son paroxysme, la possibilité technique d'impliquer plus de deux personnes dans la conception biologique d'un enfant, en combinant les gamètes artificiels créés à partir des cellules de plusieurs adultes devient envisageable. Il s'agit du concept de 'multiparentalité' qui permettrait à plusieurs personnes d'être génétiquement liées à l'enfant³⁶.

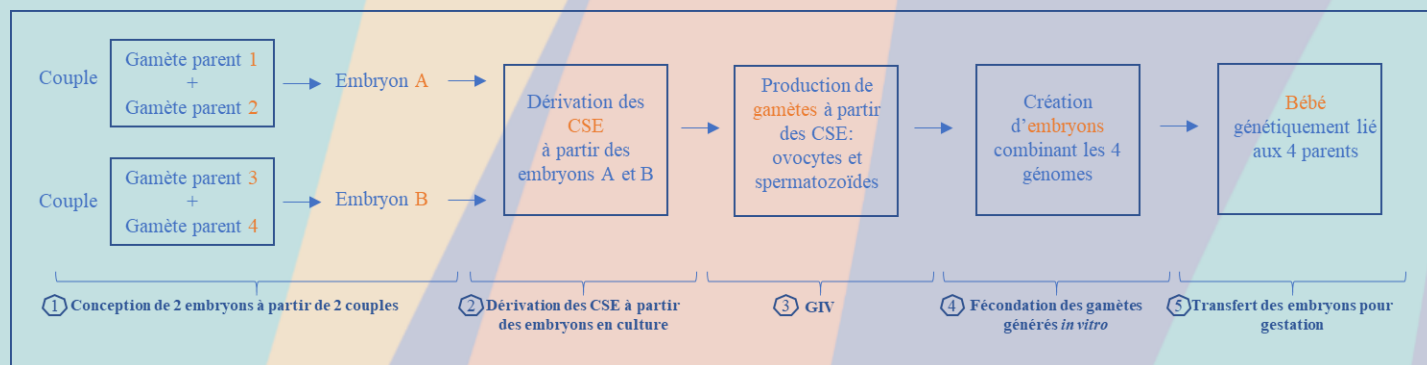
Tous ces usages de la GIV restent à ce jour purement spéculatifs, et devraient nécessairement faire l'objet d'un débat éthique approfondi et d'une révision du cadre juridique et de la réglementation (cf. Chapitre III).

GIV et la 'multiparentalité'

L'approche conceptuelle de la parentalité multiplexe repose sur l'idée que plus de deux individus pourraient, à l'avenir, contribuer génétiquement à la conception d'un même enfant. Théoriquement, il serait imaginable de combiner les génomes de plusieurs personnes pour créer un embryon, redéfinissant ainsi les modèles traditionnels de transmission du patrimoine génétique, mais également de la représentation des mécanismes de filiation et de structure familiale.

Cette perspective de multiparentalité repose sur l'association de plusieurs avancées biotechnologiques : la création de gamètes *in vitro* à partir de cellules somatiques reprogrammées, la combinaison des génomes de plusieurs individus, puis la fécondation de ces gamètes pour produire un embryon génétiquement issu de plusieurs contributeurs (cf schéma). L'embryon ainsi conçu pourrait ensuite être implanté dans un utérus via les techniques classiques d'AMP.

Bien que cette approche reste, à ce jour, purement théorique et techniquement irréalisable chez l'humain, elle soulève déjà des interrogations profondes sur l'identité génétique, la responsabilité parentale et les droits de l'enfant à naître.



Exemple de multiparentalité. CSE : cellules souches embryonnaires, GIV : gamétogenèse *in vitro*.

Un marché prometteur

La technologie de la GIV représente un marché potentiel pour le futur de la médecine reproductive. Ces dernières années, plusieurs startups, notamment aux États-Unis, se sont lancées le défi de produire des gamètes *in vitro* et de dépasser les barrières actuelles rencontrées par les chercheurs.

> Notes

36 Palacios-González C, Harris J, Testa G. Multiplex parenting: IVG and the generations to come. *J Med Ethics*. 7 mars 2014; 40(11):752–758.

L'entreprise « Conception » créée par Matt Krisiloff est l'une des plus importantes dans le domaine. Elle emploie environ 16 scientifiques et a levé près de 40 millions de dollars auprès de personnalités du monde de la technologie. L'entreprise Conception considère que la GIV est l'avenir de la science de la reproduction et qu'arriver à produire des gamètes *in vitro* n'est qu'une question de temps^{32,37,38,39,40}.

Cette technologie qui présente de multiples intérêts et des perspectives bouleversantes, nécessite une réflexion approfondie et des cadres définis sur son application possible et future chez l'humain.

Chapitre 3

Responsabilités éthiques & sociétales.

La concrétisation et la garantie de la GIV pourraient totalement bouleverser la médecine reproductive chez l'homme. Cette technologie qualifiée « d'éthiquement perturbatrice » dans de nombreux journaux scientifiques et publics, pose autant de questions éthiques et sociétales que juridiques. La littérature et les débats publics mettent en avant de nombreuses préoccupations concernant les risques, l'acceptation, l'accès, le consentement ainsi que la justice reproductive soulevant la nécessité de catégoriser, éthiquement, les potentielles applications cliniques de la GIV.

Justice reproductive

La technologie de la GIV pourrait marquer un tournant dans la médecine reproductive et la façon dont les familles sont conçues. En offrant une nouvelle source de gamètes pour des personnes dans différentes situations médicales ou sociales, la GIV pourrait changer fondamentalement la dynamique de la création des familles. Les contextes et les relations formés grâce à cette technologie soulèvent des questions éthiques sur l'utilisation de chaque application clinique.

De nombreuses études ont souligné l'importance d'analyser et d'examiner, d'un point de vue théorique, les aspects sociaux et éthiques des applications potentielles de la GIV. Cela inclut l'impact sur les parents, les enfants, les familles, ainsi que sur les communautés et la société dans son ensemble. Certaines recherches cherchent même à classer les applications en fonction de leur acceptabilité éthique, en distinguant celles qui sont considérées comme thérapeutiques de celles qui ne le sont pas^{31,33}. Des études sur les attitudes des futurs bénéficiaires et du grand public ont été réalisées aux Pays-Bas, en Belgique, au Japon et aux États-Unis^{41,42,43,44}.

Selon l'application clinique, la GIV redistribuerait les possibilités de filiation et remettrait en question les normes traditionnelles de la parentalité. Une étude sociétale aux États-Unis a relevé que la GIV pourrait être perçue comme un soutien potentiel à la communauté LGBTQ+ dans leur désir d'avoir des enfants et d'atténuer les obstacles juridiques à la formation de la famille souhaitée. De même, la GIV pourrait devenir la

> Notes

37 Witt E. *The Future of Fertility. A new crop of biotech startups want to revolutionize human reproduction. The New Yorker* [En ligne]. 17 avril 2023 [Consulté le 13 avril 2025]. Disponible: <https://www.newyorker.com/magazine/2023/04/24/the-future-of-fertility>

38 Iaz C. *La Silicon Valley rêve de concevoir un enfant à partir de cellules sanguines. Le Temps* [En ligne]. 29 octobre 2021. [Consulté le 9 mai 2025]. Disponible: <https://www.letemps.ch/sciences/silicon-valley-reve-concevoir-un-enfant-partir-cellules-sanguines>

39 Regalado A. *How Silicon Valley hatched a plan to turn blood into human eggs. MIT Technology Review* [En ligne]. 28 octobre 2021. [Consulté le 28 janvier 2025]. Disponible: <https://www.technologyreview.com/2021/10/28/1038172/conception-eggs-reproduction-vitro-gametogenesis/>

40 Molteni M. *This biotech could one day make human eggs from scratch. But first, they're trying to rethink IVF. STAT(Reporting from the frontiers of health and medicine)* [En ligne]. 8 avril 2023. [Consulté le 14 avril 2025]. Disponible: <https://www.statnews.com/2023/04/08/ivf-eggs-hormones-gameto-reproductive-fertilo/>

41 Serour G, Ghaly M, Saifuddeen SM, et al. *Sunni Islamic perspectives on lab-grown sperm and eggs derived from stem cells - in vitro gametogenesis (IVG). New Bioeth.* juin 2023; 29(2):108–120.

42 Hendriks S, Hessel M, Mochtar MH, et al. *Couples with non-obstructive azoospermia are interested in future treatments with artificial gametes. Hum Reprod.* août 2016; 31(8):1738–1748.

43 Mertes H, Goethals T, Segers S, et al. *Enthusiasm, concern and ambivalence in the Belgian public's attitude towards in-vitro gametogenesis. Reprod Biomed Soc Online.* mars 2022; 14:156–168.

44 Akatsuka K, Hatta T, Sawai T, et al. *Public attitudes in Japan toward the reproductive use of gametes derived from human-induced pluripotent stem cells. Future Sci OA.* déc 2021; 7(10):13p.

première technologie inclusive qui permettrait à une personne transgenre de produire un gamète qui reflète son genre plutôt que son sexe à la naissance, et à un couple de même sexe d'avoir un enfant qui soit biologiquement lié à ses deux parents⁴⁵.

Egalité d'accès

Comme toutes les innovations, la GIV pose la question de l'égalité d'accès à la technologie. La communauté scientifique et médicale alerte déjà sur les éventuels risques d'inégalités géographiques, socio-économiques, raciales et autres dans l'accès ou non à l'autonomie en matière de procréation.

En l'état actuel, si la GIV est un jour utilisée à des fins de reproduction, elle serait probablement mise en œuvre dans le cadre d'une industrie de la fertilité et aurait probablement un prix initial élevé et un accès limité. L'accès dépendrait ainsi du contexte géographique, culturel et sociétal dans lequel est implémentée l'industrie.

Face à ces questionnements concernant l'accès à la GIV, les recommandations de l'Académie nationale des sciences américaine et la Société américaine de médecine reproductive, publiées en 2024, ont souligné l'importance de savoir si cette technologie serait couverte par l'assurance maladie publique et/ou privée et dans quelles conditions.

Plus globalement, dans un contexte mondial, les soins de la fertilité sont susceptibles d'entraîner une mobilité des personnes concernées vers des pays disposant de lois plus permissives, et portent la perspective de voir la création de centres de tourisme procréatif ou l'augmentation de la demande de mères porteuses.

Consentement

Dans le cadre de la GIV, la question du consentement soulève des enjeux éthiques majeurs, en particulier lorsque la finalité est la recherche ou la procréation.

L'utilisation des CSE ainsi que leur origine ou encore des ovocytes cédés à la recherche utilisés dans la technique de mitoméiose²⁹, imposerait un consentement éclairé strict et devrait spécifier l'usage envisagé. Ainsi une simple autorisation d'utilisation des cellules à des fins de recherche biomédicale ne suffirait pas si les cellules étaient susceptibles d'être utilisées pour créer des gamètes, et a fortiori, dans une visée reproductive. Le consentement devrait donc non seulement porter sur l'utilisation des cellules pour la dérivation de gamètes, mais également sur l'éventualité que ces gamètes soient utilisés pour concevoir un enfant. Cette exigence serait encore accentuée dans le cas où des cellules somatiques d'un individu (par exemple des cellules de peau) seraient reprogrammées pour devenir des gamètes : la personne concernée devrait être pleinement informée des implications de ce don, notamment sur le plan génétique, identitaire et juridique.

Bien que l'utilisation de gamètes dérivés de cellules souches pluripotentes à des fins de procréation soit actuellement interdite dans plusieurs pays, la réflexion sur le cadre du consentement resterait indispensable face à l'éventuelle évolution des pratiques et des lois. Elle serait d'autant plus importante que ces technologies remettent en cause les schémas traditionnels de filiation et posent des questions nouvelles sur les droits de l'enfant et la responsabilité des donneurs.

De même avant tout essai clinique de la GIV ou mise en place de la technologie, il conviendrait d'identifier et d'adopter des pratiques permettant d'obtenir le consentement éclairé des parents potentiels et d'assurer le suivi à long terme de l'enfant conçu, et éventuellement de leurs futurs enfants^{5,32}.

> Notes

⁴⁵ Le Goff A, Jeffries Hein R, Hart AN, et al. Anticipating in vitro gametogenesis: Hopes and concerns for IVG among diverse stakeholders. *Stem Cell Reports*. juill 2024; 19(7):933–945.

Modifications génétiques

La GIV ouvrirait également la voie à une intervention génétique en amont de la reproduction. Théoriquement, elle permettrait de modifier génétiquement les cellules somatiques reprogrammées avant leur différenciation en gamètes. Cette possibilité offrirait des perspectives considérables, notamment en matière de prévention des maladies héréditaires mais soulèverait des problématiques éthiques majeures.

La modification du génome à ce stade du développement cellulaire impliquerait une altération de la lignée germinale, et donc une transmission des modifications génétiques à la descendance. En modifiant des cellules appelées à devenir les porteuses du patrimoine génétique d'un futur être humain, on engagerait non seulement l'identité biologique de l'enfant à naître, mais également celle des générations futures, sans leur consentement. Cette perspective interrogerait profondément les principes de précaution, de justice intergénérationnelle, et de respect de l'autonomie génétique. Cela soulève également d'importantes interrogations philosophiques et morales sur la frontière entre cellule du corps et cellule germinale, et sur la manipulation de l'héritage biologique transmissible à la descendance.

Embryon & création

La GIV permettrait la production d'un grand nombre d'embryons à des fins de recherche ou d'utilisation clinique, limite actuelle dans la médecine reproductive. Cette limite a été franchie aux États-Unis par la mise en place de la technique de mitoméiose aboutissant à la production d'embryons expérimentaux hybrides contenant du matériel génétique de cellules somatiques et de cellules germinales²⁹. Même si la plupart des embryons produits n'étaient pas viables et présentaient des anomalies génétiques, cette possibilité soulève à nouveau la question des limites à fixer dans la création d'embryons à des fins de recherche. Des discussions devront être menées sur la définition de l'embryon, sur son statut éthique et morale, ainsi que sur la possibilité de constituer des embryons uniquement à des fins de recherche dénués de tout projet parental et destinés à ne jamais se développer.

En bref

En permettant la création de gamètes à partir de cellules somatiques, la GIV remet en question nos représentations traditionnelles de la filiation, de la parentalité, et même du lien biologique. Entre promesses, inquiétudes et fascination, la GIV pourrait profondément bouleverser le paysage de la reproduction humaine. Cette avancée technologique ouvre un champ inédit de possibilités -notamment pour les couples infertiles, les personnes LGBTQ+ ou encore les individus souhaitant concevoir sans partenaire biologique- mais soulève également pléthore de questionnements éthiques, sociaux et juridiques. Elle est susceptible de modifier, en profondeur, la dynamique de formation des familles, les normes sociales autour de la reproduction, et les liens génétiques qui les sous-tendent.

Avant de considérer ces changements potentiels, il est indispensable d'anticiper et d'encadrer cette révolution biomédicale. Ouvrir un débat public transparent est une première étape, afin de garantir que les décisions prises reflètent les valeurs collectives et non les seuls intérêts d'acteurs technologiques ou économiques. Par ailleurs, la mise en place d'un cadre éthique et juridique international s'impose pour éviter une course à l'innovation non régulée, qui pourrait conduire à des dérives telles que l'eugénisme, la marchandisation du vivant, ou la création d'inégalités accrues dans l'accès à ces technologies.

Pour certains chercheurs, et dans certains articles scientifiques, les derniers verrous techniques de la GIV humaine seraient sur le point de céder. Si un jour, son efficacité et sa sécurité sont rigoureusement établies par des protocoles scientifiques transparents et reproductibles, le législateur devra être prêt. Il lui faudra adopter des lois à la fois claires, justes et protectrices, capables d'encadrer les usages de cette technologie sans générer de nouvelles formes d'exclusion ou de souffrance. Il ne s'agira pas seulement d'autoriser ou d'interdire, mais de penser collectivement un usage éthique et solidaire de la GIV, en gardant au cœur des décisions l'intérêt premier des individus concernés, en particulier celui des enfants à naître.