

Toutes les procréations artificielles sont dans la nature

Jacques Testart

Inserm U.566, SV-DRR,
route du Panorama, BP 6,
92265 Fontenay-aux-Roses,
et laboratoire d'AMP,
Hôpital américain,
63, boulevard Victor-Hugo,
92200 Neuilly-sur-Seine,
France.
jacques.testart@cea.fr



Depuis 25 ans, on entend certains déplorer que l'assistance médicale à la procréation (AMP) s'oppose à la nature, tandis que d'autres s'extasient de son inventivité. En réalité, les manœuvres nécessaires à l'AMP dans l'espèce humaine peuvent être considérées comme des adaptations de procédés existant dans diverses espèces animales, si bien que les acteurs de l'AMP ne sont ni réellement des demiurges, ni absolument des renégats ou des olibrius. Ils sont seulement les techniciens de désirs humains, commettant des « artifices naturels » sans le savoir. En énumérant les techniques mises en œuvre dans l'AMP et surtout dans la fivète, nous allons proposer, pour chacune d'entre elles, des analogies avec des pratiques en cours dans la nature [1-3]. Puis nous évoquerons des procédés naturels qui n'ont pas (encore ?) été recopiés pour un usage dans l'espèce humaine.

Réinventions

Induire de nombreux follicules

L'espèce humaine fait partie des rares espèces mono-ovulantes, mais les stimulations hormonales exogènes amènent les ovaires de la femme à produire une dizaine d'ovules. Cette réponse ovarienne est voisine de celle de nombreux mammifères, dont le plus prolifique semble être le tenrec, un insectivore de Madagascar pouvant mettre bas 32 petits par portée. Malgré le développe-

ment récent de nouvelles technologies (gonadotropines purifiées ou recombinantes, analogues de la gonadolibérine - GnRH), nous sommes encore bien en retrait de la grenouille (environ 5 000 ovules) ou de nombreux poissons. Il est vraisemblable que c'est seulement par culture *in vitro* de prélèvements ovariens qu'on pourra induire la production simultanée de plusieurs dizaines d'ovules [4].

« Horodater » les ovules

Sur les œufs de poule, on peut lire « pondu le ... ». Dans le cadre de l'AMP, qu'il s'agisse de l'insémination artificielle (IA) ou de la fivète, la fécondation doit être planifiée dans le temps pour survenir au moment favorable : celui où les ovocytes viennent de subir leur maturation en ovules. D'où un délai de 36 heures à observer, après l'induction de cette maturation par l'hormone ovulante LH/hCG (hormone lutéinisante/gonadotropine chorionique humaine), pour recueillir les gamètes au sein des follicules. Le respect de cette chronologie dans l'AMP favorise la fertilité car, dans la situation naturelle, les partenaires d'un couple humain ne se soucient pas du cycle ovarien pour décider du moment de leurs rapports sexuels.

Tous les animaux ont pourtant déjà résolu ce problème de façon plus ou moins rigide. À l'exception des grands singes plus fantasques, les femelles de mammifères annoncent au mâle leur période fertile grâce à l'œstrus (les chaleurs), et se refusent à folâtrer inutilement hors de cette période. Certaines font mieux, en n'ovulant qu'à l'issue du rapport sexuel (chatte, lapine, furette...), et même en ajustant le moment de la rupture

Ce texte correspond à une communication lors des V^{es} journées d'AMP de l'Hôpital Américain (Neuilly, France, 26 novembre 2004) sur « Les effets dérivés de l'AMP ».



folliculaire de façon à ce que la maturation ovocytaire complète se trouve juste achevée quand les spermatozoïdes parviennent au lieu de la fécondation : c'est-à-dire aussi précisément que ce que font les fivétistes. De même, chez les amphibiens ou les poissons, la ponte des ovules hors du corps est souvent induite par l'accouplement, ou est chimiquement signalée aux mâles qui n'ont plus qu'à libérer leur sperme sur demande, comme en fécondation *in vitro* (FIV).

Réaliser la fécondation

La fécondation en milieu aquatique est largement pratiquée au sein du monde animal, soit par des animaux vivant dans l'eau (poissons, échinodermes), soit par des animaux rejoignant l'eau à cette fin (amphibiens). Chez l'oursin, les ovules lâchés dans l'eau de mer émettent une substance qui libère, puis attire les spermatozoïdes. L'émission des gamètes est alors simultanée dans les deux sexes (ce que mime la FIV), et l'attraction des spermatozoïdes favorise la rencontre gamétique, un résultat recherché par l'utilisation d'un faible volume de milieu de culture en FIV.

Le cas particulièrement sophistiqué proposé par l'ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*), où le gamète mâle est introduit directement dans le gamète femelle, montre une analogie avec la fécondation chez de nombreux poissons : le spermatozoïde, dépourvu d'acrosome, ne peut lyser les enveloppes ovulaires, et c'est la présence d'un orifice, le micropyle, qui lui permet de pénétrer l'ovule. On note que, comme en cas d'ICSI, l'orifice se referme immédiatement pour éviter la polyspermie. Il existe aussi, chez certains crustacés et insectes, des spermatozoïdes dépourvus de flagelle (lequel est volontairement inactivé par le biologiste pour l'ICSI), mais capables de féconder grâce à un organe percuteur dévaginable replié dans l'acrosome.

Cas de l'insémination artificielle

Le transfert du sperme jusqu'aux organes génitaux de la femelle, sans recours au pénis, nécessite des dispositifs adaptés retrouvés chez de nombreux invertébrés. Chez les crabes, il y a substitution du pénis par une canule (comme dans l'IA), grâce à la transformation d'une patte en gouttière : la semence est alors poussée par un appendice en forme de balayette et s'écoulera jusqu'au lieu de la ponte ovulaire. Chez les céphalopodes (pieuvres, seiches), c'est un tentacule qui est modifié pour déposer la semence dans la cavité abdominale de la femelle. Parfois, le transfert de sperme est indirect : le mâle du scorpion ou celui du lépisme dépose son sperme au sol, puis positionne la femelle de telle façon que ses organes génitaux capturent le spermatophore. Mais il arrive que des partenaires ne se rencontrent pas, comme dans l'IA avec donneur (IAD) : ainsi, le mille-pattes dépose une gouttelette de sperme sur une toile, et une femelle de passage la recueillera pour l'introduire dans son appareil génital. C'est la semence en *self-service*, avec auto-insémination... Pour assurer leur paternité, certains

mâles d'insecte (agrion) ou d'oiseau (fauvette) éliminent préalablement le sperme déjà déposé par d'autres mâles dans les organes génitaux de la femelle qu'ils saillissent, tandis que, chez la souris, le sperme forme un « bouchon vaginal » obturateur.

La réduction du mâle au rôle de géniteur est assumée chez un ver marin, la bonellie, dont les femelles seules sont visibles. Les mâles, donneurs de sperme anonymes et gratuits, sont clandestins : très petits, ils vivent dans la matrice de la femelle. Mais c'est chez une punaise que l'IAD est la plus originale, puisque le mâle dispose d'un pénis transformé en dard, ou « canon à sperme », qui lui permet de transpercer la cuticule dorsale d'un partenaire. Si le partenaire est une femelle, les spermatozoïdes véhiculés par le sang parviennent jusqu'aux ovules. Si le partenaire est un mâle, sa semence sera composée de ses propres spermatozoïdes et de ceux du donneur, si bien que cette forme d'agression homosexuelle pourra être féconde, et que cela arrivera dans le respect de l'anonymat du père génétique, une condition éthique dans l'IAD... Cet exemple révèle aussi une situation qui ressemble au mélange des spermes (conjoint + donneur), longtemps pratiqué par certains gynécologues pour ne pas stigmatiser les maris stériles.

Conservation des gamètes et embryons

On sait que la reine, chez les abeilles, est fécondée une fois pour toutes par plusieurs mâles simultanément, et que les spermatozoïdes qu'elle reçoit sont conservés pendant des mois ou des années dans une spermathèque interne, version sauvage de la banque de sperme. Un tel système existe également chez les mammifères, puisque certaines chauves-souris pratiquent le coït longtemps avant l'ovulation, les gamètes mâles survivant alors plusieurs mois dans l'appareil génital de la femelle.

En ce qui concerne les gamètes femelles, il ne semble pas que les ovules puissent être conservés au-delà de quelques jours, dans le règne animal comme dans le règne végétal, ce qui - en dehors de tout finalisme - devrait inciter à la prudence vis-à-vis de la congélation de l'ovule humain.

En revanche, l'embryon est susceptible d'être conservé *in vivo*, puisque son développement est parfois bloqué pendant plusieurs mois, de façon à faire correspondre la naissance avec les conditions optimales du printemps : c'est le cas chez certaines chauves-souris, chez la biche ou chez les mustélidés (vison, blaireau), pour lesquels l'implantation de l'œuf dans l'utérus est naturellement différée.

Normalité du conceptus

Le diagnostic génétique pré-implantatoire (DPI) est capable d'identifier des anomalies graves, mais viables, ainsi que des anomalies incompatibles avec le développement. La pratique du DPI, croissante dans de nombreux pays, constitue un artifice précoce mimant les régulations naturelles pour ce qui concerne les embryons non viables. En revanche, il ne semble pas exister,

en dehors du DPI, une élimination des embryons dont les défauts génétiques n'empêcheraient pas le développement (embryon viable), sauf dans une phase très tardive, par élimination de certains nouveau-nés malformés, un phénomène observé chez la plupart des mammifères.

Perspectives ?

On a vu que l'AMP copie davantage qu'elle n'innove. Aussi peut-on s'interroger sur des perspectives encore non explorées pour répondre à certains désirs, en sollicitant l'inventivité du monde naturel. Nous recensons ici quelques étrangetés à l'usage de l'imaginaire biomédical. Qu'on ne se méprenne pas : ces hypothèses ne sont pas des propositions (la plupart d'entre elles me glace le sang...), mais plutôt l'occasion de rappeler la nécessité du contrôle social sur les élucubrations techniques... et relativiser aussi la « maîtrise » que nous prétendons avoir de notre condition.

Sur la fécondation

Il existe dans la nature au moins deux façons de se passer de la fécondation, c'est-à-dire de produire un nouvel être sans contribution d'un spermatozoïde : par développement de l'ovule seul (parthénogenèse), ou par fragmentation de l'individu d'origine (clonage).

La parthénogenèse est largement pratiquée par les insectes, soit à certaines périodes (pucerons), soit pour produire des individus à statut particulier (mâle d'abeille). Mais elle peut aussi, même chez les vertébrés, être le procédé unique pour reproduire l'espèce. Ainsi en est-il du lézard à queue en fouet, espèce du sud-ouest des États-Unis qui ne compte plus que des femelles, la disparition des mâles étant la rançon de la reproduction solitaire. De même, la petite dinde blanche américaine est une volaille dont les élevages ne comportent que des femelles. C'est la nécessité d'une contribution des génomes des deux sexes (par des « empreintes génomiques » différentes) qui explique que les parthénotes expérimentaux de mammifères ne soient jamais viables. Si la naissance de souris gynogénétiques (issues de l'association de deux noyaux femelles) a récemment été obtenue [5], c'est lors d'une expérience sophistiquée qui a annulé l'empreinte génomique dès le stade de l'embryon parental. On n' imagine pas une telle manipulation dans notre espèce, par exemple à la demande d'un couple d'homosexuelles, puisque la manœuvre devrait commencer à la génération précédente. Peut-être apprendrons-nous des solutions « faisables » par l'étude des reptiles ou des oiseaux... ?

Le clonage, seconde façon d'éviter la fécondation, ne semble exister que chez certains unicellulaires (scissiparité de l'amibe), végétaux (bouturage, marcottage) ou animaux invertébrés (hydre). Pourtant, au contraire de la parthénogenèse, on sait induire par transfert d'un noyau somatique dans un ovule énucléé le « clonage » de tous les mammifères. Mais le nouvel

individu n'est un « clone » que si l'on considère le génome comme la seule source de l'individualité biologique car, contrairement aux exemples « naturels », le clonage artificiel par transfert de noyau reproduit seulement l'ADN nucléaire d'un individu dans un autre. Signalons cependant que le tatou produit 4 à 6 vrais jumeaux à chaque gestation, et que la gemellité vraie concerne presque 1 % des grossesses humaines. La gemellité de l'embryon est accidentellement favorisée par le seul fait de sa manipulation en laboratoire, et il est aussi possible d'engendrer des clones humains véritables par séparation volontaire des premiers blastomères.

Sur le choix du sexe

Les animaux disposent de procédés variés pour produire des descendants mâles ou femelles. Chez les abeilles, c'est seulement quand la reine pond dans une alvéole étroite que l'ovule est fécondé et devient une femelle diploïde ; au contraire, la ponte dans une alvéole large empêche la contribution du spermatozoïde et produit, par parthénogenèse, un mâle haploïde. Ce choix royal ne semble pas devoir intéresser l'espèce humaine, mais il est d'autres systèmes de régulation des sexes.

Pour l'alligator du Nil, comme pour certains lézards ou tortues, c'est la température d'incubation de l'œuf fécondé qui détermine le sexe, un effet de l'environnement qui pourrait expliquer la disparition des dinosaures après un changement climatique. Le déterminisme sexuel n'est alors pas seulement génétique, et on pourrait imaginer des actions épigénétiques permettant de favoriser ou d'inhiber l'expression de « gènes du sexe ».

Le poisson labre à tête bleue nous offre un usage efficace du mâle, cantonné à la procréation : chaque harem ne comporte qu'un seul individu mâle et, s'il meurt, c'est la plus grosse des femelles qui devient mâle en seulement une semaine. Ainsi, comme avec la parité réglementaire, les femelles les plus « compétitives » peuvent parfois accéder au pouvoir viril.

On sait que notre système de détermination sexuelle, selon le jeu des chromosomes X et Y, est en péril. Faute de pouvoir se réparer par brassage avec un chromosome partenaire, le chromosome Y dégénère, et certains prédisent son élimination, et donc celle du « gène de masculinité » *SRY*, d'ici moins de 200 000 ans [6]. D'où l'idée de déplacer le gène *SRY* sur un autosome, une manœuvre que certains animaux ont déjà réalisée. On pourrait profiter d'une manipulation de ce type pour associer au gène autosomique de masculinité, devenu éventuellement homozygote, un interrupteur qui contrôlerait son activité, sous la dépendance d'une variation volontaire du milieu environnant... comme des lézards intelligents. On notera aussi que la détermination du sexe peut se passer de *SRY*, comme dans le cas du campagnol du Caucase, chez qui la masculinité dépend de l'activation d'un gène relais autosomique situé en aval de *SRY*, aujourd'hui disparu.

Enfin, il faut évoquer la solution hermaphrodite qui permet l'autofécondation (ver solitaire, plantes autogames) ou la



fécondation réciproque (escargot, plantes allogames), une perspective qui conviendrait à un monde de plus en plus indifférencié...

Sur la gestation

Il est d'usage, en fivète, de cultiver l'embryon pendant 1 à 5 jours avant son transfert *in utero*. Signalons que le poisson tilapia procède à l'incubation buccale des œufs, puis des jeunes, jusqu'à la naissance, indiquant que le « bébé-lessiveuse » pourrait être le stade suprême du bébé-éprouvette... La grossesse multiple, qui est un handicap majeur de l'AMP, trouve sa solution chez le requin des sables où le plus gros fœtus dévore ses jumeaux. Plus proche de nous, le kangourou a résolu le problème de l'extrême prématurité, puisque la plus grande partie du développement embryofœtal est ectopique.

Les oiseaux offrent des perspectives fortes d'indépendance par rapport à la maternité, grâce au coucou, précurseur des « mères porteuses », qui dépose son œuf dans le nid d'une espèce étrangère, ou à l'autruche, qui a inventé la crèche incubatrice : un seul individu, mâle ou femelle, prend en charge la couvaison des œufs de la communauté entière. On remarquera aussi l'avance prise par l'hippocampe sur les aspirations de certains à la grossesse masculine : dans cette espèce, la femelle « inovule » son partenaire en introduisant ses gamètes dans une poche incubatrice du mâle, où se déroulera le développement. C'est aussi par le mâle que sont incubés les embryons chez le crapaud accoucheur.

Chez certains papillons, le mâle, pédophile, peut féconder la chrysalide femelle enveloppée dans son cocon. Cette situation évoque un travail récent où les cellules souches germinales, extraites du blastocyste de souris, sont amenées à produire de nouveaux blastocystes *in vitro*, sans transition par l'état adulte... [7]. Peut-être l'AMP puisera-t-elle son inspiration future dans la reproduction chez l'adulte d'événements survenant dans notre propre espèce, mais seulement aux stades embryonnaires ? Le repeuplement du testicule en cellules germinales, comme il arrive au début du développement, semble pouvoir être réalisé chez l'homme par injection de cellules souches dans la gonade. La découverte récente de cellules souches germinales dans l'ovaire des mammifères [8] ouvre des perspectives pour la production intensive d'ovules. On notera avec intérêt que de telles cellules avaient depuis longtemps été observées dans les ovaires de la grenouille ou de la drosophile...

Conclusions

La technique est, selon Aristote, l'ensemble des actes qui imitent la nature ou permettent de réaliser ce que la nature ne peut accomplir [9]. On a vu ici que les techniques d'AMP sont essentiellement des imitations d'actes naturels, certains fréquents (fécondation hors du corps, par exemple), d'autres plus exceptionnels (IAD chez le mille-pattes, par exemple). Dans cette panoplie d'actes « déjà vus », certaines innovations biomédicales sont aujourd'hui banalisées et font l'objet d'un quasi consensus sociétal. D'autres perspectives demeurent scandaleuses, comme le clonage d'êtres humains. On peut pourtant penser que ce serait un « exploit » logique d'introduire ces techniques dans la panoplie des artifices car, après tout, chacun des actes d'AMP ne fut-il pas d'abord considéré comme une injure à la dignité humaine ? Le temps pourrait donc faire son travail d'accoutumance... Ainsi va la « bioéthique ».

Mais on a également évoqué ici des techniques d'AMP réellement innovantes, parce qu'inédites dans le monde animal : la conservation des ovules, et surtout la sélection précoce de certains embryons parmi les embryons viables (DPI). Or, ce sont justement ces techniques qui permettraient de bouleverser les fonctions de l'AMP en l'orientant vers la sélection d'enfants « de qualité » [10]. Il serait irrationnel de tracer une frontière entre ces deux types d'actes, comme si la nature offrait un modèle à sacraliser. On conviendra donc, avec Aristote, que l'AMP est aussi capable de réaliser ce que la nature ne peut pas accomplir. Et on devra alors s'interroger sur ce que l'homme veut faire de lui-même. ♦

All artificial procreations are in nature

RÉFÉRENCES

1. Langanez A. *Le sexe et l'innovation*. Paris : Seuil, 1979.
2. Salgueiro E, Reyss A. *Biologie de la reproduction sexuée*. Paris : Belin, 2002.
3. Hudson O. *Manuel universel d'éducation sexuelle à l'usage de toutes les espèces*. Paris : Seuil, 2004.
4. Testart J. Des ovules en abondance ? *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 1041-4.
5. Kono T, Obata Y, Wu Q, et al. Birth of parthenogenetic mice that can develop to adulthood. *Nature* 2004 ; 428 : 860-4.
6. Sykes B. *La malédiction d'Adam*. Paris : Éditions Albin Michel, 2004.
7. Hübner K, Fuhrmann G, Christenson L, et al. Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells. *Science* 2003 ; 300 : 1251-3.
8. Johnson J, Canning J, Kanelo T, et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004 ; 428 : 145-50.
9. Ces instruments qui font la science. *Sciences et Avenir* 2004 (hors série, octobre-novembre).
10. Testart J. *Des hommes probables. De la procréation aléatoire à la reproduction normative*. Paris : Seuil, 1999.

TIRÉS À PART

J. Testart