

AVIS N° 75

Questions éthiques soulevées par le développement de l'ICSI

Le CCNE a été saisi par Claire Brisset, Défenseure des enfants, des risques potentiels que pouvait présenter dans le cadre de la fécondation in vitro le recours à la micro-injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte (ICSI*).

Cinq questions précises sont posées :

1. Peut-on accepter le recours aux spermatozoïdes pour assurer une fécondation ?
2. Comment considérer la mise en place de stratégie associant ICSI et diagnostic préimplantatoire ?
3. Existe-t-il un risque d'injection en même temps que les spermatozoïdes d'une partie de son milieu de conservation préalable ?
4. Quels sont les risques de transmission d'anomalie génique à l'enfant en particulier la stérilité ?
5. Comment assurer un suivi spécifique des enfants nés d'ICSI sans les stigmatiser ?

Ces questions importantes n'ont pas trouvé jusqu'ici de réponse claire. L'ICSI n'a jamais fait l'objet d'un débat parlementaire dans les lois de bioéthique de 1994. Un décret du 6 mai 1995 évoque simplement à deux reprises la micromanipulation d'ovocytes parmi les techniques d'AMP*. Ce n'est que dans une circulaire encadrant les bonnes pratiques cliniques en 1999 que l'ICSI a été véritablement mentionnée en tant que technique d'AMP sans qu'aucune disposition ne soit prise quant à l'évaluation d'un éventuel risque encouru par les enfants qui en sont issus.

Dans la mise au point et le développement clinique de l'ICSI, la nouvelle possibilité d'obtenir des embryons, en cas de déficit spermatique majeur, a servi de validation sans qu'une expérimentation animale suffisante normalement requise pour l'adoption d'une thérapeutique nouvelle ait réellement eu lieu. Le succès même de la technique, initialement proposé dans les cas de stérilité masculine pour ne pas avoir recours à un tiers donneur¹, pose de nouvelles questions, telles que l'élargissement possible à d'autres indications étrangères à la stérilité et ou la transmission éventuelle de mutations génétiques à la descendance.

* (ICSI - Intra Cytoplasmic Sperm Injection)

* (AMP - Assistance Médicale à la Procréation)

A) Les aspects médicaux²

1) La technique de l'ICSI

L'ICSI, injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde, est une technique de fécondation in vitro utilisée depuis 1992.

¹ 21 000 dons de sperme en 88, 8 000 actuellement.

² Cette partie est largement basée sur deux articles dans lesquels figurent de nombreuses autres références, il s'agit de l'article de F. Olivennes et al., La fécondation in vitro, aujourd'hui et demain, Médecine-Sciences 2000, 16: 316-323, et de l'article de M.L. Guénédal et al., Les risques liés à l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), Médecine-Sciences 2001, 17: 44-53.

Elle consiste en une fécondation réalisée par l'injection directe d'un seul spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte. Celui-ci peut provenir d'un éjaculat frais ou congelé mais aussi être prélevé chirurgicalement dans le testicule à partir de spermatozoïdes immatures ou dans l'épididyme.

Elle nécessite que l'ovocyte soit "préparé" pour faciliter la pénétration du spermatozoïde. Cette préparation comporte un traitement enzymatique et une micro-dissection des cellules entourant l'ovocyte.

L'injection de spermatozoïde court-circuite donc le processus normal d'interaction avec l'ovocyte par le choix délibéré d'un spermatozoïde pour cette fécondation assistée.

Cette sélection est faite sur la taille, la forme et la mobilité du spermatozoïde. Si ces caractéristiques ont effectivement une valeur pronostique, elles ne peuvent bien sûr garantir, comme d'ailleurs dans tout processus de fécondation naturelle ou *in vitro*, que le spermatozoïde sélectionné soit " normal ".

2) Données françaises sur la FIV et l'ICSI

Le réseau FIVNAT a publié des résultats comparatifs sur les grossesses obtenues après FIV classique ou l'ICSI (tableau année 2001).

	FIV classique	ICSI
Nombre de grossesses	7062	5224
Avortements spontanés (%)	18,4	17,8
Grossesses extra-utérines (%)	3,4	1,6
Interruptions médicales de grossesse (%)	0,6	0,7
ACCOUCHEMENTS (%)	77,8	80
Nombre	5492	4178
Simples (%)	72,1	73,7
Multiples (%)	30,9	28,7
Jumeaux (%)	26,3	24,8
Triples (%)	1,6	1,5
Quadruples et plus (%)	0	0
Réductions embryonnaires (%)	3	2,4
Triples ou quadruples (avant réduction) (%)	4,1	3,7

Ce tableau, montre selon les auteurs, que les grossesses après ICSI aboutissent un peu plus fréquemment (sans que cela n'ait de signification statistique) à un accouchement que celles obtenues après FIV conventionnelle. En effet, le taux d'avortements spontanés est légèrement inférieur, reflet possible du plus jeune âge des mères, et de l'absence de stérilité féminine ; il en est de même pour les grossesses extra-utérines, probable conséquence du moins grand nombre d'indications tubaires. En revanche, la fréquence des grossesses multiples est très proche, la politique de transfert d'embryons étant très voisine. Ceci peut s'expliquer par une réceptivité utérine globalement supérieure dans une population relevant d'ICSI pour stérilité masculine pure par rapport à une population traitée par FIV sans ICSI, englobant des facteurs implantatoires d'infertilité.

Ces données montrent bien qu'il est difficile d'étudier l'ICSI sans la replacer dans le contexte général de l'AMP.

3) Les indications de l'ICSI

L'ICSI, on l'a vu, a pour objectif initial de prendre en charge les stérilités masculines. L'absence ou le déficit très sévère de spermatozoïdes dans l'éjaculat peut être d'origine sécrétoire par défaut de production testiculaire, d'origine excrétoire par obstacle à la sortie des spermatozoïdes ou d'origine mixte. L'évolution de l'origine des spermatozoïdes microinjectés dans l'ovocyte s'est faite vers l'utilisation non seulement de spermatozoïdes matures issus du liquide séminal ou de l'épididyme ou du testicule, mais aussi par de rares équipes, à partir de précurseurs des spermatozoïdes. Cette dernière pratique n'a été acceptée par la CNMBRDP* que dans le cadre strict d'un protocole de recherche.

Le taux de succès apparaît de toute évidence important en cas de stérilité masculine pour laquelle la FIV sans ICSI ne permet pas d'obtenir d'embryon (sauf pour les injections avec spermatozoïdes immatures qui restent trop peu nombreuses, pour être évaluées). En dehors de l'indication masculine, ce taux de succès par rapport à la fécondation in vitro classique, n'est pas confirmé par l'ensemble des études récentes : ces chiffres sont en effet respectivement de 24,2 % et 27,7 % pour la FIV et 26,1% et 27,9%³ pour l'ICSI. Un essai randomisé comparant la FIV classique et l'ICSI ne met pas en évidence de différence en faveur de l'ICSI⁴. Les auteurs concluent "*L'ICSI n'offre pas d'avantages sur la FIV classique en termes de résultats en l'absence d'infertilité masculine. Nos résultats sont en faveur de la pratique actuelle qui consiste à réserver l'ICSI aux cas d'infertilité masculine sévère*".

* (CNMBRDP – Commission Nationale de la Médecine et de la Biologie de la Reproduction et du Diagnostic Prénatal)

Cette impression de succès est peut-être responsable de l'augmentation considérable des indications à laquelle on a assisté ces dernières années, et a abouti à en faire une pratique devenue routinière permettant par l'ICSI de répondre à une population jusqu'alors non traitée ou ayant recours au tiers donneur de sperme. En effet, dans le dernier rapport FIVNAT, en 2000, 50,6% des fécondations in vitro avaient été réalisées avec ICSI, contre 35,1% en 1996. Ceci traduit à la fois la relative facilité de réalisation et la conviction des centres de FIV de l'intérêt et de la sécurité de l'ICSI. Mais il est difficile d'imaginer que cette augmentation soit seulement due à la seule infertilité masculine, même si on sait qu'elle est très hétérogène. En effet à côté des mutations chromosomiques, l'infertilité masculine peut être liée à des anomalies endocriniennes et surtout à un taux de fécondation très faible, observé in vitro, c'est à dire une difficulté du ou des spermatozoïdes à franchir la pellicule ovocytaire.

A l'origine réservé à la stérilité masculine par déficit numérique ou fonctionnel extrêmement sévère du spermatozoïde, l'ICSI est aussi proposée pour répondre à des stérilités dans le cadre de maladies génétiques telles que la mucoviscidose (agénésie déférentielle) ou le syndrome de Kartagener (akinésie flagellaire du spermatozoïde).

Au-delà, l'ICSI semble pouvoir relever de tout un champ d'indications potentielles. Le risque de contamination du matériel à analyser par DPI* avec de l'ADN spermatique présent dans le milieu ou attaché à la zone pellucide, peut justifier l'utilisation systématique de l'ICSI lors du DPI. La réduction du risque de transmission d'une maladie virale dans le cadre d'une FIV par l'apport systématisé de l'ICSI préconisé par certains comme technique de choix, n'est pas sans faire l'objet de discussions. De même, dans un futur proche, la congélation de l'ovocyte perturbant probablement les chances de fécondation nécessiterait le recours à l'ICSI.

³ Selon que l'on comptabilise les fécondations par ponction ou par transfert.

⁴ S. Bhattacharya et al., Conventional IVF versus ICSI for the treatment of non-male-factor infertility : a randomised controlled trial. Lancet 2001, 357: 2075-2079.

Des indications actuellement inexistantes sur le choix d'un spermatozoïde X ou Y après tri préalable pourraient imposer le recours à l'ICSI, et poseraient naturellement un problème éthique même si l'existence de maladies génétiques liées au sexe pourraient justifier un tel recours à l'ICSI. Mais on voit bien le risque considérable sur le plan éthique d'un tel élargissement d'indications à des fins opportunistes du choix du sexe pour lui-même.

Ainsi l'ICSI tend à répondre à des indications plus larges que celles prévues initialement. Cette extension renforce les incertitudes en ce qui concerne l'enfant à venir. Autant le risque de la transmission d'une maladie génétique ne peut que nous interpeller dans le cadre d'une stérilité masculine, autant la banalisation de son emploi soulève peut-être des problèmes autant économiques qu'éthiques. La société en effet n'a pas eu à se prononcer sur la légitimité de ces choix.

* (DPI – Diagnostic Préimplantatoire)

4) Le retentissement sur l'enfant

Du fait qu'elle "court-circuite" la fécondation, l'ICSI a soulevé beaucoup de craintes concernant les enfants ainsi conçus.

Une revue complète de la littérature a été faite en 2001 par les équipes de Strasbourg [ML Guénédal et al.] montrant que la plupart des études proviennent de l'importante activité du groupe de Van Steirteghem, qui a le mérite d'avoir établi précocement et de façon régulière le suivi des grossesses issues d'ICSI en Belgique.

Elle donnent les informations suivantes à propos des risques évoqués qui peuvent relever de deux grandes catégories.

A) Ceux qui sont liés à la méthode elle-même

Il s'agit par exemple du risque d'introduction de matériel étranger dans l'ovocyte (toxine, virus, ADN, particules, etc ...) ou encore du traumatisme ovocytaire causé par la perforation, qui pourrait retentir sur l'embryon et le fœtus. Il n'existe jusqu'à présent dans la littérature aucune publication confirmant ou infirmant ces craintes chez l'homme. Une étude chez le singe a cependant récemment évoqué la possibilité de lésions du fuseau méiotique. Une autre a pu démontrer l'incorporation d'un fragment d'ADN étranger dans le génome embryonnaire après ICSI.

B) Le deuxième grand groupe de risques est celui de la nature du matériel biologique injecté

L'infertilité masculine diffère de l'infertilité féminine par une responsabilité plus importante des aberrations chromosomiques dans sa genèse, même si, dans le cas d'une stérilité d'un couple attribuée à l'homme, la présence d'anomalies chromosomiques chez la femme peut être parfois la véritable cause de l'infertilité du couple.

On sait que les hommes infertiles sont plus fréquemment porteurs d'anomalies chromosomiques et géniques. La transmission possible à l'enfant d'une stérilité ou d'une malformation congénitale est un risque de nature différente.

1- Les anomalies chromosomiques

1-1 On sait que leur fréquence est inversement proportionnelle au niveau de production spermatique

Elle est dans la population masculine générale de 0,6% à 1%. Elle est d'environ 5% pour les hommes oligozoospermiques et de 10% pour les azoospermiques. Ces anomalies

chromosomiques peuvent porter sur le nombre (syndrome de Klinefelter, XXY) ou sur la macrostructure des chromosomes (translocations, inversions, etc ...). Le syndrome de Klinefelter se caractérise par une atrophie testiculaire accompagnée d'une stérilité, d'éventuels troubles à la puberté (gynécomastie) et, dans certains cas, de légers troubles du comportement. Ce tableau clinique sans handicap majeur n'implique généralement pas le recours à une interruption de grossesse selon les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal légalement chargés de proposer une éventuelle interruption de grossesse.

Des corrélations entre les délétions du chromosome Y et l'infertilité masculine ont été décrites dès 1976. Les grandes délétions observées qui peuvent entraîner un trouble de la spermatogenèse appartiennent à une région nommée AZF (azoospermic factor). Ces délétions ne sont pas spécifiques des azoospermies, mais également retrouvées en cas d'OAT (oligo asthénotératospermie) sévères. La fréquence des microdélétions chez les hommes infertiles varie, selon les publications, entre 3% et 19%. Il est donc impératif d'informer les couples de la possibilité de transmettre cette pathologie à leur descendance masculine. Le dépistage de ces microdélétions chez les hommes candidats à l'ICSI pour une atteinte "inexpliquée" de la spermatogenèse est réalisé systématiquement dans de nombreuses équipes. Il est à noter que l'équipe belge, pionnière de l'ICSI, a récemment pratiqué un DPI à la recherche de la microdélétion de l'Y portée par le père pour ne replacer que des embryons "sains". Cette sélection ne pourrait pas être réalisée en France car les indications d'un DPI, encadrées par la loi, impliquent l'existence d'une "maladie d'une exceptionnelle gravité et reconnue comme incurable au moment du diagnostic", définition qui ne correspond aucunement à ces anomalies des gonosomes. Cette nécessité de faire suivre l'ICSI d'un DPI constitue incontestablement une dérive qui doit nous interroger.

1-2- La transmission de ces anomalies chromosomiques

En 1995, In't Veld et al. furent les premiers, dans une étude très alarmante, à attirer l'attention sur l'augmentation des aberrations chromosomiques sexuelles au cours de l'ICSI (30%). Il faut cependant nuancer les conclusions de cette étude biaisée par un âge maternel avancé et surtout par un trop faible nombre de cas rapportés.

Nous présentons ici les données cumulatives d'études menées de 1991 à 1998, principalement européennes, relevant le taux d'anomalies chromosomiques chez les fœtus issus d'ICSI. L'incidence des anomalies chromosomiques se situe entre 0,04% et 3,3%. Le pourcentage des aberrations *chromosomiques de novo* (autosomiques et sexuelles) varie de 0 à 2,9%, celui des aberrations chromosomiques héritées (équilibrées et déséquilibrées) de 0,04 à 1,3%.

Dans le bilan de leurs sept années de pratique, Bonduelle et al. ont relevé 2,6% d'anomalies autosomiques (28/1082) et 0,8% d'anomalies portant sur un chromosome sexuel. Ces taux sont globalement supérieurs aux normes le plus souvent citées, soit 0,92% pour les anomalies autosomiques et 0,19% pour les anomalies sexuelles. Cependant, l'interprétation de cette augmentation, particulièrement celle des anomalies chromosomiques sexuelles, observée principalement par ces auteurs, doit être prudente, avant tout parce que les normes de référence concernent des nouveau-nés témoins et non des fœtus. Cette mise en garde s'applique également à la situation française évaluée annuellement par le bilan FIVNAT : le chiffre de 0,7% d'anomalies chromosomiques (16/2332) s'inscrit dans les normes ci-dessus, mais il est au moins doublé par rapport à la valeur de référence citée par les auteurs. De plus les facteurs de risque ne sont pas toujours appariés entre les populations ICSI et celles des registres contrôles utilisés [FIVNAT, bilan de l'année 1997].

Une étude danoise récente n'a, quant à elle, pas relevé d'anomalies sur les chromosomes sexuels, alors qu'un taux élevé d'anomalies chromosomiques totales a été observé chez les 209 fœtus analysés.

Testart et al. ont le mérite d'avoir réalisé la seule étude française de cohorte, de laquelle il ressort que les seules anomalies chromosomiques chez les fœtus issus d'ICSI sont celles héritées des parents. Enfin, la corrélation entre l'origine des spermatozoïdes injectés, épидидymaire ou testiculaire, associée au fait que des spermatozoïdes puis des

embryons issus d'ICSI soient congelés, et le taux d'anomalies chromosomiques fœtales n'est pas clairement établie [FIVNAT, Bilan de l'année 1998].

2- Les malformations congénitales

Les données concernant l'incidence des malformations congénitales observées chez les enfants nés d'ICSI sont également peu nombreuses, et ces études ne sont pas toujours menées en parallèle avec celles mettant en évidence des anomalies chromosomiques. Le pourcentage des malformations majeures relevées à l'âge de deux mois est très variable (1,6% et 3,9%).

Bonduelle et al. ont observé une augmentation du pourcentage de malformations majeures à 1 an (3,4%), alors que leurs chiffres à deux mois de vie (2,3%) s'inscrivent dans les normes précédentes.

En France, le pourcentage de malformations congénitales observées dans le cadre de la FIV en général⁵ est de 2,4%, soit presque deux fois supérieur à celui observé pour des grossesses spontanées [FIVNAT, Bilan de l'année 1997].

Les centres australien et anglais n'ont pas noté d'augmentation des malformations majeures à un an (4,5% et 4,9% respectivement) par rapport à leur population témoin (5% et 4,1%), contrairement au pourcentage d'anomalies mineures.

Enfin, là encore aucune corrélation ne semble pouvoir être établie entre l'origine des spermatozoïdes injectés et le pourcentage de malformations congénitales (FIVNAT, Bilan de l'année 1998).

La difficulté d'interprétation de ces résultats, accentuée par la grande disparité des normes, est liée en grande partie à la controverse sur la classification des malformations congénitales. Par exemple, la classification utilisée par Bonduelle et al. - les malformations congénitales sont majeures quand elles ont des conséquences fonctionnelles et/ou qu'elles requièrent une correction chirurgicale, toutes les autres sont mineures - est plus laxiste que celle des australiens. La classification des malformations, observées par ces mêmes auteurs par rapport à une population témoin, a en effet permis à Kurinczuk et Bower, selon leurs propres critères, de contredire les résultats plutôt rassurants de l'équipe belge. L'intérêt de cette étude particulièrement démonstrative est cependant d'encourager la recherche d'un consensus et la poursuite de telles études.

Depuis cette date, d'autres articles sont parus, en particulier dans le New England Journal of Medicine de mars 2002⁶.

L'article de Schieve et al. concluait : *"L'utilisation de l'assistance médicale à la procréation a entraîné la naissance d'un nombre disproportionné d'enfants de faible poids et de très faible poids de naissance, en partie du fait de l'augmentation des grossesses multiples et en partie du fait de l'augmentation de ces pathologies en cas de grossesses uniques"*.

L'article de Hansen et al. concluait : *"Les enfants conçus après ICSI ou FIV ont deux fois plus de risques de malformations congénitales majeures que les enfants conçus naturellement"*.

L'ensemble de ces articles va probablement dans le sens d'une augmentation de risque pour l'enfant. Il faut en outre noter qu'en raison du développement relativement récent de la technique, les conséquences à long terme n'ont pu être explorées. Des articles récents (réf. Journal of Medical Genetics Janvier 2003, Lancet janvier 2003) font état d'une multiplication par quatre d'un rare désordre génétique, le syndrome de Beckwith-Widemann, et par sept de l'augmentation du risque de rétinoblastome, même si la responsabilité de l'ICSI n'est pas clairement indiquée. Ces études méritent cependant confirmation. Des

⁵ Il n'y a pas de données spécifiques à l'ICSI.

⁶ L. Schieve et al., Low and very low birthweight in infants conceived with use of assisted reproductive technology, N E J M 2002, 346: 731-737 et M. Hansen et al., The risk of major birth defects after ICSI and IVF, N E J M 2002, 346: 725-730.

études croisant les registres FIV et cancer en Australie n'ont pas permis de retrouver plus de cancer chez les enfants nés après FIV⁷.

Ainsi, le doublement des malformations congénitales, la transmission d'anomalies chromosomiques sexuelles responsables de stérilités potentielles, même si elles restent difficiles à estimer et vraisemblablement faibles, font de la FIV doublée de l'ICSI une technique qui n'est pas totalement dénuée de risque pour l'enfant. L'individualisation de l'ICSI au sein de la FIV ne peut toutefois être trop stigmatisée puisque la FIV sans ICSI augmente le risque de prématurité et donc d'un développement psychomoteur retardé surtout par les grossesses et les naissances multiples, ainsi que le taux de morbidité et de mortalité très élevés en cas de grande prématurité. Mais l'ICSI par elle-même ne peut pas être considérée comme responsable de ces conséquences délétères.

3- Le conseil génétique

La transmission de ces anomalies chromosomiques et génétiques justifie qu'un entretien et un conseil génétique avec le couple s'imposent avant le consentement à l'ICSI, même si le désir d'enfant peut prévaloir. Un couple ayant recours à l'ICSI devrait toujours bénéficier d'un caryotype avant la première tentative. D'une façon générale, bien qu'il soit proposé par certains, le recours au diagnostic cytogénétique préimplantatoire après ICSI, en cas d'anomalies génétiques est actuellement exclu.

Le risque de la transmission à la descendance masculine, dès maintenant avéré mais sans certitude quantitative avant une dizaine d'années, pose le problème éthique majeur de l'incertitude reportée au temps futur mais cette incertitude est sous-jacente de façon permanente derrière toute technique d'AMP : congélation de gamètes et d'embryons, FIV et particulièrement l'ICSI, comme elle l'est aussi derrière toute thérapeutique susceptible de toucher les lignées germinales et les cellules reproductrices. Il est important tout de même de noter que des publications récentes de Sutcliffe et Bonduelle, même si elles ne concernent que de petites séries et si elles s'arrêtent à deux ans, ne révèlent pas dans des études cas-témoins d'anomalies du développement chez des enfants âgés de deux ans nés après ICSI⁸.

5) La question du matériel spermatique

La diversité des moyens d'obtention des spermatozoïdes révèle une dérive vers l'utilisation de matériel spermatique de plus en plus immature. Il paraît donc important d'emblée de séparer les problèmes scientifiques et éthiques à partir d'une micro-injection à partir de sperme frais ou congelé et ceux à partir de matériel plus ou moins mature recueilli directement au niveau testiculaire. L'étude des conséquences de l'ICSI de spermatozoïdes testiculaires devrait faire l'objet d'une expérimentation animale d'envergure avant qu'elle ne soit appliquée à l'homme, légitime justification ici du principe de précaution. Recourir aux spermatozoïdes immatures, dans l'état actuel des connaissances, pour assurer une fécondation in vitro soulève de telles incertitudes pour le futur de l'enfant que cette pratique n'est probablement pas éthiquement acceptable.

6) DPI et ICSI

DPI et ICSI sont intimement liés. Tout DPI implique une ICSI pour des raisons techniques de contamination d'ADN. Certains préconisent d'associer à l'ICSI un diagnostic préimplantatoire afin de s'assurer que la maladie génétique n'a pas été transmise à l'embryon. Toute ICSI impliquerait-elle dans le futur un DPI dans la mesure où la recherche

⁷ Klip H. et coll., Risks of cancer in offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. Human reprod 2001, nov; 16 (11) : 2451-8.

⁸ Sutcliffe AG. et coll. « Outcome in the 2nd year of life after in-vitro fertilization by ICSI : UK Case-Control study,. Lancet 2001 June 30; 357 (92-74) : 20.80 - 4

d'une anomalie du chromosome sexuel devrait être considéré comme systématique dans les situations paternelles à risque ? Cette pratique ajouterait alors aux problèmes éthiques soulevés par l'ICSI ceux du DPI récemment abordés par le CCNE dans son avis n°72.

B) Les aspects juridiques

- Les lois sur la bioéthique, depuis 1994 on l'a vu, ne font pas de mention spécifique de l'ICSI alors que sa pratique en France précède l'adoption de la première loi. Ce silence surprend aussi dans les décrets d'application concernant le DPI (parus 5 ans après la loi et donc 7 ans après le début de l'ICSI). Ceux-ci n'évoquent pas l'ICSI dont sont systématiquement issus les embryons pré implantatoires à analyser. Seule une circulaire sur les bonnes pratiques de l'AMP en 1999 évoque réellement cette technique.

- Le DPI par screening embryonnaire du fait d'un recours à l'ICSI, sortirait du cadre aujourd'hui autorisé par la loi.

C) Les aspects éthiques

Dans la découverte et la mise en œuvre des différentes techniques d'AMP, l'espérance des couples est renforcée par une offre médicale croissante qui peut privilégier l'efficacité de la technique, reléguant au second rang les incertitudes et les risques qu'elle fait courir. C'est ainsi que le Comité national dans son avis n° 42 du 30 mars 1994 sur l'évolution des pratiques d'AMP invitait à des protocoles prudents. Cet avis pointait notamment l'ICSI et, eu égard au développement déjà très rapide de cette pratique, énonçait un certain nombre de recommandations : des efforts devaient être entrepris pour trouver un modèle animal et développer des protocoles expérimentaux, pour informer les couples sur le caractère encore expérimental de la méthode, pour éviter l'association avec des techniques de co-cultures intracellulaires, et enfin entreprendre des protocoles d'évaluation prospective.

1) Le droit à la procréation, jusqu'où ?

On assiste incontestablement à une dérive progressive de l'aide à la procréation, quelles que soient les circonstances, même si elle reste marginale. La médecine ne doit pas répondre à un désir d'enfant à n'importe quel prix, particulièrement si le prix à payer peut être celui d'une existence délibérément amputée de certaines de ses potentialités. Vouloir un enfant est le désir le plus légitime du monde. Cette légitimité n'existe et ne doit être prise en compte que si l'enfant est voulu pour lui-même et si son intérêt prime sur le seul désir de s'assurer une filiation génétique. Les questions de droit à l'enfant et droit de l'enfant ont déjà été évoquées dans un rapport du CCNE déjà cité à propos du diagnostic pré-implantatoire. (avis n°72)

2) Les risques éventuellement encourus par l'enfant et la décision d'engager une ICSI

a) La stérilité. Peut-on faire courir à un enfant le risque encore non évalué d'une stérilité ou de son traitement palliatif ? La médecine de la reproduction peut-elle favoriser la transmission à la descendance d'une stérilité ? Comment annoncer à un enfant qu'il devra peut-être envisager sa vie future comme celle d'un adulte stérile ? Sa présence au monde implique peut-être sa stérilité. L'information est en effet essentielle pour que son engagement vis-à-vis de sa future compagne, qui devra peut-être elle-même se prêter à une ICSI, soit le plus informé possible. Si la plupart des parents se refusent à envisager cette éventualité et la reportent à vingt ans et plus, une double question éthique demeure vis-à-vis

de l'enfant : celle du secret entourant les conditions de sa conception et les conséquences éventuelles que cela peut avoir pour lui-même dans sa filiation.

b) Transmission d'une maladie chromosomique ou génétique

La question ne se pose pas simplement en terme de FIV avec ICSI ; le progrès de la médecine permet à des couples atteints de maladie chronique (diabète, etc...) de procréer sans que la société ne trouve, à juste titre, de motif à protester. Mais transmettre potentiellement, en toute connaissance de cause, une maladie, pose légitimement une question éthique ; même si la transmission de l'anomalie en cause n'est pas le fait de l'ensemble des spermatozoïdes. De plus, cette transmission ne se limite pas aux seules maladies génétiques avec mutation. Les progrès de la prise en charge de la grossesse permettent à des mères atteintes de maladie chronique de procréer dans des conditions satisfaisantes et peut-être de transmettre des facteurs de risque jusqu'ici intransmissibles.

3) L'absence d'évaluation à moyen et long terme de techniques nouvelles. La fécondation d'un ovocyte avec des spermatocytes ou des spermatides immatures s'apparente à de l'expérimentation humaine. Les résultats sont aléatoires et non évalués, le devenir de l'embryon et de l'enfant est totalement imprévisible.

Un premier pré requis par l'expérimentation animale s'impose aujourd'hui avant tout essai thérapeutique sur l'humain. Le contournement de la fécondation par des spermatogonies immatures pourrait un jour bénéficier de protocoles de recherche faisant appel à des auto-greffes voire à des greffes de cellules germinales souches. Le risque de manipulations germinales est alors au premier rang.

L'introduction de protéines ou de matériel étranger aux spermatozoïdes ne semble pas jusqu'ici avoir démontré être à la source de conséquences délétères.

4)Le suivi des enfants

Les risques liés à la FIV, et à l'ICSI en particulier, rendent indispensable la réalisation de suivi épidémiologique à long terme des enfants nés après l'utilisation de ces techniques, ce qui soulève cependant de nombreuses difficultés.

En dehors des difficultés matérielles liées au coût et à l'organisation d'un tel suivi, deux arguments d'ordre éthiques sont avancés.

Le premier est lié aux risques de stigmatisation. Le fait d'être l'objet d'un suivi peut être considéré comme témoignant d'une anomalie ou, en tout cas, d'une différence par rapport aux autres enfants alors que les parents et l'entourage souhaitent en général que les enfants nés après FIV ne soient en rien distingués des autres. La révélation des conditions de sa conception à un enfant est une question difficile, d'autant plus qu'on ignore le bénéfice ou le maléfice qu'il peut en tirer. La qualité des données recueillies, courantes ou spécifiques, ne devrait pas poser de problème particulier dans la mesure où il y aurait nécessairement des groupes témoins. Il convient tout autant de suivre les individus « normaux » que les individus présentant une particularité. Personne n'a à se percevoir comme particulier au motif du suivi.

Le deuxième argument est lié à la liberté individuelle. En effet, il peut y avoir contradiction entre les exigences d'ordre épidémiologique qui, pour éviter les erreurs d'interprétation, nécessitent d'avoir des informations sur tous les individus d'une cohorte, et la liberté individuelle qui amène à ne faire porter ces études que sur des volontaires.

Il n'existe pas de réponse facile à ces arguments. La société confrontée au développement de pratiques plus ou moins risquées, prises en charge par la sécurité sociale, a le devoir d'en assurer le suivi. Cette acceptation de principe par les parents devrait d'ailleurs être encouragée par les conditions d'entrée dans un programme de FIV.

Par ailleurs, il pourrait être en effet reproché aux pouvoirs publics d'avoir accepté que se développent des techniques de FIV sans s'assurer de leur innocuité. Ce qui est fait

par les pouvoirs publics dans le cadre de médicaments tels que les vaccins, devrait pouvoir l'être pour d'autres pratiques.

Le risque de stigmatisation pourrait être limité si la récolte d'informations épidémiologiques sur la santé des enfants était systématique, intégrée dans le système d'informations sanitaire général et non pas uniquement réalisée à la demande, en fonction d'un problème précis.

Un dernier problème potentiellement plus sérieux pourrait surgir selon les résultats du suivi. Faudrait-il informer d'un risque particulier les personnes nées par cette technique ? Même si la réponse est difficile, la responsabilité d'une société est d'évaluer sans cesse le sens de sa pratique, même s'il n'y pas jusqu'ici d'alarme majeure qui soit survenue.

5) L'information

L'information vraie et complète à donner aux parents est la première des exigences éthiques. Elle n'exonère pas pour autant la médecine de sa responsabilité.

Cette information doit concerner plusieurs points :

- L'infertilité masculine s'associe à un nombre non négligeable d'anomalies chromosomiques, certaines transmissibles, d'autres non transmissibles. Le couple doit donc être informé de ce risque.
- La transmission génétique d'anomalies chromosomiques et non chromosomiques pourrait justifier un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire. Là encore, la dérive vers l'élargissement du diagnostic préimplantatoire doit être évoquée.
- Un diagnostic prénatal et un dépistage génétique qui concrètement s'articulent avec une ICSI posent en eux-mêmes des problèmes éthiques et économiques de santé publique. Imposer un diagnostic prénatal est critiquable, le refuser ou ne pas le proposer peut l'être aussi.
- L'homme doit être informé qu'en cas de stérilité masculine, la recherche systématique d'une anomalie chromosomique avant ICSI doit être faite même si elle alourdit la procédure.
- La réalisation d'un livret destiné à l'information des femmes devrait être systématiquement distribué pour permettre une approche pluridisciplinaire intégrant spécialistes de l'AMP, pédiatres généticiens et psychologues.

CONCLUSION

Le principe de précaution est un principe à géométrie variable ; s'il est sans cesse sollicité dans les cas de maladies liées à l'environnement ou de maladies infectieuses, il n'est quasiment jamais évoqué dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation alors même que le destin d'un enfant est en jeu. C'est précisément dans une telle situation où les données sont entachées d'incertitude, que l'intérêt de l'enfant doit l'emporter sur celui des parents. La transmission prévisible et acceptée d'une maladie est en soi un problème éthique. Cependant, la légitimité d'une attitude visant à privilégier la transmission d'un caractère –surtout négatif- à un enfant, mérite d'être contestée comme doit aussi nous interroger le rôle de la médecine dans ces circonstances.

Le coût de cette technique n'est pas négligeable et on peut considérer que privilégier l'efficacité au détriment de l'indication initiale (c'est-à-dire une azoo ou une oligozoospermie forte) n'est peut être pas compatible avec les ressources disponibles.

La difficulté d'un vrai suivi des enfants est réelle et en dehors des études sur quelques dizaines, voire quelques centaines d'enfants, il est difficile d'établir un suivi qui ne

concernerait que les enfants nés après ICSI en raison du risque de stigmatisation. La complexité de ces études rend difficile l'évaluation réelle du risque de transmission de maladies génétiques à court moyen et long terme. Cependant une étude européenne est en cours comparant FIV, ICSI et naissance naturelle.

C'est pourquoi, il semble bien qu'il faille garder actuellement à l'ICSI sa qualité de technique en dernier ressort et non pas en première instance en cas d'autre alternative raisonnable. Le lien entre DPI et ICSI doit être strictement encadré et ne peut être laissé à l'initiative individuelle, ceci pour des raisons tant éthiques que de santé publique. Il relève actuellement du contrôle vigilant de la CNMCRDP et devra rester soumis à l'avenir au contrôle de l'Agence prévue par la loi.

Vouloir à tout prix procréer, quelles que soient les anomalies chromosomiques ou géniques dont est porteur au moins l'un des deux parents, engage l'avenir des enfants et donc privilégie à l'excès le désir d'une filiation biologique par rapport au droit d'un enfant à naître dans des conditions lui donnant toutes ses chances.

Il peut sembler naïf de ne se poser la question éthique de l'ICSI qu'après plusieurs dizaines de milliers de naissances d'enfants. La société semble découvrir que, dans ce domaine, l'innovation scientifique n'a été à l'abri d'un regard critique que par son efficacité reconnue.

Il serait cependant hasardeux de faire de cette technique un danger excessif pour le futur. Mais c'est justement ce silence et cette relative indifférence à l'élargissement des indications, à la transmission de certaines anomalies qui soulèvent un problème éthique.

Le propos du CCNE n'est pas de susciter une inquiétude qui ne soit pas fondée sur des éléments scientifiques objectifs ni de réclamer quelque moratoire que ce soit à propos de l'ICSI. Mais c'est justement l'existence de certains faits, la discrétion qui entoure cette activité, l'élargissement croissant de ses indications qui ne peuvent que contraindre à mettre en avant quelques repères forts. Il serait en effet désinvolte de ne confier qu'au futur la mission d'établir un état critique de cette technique, d'autant plus que le caractère spectaculaire des avancées de l'AMP peut faire parfois placer au second plan le destin de l'enfant.

La faiblesse des données de santé publique en France dans ce domaine n'est pas en rapport avec l'importance de la part de l'AMP dans les naissances françaises. Il est du devoir d'une société de ne pas limiter la prudence aux situations médicales non concernées par l'AMP, et de se donner les moyens permanents de pouvoir apporter la réponse la plus claire possible pour être à même d'assumer sa responsabilité vis-à-vis des générations futures.

12 décembre 2002