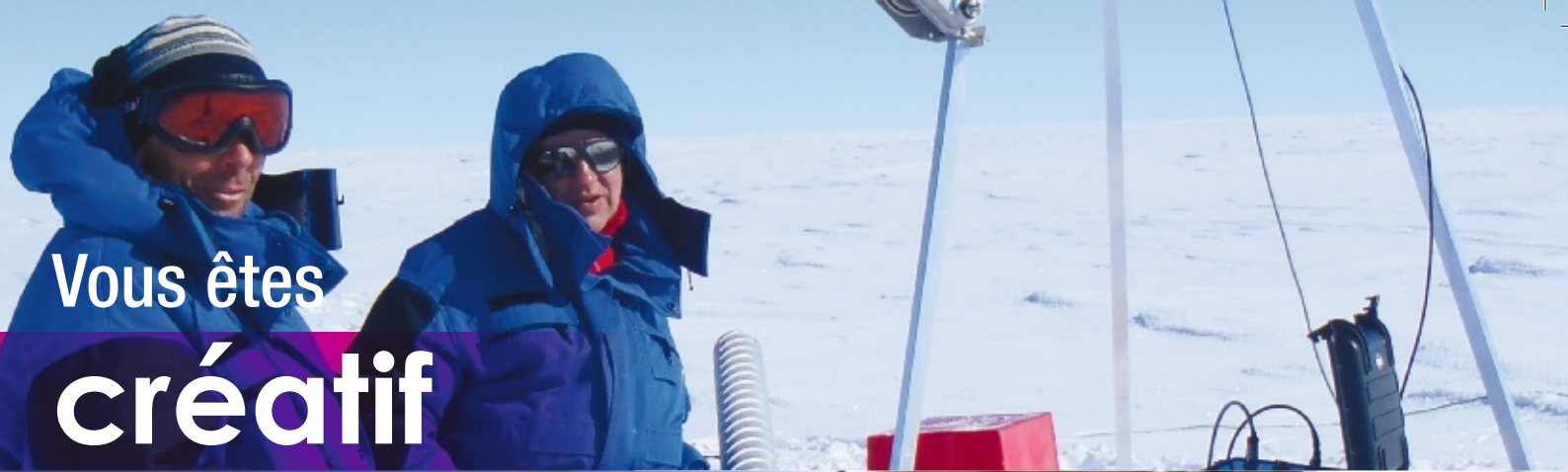




Vous êtes  
**créatif**  
**audacieux**  
**innovant**



devenez chercheur-e  
au CNRS



**En 2013, le CNRS recrute 307 chercheur-e-s  
dans tous les domaines scientifiques.**

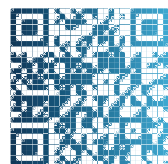
Les personnes en situation de handicap peuvent également  
être recrutées par la voie contractuelle.

© CNRS Photothèque/LGGE - Grégory Teste / © CNRS Photothèque - Cyril Frésillon / © CNRS Photothèque/EDYTEM - Stéphane Jalliet



dépasser les frontières

Inscription aux concours sur le site [www.cnrs.fr](http://www.cnrs.fr)  
à partir du **3 décembre 2012**  
Clôture des inscriptions : **7 janvier 2013**



# Quelle procréation pour demain ?

Analyse des embryons, production artificielle de gamètes, remplacement d'un génome porteur de maladie : la procréation médicalisée explore de nombreuses pistes indissociables d'une réflexion éthique et sociétale.

Pierre Jouannet

**D**epuis une cinquantaine d'années, la médecine intervient de plus en plus dans la procréation humaine, soit pour l'empêcher quand elle n'est pas souhaitée, grâce à des méthodes de contraception efficaces, soit pour la favoriser quand elle ne peut s'exprimer naturellement. La stérilité, souvent vécue comme une frustration majeure – sinon comme une malédiction – par de nombreux couples, n'est plus une pathologie incontournable. Des techniques toujours plus complexes ont été mises au point pour maîtriser *in vitro* la conception et le développement embryonnaire pré-implantatoire. Cette évolution s'est produite au moment où de profondes mutations socio-culturelles sur l'organisation de la famille ont commencé à se manifester dans la société.

À la fin des années 1960, rares étaient les recherches sur la stérilité et la reproduction humaines (elles étaient même

inexistantes en France). Aujourd'hui, l'assistance médicale à la procréation est devenue une pratique courante, sinon banale, dans la plupart des pays, quel que soit leur contexte socio-économique ou culturel. Elle peut prendre plusieurs formes, selon les cas : insémination artificielle (le sperme de l'homme est prélevé et déposé dans l'utérus de la femme), fécondation *in vitro* ou FIV (des spermatozoïdes et des ovocytes sont mis en présence dans une boîte de culture, puis l'embryon obtenu est transféré dans l'utérus de la femme), dons de sperme, d'ovules, d'embryons, congélation des gamètes et des embryons...

Dans le monde, on estime à cinq millions le nombre d'enfants nés après avoir été conçus par FIV. En France, selon le dernier bilan de l'Agence de la biomédecine, 22 401 enfants sont nés à la suite d'une assistance médicale à la procréation en 2010,

## L'ESSENTIEL

- Les recherches sur la procréation visent à augmenter l'efficacité et l'innocuité de la fécondation *in vitro*, à lutter contre l'infertilité et à améliorer la santé des enfants ainsi nés.
- À une époque où l'organisation de la famille change dans les sociétés occidentales, elles soulèvent déjà de nombreuses questions.
- Une procréation pour tous et à tout âge ? Sans homme ? Sans femme ? Une filiation génétique avant tout ? Telles sont quelques-unes des questions auxquelles nous serons confrontés.

Sauf mention contraire, les illustrations sont de Virginie Denis

dont 15145 conçus par FIV, ce qui représente environ 2,7 pour cent des naissances (voir la figure 2).

## Une meilleure efficacité de la FIV

Dans quel sens la médicalisation de la procréation va-t-elle évoluer? Faire des prévisions en la matière n'est pas aisé pour plusieurs raisons. Une partie des évolutions possibles tient aux choix sociaux et politiques qui sont faits pour définir les limites du champ d'application de ces techniques. Dans certains pays tels que la France, l'assistance médicale à la procréation est encadrée par des dispositions législatives et réglementaires strictes, qui limitent son accès aux indications médicales et aux couples hétérosexuels en âge de procréer. Dans d'autres pays tels que les

États-Unis, le Royaume-Uni et les Pays-Bas, elle est accessible à toute personne souhaitant procréer, quels que soient sa santé ou sa situation maritale.

D'autres évolutions dépendront de nouveaux développements scientifiques et techniques dont on ne saurait affirmer aujourd'hui avec certitude la nature et les échéances. Qui aurait prévu, au début des années 1990, que l'ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïde), technique consistant à introduire un spermatozoïde dans un ovule à l'aide d'une pipette (voir les figures 1 et 3), révolutionnerait la prise en charge des stérilités masculines et représenterait plus de 60 pour cent des fécondations *in vitro* pratiquées dans le monde? Les pistes de recherche sont multiples. Elles visent tant à augmenter l'efficacité et l'innocuité de l'assistance médicale à la procréation qu'à mieux lutter contre l'infertilité

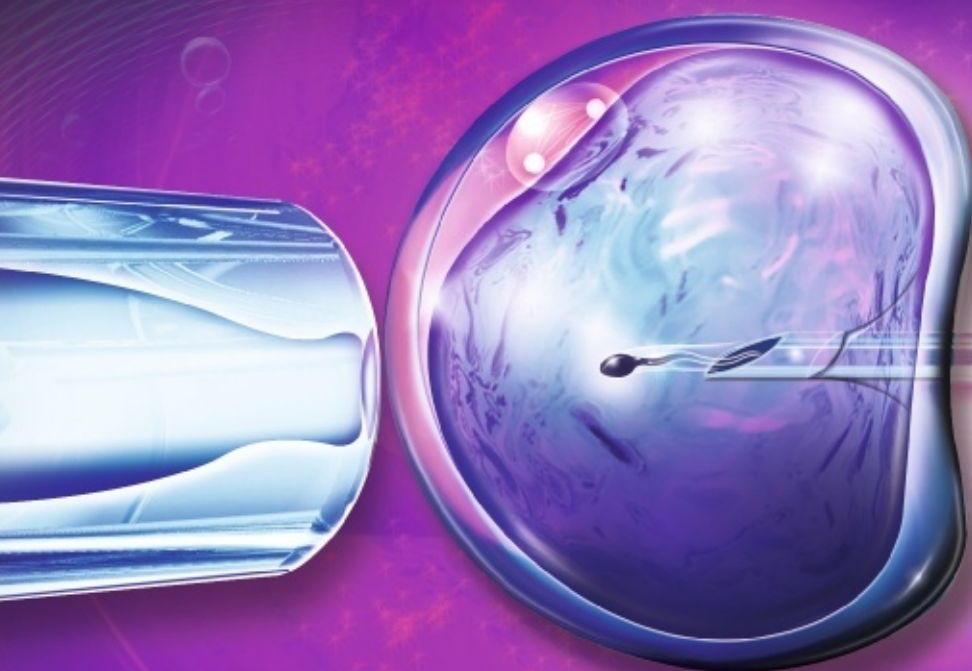
et à prendre moins de risques pour la santé des enfants.

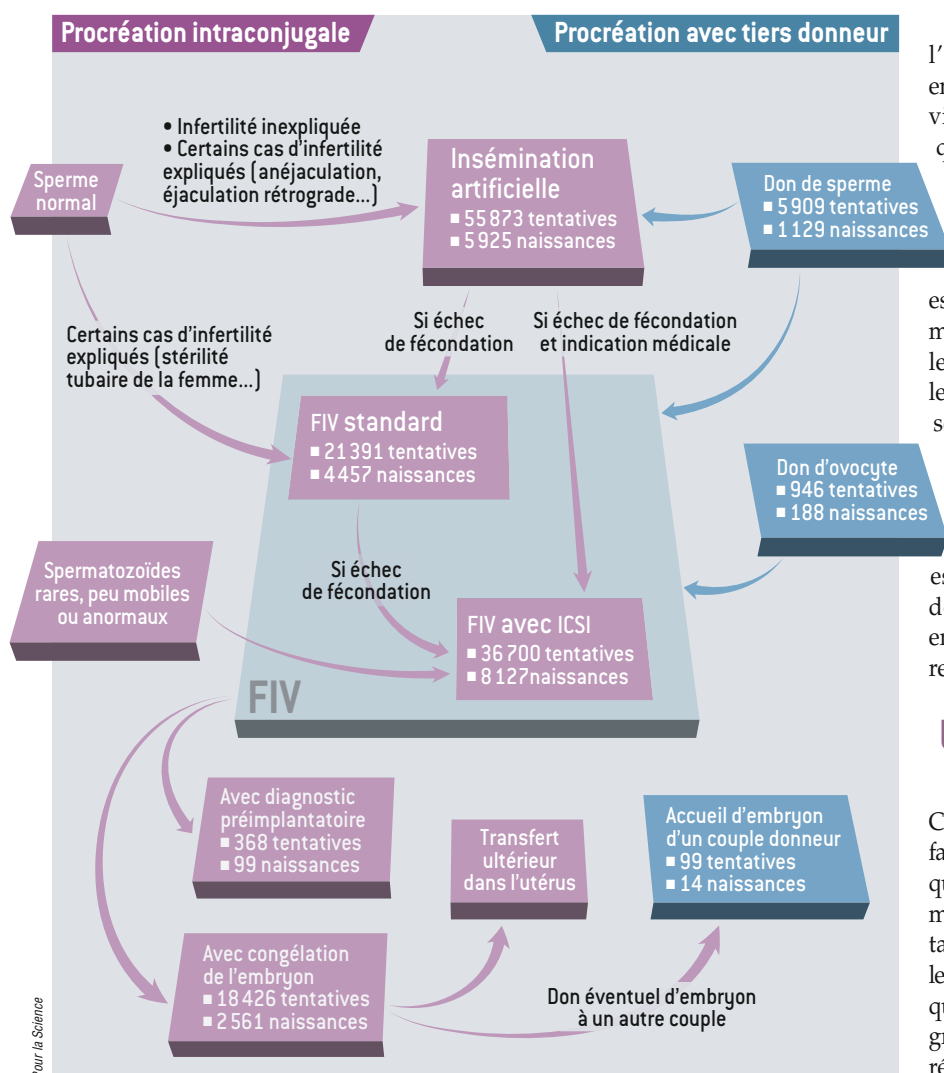
Si l'assistance médicale à la procréation donne souvent de bons résultats, c'est au prix de contraintes importantes que l'on essaye aujourd'hui de réduire. Avant le prélèvement chirurgical des ovocytes pour une FIV, la femme suit un traitement qui stimule la maturation des follicules, les éléments où sont nichés les ovocytes dans les ovaires. Ce traitement permet de prélever plusieurs ovocytes en une seule fois. Les traitements classiques utilisés pour stimuler la maturation folliculaire sont complexes, coûteux, entraînent parfois des manifestations secondaires pénibles, et ne sont pas sans risques pour la femme. Pourtant, contrairement aux idées reçues, un traitement hormonal modéré conduisant à un recueil d'ovocytes moins nombreux, mais dans des conditions plus proches de

### 1. LORS D'UNE FÉCONDATION IN VITRO

par ICSI [injection intracytoplasmique de spermatozoïde], un spermatozoïde est injecté dans un ovule à l'aide d'une pipette (ici sur une vue d'artiste).

Les gamètes les plus aptes à produire un embryon sont choisis au microscope, sur des critères morphologiques.





Pour la Science

**2. CHIFFRES DE L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION EN 2010 EN FRANCE**, selon le dernier bilan de l'Agence de la biomédecine. On distingue la procréation intraconjugale, réalisée sans don d'ovocyte, de sperme ou d'embryon (en mauve) et la procréation avec tiers donneur, plus rare (en bleu).

la physiologie naturelle, ne réduit pas forcément les chances d'obtenir une grossesse. Dans l'avenir, il est probable qu'une meilleure efficacité des traitements inducteurs de l'ovulation soit obtenue par une approche plus individualisée et mieux adaptée, s'appuyant sur des éléments cliniques, endocriniens, échographiques et génétiques spécifiques à chaque femme qui permettront de prévoir sa réponse ovarienne.

Afin d'augmenter les chances de grossesse, il est souvent transféré plus d'un embryon dans l'utérus après une FIV. En conséquence, les naissances multiples sont beaucoup plus nombreuses que pour les grossesses naturelles. En France, 18 pour cent des accouchements en 2010 étaient gémellaires après FIV et 0,3 pour cent étaient triples ou plus. Les grossesses multiples

et leurs risques de prématurité constituent actuellement la principale cause des complications de l'assistance médicale à la procréation pour la mère et pour les enfants. C'est ce qui a conduit de nombreux experts internationaux à recommander que la naissance d'un enfant unique en bonne santé soit l'objectif prioritaire de toute assistance médicale à la procréation. Cet objectif peut être atteint en diminuant le nombre d'embryons transférés après FIV et en identifiant mieux les embryons ayant les meilleures chances de se développer *in utero*. En Suède et en Finlande, où une stratégie de transfert mono-embryonnaire a été développée au plan national, le nombre de naissances multiples a été considérablement réduit sans que les chances d'obtenir une grossesse soient diminuées.

Avant tout transfert d'embryons dans l'utérus d'une femme, on choisit les embryons ayant le plus de chances de survie sur la base de critères morphologiques : nombre de cellules (à deux jours, l'embryon doit compter quatre cellules) ; rythme des premières divisions cellulaires, des études ayant montré que le nombre de fausses couches est plus important quand le développement de l'embryon est trop rapide ou trop lent ; degré de fragmentation des cellules de l'embryon (plus un embryon présente de fragments de cellules, moins il est viable) ; nombre de noyaux dans les cellules (les embryons à cellules plurinucléées sont moins viables). Après cet examen, et lorsque la femme est suffisamment jeune et fertile, on ne doit transférer en principe qu'un seul embryon – celui qui présente les meilleures chances de se développer.

## Un traitement adapté à chaque embryon

Cette politique qui diminue le nombre d'enfants nés prématurément a aussi pour conséquence de réduire les coûts de l'assistance médicale à la procréation. Elle aura d'autant plus de chances d'être acceptée par les médecins et les patients qu'elle sera appliquée sans diminution des probabilités de grossesse, ce qui devrait être possible si l'on réussissait à mieux identifier les gamètes et les embryons aptes à se développer.

Aujourd'hui, les techniques utilisées sont loin d'être efficaces. Les 59 091 fécondations *in vitro* réalisées en France en 2010 ont conduit à la formation de 274 310 embryons, parmi lesquels 151 204 seulement (55 pour cent) ont été jugés aptes à se développer dans les jours suivant la fécondation. Parmi les 89 584 transférés immédiatement dans l'utérus, 12 584 seulement ont donné naissance à un enfant, soit 14,1 pour cent. Malgré les progrès réalisés depuis 30 ans, nous connaissons encore mal les mécanismes cellulaires et moléculaires du développement précoce des embryons et quelles seraient les meilleures conditions de leur développement *in vitro*.

Toutefois, indépendamment des observations morphologiques, une approche plus fonctionnelle de l'embryon est possible. Son expression génique, qui débute au troisième jour du développement chez l'homme, peut être évaluée en analysant les molécules d'ARN transcrites à partir des gènes (le trans-

criptome). C'est ce qu'ont fait des chercheurs australiens à partir de cellules du trophoblaste (les cellules qui donneront le placenta) prélevées sur des embryons de cinq jours (blastocystes) avant leur transfert dans l'utérus. Ils ont observé que le profil transcriptomique des embryons était notablement différent selon qu'ils donnaient naissance à un enfant ou non. Il est aussi possible d'apprécier le métabolisme d'un embryon de quelques jours (métabolomique) en analysant biochimiquement le milieu de culture pour mesurer les produits qu'il absorbe et qu'il rejette. Ces techniques sont délicates, car elles doivent être réalisées sur un faible nombre de cellules ou sur quelques microlitres de milieu. Mais nous entrons dans l'ère « omique » et il n'est pas impossible que nous disposions bientôt de microtechniques non invasives performantes pour évaluer l'aptitude de l'embryon à se développer.

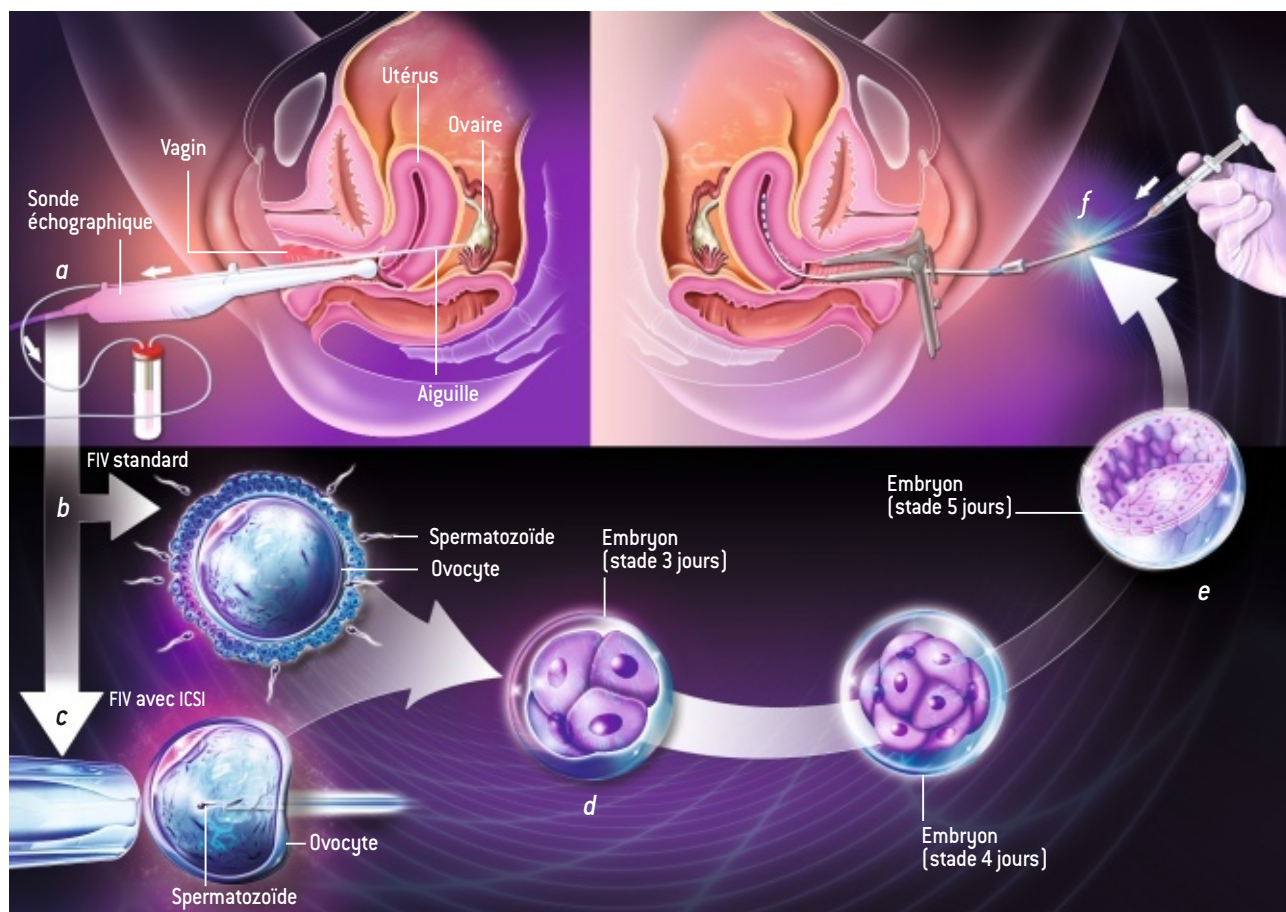
On pourrait alors corriger les altérations du développement de chaque embryon par des conditions de culture appropriées ou transférer prioritairement dans l'utérus ceux ayant les meilleures chances de se développer *in vivo*. Prometteurs, ces travaux sont irréalisables en France, la recherche sur l'embryon y étant interdite par principe ; et quand elle est autorisée par dérogation, la loi interdit de transférer dans l'utérus un embryon ayant fait l'objet d'une recherche (voir l'encadré page 71).

## Une procréation pour tous et à tout âge ?

Selon la loi française, l'assistance médicale à la procréation n'est possible que si elle a pour objet de remédier à une infertilité dont le caractère pathologique a été diagnostiqué, ou d'éviter la transmission d'une maladie grave à l'enfant ou à

l'autre membre du couple. D'après l'article L 2141-2 du Code de la santé publique, « l'homme et la femme formant le couple doivent être vivants [et] en âge de procréer ». Les modifications éventuelles de ces dispositions dépendent plus de considérations sociales, politiques et éthiques que médicales. D'ailleurs, les femmes et les hommes sollicitant une aide médicale pour procréer en dehors de ce cadre légal ne cherchent-ils pas plus ou moins consciemment à faire reconnaître la légitimité de leur désir d'enfant ainsi que les nouvelles formes de filiations et de familles qu'ils souhaitent établir ?

Ces demandes d'aide sont déjà souvent prises en charge médicalement dans d'autres pays, y compris quand le contexte culturel et social n'est pas très différent de celui de la France, comme en Belgique, en Espagne ou au Royaume-Uni. L'insémination artificielle avec sperme de donneur y



**3. LA FÉCONDATION IN VITRO (FIV)** comporte plusieurs étapes. Après avoir stimulé la maturation d'ovules dans les ovaires de la femme, on prélève ces ovules à l'aide d'une aiguille guidée par sonde échographique (a). Les ovules sont alors sélectionnés au microscope. Ceux qui sont aptes à être fécondés soit sont mis en présence de spermatozoïdes dans une boîte de

culture (FIV standard, b), soit subissent une ICSI – l'injection d'un spermatozoïde (c). Toujours en culture, les ovocytes fécondés se développent en embryons. Au stade trois jours (huit cellules, d), un diagnostic pré-implantatoire peut être effectué en prélevant deux cellules. Au stade cinq jours (e), l'embryon est transféré dans l'utérus à l'aide d'une aiguille souple (f).

## ■ L'AUTEUR



Pierre JOUANNET  
est professeur  
émérite de  
l'Université  
Paris Descartes  
et membre  
de l'Académie nationale  
de médecine.

## ■ SUR LE WEB

L'espace du site de l'Agence  
de la biomédecine dédié  
à l'assistance médicale  
à la procréation :  
<http://www.agence-biomedecine.fr/AMP>

Le rapport américain de 2009  
sur l'assistance médicale  
à la procréation :  
<http://www.cdc.gov/ART/ART2009>

est accessible aux femmes seules ou vivant avec une autre femme. La question se posera en France si les unions homosexuelles sont reconnues, sinon les femmes concernées iront de plus en plus souvent dans les pays limitrophes pour réaliser leur projet de maternité. Et si l'accès à l'assistance médicale à la procréation était autorisé pour les couples de lesbiennes, l'équité voudrait que ce soit aussi possible pour les couples d'hommes homosexuels – ce qui impliquerait de recourir à une gestation pour autrui, une autre pratique interdite par la loi française.

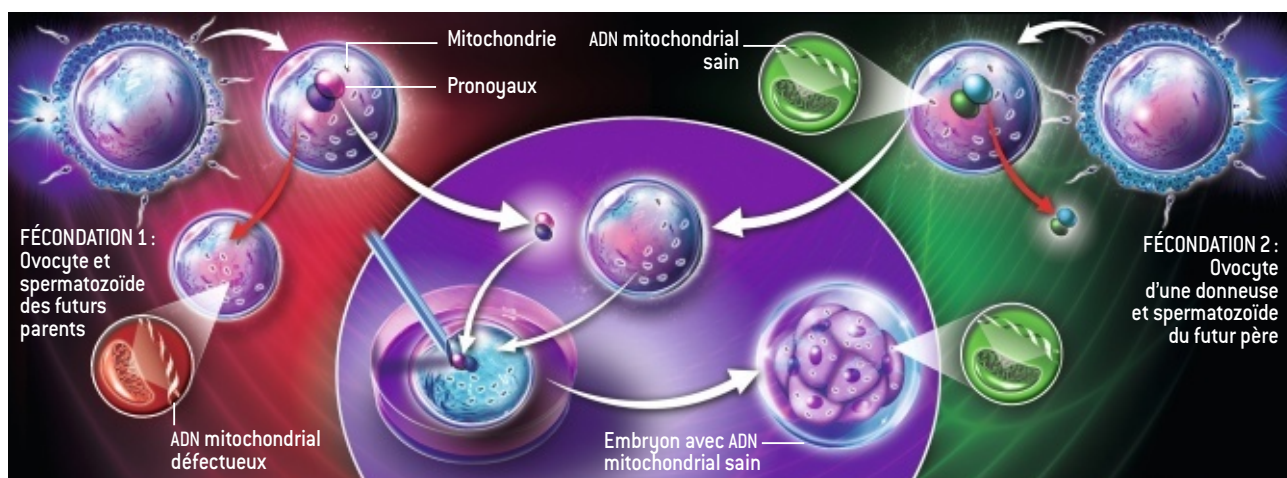
La médicalisation de la procréation devrait aussi permettre de s'affranchir du temps. Les femmes souhaitant procréer de plus en plus tard et la fertilité diminuant de façon importante avec l'âge, elles sont de plus en plus nombreuses à solliciter une aide médicale pour devenir mères à un âge avancé. La baisse de la fertilité étant due pour l'essentiel au vieillissement des ovocytes, qui perdent progressivement leur capacité à produire un embryon apte à se développer normalement, l'assistance médicale à la procréation ne peut faire mieux que la fertilité naturelle et les chances de devenir enceinte diminuent considérablement au-delà de 40 ans. En revanche, les femmes plus âgées peuvent parfaitement procréer avec les ovocytes d'une donneuse plus jeune.

Dans ces conditions, la proportion de succès de l'assistance médicale à la procréation ne chute pas avec l'âge, comme le montrent les résultats obtenus aux États-

Unis, où un grand nombre de femmes de plus de 42 ans ont recours au don d'ovocyte pour devenir mères. Selon le Centre américain de contrôle des maladies (CDC), 11 pour cent des 146 244 tentatives de FIV réalisées en 2009 aux États-Unis ont été menées chez des femmes de plus de 42 ans, parmi lesquelles la moitié ont eu lieu avec don d'ovocyte ou d'embryon. Alors que sans don d'ovocyte, le transfert d'embryons conduit à moins de 10 pour cent de réussites au-delà de 43 ans, environ 50 pour cent des transferts d'embryons issus d'un don d'ovocyte ont abouti à la naissance d'un enfant chez des femmes de la même tranche d'âge.

## Et par-delà la mort ?

Un autre moyen de s'affranchir du temps consisterait à prélever des ovocytes ou du tissu ovarien quand la femme est jeune pour les utiliser à un âge où sa fertilité naturelle aura diminué, si elle souhaite alors devenir mère. La constitution de ces banques d'ovocytes sans aucune indication médicale est favorisée par l'amélioration des techniques de congélation comme la vitrification (forme de congélation ultrarapide) et se développe dans certains pays tels que les États-Unis et les Pays-Bas. Ce procédé, qui ne garantit pas que les gamètes seront fonctionnels ultérieurement, n'est pas non plus sans risques pour la femme. Curieusement, cependant, elle est prévue en France par la loi qui, depuis 2011, propose « d'offrir » cette possibilité à toute



**4. LE TRANSFERT DES PRONOYAUX** est une technique envisagée pour permettre à une femme dont l'ADN mitochondrial est porteur de mutations délétères de procréer sans transmettre ces mutations à son enfant. Cet ADN est contenu dans les mitochondries, des organites de la cellule qui participent à la production d'énergie. Seules les mitochondries de l'ovule sont transmises à l'embryon. La technique consiste à prélever les pronoyaux

— les précurseurs du noyau de la première cellule embryonnaire — issus de la fécondation *in vitro* d'un ovocyte et d'un spermatozoïde des futurs parents (*à gauche*) et à les injecter dans un ovocyte d'une donneuse lui aussi fécondé par un spermatozoïde du futur père et dont on a retiré les pronoyaux au même stade (*à droite*). L'embryon qui se forme porte les génomes paternel et maternel, et l'ADN mitochondrial de la donneuse.

femme donnant ses ovocytes. Il s'agit d'une mesure unique au monde. Anticipe-t-elle l'époque où l'on conseillera à toute femme de congeler ses ovocytes à la puberté avec la perspective de pouvoir les utiliser aussi longtemps qu'elle le souhaitera ?

Et pourquoi la mort serait-elle une limite infranchissable pour procréer ? Transférer des embryons dans l'utérus d'une femme alors que le géniteur est décédé est actuellement impossible en France, mais est possible dans d'autres pays. Si le principe de la procréation *post mortem* est accepté, pourra-t-on la limiter au seul transfert des embryons ? Si un homme a clairement consenti et souhaité que ses spermatozoïdes cryoconservés puissent être utilisés après sa mort, pourrait-on refuser à sa femme ou à sa compagne la possibilité de procréer quand il est décédé ? Pourra-t-on empêcher de prélever des spermatozoïdes dans les voies génitales d'un homme décédé à la demande de sa femme ou de ses parents, comme cela s'est déjà pratiqué aux États-Unis ou en Israël ? Ici encore, les enjeux et les questions posées ne sont pas médicaux. Il n'est pas sûr que la réflexion éthique puisse apporter des réponses universelles satisfaisantes à des questions aussi complexes.

## Éviter la transmission de pathologies

Si toutes ces questions sociétales sur la procréation dépendent peu des avancées scientifiques, les recherches biomédicales dans le domaine et leurs perspectives suscitent parfois de nouvelles interrogations. Ces recherches visent deux objectifs prioritaires : mieux lutter contre l'infertilité et permettre la naissance d'enfants en bonne santé.

Toute procréation implique un risque de malformations ou de maladies chez l'enfant. Le plus souvent bénignes, elles sont parfois graves au point de mettre en péril la vie de l'enfant. Certaines sont la conséquence d'accidents ou de perturbations qui se sont produits pendant le développement prénatal (tabac, alcool, perturbateurs endocriniens – ces molécules de l'environnement qui imitent ou bloquent le fonctionnement des hormones, etc.) ; d'autres résultent de la transmission de gènes défectueux. Quand des altérations géniques ont été identifiées chez l'un ou l'autre des parents, ceux-ci peuvent prendre le risque d'avoir un enfant atteint, ou

## Des recherches sur l'embryon... pour l'embryon

La possibilité de mener des recherches sur l'embryon humain et ses cellules fait l'objet de controverses et débats aussi vifs que nombreux. Deux types d'arguments sont avancés pour exprimer des réserves ou même refuser toute recherche sur l'embryon. Certains craignent que ces recherches aient pour objectif la manipulation génétique de l'embryon pour des motifs plus ou moins avouables, avec toutes les dérives que cela suppose, y compris le clonage reproductif. D'autres considèrent que l'embryon est un être fragile, assimilé à une personne dont il convient de protéger la vie à tout prix. Mener des recherches sur l'embryon le réduirait à l'état d'objet.

Ces arguments méritent d'être entendus, mais suffisent-ils pour définir une politique de recherche ? Comme toute recher-

che biomédicale ou toute recherche en général, il n'est pas exclu que la recherche sur l'embryon puisse être à l'origine de dérives, mais ce risque a-t-il conduit à une interdiction de principe de la recherche dans tous les autres domaines ? Pour prévenir les dérives éventuelles, il suffirait que la recherche sur l'embryon humain et ses cellules soit strictement encadrée, comme c'est le cas pour toute recherche biomédicale, en tenant compte des spécificités inhérentes à l'embryon.

Interdire par principe la recherche sur l'embryon humain au nom de la protection de sa vie ou parce que la recherche ferait de lui un objet n'a pas de sens. Des recherches peuvent être menées sur des personnes vivantes ou décédées et sur leurs cellules à tous les âges de la vie et nul ne les considère comme des objets.

Retenir ce type d'argument conduirait à interdire toute recherche biomédicale par principe. Enfin, l'interdiction de la recherche ne protège pas la vie de l'embryon. En France, plus de 10 000 embryons cryoconservés dans les laboratoires de FIV ont été donnés à la recherche. Ils ne répondent plus au projet parental des personnes qui sont à leur origine et ne peuvent être accueillis par un autre couple. Recherche ou pas, ils n'ont pas d'autre avenir que l'arrêt de leur développement, c'est-à-dire la mort. Un embryon de trois jours qui n'a pas d'autre issue devrait-il être plus sacralisé qu'un grand prématuré vivant ou mort ou qu'une personne dans le coma vivante ou morte ? Peut-être serait-il temps d'humaniser l'embryon et d'autoriser les recherches sur lui, avec tout le respect qui lui est dû.

choisir de ne pas avoir d'enfant. Ils peuvent aussi demander un diagnostic anténatal et ne poursuivre la grossesse que si l'enfant n'est pas porteur de la pathologie redoutée. Avec la mise au point de la FIV et les progrès de la génétique, il est possible, à partir d'une ou deux cellules prélevées sur un embryon de trois jours, de déterminer s'il est porteur d'une anomalie génétique connue (diagnostic pré-implantatoire) ; on évite ainsi de transférer dans l'utérus les embryons porteurs de l'anomalie et, par là-même, une interruption de grossesse ultérieure.

D'autres possibilités pourraient exister dans l'avenir, comme le montrent les travaux menés en 2010 par une équipe de l'Université de Newcastle et le débat qui s'ensuit depuis en Grande-Bretagne. De quoi s'agit-il ? En général, les maladies héréditaires sont dues à la transmission d'anomalies contenues dans le génome nucléaire du père ou de la mère, mais elles peuvent être dues aussi à des altérations de l'ADN mitochondrial. Les mitochondries sont des organites cytoplasmiques jouant un rôle essentiel pour la production de l'énergie nécessaire au fonctionnement de toutes les cellules. L'activité des mitochondries est régulée par l'ADN qu'elles contiennent. Les anomalies de cet ADN peuvent être à l'origine de défi-

cits majeurs de nombreux organes et responsables de décès prématurés. Il n'y a pas de traitement pour ces pathologies.

Lors de la fécondation, seules les mitochondries de l'ovule sont transmises à l'embryon ; les maladies mitochondriales sont donc à transmission maternelle. Pour éviter ce risque, il est envisagé d'utiliser l'ovocyte d'une donneuse dont on retirerait le génome nucléaire pour le remplacer par celui de la femme atteinte par la maladie. Cela peut être fait juste avant la fécondation, mais la manipulation est délicate, car à ce stade, les chromosomes sont organisés autour d'un fuseau mitotique, une structure très fragile. Des biologistes américains ont néanmoins réussi l'opération chez des singes rhésus. Il est aussi possible d'agir juste après la fécondation, quand les pronoyaux d'origine paternelle et maternelle sont bien visibles et plus facilement transférables (voir la figure 4), comme l'a montré l'équipe de Newcastle à partir de gamètes humains : les embryons ainsi reconstitués se sont développés normalement *in vitro* jusqu'au stade de l'implantation. Il s'agit à présent de déterminer si cette technique est cliniquement applicable.

C'est ce qui est débattu actuellement en Grande-Bretagne, car outre les questions inhérentes à l'efficacité et à l'innocuité de

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

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

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

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

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

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

## Des gamètes à partir de cellules adultes reprogrammées

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Quelle place pour les gènes dans la famille ?

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

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



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

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

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

## ■ BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

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

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

# Prématurité

## Une nouvelle génération d'enfants

Hugo Lagercrantz

**On comprend mieux aujourd'hui le développement cérébral  
du nouveau-né prématuré et les risques associés.**

**Les soins apportés en conséquence laissent entrevoir  
une vie meilleure pour de tels enfants.**

**D**epuis 60 ans, les progrès en néonatalogie ont considérablement amélioré l'avenir des enfants nés prématurément. D'une part, peu de champs de la médecine moderne ont autant diminué la mortalité dans un délai aussi court. Avant 1950, rares étaient les nouveau-nés de moins de 1,5 kilogramme qui survivaient. Aujourd'hui, plus de 80 pour cent de ces enfants deviennent adultes dans la plupart des pays à revenus élevés. D'autre part, la plupart de ceux nés ces dernières années mènent une vie normale. Il existe cependant une contrepartie. Plus la prématurité est grande, plus le risque de présenter un handicap fonctionnel est important. À tel point que certains pays, dont la France, ne réaniment en général pas les enfants nés avant 24 semaines de gestation (depuis la date des dernières règles). Les enfants prématurés ont aussi un risque plus élevé d'hypertension et de diabète à l'âge adulte. Quelles sont les limites de la réanimation néonatale et de la prise en charge de la très grande prématurité aujourd'hui ? Pourrions-nous nous en affranchir un jour ?

### L'ESSENTIEL

- De plus en plus de bébés prématurés survivent, et la plupart suivent un cursus scolaire normal.
- Toutefois, nombre de grands prématurés présentent un handicap fonctionnel.
- En étudiant leur développement cérébral, les médecins en néonatalogie affinent leur prise en charge en adaptant les soins aux périodes critiques de leur développement.
- Certains proposent de définir l'émergence de la conscience comme limite de viabilité fœtale.

© Ylva Soriano/National Geographic Society/Cortis

Un enfant est prématuré s'il naît avant 37 semaines de gestation, c'est-à-dire plus de trois semaines trop tôt. Selon le dernier rapport de l'Organisation mondiale de la santé, rendu public en mai dernier, 15 millions d'enfants prématurés naissent chaque année dans le monde, et l'incidence de la prématurité augmente dans de nombreux pays (voir l'encadré page 77).

En Europe, 500 000 enfants naissent prématurément chaque année, selon le rapport 2009-2010 de la Fondation européenne pour les soins aux nouveau-nés (EFCNI). Avec respectivement 6,2 pour cent de naissances prématurées en 2004 et 6,6 pour cent en 2010 (d'après l'enquête nationale périnatale 2010), la Suède et la France font partie des pays européens où elles sont le moins fréquentes. Aujourd'hui, neuf millions d'anciens prématurés vivent au sein de l'Union européenne.

Nombre de facteurs tels que les grossesses précoces ou tardives, les maladies des reins, le stress, des infections, augmentent le risque d'accoucher prématurément. L'inflammation locale liée à une infection bactérienne des voies génitales