

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.

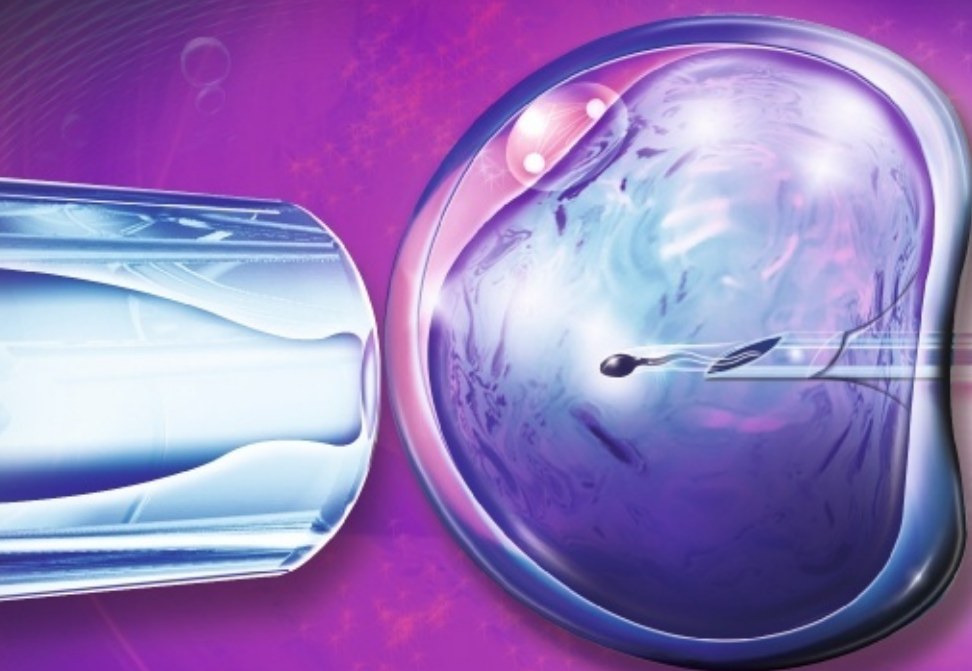
D'autres évolutions dépendront de nouveaux développements scientifiques et techniques dont on ne saurait affirmer aujourd'hui avec certitude la nature et les échéances. Qui aurait prévu, au début des années 1990, que l'ICSI (injection intracytoplasmique de spermatozoïde), technique consistant à introduire 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

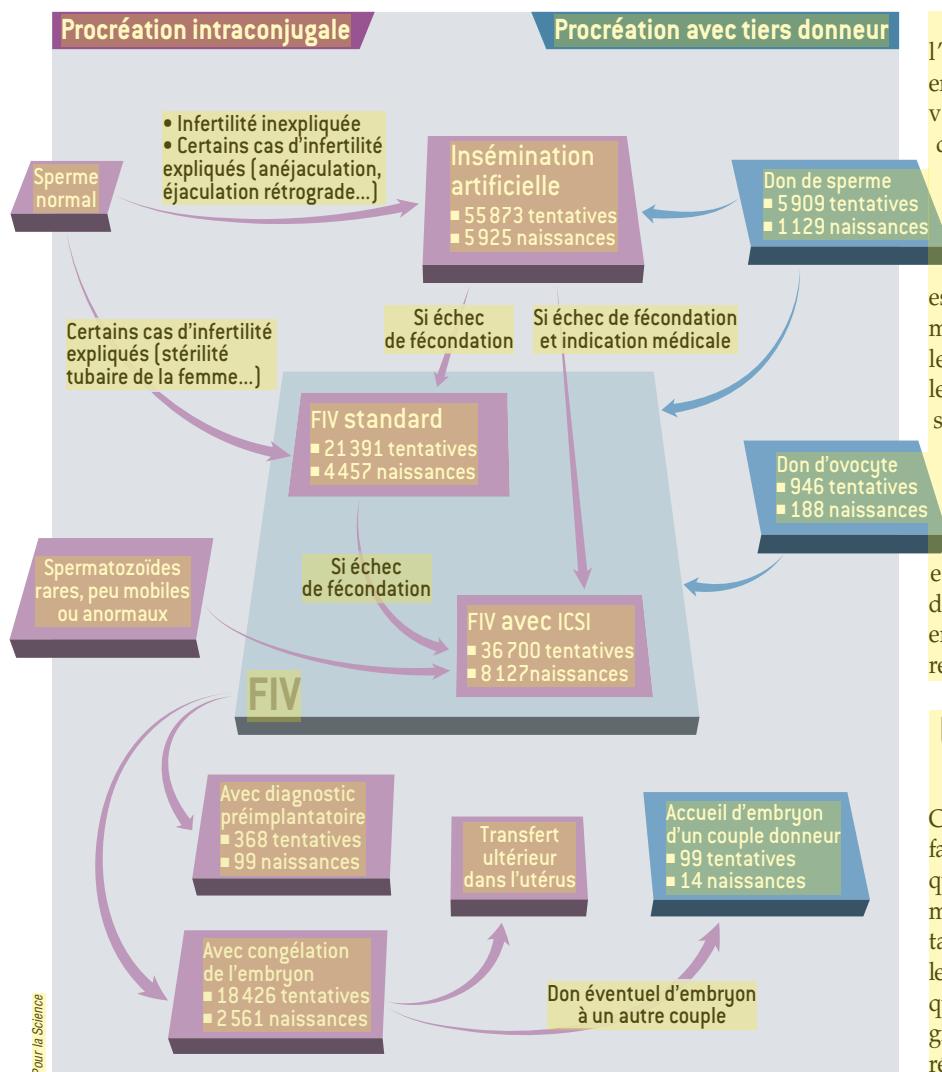
et à prendre moins de risques pour la santé des enfants.

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.

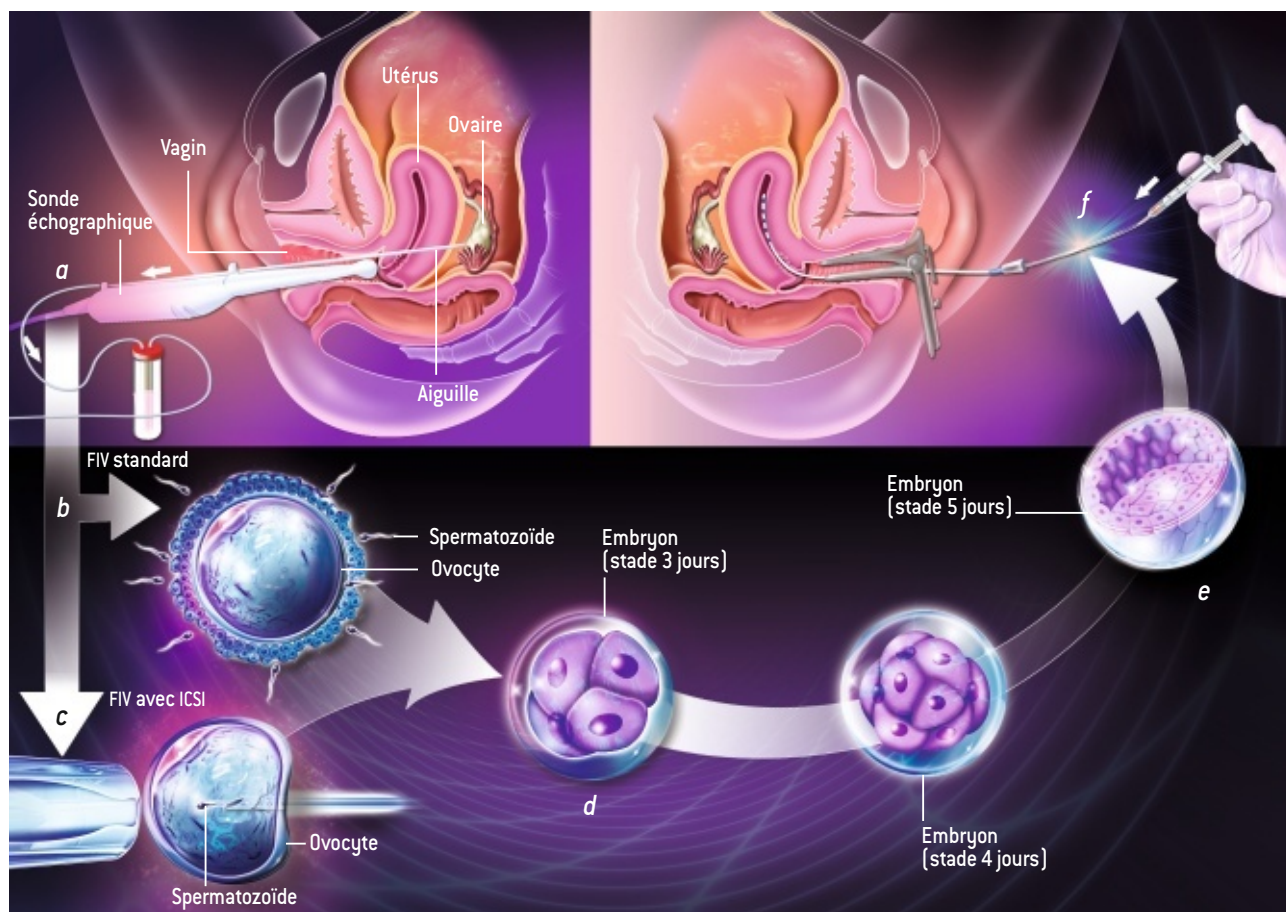
On pourrait alors corriger les altérations du développement de chaque embryon par des conditions de culture appropriées ou transférer prioritairement dans l'utérus ceux ayant les meilleures chances de se développer *in vivo*. Prometteurs, ces travaux sont irréalisables en France, la recherche sur l'embryon 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 FÉCONDEATION 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).