



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

Avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (France)

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 :

État des études conduites par le Comité, concernant les dons de gamètes et d'embryons.

– 18 juillet 1990 :

(a) 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.

(b) Avis sur l'organisation actuelle du don de gamètes et ses conséquences.

– 24 juin 1991 :

Avis sur les réductions embryonnaires et fœtales.

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.

Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13, France.

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 doi-

vent 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 :

(1) 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) ;

(2) 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 avis 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.

Évaluation 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'élar-

gissent 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 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 fœtales. 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 leur suite possible.

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 cela 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 pelliculaire de l'ovocyte. La fécondation *in vitro* avec techniques de micro-injection permettrait d'éviter, dans de telles indications, le recours au sperme d'un donneur.

De plus, le recours à des techniques de micro-injection 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'œuf fécondé en vue du transfert dans l'utérus maternel, ou pour une congélation, se limite à éliminer des œufs 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 :

(1) du choix d'un spermatozoïde, choix aujourd'hui sans critères bien définis mais qui, demain, pourrait être guidé par des données biologiques ;

(2) 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 :

(1) 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 ;

(2) 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 ;

(3) la technique d'injection intra-ovocytaire ne soit pas associée à d'autres techniques de fécondation assistée et, en particulier, aux cocultures sur tapis cellulaire. En effet, l'effraction des membranes de protection de l'œuf pourrait faciliter la pénétration d'éléments étrangers ;

(4) 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 au 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 intracytoplasmique 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 ■

CCNE, Paris, le 30 mars 1994