

Avis sur l'évolution des pratiques d'assistance médicale à la procréation. Rapport.

N° 42 - 30 mars 1994

Sommaire

Avis

[Introduction](#)

[Evaluation des pratiques de fécondation in vitro](#)

[L'hyperstimulation ovarienne](#)

[La méthode d'injection intra-ovocytaire d'un spermatozoïde](#)

[Les indications](#)

[Les protocoles](#)

Rapport

[Données générales sur la pratique de l'assistance médicale à la procréation \(AMP\) en France](#)

[Evolution dans le temps des activités de FIV \(bilan FIVNAT\)](#)

[Les résultats](#)

[La stimulation ovarienne et ses conséquences](#)

[Chez la femme](#)

[Le problème des grossesses multiples](#)

[Les recherches en cours dans l'AMP](#)

[Méthodes visant à améliorer le taux de succès de fécondation : la fécondation assistée](#)

[Méthodes visant à améliorer le taux de succès des transferts](#)

[**Commentaires du groupe de travail sur les "Maternités dissociées"**](#)

Avis

Les progrès scientifiques et les applications médicales dans le domaine de la reproduction humaine posent d'importants problèmes éthiques.

Depuis dix ans, le Comité consultatif national d'éthique a poursuivi une réflexion sur ces sujets, qui s'est concrétisée par plusieurs avis :

- 23 octobre 1984 : Avis sur les problèmes éthiques nés des techniques de reproduction artificielle.

- 15 décembre 1986 : Avis sur les recherches et l'utilisation des embryons humains in vitro à des fins médicales et scientifiques.

- 15 décembre 1989 : Etat des études conduites par le Comité concernant les dons de gamètes et d'embryons.

- 18 juillet 1990 :

- Avis sur les recherches sur l'embryon soumises à moratoire depuis 1986 et qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique avant transplantation.

- Avis sur l'organisation actuelle du don de gamètes et ses conséquences.

- 24 juin 1991 : Avis sur les réductions embryonnaires et foetales.

En outre, ces questions ont à plusieurs reprises été discutées publiquement lors des Journées annuelles du Comité. Un groupe de travail sur les "Maternités dissociées" a, dans les conclusions de son rapport adoptées par le CCNE en février 1993 (voir texte joint),

rappelé l'importance d'une évaluation épidémiologique rigoureuse et impartiale des techniques d'assistance médicale à la procréation.

Le rapport et l'avis présentés aujourd'hui s'inscrivent dans la continuité de la réflexion du CCNE sur ces questions.

Introduction

L'assistance médicale à la procréation est proposée comme l'une des solutions possibles au problème humain et social de l'infécondité. Certains couples, qui y sont confrontés, préfèrent recourir à l'adoption ou renoncer à avoir des enfants. Pour les autres, un médecin qui n'est pas en mesure de corriger la cause de leur infécondité, peut suggérer une intervention technique palliative.

Ces pratiques d'assistance médicale à la procréation peuvent être perçues comme préférables à l'adoption, parce qu'elles offrent au couple infécond la possibilité de procréer. Mais cette position, qui met au premier plan les avantages qu'une parenté dite biologique ou génétique comporterait pour le couple, ne doit pas cacher les difficultés et incertitudes qu'impose cette médicalisation de la procréation.

Nombreux sont les enjeux pour notre société de cette nouvelle démarche médicale en matière de traitement de l'infécondité :

- enjeux de connaissance scientifique, dans la mesure où ces pratiques étendent les possibilités de la recherche en biologie de la reproduction et du développement embryonnaire ;
- enjeux pour l'institution médicale, du fait de l'élargissement du champ d'intervention du médecin, ce qui soulève des questions inédites concernant l'extension et les limites de sa responsabilité professionnelle ;
- enjeux économiques et de politique de santé, dans la mesure où ces pratiques sont une source de revenus pour la profession médicale et pour les laboratoires pharmaceutiques et sont en concurrence avec d'autres soins pour une prise en charge par la Sécurité sociale ;
- enjeux de société inhérents aux démarches et aux situations inédites suscitées par la dissociation du rapport sexuel et de la fécondation.

Le travail de réflexion critique qu'exigent ces enjeux, ne saurait être réservé au seul CCNE et nécessite un effort de discussion et de concertation entre praticiens, spécialistes et profanes, au plus proche des lieux où se posent les dilemmes de la pratique quotidienne, effort que le CCNE appelle de ses vœux et auquel il est prêt à collaborer.

En revanche, le CCNE rappelle que, comme pour toute autre pratique médicale qui évolue en fonction des recherches visant à l'améliorer, des règles élémentaires de prudence doivent être respectées pour que la santé et la sécurité des femmes, ainsi que des enfants qui naîtront grâce à ces techniques, ne soient pas sacrifiées à l'efficacité et à la performance.

Le CCNE rappelle que toute procédure technique nouvelle appliquée à l'être humain doit être soumise à une évaluation rigoureuse et qu'elle doit, pour cela, faire l'objet d'un protocole de recherche :

- qui respecte les règles générales de protection des personnes énoncées par :

- Le code de Nuremberg de 1947
- La déclaration d'Helsinki de 1964 et révisée en 1975
- La déclaration de Manille de 1981
- Le code de déontologie médicale (décret du 28 juin 1979).
- qui soit conforme à la loi du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale.

L'exigence d'un consentement libre et éclairé suppose qu'au préalable les couples aient reçu une information pertinente et compréhensible sur les avantages, les inconvénients et les incertitudes des diverses solutions proposées.

Le présent rapport a également pour objet d'attirer l'attention sur les conséquences éventuelles de certaines méthodes actuellement en expérimentation. Ces méthodes pourraient en effet contribuer au développement de pratiques qui doivent faire l'objet d'une discussion éthique et scientifique approfondie, par exemple le diagnostic génétique sur l'embryon in vitro ou le transfert de matériel génétique.

Un groupe de travail du CCNE mène actuellement une réflexion sur l'évolution des indications de l'assistance médicale à la procréation. Le recours à ces méthodes pour éviter la transmission de maladies héréditaires devient plus fréquent et fera l'objet d'un autre rapport.

Evaluation des pratiques de fécondation in vitro

L'assistance médicale à la procréation connaît une extension importante : de nouvelles techniques se développent et les indications s'élargissent dans un climat favorisant une certaine précipitation à traiter des infécondités dont la durée et le bilan préliminaire ne justifient pas toujours une intervention. Dans un tel contexte, il devient indispensable de disposer de données épidémiologiques rigoureuses. En effet, malgré les efforts d'associations de praticiens et les études de quelques équipes, l'évaluation reste insuffisante. Pourtant, le recours à ces techniques est pris en charge par la Sécurité sociale.

Des études sur l'ensemble des pratiques de la fécondation in vitro devraient être menées par des équipes indépendantes ; elles devraient poser comme critère de réussite, non pas la grossesse, mais l'accouchement, en tenant compte de l'état des enfants à la naissance. Les conditions et les incidents éventuels des tentatives de fécondation, de la grossesse et de l'accouchement sont également des critères primordiaux de cette évaluation.

Ces études devraient inclure les points suivants :

- les indications, le nombre de cas par indication et leur évolution dans le temps ;
- le taux de succès pour chaque indication, évalué en rapportant le nombre de naissances au nombre des stimulations et au nombre de prélèvements pratiqués, en indiquant le nombre d'embryons transférés pour une naissance et l'utilisation éventuelle d'embryons congelés ;
- Les accidents de la grossesse : grossesse extra-utérine, avortement spontané, réduction embryonnaire... ;
- l'état des enfants, l'incidence des malformations, que les embryons soient transférés immédiatement après la fécondation, après quelques jours de culture ex vivo ou après décongélation.
- les informations :
 - sur le nombre des embryons congelés et leur devenir
 - sur les dons d'ovocytes, les indications et les résultats
 - sur la succession des événements pour une même femme : répétition des tentatives, naissances résultant de la fécondation in vitro, grossesses spontanées pendant ou après les tentatives de fécondation in vitro.

Des études sur le développement physique et psychique des enfants nés après assistance médicale à la procréation seraient souhaitables à condition qu'elles ne soient pas un facteur de discrimination et qu'elles respectent le droit à l'intimité des familles et les règles relatives au secret professionnel.

L'hyperstimulation ovarienne

Le CCNE s'est déjà prononcé sur l'hyperstimulation ovarienne dans l'avis du 24 juin 1991 sur les réductions embryonnaires et foetales. Une des conséquences fréquentes de ce type de traitement est en effet la survenue de grossesses multiples. Compte tenu de l'augmentation importante des naissances multiples dans la dernière décennie, il devient indispensable aujourd'hui d'élargir la réflexion éthique à l'ensemble de la stimulation ovarienne, que celle-ci soit ou non pratiquée dans le cadre d'une technique de fécondation in vitro.

Les traitements de stimulation ovarienne peuvent avoir des conséquences néfastes, à court ou à long terme, pour la santé de la femme et pour l'enfant à naître. Les complications immédiates de ces traitements pour la femme sont bien connues mais, faute d'études épidémiologiques suffisantes, de possibles conséquences lointaines, parmi lesquelles un risque de cancer de l'ovaire, restent à l'état d'hypothèse. Quant aux grossesses multiples, elles représentent pour la femme un risque accru de complications de la grossesse et, pour l'enfant à naître, un risque élevé de prématurité, avec toutes ses conséquences immédiates et lointaines. De plus, les naissances multiples posent à la famille des problèmes sociaux et économiques importants.

Il faut insister à nouveau sur certains points de l'avis du 24 juin 1991 :

" Les traitements qui sont de nature à entraîner des grossesses multiples, tels que stimulations ovariennes, transferts d'embryons, ne doivent pas être engagés sans une information complète destinée à provoquer chez les patientes auxquelles il appartient de prendre une décision, avec le concours de l'équipe médicale, une réflexion approfondie sur leurs suites possibles.

Les médecins qui utilisent ces techniques doivent être parfaitement formés, prendre pleine conscience de leurs prolongements éventuels, tant pour le couple que pour les enfants à naître, et tenter d'éviter que les grossesses multiples, provoquées par un geste médical ne soient plus nombreuses que dans la nature."

Les notices d'utilisation des médicaments utilisés devraient être plus informatives sur les conséquences possibles de ces traitements.

Il faut entreprendre dès maintenant des études épidémiologiques rigoureuses pour évaluer, à court et à long terme, les conséquences des hyperstimulations ovariennes pour la femme et pour les enfants.

Ces études ne doivent pas seulement porter sur les stimulations dans le protocole de la fécondation in vitro, mais aussi dans la pratique médicale en dehors de la fécondation in vitro.

Il serait opportun qu'une évaluation de cette action et de ses conséquences favorables ou défavorables fût faite, par un organisme indépendant, d'autant plus que ces traitements sont pris en charge dans le cadre d'une action de santé.

La méthode d'injection intra-ovocytaire d'un spermatozoïde

Les indications

La médecine s'est heurtée à de nombreux obstacles dans sa recherche de thérapeutiques de stérilité masculine, obstacles dont l'un des plus importants était d'ordre culturel : le refus d'admettre la stérilité de l'homme. De ce fait, l'insémination artificielle avec recours au sperme d'un donneur apparaît depuis longtemps comme la seule proposition médicale pour un couple qui, malgré l'infertilité du mari, souhaite avoir un enfant. D'autres solutions existent, qui n'exigent pas un recours à la médecine, l'adoption par exemple, mais ceci implique des attitudes et des dispositions sociales différentes de l'assistance médicale à la procréation.

Au cours de ces dernières années, se sont développées, dans le cadre de la FIV, des techniques dites "de fécondation assistée", permettant d'étendre les indications aux stérilités masculines. L'échec de la fécondation peut en effet s'expliquer par des anomalies qualitatives ou quantitatives des spermatozoïdes ou par des difficultés à franchir la zone pellucide de l'ovocyte. La fécondation in vitro avec techniques de microinjection permettrait d'éviter, dans de telles indications, le recours au sperme d'un donneur.

De plus, le recours à des techniques de microinjection intra-ovocytaire dans ces cas est, pour le médecin, une attitude thérapeutique inhabituelle, car il soigne l'infertilité de l'homme en faisant subir les traitements à sa femme, pourtant féconde. Ces traitements sont lourds, et comportent des risques pour la femme et pour l'enfant, dont certains ne sont pas encore bien connus. Les "avantages" attendus d'une descendance génétiquement liée au couple ne pourront ainsi être recherchés qu'au prix d'une médicalisation accrue de la fécondation, aussi longtemps que nombre de stérilités masculines ne disposeront pas d'un traitement étiologique.

Les protocoles

Jusqu'ici, les protocoles de fécondation in vitro ne consistaient qu'à favoriser la rencontre des gamètes. Le choix de l'oeuf fécondé en vue du transfert dans l'utérus maternel, ou pour une congélation, se limite à éliminer des oeufs fécondés de morphologie nettement anormale dont on sait qu'ils n'auraient pas été compatibles avec le développement embryonnaire.

En revanche, le protocole ICSI (Intra cytoplasmic Sperm Injection) consiste en une intervention directe et invasive. L'embryon est obtenu à la suite :

- du choix d'un spermatozoïde, choix aujourd'hui sans critères bien définis mais qui demain pourrait être guidé par des données biologiques,
- d'une effraction à travers la membrane protectrice de l'ovocyte.

Contrairement aux règles reconnues de la recherche médicale, les premiers essais concernant l'espèce humaine ont été faits alors que les expérimentations sur les mammifères non humains étaient encore très limitées. Cette pratique se développe très rapidement et plus de deux cents enfants sont déjà nés à travers le monde après fécondation par injection intra-ovocytaire d'un spermatozoïde.

En dépit de ces premiers résultats chez l'humain, le CCNE insiste pour que :

- des efforts soient faits pour trouver un modèle animal et développer des protocoles expérimentaux qui permettent de répondre aux interrogations soulevées par la sélection d'un spermatozoïde et par l'effraction de l'ovocyte.
- les couples soient informés du caractère expérimental de la méthode, de ses contraintes, ainsi que des autres solutions au problème de l'infertilité masculine. Une période de réflexion doit leur être accordée avant toute décision.
- la technique d'injection intra-ovocytaire ne soit pas associée à d'autres techniques de fécondation assistée et, en particulier, aux co-cultures sur tapis cellulaire. En effet, l'effraction des membranes de protection de l'oeuf pourrait faciliter la pénétration d'éléments étrangers.
- le protocole des essais soit de nature à permettre une évaluation rigoureuse. Il est indispensable qu'une étude prospective analyse l'évolution de la grossesse, l'état et le développement de l'enfant. L'étude devra porter, sans exception, sur toutes les tentatives; les résultats de cette étude seront communiqués aux CCPPRB ayant instruit le protocole de l'essai, ainsi qu'au CCNE.

Il est enfin souhaitable que seul un petit nombre de centres hautement spécialisés soient expressément agréés et participent à cette évaluation.

Quoique l'évaluation des conséquences de l'emploi de nouvelles techniques d'assistance médicale à la procréation reste à faire, l'apparente efficacité de certaines d'entre elles (fécondation assistée par injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes) pourrait inciter à en élargir les indications, voire à en faire des méthodes habituelles. Par ailleurs, ces techniques peuvent ouvrir la voie au développement de procédés supplémentaires dont la valeur scientifique, l'efficacité, l'innocuité et la légitimité éthique doivent être attentivement examinées : choix du spermatozoïde sur des critères biologiques (par exemple, choix du sexe), transfert de matériel génétique dans l'embryon, culture prolongée avant transfert pour la réalisation des études génétiques sur un plus grand nombre de cellules (choix du sexe, recherche de gènes de susceptibilité à des maladies ou d'autres caractères génétiques).

Ces exemples montrent à quel point une extrême vigilance doit être observée dans le développement des nouvelles méthodes d'assistance médicale à la procréation.

Rapport

Données générales sur la pratique de l'assistance médicale à la procréation (AMP) en France

Un gros effort de collecte des données sur les activités de l'AMP en France a été entrepris depuis plusieurs années :

- d'une part, dans le domaine de l'insémination artificielle avec donneur (IAD) grâce à l'action des Centres d'études et conservation du sperme (CECOS).

- d'autre part, dans le domaine de la FIV (fécondation in vitro) grâce au GEFF (Groupe d'études de la fécondation in vitro en France) et de l'Association FIVNAT. Les données maintenant centralisées par FIVNAT sont obtenues sur une base de volontariat des centres de l'AMP (environ 100 centres en 1992) et sont analysées par l'unité 292 de l'INSERM.

Le nombre d'enfants nés après IAD est d'environ 1 500 par an et, après FIV, d'environ 4 500 soit, ces dernières années, près de 1% des naissances.

Ces chiffres montrent tout le bienfait que ces méthodes ont apporté aux couples inféconds.

Dans le domaine de la FIV, on peut faire une analyse qui porte, aujourd'hui, sur plus de 100 000 fiches de ponctions (le point de départ de toutes les analyses est la ponction pratiquée chez une femme en vue du prélèvement d'ovocytes). Dans cette étude, il y a des informations concernant environ 8 000 grossesses cliniques et 6 000 accouchements.

Une première question se pose : que représente l'étude FIVNAT par rapport à l'ensemble des activités de FIV en France ?

Au cours des précédentes années on a noté une différence entre les chiffres d'activité recensés par le GEFF et par FIVNAT. Ainsi, en 1987, on a : pour le GEFF 24 000 ponctions, pour FIVNAT 15 000 ; en 1991 on a : pour le GEFF 27 000, pour FIVNAT 19 500. Cette différence devrait se réduire dans les prochaines années grâce à un meilleur recueil. On estime qu'actuellement le recueil des données couvrirait 90 % des centres en activité.

Evolution dans le temps des activités de FIV (bilan FIVNAT)

Cette évolution est marquée par une augmentation régulière du nombre annuel de ponctions recensées, passant de 15 000 en 1987 à 19 500 en 1991.

- Sur le plan des techniques, on observe la prédominance de la technique classique de FIVETE (fécondation in vitro et transfert de l'embryon). Les autres techniques, présentées à un moment comme une amélioration, sont pratiquement abandonnées : le GIFT (Gamete Intra Fallopian Transfer) et la ZIFT (Zygote Intra Fallopian Transfer).

- Sur le plan des indications il y a une évolution.

- les indications tubaires qui ont été la raison même du développement de la FIV sont restées stables en chiffre absolu. Les indications tubaires isolées représentent chaque année 7 500 à 8 000 ponctions. En 1988, elle représentaient 48,3 % des indications et, en 1992 seulement 38,6 %. Les chiffres sont de 68 % en 1988 et de 59 % en 1992 si on recense les indications tubaires associées à d'autres indications, en particulier masculines. Les lésions des trompes ne sont définitives que dans un peu plus de la moitié des indications tubaires.

- l'augmentation du nombre des ponctions résulte surtout de l'augmentation de deux indications : les indications masculines, (fécondation in vitro avec le sperme du conjoint (16,4 % en 1992) ou de donneur (5,2 % en 1992) et les indications de stérilité idiopathique (13,7 % en 1992) ; sous ce terme sont regroupées des stérilités de plus de deux ans sans causes identifiées.

Les résultats

Il faut d'abord préciser les paramètres d'évaluation des résultats.

Dans les documents FIVNAT le dénominateur est précis : c'est la ponction en vue du recueil des ovocytes.

Le numérateur peut être : les ponctions positives (actuellement ce chiffre est supérieur à 98 %), les transferts d'embryons (ce chiffre avoisine 80 %), le nombre de grossesses cliniques (c'est-à-dire un état de grossesse défini par un examen échographique ou par un dosage biochimique, taux d'hCG supérieur à 1 000 UI/l), le nombre d'accouchements et, enfin, le nombre d'enfants vivants.

C'est souvent le nombre de grossesses cliniques qui a été utilisé pour évaluer les résultats, avec des variations importantes dans d'autres évaluations selon que le nombre de grossesses est rapporté au nombre de ponctions ou au nombre de transferts. L'évaluation de la FIV basée sur le nombre des grossesses est utile dans le cadre des activités d'un centre, pour un suivi des activités. Il faudrait tenir compte du taux de grossesses interrompues (grossesses extra-utérines, 5 %, avortements spontanés, 25 % et réductions embryonnaires).

Maintenant que le recul du temps est suffisant pour avoir des chiffres permettant une analyse statistique, il serait préférable dans les communications scientifiques, et surtout médiatiques, d'évaluer les résultats par le nombre d'accouchements avec au moins un enfant normal vivant. En 1990 et 1991, ce taux de succès est de 13,7 % par rapport aux ponctions ; il est peut-être légèrement supérieur en 1992. On retrouve des chiffres voisins dans des études étrangères : 14 % aux Etats-Unis et 12,5 % en Grande Bretagne.

Dans l'évaluation des résultats de l'AMP, il faudrait améliorer le recueil des données sur les accouchements et l'état des enfants.

Un tel effort est réalisable comme le montrent les études des CECOS. En 1991, sur 1 700 grossesses après IAD, les issues et l'état des enfants sont inconnus dans seulement 1,3 %

des cas. Des résultats équivalents sont obtenus pour la FIV avec sperme de donneur grâce à l'action des CECOS.

En revanche, sur l'ensemble des données FIVNAT, plus de 40 % des dossiers de grossesses après FIV et de leurs issues échappent au recueil. Il est possible que la lourdeur du document à remplir ait eu un effet dissuasif sur les centres d'AMP. Il faut rappeler l'objectif de l'AMP : la naissance d'enfant sain. Le meilleur critère de succès est l'enfant qui rentre à la maison avec sa mère après l'accouchement (take home baby rate).

L'analyse des résultats de la FIV montre des variations dans le taux du succès. Il est d'abord fonction de l'âge de la mère.

Une étude anglaise (groupe de R. Edwards) récente montre, au dessous de 35 ans un taux de succès, évalué sur le nombre d'accouchements, de 12 à 14 %, on peut espérer, après cinq cycles de traitement, un succès de 45 % ; de 35 à 39 ans, le taux de succès pour un cycle est de 7,7 % et de 29 % pour cinq cycles ; à 40-45 ans, le taux de succès pour un cycle n'est plus que de 2,8 % et 14 % pour cinq cycles. Les calculs pour cinq cycles sont biaisés du fait des abandons, d'où une sélection des meilleures indications.

On ne possède pas d'étude prospective analysant, pour une même femme, la succession des tentatives, les abandons, les grossesses spontanées, les naissances.

Les variations dans le taux de succès sont assez faibles en fonction des différentes indications, à l'exception des indications où la fécondation a été faite avec un sperme de donneur, où les résultats sont meilleurs.

Un élément qui influe beaucoup sur le taux de succès est le nombre des embryons transférés. C'est l'objet de la deuxième partie du rapport.

L'analyse des données des CECOS apporte d'autres informations :

- sur les embryons congelés : dans le cadre des CECOS, de 1985 à 1991, plus de 22 000 embryons ont été congelés pour 5 500 couples ; parmi ces embryons, 15 000 ont été décongelés. En 1992, 6 500 embryons ont été congelés pour 1 400 couples et 3 800 décongelés. Il restait "en garde" environ 9 000 embryons.

On ne possède pas de données en dehors de celles des CECOS. Le nombre total annuel d'embryons congelés serait voisin de 30 000. Le nombre d'embryons "en garde" est supérieur à ce chiffre.

On ne dispose pas d'analyse sérieuse du taux de succès du transfert des embryons après décongélation. Il semble que de très importantes variations soient observées par les différentes équipes, selon les modes de congélation, ce qui donnerait un taux moyen de succès très faible.

- sur les dons d'ovocytes : quelques centres ont offert la possibilité d'un don d'ovocytes à des couples demandeurs. 250 couples ont été suivis en 1990-91. A l'issue de ces tentatives, il y a eu 5 naissances en 1990, 7 en 1991 et 3 en 1992.

La stimulation ovarienne et ses conséquences

Dans les conditions physiologiques, un seul ovocyte mature est émis à chaque cycle menstruel.

Depuis plus de trente ans, se sont développés des protocoles médicamenteux ayant une action sur l'ovulation. Ces méthodes ont d'abord été utilisées pour améliorer la procréation naturelle en induisant une ovulation qui n'existait pas ou en espérant améliorer la qualité d'une ovulation.

Avec le développement de la FIV, ces méthodes ont eu pour but de situer l'ovulation à un niveau supra-physiologique pour recueillir plusieurs ovocytes, donc augmenter les chances de succès.

Outre l'âge de la femme, l'élément qui influe beaucoup sur le taux de succès de la FIV est le nombre des embryons transférés. Les résultats, présentés en taux de grossesses cliniques par transfert (le nombre d'accouchements ne figure malheureusement pas dans les documents FIVNAT) passent d'un taux de 9 % pour un embryon transféré, à 18 % pour deux, 26 % pour trois mais n'augmente presque pas au dessus de 3 embryons transférés.

Les protocoles médicamenteux comportent deux phases : une phase de stimulation visant à amener à maturation plusieurs ovocytes, et une phase de déclenchement de l'ovulation. Cette deuxième phase permet également de programmer le moment de l'ovulation et donc la fécondation in vitro ceci dans le cadre d'une activité hospitalière.

La panoplie des substances médicamenteuses utilisées et des protocoles de leur utilisation s'enrichit régulièrement, et leur développement a été parallèle à celui de la FIV.

Les substances médicamenteuses utilisées dans les protocoles de stimulation de l'ovulation agissent soit à l'étage hypothalamique (citrate de clomiphène), soit à l'étage hypophysaire (agonistes de Luteinizing Hormone Releasing Hormone), soit sur l'ovaire lui-même par l'intermédiaire de gonadotrophines (hMG). Le déclenchement de l'ovulation est produit par l'hormone gonadotrophine chorionique (hcg).

Pour évaluer les résultats et les effets secondaires des méthodes de stimulation ovarienne, on ne dispose de données importantes que dans le cadre de la FIV, grâce en particulier aux enquêtes FIVNAT.

En revanche, on ne possède aucune donnée sur la pratique médicale de la stimulation ovarienne en dehors de la FIV : on n'en connaît ni l'importance numérique, ni les résultats, ni les complications. La mise au point de protocoles thérapeutiques dans le cadre de la FIV a augmenté les prescriptions des praticiens qui subissent la pression des femmes anxieuses après quelques mois d'insuccès dans leurs projets de conception et des firmes productrices de ces médicaments qui diffusent aux praticiens les protocoles mis au point pour la FIV. Les chiffres de vente de l'hMG sont passés de 500 000 ampoules en 1985 à environ 3 millions d'ampoules en 1992. On pense qu'environ 2 millions de ces ampoules ont été prescrites en dehors de la FIV, ce qui représenterait le traitement de 30 000 à 50 000 femmes.

La surveillance médicale (dosages hormonaux et échographie) risque d'être moins rigoureuse, et dans une fécondation in vivo il est impossible de limiter le nombre des ovocytes qui seront fécondés et s'implanteront.

Les complications des traitements de stimulation de l'ovulation peuvent concerner :

- la femme elle-même, avec des conséquences immédiates actuellement bien connues et des conséquences lointaines encore difficiles à apprécier ;
- les produits de la conception ; les risques sont ici liés aux grossesses multiples, avec leurs conséquences sur le déroulement de la grossesse et, après la naissance, sur l'état de l'enfant.

Chez la femme

- le syndrome d'hyperstimulation ovarienne est une manifestation pathologique ovarienne iatrogène induite par les inducteurs : augmentation de la taille ovarienne avec kystes multiples. Quelques formes sévères existent qui induisent des phénomènes d'hémoconcentration et d'accumulation liquidienne (ascite) ; le pronostic vital peut être menacé. Ce syndrome atteint un degré modéré dans environ 6 % des cas mais un degré

sévère dans environ 1 à 2 %, nécessitant alors une hospitalisation et des soins importants, voire une réanimation.

Cette réponse ovarienne exacerbée s'observe surtout chez les femmes jeunes et, de ce fait, est plus fréquente dans les prescriptions hors FIV.

- les conséquences lointaines sont plus difficiles à apprécier, car le recul est relativement court depuis la généralisation des pratiques de FIV. Il n'y a aucune étude épidémiologique chez les femmes ayant eu des stimulations ovariennes en dehors de la FIV.

L'hyperstimulation ovarienne est peu physiologique et on évoque les conséquences possibles, au niveau de l'ovaire, des cicatrices qui peuvent donner une dystrophie ovarienne. On a aussi évoqué le rôle des hyperstimulations dans le développement d'endométrioses. Un risque de ménopause précoce a également été suggéré mais n'a pas encore fait l'objet d'étude épidémiologique.

L'évènement récent dans ce domaine est l'annonce d'une augmentation de la fréquence du cancer de l'ovaire et des tumeurs de la granulosa chez les femmes ayant eu une hyperstimulation ovarienne. Le risque pourrait être multiplié par 5 ou 6 selon certaines études.

Il faut signaler que, dans la population générale, il s'agit de cancers relativement rares. Si ces thérapeutiques doubleraient l'incidence de ces cancers, cela représenterait 600 cancers par an, mais de mauvais pronostic. Un lien entre le nombre cumulé d'ovulations et le risque d'apparition de ce cancer a été précédemment rapporté.

De nombreux praticiens ont remarqué la survenue fréquente de cancer du sein, avec des formes graves chez des femmes jeunes. Les connaissances sur la genèse du cancer du sein et son hormonodépendance laissent à penser que les stimulations de l'ovulation pourraient jouer un rôle.

Des études épidémiologiques rigoureuses sont absolument indispensables, mais elles seront longues et difficiles. Dès maintenant, il convient de tenir compte de ces risques potentiels dans les indications d'hyperstimulation ovarienne, en particulier en dehors de la FIV, chez des femmes jeunes chez lesquelles n'existe qu'une hypofécondité à quoi s'ajoute l'impatience de concevoir un enfant. Une bonne information des praticiens devrait éviter l'excès de ces traitements.

Est-il besoin de rappeler que, dans un passé récent, la prescription abusive de diéthylstilbestrol (Distilbène) a eu des conséquences lointaines dramatiques sur les filles exposées in utero à ce produit.

Le problème des grossesses multiples

C'est le problème médical le plus immédiatement visible et qui est grave pour la mère et pour les enfants.

On dispose seulement d'informations sur les naissances vivantes.

L'enquête FIVNAT montre que, sur cent accouchements après FIV il y a 27,4 % de grossesses multiples (23 % de jumeaux, 4 % de triplés) c'est à dire 133 enfants pour cent accouchements.

Les études démographiques de l'ensemble de la population ont montré que la fréquence des grossesses multiples augmente régulièrement depuis 1972, et surtout depuis 1984. Pour l'ensemble de la population, l'incidence des jumeaux est passée de 8,8 pour mille en 1972 à 12,1 en 1990, soit une augmentation de 37 %. Plus spectaculaire encore est l'augmentation des triplés passant, pour l'ensemble des naissances, de 0,9 pour dix mille en 1972 à 4,4 en

1989, soit une augmentation de plus de 450 %. Une évolution similaire a été observée au Royaume-Uni, aux États-Unis, en Australie.

D'après ces chiffres et les résultats de l'enquête FIVNAT, la FIV est responsable d'environ 25 % de ces grossesses multiples et les indications médicales de stimulation ovarienne de plus de 50 %.

On peut noter que la courbe ascendante de naissances de triplés, qui s'est accélérée de 1984 à 1989, est parallèle à la courbe ascendante des ventes d'hormone hMG dont le rôle dans la survenue de grossesses multiples a été démontré.

Le problème médical est la gravité des grossesses multiples pour la femme enceinte, pour les enfants et ensuite pour la famille.

La grossesse multiple est une grossesse à risques, avec une augmentation notable de toutes les complications de la grossesse (toxémie, menace d'accouchement prématuré, cerclage du col, rupture prématurée des membranes, recours à la césarienne).

Le risque pour l'enfant s'aggrave avec le nombre. Dans la FIV, la prématurité passe de 9 % avec un seul enfant (chiffre supérieur au chiffre de la prématurité dans la population générale qui est d'environ 5 %), à 90 % chez les triplés. Ainsi sont transférés dans un service de néonatalogie ou de soins intensifs, 11 % des enfants uniques, 42 % des jumeaux et 89 % des triplés. La mortalité infantile est trois fois plus élevée chez les jumeaux et treize fois plus élevée chez les triplés que chez les enfants uniques.

Il faudrait aussi pouvoir évaluer les séquelles lointaines, en particulier chez les enfants prématurés. On sait que, parmi les enfants nés avant 31 semaines, 10 à 25 % présenteront des séquelles, dont la moitié entraînera un handicap sévère. Dans les résultats de la FIV, ces grands prématurés représentent 5 % des jumeaux et 24 % des triplés. Une étude australienne récente montre qu'à l'âge d'un an, l'infirmité motrice cérébrale (IMC) est huit fois plus fréquente chez les jumeaux et quarante fois plus fréquente chez les triplés.

Ces résultats montrent que sur cent enfants qui naissent après FIV, 29 séjourneront en néonatalogie (21) ou en réanimation (8) ; 3 décéderont, 4 à 5 seront de grands prématurés. Ces chiffres représentent plus de trois fois l'incidence observée après les grossesses hors FIV.

Il convient aussi de rappeler les problèmes psychologiques, sociaux et économiques rencontrés par les mères ayant à élever des jumeaux et, surtout, des triplés.

Il faut insister sur le fait que les résultats disponibles aujourd'hui ne concernent que les grossesses multiples ayant évolué jusqu'à la naissance. On n'a aucune évaluation de la fréquence des grossesses multiples dès leur début et de leur devenir, en particulier pour les stimulations ovariennes en dehors de la FIV. On connaît déjà les problèmes posés par les réductions embryonnaires présentées comme un palliatif à ces grossesses multiples (avis du CCNE du 24 juin 1991). L'enquête FIVNAT rapporte une réduction embryonnaire dans 2,4 % des grossesses ayant conduit à une naissance. On ne connaît pas le nombre de réductions embryonnaires ayant provoqué l'arrêt de la grossesse.

Devant la fréquence des grossesses multiples et la gravité de leurs conséquences, les centres de FIV ont tenté d'en réduire le nombre.

Déjà, depuis trois ans, on observe une diminution modérée du nombre des embryons transférés : en 1988 et 1989 il y avait transfert de 4 embryons ou plus dans 38 % des cas ; en 1990 : 32 % ; en 1991 : 25 % ; en 1992 : 23 %. Une analyse FIVNAT a montré que les facteurs les plus importants influant sur la fréquence des grossesses multiples étaient le nombre d'embryons transférés et l'âge de la femme. A partir de ces données, cette association propose une conduite qui permettrait de ne pas dépasser le seuil de 3 % de

grossesses triples ou plus. Ce objectif est insuffisant, il faudrait parvenir à ne pas dépasser 1 % de grossesses triples.

Dans le Royaume-Uni le code de bonne pratique de Human Fertilization and Embryology Authority limite le nombre d'embryons transférés à trois. Déjà certains centres (Winston à Hammersmith, Schoysman en Belgique, et quelques centres français) se limitent à deux embryons et ont réduit la naissance des triplés à 1 %.

Il y a dans ce domaine une réelle discussion et un choix éthique entre, d'une part, le taux de succès de la FIV et ses tentatives de record et, d'autre part, les graves conséquences de grossesses multiples dont la fréquence constituent un record qu'il vaudrait mieux éviter.

En 1991, les marchés liés à l'activité de FIV pour la France ont représenté environ un milliard de francs pour un nombre d'enfants qui doit se situer autour de 4 000. Parmi ceux-ci, environ 900 ont été hospitalisés à la naissance en néonatalogie ou réanimation. Les évaluations financières du coût de cette pratique devraient tenir compte du surcoût des soins à ces enfants. Faut-il rappeler qu'une journée d'hospitalisation dans un service de réanimation néonatale coûte environ 8 000 F et que pour un enfant de moins de 1 500 g, le coût moyen total est évalué à 450 000 F ?

Les recherches en cours dans l'AMP

Les recherches visent à améliorer les résultats de la FIV.

Méthodes visant à améliorer le taux de succès de fécondation : la fécondation assistée

Dans la fécondation, le spermatozoïde, pour transmettre à l'ovocyte son matériel génétique, doit franchir une première couche de cellules, le cumulus oophorus, puis la zone pellucide, enfin la membrane plasmique de l'ovocyte. La zone pellucide représente un obstacle spécifique puisqu'elle ne peut être pénétrée par un spermatozoïde d'une autre espèce.

Les indications de la FIV se sont étendues aux infertilités où un facteur masculin était démontré ou soupçonné. Il peut s'agir :

- d'échecs répétés de la FIV avec un sperme apparemment normal mais où aucun ovocyte n'était fécondé, conduisant à penser que la cause est le non franchissement de la zone pellucide par les spermatozoïdes.
- d'échecs de FIV avec des spermés anormaux.
- de spermés anormaux, d'agénésies et d'obstructions des canaux déférents. Dans ces derniers cas, la FIV n'était pas envisagée avec ces méthodes classiques et c'est l'apparition de nouvelles méthodes de fécondation assistée qui pourrait permettre de l'étendre à ces indications.

Plusieurs méthodes sont proposées et en cours d'étude.

- une perforation de la zone pellucide, soit mécanique, soit chimique, soit par un simple "rapage". Ces techniques sont destinées à faciliter le passage des spermatozoïdes mobiles vers l'ovocyte.
- une microinjection de quelques spermatozoïdes sous la zone pellucide, au contact de la membrane de l'ovocyte. (SUZI, Subzonal Insemination).
- enfin l'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI, Intra Cytoplasmic Sperm Injection).

C'est la microinjection sous la zone pellucide (SUZI) pour laquelle les tentatives ont été les plus nombreuses. S'adressant à des couples après les échecs de FIV, les résultats apparaissent faibles : un taux de fécondation de 17 %, donc peu d'embryons, et seulement 5 à 8 % de grossesses cliniques.

On dispose de quelques résultats concernant l'état des enfants à la naissance après l'utilisation de la technique SUZI, en particulier ceux de l'équipe de J. Cohen à New York. Avec les critères de malformations retenues pour l'Etat de New York, il y a, dans la population générale 6,4 % de malformations majeures et mineures, entre 8,2 % après FIV "classique" et 9,5 % après SUZI.

Récemment une équipe belge (Van Steirteghem) a rapporté des résultats très favorables avec la technique ICSI. Leur expérience porte sur 800 ponctions ayant permis le recueil de 7 900 ovocytes. Après microinjection, 88 % des ovocytes restent intacts, avec présence de deux pronucleus (état diploïde) dans 65 % des ovocytes injectés (résultat plus favorable que celui de la FIV classique). Les taux de succès, de grossesses cliniques sont très satisfaisants après le transfert de deux (24 % de grossesses) ou trois embryons (35 % de grossesses). Devant ces taux de succès cette équipe limite maintenant les transferts à deux embryons pour éviter les grossesses triples.

Le caractère récent de ces recherches n'a pas encore permis une analyse de l'état des enfants.

Avec la technique ICSI, trois pas importants sont franchis dans les pratiques de l'AMP.

- On ne dispose d'aucune étude expérimentale de cette méthode sur des mammifères non humains. Les essais de la techniques ICSI sur la souris, le hamster et le lapin ont échoué (en particulier ceux tentés par l'équipe belge en utilisant le protocole humain).

- la sélection du spermatozoïde fécondant

La population de spermatozoïdes est toujours une mosaïque. Sur le plan cytogénétique, outre la différence du chromosome sexuel qui déterminera le sexe de l'embryon, on trouve une proportion non négligeable (environ 7 %) d'anomalies de la structure chromosomique (délétions, translocations...). Sur le plan moléculaire on connaît des mosaïques germinales qui peuvent être à l'origine de néomutations de maladies monogéniques, en particulier dans les maladies liées au sexe, telles la myopathie de Duchenne et l'hémophilie. Récemment, dans les maladies résultant d'une instabilité moléculaire (allongement d'un triplet), on a observé une grande variété dans les caractéristiques de cet allongement dans le sperme, en particulier dans la chorée de Huntington.

Concernant la sélection de spermatozoïdes, de nombreuses questions se posent, actuellement sans réponses.

- Que penser du fait qu'un spermatozoïde est prélevé au hasard pour la fécondation éliminant ainsi la "compétition" habituelle qui a lieu dans les processus de la fécondation naturelle ou de la FIV classique ?

On ne dispose d'aucun critère phénotypique pour ce choix, ceci dans une situation où l'on pense que les spermatozoïdes n'ont pas les qualités fécondantes habituelles puisqu'il y a une stérilité masculine.

- On ne dispose pas de modèle animal d'hypofécondité dû à un défaut dans la spermatogenèse. La sélection dans les élevages a fait que les mauvais reproducteurs ont été éliminés.

- On pourrait penser que des anomalies génétiques, cause de la stérilité masculine, pourraient être transmises à la descendance.

- On peut s'interroger sur les conséquences des différentes manipulations subies par les spermatozoïdes, manipulations dont l'innocuité n'a pas été démontrée.

- le franchissement par effraction de la membrane plasmique de l'ovocyte.

Il s'agit d'une étape importante dans l'évaluation des techniques pratiquées sur l'ovocyte et aucune expérimentation préalable ne permet d'en évaluer les conséquences possibles.

Dans le domaine animal, les techniques de transgénèse consistent en l'introduction d'un matériel génétique dans l'oeuf fécondé, soit au stade d'une cellule (on injecte de préférence dans le pronoyau paternel), soit au stade de deux cellules. Ces expériences ont pour but l'obtention de quelques animaux transgéniques. Il n'y a aucune évaluation des autres conséquences de la technique sur l'ensemble des animaux nés après cette manipulation.

Des expériences animales récentes de transferts de noyaux dans le cytoplasme d'un autre zygote laissent penser que l'environnement cytoplasmique du noyau pourrait avoir des effets à long terme sur le développement. Il s'agit de conditions un peu différentes de la situation dans les injections intra-ovocytaires.

D'après les premiers essais humains, on sait qu'environ un ovocyte sur dix ne survit pas à l'effraction.

Mais peut-il exister, pour les ovocytes restés indemnes, d'autres risques aux conséquences fâcheuses ?

- l'ouverture de la membrane plasmique pourrait favoriser la pénétration d'un matériel étranger (génétique...)

- le traumatisme de la micropipette pourrait léser des éléments du cytoplasme (membranes, organites...) et entraîner des modifications épigénétiques avec des conséquences sur l'embryogenèse et le développement, pouvant conduire à des anomalies du développement de l'enfant ou à d'autres types de désordres.

Méthodes visant à améliorer le taux de succès des transferts

- Les co-cultures

Les techniques de culture des embryons humains avec les milieux artificiels actuellement utilisés ne permettent pas, en pratique, l'évolution jusqu'au stade de blastocyste. Le transfert de l'embryon doit donc se faire très tôt, au stade de 4 à 8 cellules.

Le développement jusqu'au stade de blastocyste devrait permettre un examen morphologique plus minutieux, débouchant sur une sélection des embryons ayant les meilleures chances de se développer normalement in utero après transfert.

Cette culture préalable permettrait, en effet, d'éliminer ceux des embryons incapables de parvenir normalement au stade blastocyste. Une telle sélection a pour but principal de tenter d'augmenter le pourcentage de succès tout en diminuant le nombre d'embryons transférés chez la mère, chacun d'entre eux ayant plus de chance d'aboutir à une grossesse normale.

Certaines des équipes transférant des blastocystes obtenus par culture sur tapis cellulaire limitent à deux le nombre d'embryons transférés, réduisant donc le risque de grossesses multiples.

En outre, la pré-sélection d'embryons aptes à se développer ex vivo jusqu'au stade blastocyste pourrait, selon certains, améliorer la résistance à la congélation, actuellement

extrêmement faible, ce qui explique la grande médiocrité des résultats obtenus aujourd'hui après transfert d'embryons congelés.

Un autre objectif de certaines équipes est de pouvoir disposer d'embryons multicellulaires chez lesquels un petit nombre de cellules peuvent être prélevées à des fins de diagnostic préimplantatoire.

Aspects techniques

La culture prolongée jusqu'au 5^{ème} jour d'embryons humains nécessite des facteurs nutritifs ou de croissance qui sont apportés par la présence d'une sous-couche de cellules épithéliales. Il est envisagé deux sources de cellules :

- des cellules humaines provenant de la granulosa qui entoure l'ovocyte ; cellules mises en culture au moment du prélèvement des ovocytes. Mais le succès de ces cultures n'est pas régulier et leur utilisation en pratique est limitée.

- des cellules provenant d'une lignée cellulaire établie. Les lignées cellulaires embryonnaires humaines sont toutes fibroblastiques et ne conviennent pas à la culture d'embryon. Il n'existe pas de lignées cellulaires épithéliales humaines non transformées. On a recours à une lignée cellulaire épithéliale de rein de singe, les cellules Vero.

La lignée cellulaire Vero a été établie en 1962 au Japon par Y. Yasumura à partir de cellules rénales d'un singe vert africain (*Cercopithecus aethiops*). Elle a été apportée par son auteur au NIH en 1964 à son 93^{ème} passage. Les cellules utilisées par l'institut Mérieux ont été reçues des Etats-Unis en 1979 à son 129^{ème} passage. Les cellules utilisées pour la préparation de vaccins viraux proviennent d'un stock de cellules congelées au 137^{ème} passage. C'est sur ce stock de cellules qu'ont été réalisés tous les contrôles d'un éventuel potentiel infectieux ou oncogène et dont les résultats négatifs ont conduit à autoriser ce stock cellulaire pour la préparation des vaccins.

Quoique la société Mérieux décline toute responsabilité quant à l'utilisation de ces cellules pour la culture d'embryons humains, elles sont déjà largement utilisées à cette fin par de nombreux spécialistes des procréations médicalement assistées, notamment ceux qui ont mis au point la méthode. Mais sous le vocable de cellules Vero, sont commercialisées des lignées ayant subi un nombre variable de passages dans différents laboratoires. Des marqueurs génétiques permettent, dans une certaine mesure, de vérifier le phénotype de ces populations variées.

Evaluation scientifique des co-cultures

L'innocuité de la co-culture d'embryons sur le développement embryonnaire et foetal ultérieur semble avoir été établie par un certain nombre d'essais chez l'animal. Chez l'homme, en France, au moins douze centres de FIV pratiquent cette technique qui a abouti à des grossesses évolutives.

Les premiers résultats publiés ou connus chez l'homme ne permettent pas d'affirmer que le pourcentage de succès est aujourd'hui plus grand qu'après transfert précoce. Des études rigoureusement contrôlées sont nécessaires pour apprécier le bénéfice réel de cette technique.

Dans l'état actuel des connaissances, il serait hasardeux de prolonger les co-cultures au delà du 5^{ème} jour. De plus, l'embryon éclot à cette date et sort de la membrane pellucide qui est protectrice.

En outre, une prolongation de cette culture risquerait de priver l'organisme maternel d'informations biologiques transmises par l'embryon à partir du 3^{ème} jour, informations qui joueraient un rôle dans le processus de l'implantation.

Au plan théorique, la question d'une fragilité particulière du génome de l'embryon cultivé in vitro peut se poser. On connaît des mutations mosaïques, conséquences d'événements embryonnaires. On sait que certaines aggravations d'anomalies génétiques peuvent également survenir lors des premières mitoses de l'embryon. C'est ainsi que l'accroissement du nombre de répétitions d'un triplet nucléotidique, à la base des manifestations du syndrome de l'X fragile ou de la myotonie de Steinert se produit au cours du développement embryonnaire. Quoiqu'il n'existe à ce jour aucun argument expérimental en faveur d'une telle fragilité génétique en co-culture, le problème mérite néanmoins d'être identifié et posé.

Plus critique dans l'évaluation des co-cultures est la sécurité biologique pour l'embryon et pour la mère. La question est le risque de contamination de la sous-couche cellulaire par des agents infectieux, mycoplasmes, virus ou autres (prions ?).

Dans le cas de l'utilisation de stocks récents de cellules Vero dûment contrôlées et validées pour l'utilisation dans la production de vaccins humains, le risque semble extrêmement faible. En revanche, ce risque pourrait n'être pas mince en cas de sous-cultures multiples des cellules Vero dans le laboratoire utilisateur ou d'utilisation de cellules de source et de phénotype incertains.

Dans le cas de cellules folliculaires, il n'existe a priori pas de risque de contamination intrinsèque. Cependant, les manipulations nécessaires à l'établissement d'une culture pourraient en pratique être à l'origine d'une telle contamination. De ce fait, aucune des méthodes envisagées ne semble avoir d'avantage évident sur l'autre du point de vue de la sécurité biologique.

A l'évidence, l'utilisation de milieux de culture entièrement synthétiques, contenant les facteurs de croissance nécessaires, serait de ce point de vue bien préférable.

A ce propos, il faut remarquer que des produits biologiques qui sont couramment utilisés dans la technique de FIV sont des produits destinés à une utilisation diagnostique dans des laboratoires de biologie et non des produits à usage humain. Certaines formes commerciales proposent les mêmes produits biologiques avec un label "usage humain" sans que soient précisés les critères de qualité utilisés. Le seul élément nettement modifié est l'augmentation importante du prix de vente. Aucun contrôle de qualité ne semble avoir été établi.

- l'éclosion assistée sélective

La mise au point de cette technique est basée sur l'hypothèse que, dans certains cas, la zone pellucide empêche l'éclosion spontanée de l'embryon nécessaire à son implantation.

Après la fécondation de l'ovocyte par le spermatozoïde, il se produit au niveau de la zone pellucide une réaction appelée réaction zonale. Cette réaction semble aboutir à un durcissement de la zone pellucide qui pourrait servir à empêcher d'autres spermatozoïdes de la pénétrer après fécondation. Ce durcissement de la zone pellucide est utile pour bloquer la polyspermie mais semble également protéger l'embryon, en particulier lors du transport dans les trompes. Une fois dans l'utérus, l'embryon atteint le stade de blastocyste, la zone pellucide s'amincit, une ouverture se produit et l'éclosion du blastocyste permet sa nidation au niveau de l'endomètre.

Parmi les hypothèses retenues pour expliquer les échecs de l'implantation, J. Cohen à New York a évoqué la possibilité d'une absence d'ouverture de la zone pellucide, empêchant l'éclosion et l'implantation.

Pour y remédier, on peut envisager des techniques artificielles d'ouverture dans la zone pellucide : l'une consistant à la dissoudre grâce à un milieu de culture acidifié (elle est critiquée), l'autre, mécanique, consistant à pratiquer, par micro-manipulation, une petite

fente dans la zone pellucide ; les embryons sont remis ensuite dans le milieu de culture, observés puis transférés.

D'après des informations récentes, il ne semble pas que cette technique représente un progrès important.

Commentaires du groupe de travail sur " les maternités dissociées "

Introduction

Si la définition première de la maternité renvoie à l'accouchement -est la mère, celle qui a mis au monde- on sait bien que toute à l'image de la paternité, la notion est complexe. A côté de la maternité biologique, on peut encore distinguer les maternités légale, sociale, nourricière, éducative et affective.

De tous temps, on a pu introduire une discontinuité dans les multiples étapes. Le développement de la pratique des mères nourricières au siècle dernier nous a donné l'exemple d'une pratique largement acceptée par la société. Le recours en cas de stérilité féminine, à une mère de substitution, pratique qui n'a pas eu à attendre l'insémination artificielle pour être réalisée, en est un autre exemple. On pourrait dans toutes les situations parler de maternités dissociées.

En fait, c'est l'irruption récente des pratiques de reproduction artificielle qui est venue donner une nouvelle signification à cette notion. Le prélèvement d'ovocytes et la fécondation in vitro, en permettant la rupture de l'enchaînement jusqu'alors indissociable de la conception et de la gestation, sont à l'origine d'une nouvelle forme de dissociation de la maternité impensable jusque naguère, la dissociation biologique en une maternité génétique ou ovulaire et une maternité gestationnelle ou utérine. C'est le type de maternité dissociée, la maternité biologique dissociée qui sera l'objet de ce rapport.

Le Comité consultatif national d'éthique a pris position sur la pratique des mères de substitution dans son avis du 23/10/1984 et sur le don d'embryons dans celui du 15/12/1989. Dans le premier cas, il s'est montré défavorable ; dans le second, il n'a accepté le principe du don que sous réserve de strictes conditions.

Depuis lors, le Comité a cherché à approfondir sa réflexion sur ces questions, sous la rubrique générale de : "Maternités dissociées". Quelques-uns de ses membres réunis en groupe de travail ont examiné le problème sous ses différents aspects : médical, biologique, social, philosophique, anthropologique, juridique. Ils ont demandé le concours de personnalités extérieures qui ont fourni d'importantes contributions. Il en est résulté deux séries de rapports établis par ces deux catégories de personnes participant à l'étude.

De l'ensemble de ces textes, est résulté non pas un avis qui pourrait être qualifié de définitif, mais un résumé des questions qui se posent et des règles de prudence qu'il importe en l'état d'observer, compte tenu également du cours des travaux parlementaires.

Ce document ne doit être considéré que comme une étape nécessaire vers l'élaboration d'une synthèse qui traduira le sentiment du CCNE face à l'évolution des problèmes posés par la procréation.

Conclusions

Le prélèvement d'ovocytes et la fécondation in vitro, en permettant la rupture de l'enchaînement, jusqu'alors indissociable, de la conception et de la gestation sont à l'origine

d'une nouvelle forme de dissociation de la maternité, la dissociation biologique. C'est elle qui a été prise en compte ici.

L'introduction dans la pratique médicale de ces techniques nous entraîne d'ores et déjà dans une remise en cause de nos idées en matière de parentalité et de filiation alors que la réflexion sur leurs effets sociaux est à peine ébauchée. Cette réflexion doit inclure une analyse de la place dévolue à la médecine au-delà de la finalité thérapeutique.

- Il convient de souligner que le don d'ovocytes et le don d'embryons ne constituent que des réponses palliatives à l'infertilité sans en traiter la cause. Tout ce qui tend à en faciliter, développer, favoriser l'acceptation, ne doit pas pour autant diminuer, au plan général, les efforts de recherche de solutions préventives ou curatives, et, au plan individuel, le recours à d'autres issues.

- Le don d'ovocytes et le don d'embryons impliquent l'utilisation de techniques comportant des risques qui, sans être fréquents, ne doivent pas être sous-évalués.

- Pour la donneuse d'ovocytes, des risques inhérents au prélèvement du fait des thérapeutiques hormonales, voire des gestes de prélèvement.

- Pour la receveuse, des risques infectieux inhérents à tout transfert d'éléments humains, qui, en dépit des précautions prises, ne pourront jamais être complètement éliminés.

- Pour les protagonistes et l'enfant, de possibles effets psychologiques actuellement mal connus mais qui méritent d'être explorés.

- Certains principes qui régissent aujourd'hui les modalités de ces pratiques mériteraient une exploration plus approfondie. Cela concerne, en particulier, le secret à l'égard des modes de conception, l'anonymat des donneuses d'ovocytes et des couples donneurs d'embryons, ainsi que le recours à des donneuses apparentées.

- L'acceptation du don d'ovocyte ou d'embryon pour certaines indications génétiques et le contrôle des donneurs en vue d'éviter la transmission d'une maladie héréditaire grave doivent faire l'objet d'une réflexion, recherchant un équilibre entre un souci de prévention médicale et les risques d'un dévoiement eugénique.

- La disposition d'embryons en dehors du projet parental initial pose des problèmes spécifiques dépassant ceux du don de gamètes et ne relevant pas exclusivement de la compétence et de la responsabilité médicales.

- L'impossibilité de cerner actuellement l'ensemble des problèmes soulevés par le don d'ovocytes et le don d'embryons, plus encore d'apporter des réponses définitives, invite à une vigilance particulièrement attentive à l'égard de ces pratiques et de leurs indications.

Leur application devrait être réservée à un nombre restreint de centres ayant l'expérience de la recherche clinique, biologique et psychologique dans ce domaine. Les recherches devraient faire l'objet, non seulement d'une autorisation par un organisme habilité, mais également d'un suivi des résultats.

En dehors des problèmes relevant des protocoles de recherche, l'ensemble de ces pratiques devrait faire l'objet d'un bilan statistique et d'une évaluation à court, moyen et long termes de leurs résultats.

L'objectivité de ce bilan et de cette évaluation serait garantie par un contrôle indépendant des structures bio-médicales gérant ce type d'activités.