

ARTICLE

Le développement embryonnaire pré-gastrulatoire humain : modèles d'avenir et enjeux sociétaux

Inès Jmel Boyer* et Emmanuel García Sánchez

Master Génétique Moléculaire du Développement et des Cellules Souches, Université de Strasbourg, 4 Rue Blaise Pascal, 67081 Strasbourg, France

Reçu le 7 septembre 2020

Résumé - L'infertilité, les fausses couches précoces et les malformations congénitales sont des problèmes majeurs de santé publique fréquents et relativement méconnus. Jusqu'à présent ce que l'on sait du développement précoce humain provient de deux sources principales : l'étude d'embryons humains et l'étude d'animaux modèles. Bien que certains mécanismes moléculaires soient conservés, il existe des spécificités liées à l'espèce humaine. Ainsi, il est important d'étudier les animaux modèles les plus proches possibles dans la classification phylogénétique, ce qui a mené à l'utilisation de lignées cellulaires de primates. De nos jours, les seuls embryons humains disponibles sont ceux issus de la Fécondation *In Vitro*, ils sont donc peu nombreux et doivent être détruits au bout de 14 jours. Cela a poussé les chercheurs à développer de nouvelles stratégies. Différentes équipes ont donc utilisé les cellules souches embryonnaires ou les cellules souches pluripotentes induites et leurs propriétés d'auto-organisation *in vitro* pour recréer des « embryons » et ainsi étudier leur développement. Ces nouvelles stratégies permettent de limiter l'utilisation d'embryons humains mais de nouvelles questions se posent désormais sur le statut légal de ces nouveaux « modèles ». À l'avenir, il sera important de mettre à jour les différentes législations et recommandations de l'*International Society for Stem Cell Research* (ISSCR) au fur et à mesure des avancées scientifiques pour éviter toute dérive. Un respect des recommandations et le maintien de discussions entre spécialistes et « grand public » permettront une meilleure compréhension du développement précoce humain et la mise en place de stratégies répondant à des enjeux sanitaires.

Mots clés : Développement embryonnaire humain, embryoïde « type iPSC », lignée cellulaire de Primates, « Règle des 14 jours », loi de Bioéthique

Abstract - The pre-gastrulation embryonic human development: future models and societal concerns. Infertility, early miscarriages and congenital malformations are major public health issues that are frequent and poorly understood. Until now, what is known about early human development originates from two main sources: studies of human embryos and studies of model animals. Although some molecular mechanisms are conserved, there are specific human features. Thus, it is necessary to study model animals that are close to humans in the phylogenetic classification, which led to the use of pre-established primate cell lineages. Currently, the only human embryos available come from *In Vitro* Fertilization, which leads to important limitations: these embryos are relatively few and must be destroyed after 14 days. This has led researchers to develop new strategies. Several teams used Embryonic Stem Cells or Induced Pluripotent Stem Cells and their *in vitro* auto-organization properties to recreate “embryos” and thereby study their development. These new strategies allow a reduced use of human embryos but new questions arise about the legal status of these new research “models”. In the future, it would be important to update the different legislations and recommendations of the *International Society for Stem Cell Research* as science progresses to avoid any failing drift. The respect of recommendations as well as the maintenance of discussions between specialists and the general public will allow a better understanding of early human development and the establishment of innovative strategies to target health challenges.

Keywords: Human embryonic development, ESC-like embryo, primate cell line, “14 days rule”, bioethical law

*Auteur correspondant : ines.jmel-boyer@etu.unistra.fr

Abréviations

BMP	<i>Bone Morphogenetic Protein</i>
ISSCR	<i>International Society for Stem Cell Research</i>
OCT4	<i>Octamer-binding Transcription factor 4</i>
NODAL	Protéine de la famille des TGF- β
NOGGIN	Protéine inhibitrice des protéines BMP
WNT	Famille de glycoprotéines
FIV	<i>Fecundation In Vitro</i>
ESC	<i>Embryonic Stem Cell</i>
iPSC	<i>induced Pluripotent Stem Cell</i>
EMRO	<i>Embryo Research Oversight</i>

Introduction

L'infertilité, les fausses couches précoces et les malformations congénitales sont des problèmes sanitaires majeurs, fréquents et relativement méconnus. Jusqu'à présent les grandes étapes du développement humain ont été modélisées par l'étude d'animaux plus ou moins proches dans la classification phylogénétique puisque des mécanismes sont conservés au cours de l'évolution. Cependant, il existe des aspects propres au développement humain qui rendent l'étude d'embryons humains nécessaire. Le développement embryonnaire humain s'étend sur une période plus longue que celle des animaux modèles mammifères. Des événements comme la gastrulation sont différents chez les humains (formation de la chorde notamment). L'amniogenèse et la placentation (formation d'annexes embryonnaires) présentent des particularités inter-espèces, l'amnios se forme par « cavitation » chez l'Homme mais par « plissement » chez la souris par exemple (Foucrier & Franquinet, 2013). Ces spécificités liées à l'espèce expliqueraient, en partie, des problèmes développementaux précoces qui demeurent encore incompris. Les enjeux techniques et éthiques ont amené les chercheurs à développer des stratégies alternatives pour pallier ce manque de connaissances. Nous aborderons trois d'entre elles : l'utilisation de lignées cellulaires de primates, le développement des blastuloïdes ou gastruloïdes basé sur l'utilisation des cellules souches embryonnaires murines ou humaines et enfin l'utilisation d'embryons humains.

Les embryons et lignées cellulaires de primates : modèles pour le développement humain

Chez les mammifères, les premières divisions du zygote ont lieu dans l'oviducte, l'implantation et la gastrulation de l'embryon dans l'utérus. De fait, les embryons post-implantatoires de mammifères sont difficilement accessibles. C'est pourquoi, jusqu'à présent, l'étude du développement précoce humain est fondée sur les travaux de recherche réalisés chez la souris et le lapin ou sur des

observations d'embryons de singes et d'humains (collections obtenues, longtemps avant l'établissement d'une réglementation sur l'étude et la récupération d'embryons humains, après diverses interventions chirurgicales, de nos jours interdites) qui ont permis d'établir que certaines étapes du développement ne sont pas transposables à toutes les espèces de mammifères. Par exemple, les embryons de souris forment un « œuf cylindre » alors que chez les primates, l'embryon est « aplati » pour former un disque bilaminaire, cette différence de morphologie influençant les relations spatiales entre les divers lignages cellulaires. De plus, de nombreuses différences découlent du fait que les embryons humains s'implantent dans la paroi utérine à 7 jours post-fécondation contre 5 chez la souris (Rossant, 2016). Les embryons de singes apparaissent comme un modèle d'étude adapté car ils présentent de nombreuses similitudes avec les embryons humains d'un point de vue génétique, physiologique et évolutif (Ma *et al.*, 2019a).

Il est possible d'étudier les stades pré-implantatoires en extrayant les embryons, cependant il faut ensuite être en mesure de les maintenir en vie suffisamment longtemps pour pouvoir étudier les étapes de pré-gastrulation. Plusieurs équipes (Ma *et al.*, 2019a; Niu *et al.*, 2019) ont mis en place un protocole permettant la culture en trois dimensions d'embryons de singes *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) créés par Fécondation *in vitro* (FIV) et mis en culture jusqu'à 20 jours post-fécondation. Ces embryons présentaient plusieurs signes morphologiques typiques de la gastrulation comme la formation d'une ligne primitive et de divers précurseurs cellulaires ainsi que l'acquisition d'un axe antéro-postérieur. Les chercheurs ont pu confirmer, à l'aide de colorations à l'hématoxyline, à l'éosine et d'immunomarquages, que les embryons *in vitro* présentaient des types cellulaires et des profils d'expression de gènes similaires à ceux d'embryons extraits, tant au niveau spatial que temporel, même s'il existe encore quelques différences concernant tous les types cellulaires retrouvés dans ces embryons cultivés *in vitro* (certaines cellules ne correspondaient à aucun type cellulaire connu). De plus, ces équipes ont pu mettre en évidence une interaction entre les cellules amniotiques, les cellules germinales primordiales et les cellules de la ligne primitive, ce qui pourrait indiquer que les cellules amniotiques jouent un rôle dans la spéciation des cellules germinales primordiales et des cellules de la ligne primitive (Ma *et al.*, 2019a, 2019b). Il est donc envisageable que ces modèles continuent à se développer et permettent des études plus approfondies sur les mécanismes moléculaires de l'embryogenèse chez les primates. Cependant, des différences existent aussi entre les embryons humains et ceux de macaques, c'est le cas par exemple du patron d'expression des BMP au niveau de l'épiblaste. Ces différences sont encore mal connues mais, de ce fait, l'étude d'embryons de macaques, bien qu'utile, ne permet pas de remplacer complètement les études sur des embryons humains (Vogt, 2020).

Utilisation d'embryons humains pour l'étude des premières étapes du développement

Des embryons non utilisés pour une FIV sont donnés par des couples à la recherche ce qui permet aux chercheurs de les étudier. Ces embryons peuvent être conservés pendant 14 jours maximum, après quoi ils doivent être détruits (*cf.* partie éthique). A l'origine, cette limite n'était pas réellement une contrainte puisqu'aucun embryon humain n'avait pu être conservé au-delà de 7 jours. Cependant, en 2016, deux équipes (A. Brivanlou et M. Zernicka-Goetz) ont réussi à développer des techniques de culture en 2D permettant de maintenir des embryons 12 à 13 jours après la fécondation (Deglincerti *et al.*, 2016 ; Shahbazi *et al.*, 2016). Ils ont également montré que ces embryons pouvaient mimer une implantation *in vitro* sans aucun apport maternel. Cette année, une nouvelle équipe a développé un système de culture en 3D capable de mieux récapituler le lignage cellulaire humain (formation des sacs vitellins primaire et secondaire, apparition d'un axe antéro-postérieur chez l'embryon, mais surtout séparation entre l'épithélium amniotique et les cellules épiblastiques), permettant notamment de montrer que, contrairement à ce qui est observé chez la souris, les cellules épiblastiques humaines d'embryon implanté maintiennent leurs potentialités transcriptionnelles de façon stable sur une période prolongée tout en acquérant des propriétés pour la différenciation neuronale et le développement de la vasculature (Xiang *et al.*, 2020).

En 2017, l'équipe de Kathy Niakan de l'Institut Francis Crick de Londres a reçu l'autorisation de modifier génétiquement des embryons humains. Ces chercheurs ont délété le gène *POU5F1* codant pour la protéine OCT4 chez l'humain et la souris et ont observé les conséquences sur le développement. Chez les souris déplétées pour OCT4, les embryons ne mouraient qu'après le stade blastocyste alors que les embryons humains modifiés étaient incapables de former des blastocystes. L'absence d'OCT4 a entraîné une baisse d'expression des gènes de l'épiblaste, du trophoblaste et de l'endoderme primitif, ce qui suggère que OCT4 a un rôle précoce dans le développement embryonnaire humain et met en évidence de façon irrévocable les différents patrons d'expression temporelle de gènes selon les espèces (Fogarty *et al.*, 2017 ; Ruzo & Brivanlou, 2017).

L'étude d'embryons humains reste cependant difficile car limitée par le nombre d'embryons disponibles. Les études transcriptomiques requièrent beaucoup de matériel, d'où le développement des cellules souches embryonnaires pour pallier ce besoin. Il reste néanmoins que l'étude d'embryons humains a permis de mettre en évidence plusieurs patrons d'expression temporelle très différents de ceux observés chez la souris.

Nouveaux modèles d'étude : cellules souches embryonnaires, blastuloïdes et gastruloïdes

Les cellules individualisées de mammifère ont le potentiel de se réorganiser *in vitro* en présence des facteurs

nécessaires à leur survie et à leur développement. Elles forment ainsi des amas de cellules qui peuvent s'auto-organiser en tissus complexes. En prenant appui sur ces observations, les chercheurs ont mis au point des techniques leur permettant de retracer et d'orienter le destin de nombreux types cellulaires. Ces derniers peuvent s'auto-assembler *in vitro*, en trois dimensions, pour mimer une étape du développement, ce qui permet l'étude de divers processus biologiques.

Deux modèles principaux sont générés en laboratoire : les blastuloïdes et les gastruloïdes. Ils rendent possible l'étude de stades développementaux successifs que sont, respectivement, la formation de la blastula et la gastrulation. Généralement, les deux modèles d'étude ont en commun leur origine : ils sont générés à partir de lignées cellulaires souches embryonnaires (ESC, *Embryonic Stem Cells*) ou de cellules souches pluripotentes induites (iPSC, *induced Pluripotent Stem Cells*). Les ESC issues de la masse cellulaire interne du blastocyste et les iPSC, cellules adultes reprogrammées, sont maintenues dans un état indifférencié *in vitro*. Par exemple Wang *et al.* ont réussi à reprogrammer des fibroblastes en iPSC « naïfs » (équivalent à un stade pré-implantatoire) qui pourraient permettre l'étude à la fois des problèmes liés à l'Activation du Génome Zygotique (AGZ) dans des étapes tardives et des mécanismes d'orientation dans un lignage cellulaire (Wang *et al.*, 2018). L'utilisation de ces modèles permet de réduire de l'expérimentation animale et rend accessible l'étude de stades du développement humain jusque-là inexplorés. Il est important de noter que l'altération de l'une de ces étapes-clés mène, chez les mammifères, à la létalité pré-implantatoire de l'embryon.

Bien que les cellules souches embryonnaires murines aient longtemps été utilisées pour générer des gastruloïdes « murins », le développement des cellules souches embryonnaires humaines permet de nos jours de générer des gastruloïdes « humains ». Martyn *et al.* ont confirmé la réceptivité des gastruloïdes aux principaux signaux développementaux connus. En effet, leurs modèles sont capables de former les territoires présomptifs des trois feuillets embryonnaires en réponse à BMP, NODAL et WNT. De plus, ils montrent la capacité des gastruloïdes à reproduire l'apparition de la ligne primitive. L'équipe montre ainsi que ces modèles sont utilisables pour de futures études du développement pré-implantatoire humain (Martyn *et al.*, 2019).

Plusieurs modèles utilisant des cellules souches humaines ont déjà été développés mais ils présentent des limites quant à leur efficacité et leur reproductibilité. De ce fait, les chercheurs ont commencé à utiliser des micropuits pour optimiser la culture de ces cellules et induire leur auto-organisation en 3D. Zheng *et al.* sont allés encore plus loin en développant un dispositif microfluidique modélisant un embryon humain bipolarisé et formant, à partir d'iPSC, une cavité pro-amniotique nommée sac embryonnaire (Zheng *et al.*, 2019). Ces auteurs ont notamment montré que la culture d'iPSC agrégées en milieu basal permettait la formation spontanée d'une cavité. L'ajout de BMP4 induit la postériorisa-

tion des sacs embryonnaires tandis que l'ajout de NOGGIN (un inhibiteur des BMP) et d'un inhibiteur de la sécrétion du ligand WNT antécédent les sacs embryonnaires. L'antécédentisation entraîne la différenciation des cellules souches humaines pluripotentes en cellules de type amniotique-ectodermique. La postécédentisation, quant à elle, entraîne la différenciation des cellules souches humaines pluripotentes en cellules de type épiblastique, précurseurs de la ligne primitive et en cellules de type germinal-primordial. L'utilisation de ce modèle pourrait permettre l'étude plus approfondie et quantitative des mécanismes de différenciation des cellules embryonnaires en situation physiologique ou pathologique ce qui, à terme, pourrait amener à mieux comprendre les causes d'infertilités ou de maladies congénitales. À ce jour, ce modèle semble utilisable au regard des recommandations de l'ISSCR (ISSCR, 2016) car l'antécédentisation et la postécédentisation ne peuvent avoir lieu sur la même structure. Si l'on ajoute le fait que ces structures n'ont pas survécu plus de quelques jours, il semble clair qu'elles ne présentent pas de potentiel organisationnel propre (*cf.* partie éthique).

L'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines, appliquée à l'étude du développement précoce, demeure très limitée car fortement restreinte par la régulation éthique en vigueur et les questionnements moraux que cela suscite mais ce n'est pas le cas des cellules souches pluripotentes induites dont l'utilisation s'est beaucoup développée ces dernières années.

Question éthique : Utilisation d'embryons et de cellules souches humaines

Des études sont menées à partir d'embryons humains à des stades très précoces, ces derniers provenant d'embryons surnuméraires, donnés pour la recherche par les couples ayant eu recours à la FIV (*European Society of Human Reproduction and Embryology*, 2014). En France, la recherche sur des embryons humains est autorisée depuis 2011, après autorisation par l'Agence de Biomédecine (la question scientifique posée doit être jugée pertinente et la nécessité d'utilisation d'embryons humains doit être démontrée, le projet doit s'inscrire dans une finalité médicale et les protocoles pour la réalisation du projet doivent être validés). Quel que soit le pays, aucun embryon humain ne peut faire l'objet d'une implantation chez une mère porteuse d'une autre espèce. Tout embryon devra être détruit au bout du 14^e jour de développement ou au moment de la gastrulation. C'est la « règle » des 14 jours proposée en 1979 par l'« *Ethics Advisory Board* » du Département Américain de la Santé, de l'Éducation et du Bien-être. Cette règle est mise en place à la suite des premières procédures de FIV où la question du devenir des embryons surnuméraires non utilisés se pose rapidement et entraîne un débat entre les « pour » *versus* les « contre » l'utilisation de ces embryons pour la recherche. Des comités sont donc mis en place pour trouver un compromis permettant de soutenir la recherche et les potentiels bénéfiques qu'elle pourrait apporter (y compris l'améliora-

tion des procédures de FIV) et d'accommoder les divers points de vue éthiques. La limite des 14 jours sera finalement choisie car elle coïncide avec la formation de la ligne primitive, un événement facilement identifiable qui correspond aussi à la limite après laquelle un embryon ne peut plus être clivé ou fusionné (Cavaliere, 2017). Au moins douze pays (y compris l'Espagne, le Royaume-Uni, les Pays-Bas, la Suède, la Slovénie et la Suisse) l'ont même intégrée à leur législation (Hyun *et al.*, 2016). Il sera à l'avenir nécessaire d'adapter cette « règle des 14 jours » à la situation actuelle, en effet plusieurs questions se posent : quel est le statut légal des « embryons humains » issus non pas d'une fécondation mais d'une différenciation ou de l'agrégation de cellules souches embryonnaires ? Doivent-ils être soumis à la « règle des 14 jours » ? Sinon, jusqu'à quel point est-il acceptable de laisser ces « embryons » se développer ? (Rivron *et al.*, 2018 ; Shen, 2018).

En France, la loi de Bioéthique de 2011 (modifiée en 2013) prévoit une révision tous les sept ans. Ainsi, une nouvelle version de la loi de Bioéthique a été adoptée en première lecture par l'Assemblée Nationale le 15 octobre 2019 et le Sénat l'a adoptée avec modifications le 4 février 2020. Cependant, le texte doit être adopté dans des termes identiques dans chaque chambre. Le texte modifié par le Sénat devra donc repasser par l'Assemblée Nationale qui pourra l'adopter en l'état ou l'amender. Ce nouveau projet de loi de Bioéthique sépare les régimes juridiques de la recherche sur les cellules souches embryonnaires de la législation sur les embryons (formés par fusion de gamètes). Il rétablit l'interdiction de créer des embryons transgéniques ou chimériques et prévoit surtout la possibilité, à titre dérogatoire, d'étendre la limite de développement *in vitro* des embryons surnuméraires à 21 jours pour permettre l'étude de la gastrulation. Une extension de la limite de maintien *in vitro* d'embryons humains est également discutée au Royaume-Uni.

Conclusions

L'ISSCR publie des recommandations à suivre concernant la recherche sur les embryons humains (ISSCR, 2016). Toute recherche portant sur les stades de pré-implantation humains, les embryons humains, les cellules dérivées d'embryons humains, la production de gamètes humains et la production d'embryons humains doit faire l'objet d'une évaluation par un comité d'évaluation EMRO (*Human Embryo Research Oversight*) jugeant les aspects scientifiques et éthiques des projets de recherche. Ce dernier doit s'assurer de l'utilité de l'étude, de l'utilisation de méthodes adaptées à la question scientifique et de la formation adéquate des chercheurs impliqués. Ce comité doit être composé de spécialistes (scientifiques) non directement concernés par le projet, de scientifiques non spécialistes, impartiaux mais capables de comprendre les enjeux de la question scientifique, de spécialistes en éthique et de spécialistes du droit « scientifique » du pays concerné. L'ISSCR préconise l'interdiction des expériences suivantes : le maintien au-delà de 14 jours d'embryons humains ou de

toute structure « humaine » ayant un potentiel organisationnel, la culture *in vitro* d'embryon, la réimplantation d'embryons génétiquement modifiés, la formation d'embryons humains à partir de gamètes génétiquement modifiés et la création de chimère humaine. Ces recommandations sont susceptibles d'évoluer à chaque nouvelle avancée scientifique car ces techniques présentent toutes des avantages pour la recherche scientifique mais aussi des risques sanitaires ou éthiques et sont potentiellement toutes sujettes à des dérives. Un respect des recommandations, le maintien de discussions entre spécialistes et « grand public », l'évaluation des projets de recherche par différents comités, la transparence des chercheurs envers le public permettront une meilleure compréhension du développement précoce humain et le développement de stratégies répondant à des enjeux sanitaires.

Remerciements. Nous remercions les Dr. Stéphane D. Vincent et Vincent Leclerc pour leur aide précieuse dans la rédaction de cet article et d'un poster à l'occasion du Centenaire de la Société de Biologie de Strasbourg.

Références

- Cavaliere, G. (2017). A 14-day limit for bioethics: the debate over human embryo research. *BMC Med Ethics*, 18, 38.
- Degincerti, A., Croft, G.F., Pietila, L.N., Zernicka-Goetz, M., Siggia, E.D., Brivanlou, A.H. (2016). Self-organization of the *in vitro* attached human embryo. *Nature*, 533, 251-254.
- European Society of Human Reproduction and Embryology. (2014). Statements by the Task Force Ethics and Law.
- Fogarty, N.M.E., McCarthy, A., Snijders, K.E., Powell, B.E., Kubikova, N., Blakeley, P., Lea, R., Elder, K., Wamaitha, S. E., Kim, D., Wells, D., Vallier, L., Bertero, A., Turner, J.M. A., Niakan, K.K. (2017). Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. *Nature*, 550, 67-73.
- Foucrier, J., Franquinet, R. (2013). Atlas d'Embryologie Descriptive, Dunod.
- Hyun, I., Wilkerson, A., Johnston, J. (2016). Embryology policy: Revisit the 14-day rule. *Nat News*, 533, 169.
- ISSCR. (2016). Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. (2013). Loi n° 2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.
- Ma, H., Zhai, J., Wan, H., Jiang, X., Wang, X., Wang, L., Xiang, Y., He, X., Zhao, Z.-A., Zhao, B., Wells, D., Vallier, L., Bertero, A., Turner, J.M.A., Niakan, K.K. (2019a). *In vitro* culture of cynomolgus monkey embryos beyond early gastrulation. *Science*, 366, eaax7890.
- Ma, H., Wang, H., Zheng, P., Li, L. (2019b). Comments on "In vitro culture of cynomolgus monkey embryos beyond early gastrulation". *J Mol Cell Biol*, 12, 400-402.
- Martyn, I., Siggia, E.D., Brivanlou, A.H. (2019). Mapping cell migrations and fates in a gastruloid model to the human primitive streak. *Development*, 146, dev179564.
- Niu, Y., Sun, N., Li, C., Lei, Y., Huang, Z., Wu, J., Si, C., Dai, X., Liu, C., Wei, J., Liu, L., Feng, S., Kang, Y., Si, W., Wang, H., Zhang, E., Zhao, L., Li, Z., Luo, X., Cui, G., Peng, G., Belmonte, J.C.I., Ji, W., Tan, T. (2019). Dissecting primate early post-implantation development using long-term *in vitro* embryo culture. *Science*, 366, eaaw5754.
- Rivron, N., Pera, M., Rossant, J., Arias, A.M., Zernicka-Goetz, M., Fu, J., Brink, S., van den Bredenoord, A., Dondorp, W., Wert, G. de, Hyun, I., Munsie, M., Isasi, R. (2018). Debate ethics of embryo models from stem cells. *Nature*, 564, 183-185.
- Rossant, J. (2016). Implantation barrier overcome. *Nature*, 533, 182-183.
- Ruzo, A., Brivanlou, A.H. (2017). At Last: Gene Editing in Human Embryos to Understand Human Development. *Cell Stem Cell*, 21, 564-565.
- Shahbazi, M.N., Jedrusik, A., Vuoristo, S., Recher, G., Hupalowska, A., Bolton, V., Fogarty, N.M.E., Campbell, A., Devito, L.G., Ilic, D., Khalaf, Y., Niakan, K.K., Fishel, S., Zernicka-Goetz, M. (2016). Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues. *Nat Cell Biol*, 18, 700-708.
- Shen, H. (2018). The labs growing human embryos for longer than ever before. *Nature*, 559, 19-22.
- Vogt, N. (2020). Human embryogenesis in a dish. *Nat Methods*, 17, 125-125.
- Wang, Y., Zhao, C., Hou, Z., Yang, Y., Bi, Y., Wang, H., Zhang, Y., Gao, S. (2018). Unique molecular events during reprogramming of human somatic cells to induced pluripotent stem cells (iPSCs) at naïve state. *Elife*, 7.
- Xiang, L., Yin, Y., Zheng, Y., Ma, Y., Li, Y., Zhao, Z., Guo, J., Ai, Z., Niu, Y., Duan, K., He, J., Ren, S., Wu, D., Bai, Y., Shang, Z., Xi, D., Ji, W., Li, T. (2020). A developmental landscape of 3D-cultured human pre-gastrulation embryos. *Nature*, 577, 537-542.
- Zheng, Y., Xue, X., Shao, Y., Wang, S., Esfahani, S.N., Li, Z., Muncie, J.M., Lakins, J.N., Weaver, V.M., Gumucio, D.L., Fu, J. (2019). Controlled modelling of human epiblast and amnion development using stem cells. *Nature*, 573, 421-425.

Citation de l'article : Jmel Boyer, I. et García Sánchez, E. (2020). Le développement embryonnaire pré-gastrulatoire humain : modèles d'avenir et enjeux sociétaux. *Biologie Aujourd'hui*, 214, 109-113