

NAÎTRE AUJOURD'HUI

DE LA PROCRÉATION À LA GÉNÉTIQUE

650 000 enfants naissent chaque année en France, tandis que le pays déplore 530 000 décès. Le différentiel entre émergence et effacement est étroit. Une politique d'encouragement à la natalité a été mise en place avec soutien financier aux familles nombreuses, tandis qu'est encouragé le développement d'Assistance à la Procréation Médicale (AMP). Dans le même temps cependant la femme acquiert les moyens de planifier ses grossesses grâce à la contraception et à la libéralisation contrôlée de l'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG).

NAÎTRE AUJOURD'HUI : QUELQUES ÉLÉMENTS DE RÉFLEXION

Naître aujourd'hui suscite bien des controverses entre les moyens donnés à la limitation des naissances (Contraception et IVG), le désir national d'encourager la natalité et le développement parfois mal contrôlé de l'Aide Médicale à la Procréation.

Dans le même temps, des études épidémiologiques démontrent l'accroissement de l'infertilité au sein des couples. Dans une étude récente de l'INED, 18% des couples déclarent avoir eu des difficultés à concevoir. Les raisons de l'accroissement de ce taux d'infertilité sont multiples mais deux facteurs sont particulièrement importants. D'une part, il y a augmentation de l'âge moyen de la mère lors de la première grossesse. Les femmes s'investissent de plus en plus dans leur vie professionnelle et retardent le projet d'enfants. Or la fertilité des femmes diminue avec l'âge. Ceci est significatif dès 30 ans avec pour conséquence une hypofertilité croissante des femmes de 35 ans et plus. D'autre part, une baisse de la fertilité est observée chez les hommes. Une étude des CECOS (Centres d'Études et Conservation de la Semence Humaine) portant sur une population d'hommes fertiles a montré que dans leur semence, la numération des spermatozoïdes a diminué de 2 millions par millilitre et par année. Ceci fait qu'en 20 ans la concentration moyenne des spermatozoïdes est passée de 80 millions

par millilitre à 63 millions par millilitre. Ce déclin s'observe dans la plupart des pays occidentaux et serait lié aux phénomènes d'environnement et de pollution.

Face à cette situation, la médecine a développé depuis une vingtaine d'années des techniques de plus en plus sophistiquées de Procréation Médicalement Assistée pour répondre au légitime désir d'enfants de ces couples infertiles.

Cette Assistance Médicale à la Procréation (AMP) occupe aujourd'hui une grande place dans les traitements de l'infertilité du couple. Plusieurs techniques sont accessibles, certaines sont simples et peu coûteuses telle l'insémination artificielle, d'autres sont plus agressives et plus coûteuses telle la fécondation in vitro (FIV).

Cependant, l'ingérence du thérapeute (biologiste, gynécologue, urologue) dans le mécanisme intime qui fait de la rencontre de 2 cellules (spermatozoïde et ovocyte) l'amorce d'un être humain soulève espérance, étonnement et questionnement en cette fin du XX ème siècle. Le pouvoir du biologiste de créer en laboratoire l'embryon humain avant de le réimplanter dans l'utérus maternel stimule l'esprit inventif des chercheurs. Mais jusqu'où est-il possible d'aller dans l'ingéniosité technique sans rompre l'idée humaniste du projet parental et le nécessaire amour qui sied à la conception de l'enfant ?

Ne pas céder au sentiment d'exaltation devant le merveilleux de la technique, ne pas tomber dans la crainte excessive du progrès devient l'enjeu inattendu de notre société, enjeu défendu au mieux dans les Comités de réflexion bioéthique.

Quelques chiffres cependant s'imposent pour comprendre la place de l'Assistance Médicale à la Procréation dans le contexte de la natalité en France : sur 650 000 naissances annuelles, 7 000 (1 %) le sont par AMP (2 500 naissances sont le fait de l'insémination avec Donneur et 4 000 de la Fécondation in Vitro) alors que 160 000 IVG sont encore réalisées en France chaque année témoignant des imperfections de la contraception de couple.

Enfin, les maladies sexuellement transmissibles sont à l'origine d'infertilités de couples qui pourraient être évitées par la prévention et le traitement précoce.

Pallier, au laboratoire, l'infertilité du couple n'est qu'un premier pas vers la compréhension des mécanismes profonds de l'infertilité. Restaurer les fonctions naturelles de l'homme ou de la femme en difficulté de fertilité demeure le but légitime et essentiel de toute recherche scientifique.

LES TECHNIQUES DE PROCRÉATION MÉDICALE ASSISTÉE

Ces techniques parfois anciennes, souvent complexes sont l'objet de sentiments contradictoires : enthousiasme devant les succès de la technique, crainte devant les conséquences réelles ou imaginaires qu'elles peuvent entraîner.

1 . L'Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint (IAC)

C'est la plus ancienne des méthodes d'AMP. C'est une méthode simple couramment réalisée dans les centres de procréation et par de nombreux gynécologues à leur cabinet médical.

Cette méthode permet d'améliorer *in vitro* la qualité de la semence en sélectionnant les spermatozoïdes les plus mobiles et en stimulant leur pouvoir fécondant. Ces spermatozoïdes ainsi préparés sont ensuite déposés dans l'utérus de la conjointe au moment précis de l'ovulation.

L'IAC optimise les chances de fécondation et améliore ainsi la fertilité des couples présentant des anomalies modérées du sperme.

L'IAC est une méthode peu coûteuse, qui ne présente pas de risques médicaux, sinon celui de grossesses multiples lié à toute stimulation de l'ovulation. Ce risque est bien contrôlé par la réalisation d'une surveillance échographique et hormonale. Éthiquement, elle ne soulève pas de questions particulières.

2 . Fécondation in Vitro et Transfert d'Embryons (FIVETE)

D'apparition plus récente (le premier bébé éprouvette est né en France en 1982), la FIVETE occupe une place importante dans la stratégie thérapeutique des infertilités conjugales. Initialement mise en place dans le traitement des stérilités tubaires définitives, elle a vu ses indications s'élargir à d'autres types d'infertilité féminine ou masculine.

La FIVETE consiste en un prélèvement d'ovocytes, obtenus après stimulation de l'ovulation, par ponction sous échographie. Les ovocytes sont ensuite mis en culture avec les spermatozoïdes du conjoint préalablement sélectionnés et capacisés. Après 48 heures, les embryons au stade de 4 cellules sont transférés dans l'utérus maternel.

Cette technique a fait la preuve de son efficacité, puisqu'elle est à l'origine de la naissance de plus de 20 000 enfants en France. Les taux de succès sont de l'ordre de 20% de grossesses par cycle de ponction.

La FIVETE est aujourd'hui une technique bien codifiée, qui s'est beaucoup simplifiée, en particulier du fait d'une meilleure maîtrise de l'ovulation et du prélèvement des ovocytes sous échographie qui permet d'éviter le plus souvent l'hospitalisation. Elle reste cependant une technique lourde et invasive pour la femme.

Les premières tentatives de FIVETE ont été réalisées sur cycle spontané, et ainsi un seul ovocyte était mis en fécondation et, en cas de résultat positif, un seul embryon était transféré : cette situation ne posait pas de problèmes éthiques,

mais les chances de grossesses étaient faibles, inférieures à 10%. La stimulation de l'ovulation a été proposée pour augmenter les taux de succès, puisqu'avec ce type de traitement il est possible de prélever plusieurs ovocytes et donc d'obtenir plusieurs embryons transférés, mais malheureusement en parallèle le risque de grossesses multiples s'est accru.

Face à ce risque de grossesses multiples, deux solutions sont apparues : la première solution consistait à replacer plusieurs embryons et, en cas de grossesse multiple, à réaliser une réduction embryonnaire : ce geste consiste en la suppression *in utero* de deux ou trois embryons pour réduire la grossesse à un seul fœtus. Il s'agit donc d'un avortement sélectif et il est évident qu'un tel geste apparaît éthiquement peu acceptable.

La deuxième solution a consisté à mettre au point les techniques de congélation d'embryons. Lors d'une fécondation *in vitro* plusieurs embryons sont obtenus, mais, volontairement et en accord avec le couple, le nombre d'embryons transférés est limité à deux ou trois au maximum. Les autres embryons peuvent alors être congelés. Cette technique a permis de diminuer considérablement le risque de grossesses multiples. Les embryons congelés sont conservés dans les Centres et sont décongelés et remis au couple en cas d'échec du cycle de FIVETE ou pour une autre grossesse.

La congélation d'embryons est une méthode efficace pour éviter les grossesses multiples tout en augmentant les chances de procréer pour un couple infertile. En fait, cette méthode ne pose pas de problème tant que le couple persiste dans son désir d'enfant. Mais les questions éthiques apparaissent dès lors que le couple se désunit (séparation, divorce, décès d'un des membres du couple). A qui appartiennent les embryons et qui peut décider de leur devenir ? Cette situation heureusement peu fréquente (puisque ne concernant que moins de 1% des embryons congelés) est très difficile à gérer et la loi de juillet 1994 a tenté d'y apporter une réponse, la meilleure ou la moins mauvaise possible...

La fécondation *in vitro* est une méthode qui nécessite la mise en œuvre d'une équipe pluridisciplinaire avec biologistes, hormonologues, échographistes, gynécologues et urologues. Dès lors, le coût d'un cycle de fécondation *in vitro* est élevé, de l'ordre de 12 000 francs.

3. Fécondation assistée d'une micro-injection intracytoplasmique (Injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte - ICSI)

Cette technique a été mise au point par une équipe de Bruxelles et les premiers enfants sont nés en 1993. C'est une fécondation *in vitro* mais assistée puisque, au moment de la fécondation, c'est le biologiste qui injecte directement un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte. L'intérêt de cette technique tient

à ce qu'il est possible d'obtenir des fécondations même avec de rares spermatozoïdes non fécondants. Peuvent donc bénéficier de cette technique toutes les infertilités masculines sévères, pour lesquelles auparavant il n'existait aucune issue thérapeutique.

Cette technique est apparue en France en 1994, et aujourd'hui de nombreux couples y ont recours.

L'ICSI pose en pratique les mêmes problèmes que la FIVETE. Cependant la nouveauté de cette technique ne permet pas d'affirmer son innocuité et d'évaluer les conséquences éventuelles sur l'enfant à naître. En septembre 1995, environ 1 000 enfants sont nés en Belgique selon cette méthode, et le taux de malformations observé à la naissance apparaît identique à celui d'un groupe témoin. Si ces résultats sont rassurants, cette série est trop faible pour pouvoir affirmer qu'il n'y a aucun risque pour les enfants issus de l'ICSI. Une évaluation du résultat de cette technique est en cours en France.

4 . Le don de sperme ou le don d'ovocyte

Le don de gamètes peut être le dernier recours pour pallier l'infertilité du couple.

L'insémination artificielle avec don de sperme (IAD) est la plus ancienne et la plus utilisée de ces méthodes. Organisé en France depuis 1972 autour des CECOS, le don du sperme est régi selon des principes stricts de gratuité et d'anonymat des donneurs. Le sperme est congelé et de nombreux examens sont réalisés chez le candidat donneur pour dépister tout risque de transmission de maladies graves, qu'elles soient génétiques ou infectieuses. Le donneur doit déjà avoir eu un enfant. De nombreux couples infertiles font appel à l'IAD, et plus de 2 000 enfants naissent chaque année en France par cette méthode.

Le don d'ovocyte peut être proposé chez les couples dont la femme présente une insuffisance ovarienne définitive. La difficulté du prélèvement des ovocytes (par ponction ovarienne) et l'impossibilité aujourd'hui de congeler les ovocytes limitent l'emploi de cette méthode.

Les indications de la méthode rendent peu fréquents ces dons de gamètes qui, en outre, posent des problèmes d'ordre éthique ou religieux, puisqu'il existe avec ces méthodes une rupture de la filiation. Cependant l'expérience des CECOS depuis 20 ans, en particulier avec le don de sperme dont plus de 25 000 enfants sont nés, a montré que cette méthode était bien acceptée par les couples (le taux de divorce dans la population ayant eu recours à l'IAD est beaucoup plus faible que dans une population témoin).

Devant le don de gamètes la question principale est « Qui peut bénéficier de ces techniques ? ». En Angleterre, la presse s'est fait l'écho de « l'affaire des vierges de Birmingham » : il s'agissait de jeunes femmes vierges célibataires qui souhaitaient avoir un enfant, mais sans partenaire sexuel. Elles ont eu recours à l'insémination artificielle avec sperme de donneur. En Italie, un autre scandale a éclaté avec la naissance d'enfants chez des femmes ménopausées de 55 à 60 ans, qui avaient bénéficié d'un don d'ovocyte. Ces exemples montrent les limites du don de gamètes. En France, les CECOS en limitent la possibilité au seul domaine médical : seuls les couples hétérosexuels infertiles (et dont l'infertilité est prouvée), ou présentant des risques de transmission de maladies graves pour l'enfant, peuvent bénéficier d'un don de gamètes. La récente loi française de bioéthique de juillet 1994 a repris ces principes : l'AMP n'est pas un nouveau mode de procréation mais une solution palliative destinée à répondre exclusivement à la demande de couples infertiles.

L'Assistance Médicale à la Procréation connaît un essor considérable depuis 20 ans. Elle a permis à des milliers de couples de devenir parents. Cependant, si ces techniques ont apporté une solution et donné un enfant à ces couples infertiles, elles n'en demeurent pas moins un moyen palliatif qui permet l'enfant sans traiter l'origine de l'infertilité.

En mai 1968, les mouvements de libération de la femme (MLF) plaidaient pour un développement harmonieux de la famille : « Un enfant si je veux et quand je veux ». Ils ont été en grande partie entendus avec le développement de la contraception, la reconnaissance de l'Interruption Volontaire de Grossesse et les moyens techniques de l'AMP.

Aujourd'hui, « Un enfant comme je veux ! » ou la recherche de l'enfant parfait devient possible en combinant les données récentes de la génétique et celles de l'AMP. Faut-il encourager ce désir d'enfant parfait alors même qu'on ne sait pas le définir ? Cette perfection se limite-t-elle à l'absence de malformation physique, de défaut intellectuel majeur, de lésion génétique ou s'étend-elle au sexe désiré, à l'absence de risque à développer ultérieurement un cancer, un diabète, un accident cardio-vasculaire (gènes de susceptibilité) ?

Réfléchir aux conséquences du progrès n'est pas du domaine des seuls chercheurs, cela nécessite la participation de tous.

Bernard LOBEL et Dominique LE LANNOU

Professeurs à la Faculté de Médecine de Rennes