



## L'embryon\* devenu patient

**André Boué**

A. Boué : 17, rue Émile-Dubois, 75014 Paris, France.

**D**urant les deux premiers tiers du XX<sup>e</sup> siècle, la recherche et les soins centrés sur la périnatalité ont eu comme objectif principal la santé de la mère pendant et après la grossesse et celle du nourrisson dans les premiers mois de la vie. La lutte contre les risques infectieux (développement d'antiseptiques, d'antibiotiques, de vaccins) et contre les troubles de la coagulation, associée aux mesures sociales, ont fait que dans les pays industrialisés, le risque mortel a pratiquement disparu chez les mères tandis que la mortalité périnatale diminuait et que les nouveau-nés bénéficiaient de soins favorisant leur développement.

A partir de 1940, ce sont les travaux d'une équipe de chercheurs de l'*Harvard Medical School* à Boston (USA), Arthur Hertig, Gregory Pincus et John Rock, qui vont apporter des données fondamentales bouleversant le domaine de la reproduction humaine dans le dernier tiers du siècle.

Alors que dans un livre français d'obstétrique, édité en 1936, on lit que, devant un avortement spontané du premier trimestre de la gestation, il faut d'abord penser à la syphilis, Arthur Hertig, par l'examen anatomique de mille avortements spontanés [1], montre que les trois quarts d'entre eux résultent non d'une cause maternelle ou environnementale mais d'un arrêt précoce du développement

dû à une anomalie du zygote (absence de formation embryonnaire ou malformations importantes). Quelques années d'un long travail permettent alors de révéler que ce sont près de 40% des conceptus qui sont frappés de mortalité embryonnaire au cours des deux premières semaines postconceptionnelles [2].

En 1958, Gregory Pincus et John Rock [3] démontrent la possibilité de contrôler la fécondité par des progestatifs. La contraception va alors modifier profondément la vie des femmes et, plus largement, de la société, en conduisant au contrôle des naissances. Seulement alors, les couples et le monde médical commencent à se soucier des handicaps de l'enfant à la naissance.

Il fallait donc entreprendre des recherches sur l'embryon et sa pathologie et envisager les méthodes de diagnostic des anomalies de l'embryon *in utero*. Parallèlement, au cours des années 1960, la diminution de l'influence des tabous culturels et religieux sur la procréation et l'évolution des mentalités vis-à-vis de l'avortement allaient rendre possibles les recherches biologiques et épidémiologiques sur les anomalies et l'arrêt du développement *in utero*.

Grâce aux techniques de cultures cellulaires *in vitro* qui venaient d'être largement développées en virologie pour l'étude de la poliomyélite puis de la rubéole, les recherches sur les cellules embryonnaires deviennent possibles. La description du caryotype humain par Tjio et Levan en 1956 permet le développement d'une nouvelle discipline, la cytogénétique.

On montre alors que ce sont des erreurs chromosomiques qui sont responsables des arrêts du développement et des malformations embryonnaires décrits par Arthur Hertig. Une multitude d'anomalies du caryotype qu'on ne soupçonnait pas sont présentes dans 60% des avortements spontanés [4]. L'analyse de tous ces travaux permet aux démographes [5] d'estimer qu'à peine un tiers des conceptions conduira à la venue au monde d'un enfant.

A partir de 1970, ces techniques de culture cellulaire *in vitro* et de cytogénétique sont logiquement appliquées aux cellules présentes dans le liquide amniotique prélevé par amniocentèse et vont permettre un diagnostic prénatal. Par la suite, les analyses bénéficieront des progrès de la biochimie dans les maladies du métabolisme et de la biologie moléculaire dans les maladies monogéniques. Aujourd'hui, en France, un diagnostic prénatal sur cellules embryonnaires est pratiqué pour une grossesse sur dix.

Parallèlement aux avancées de la biologie, les progrès remarquables dans la visualisation de l'embryon *in utero* vont modifier profondément la surveillance médicale de la grossesse. Après les premières images primitives de l'échographie, des améliorations technologiques permettent une vision de plus en plus affinée de l'embryon et on parle maintenant d'images tridimensionnelles. L'embryon n'est plus un patient caché dans le sein de sa mère, il est présent sur l'écran. La coordination de la biologie et de

\* Le terme « embryon » est seul utilisé pour tous les stades de la fécondation à la naissance en raison des difficultés de déterminer le passage du stade embryonnaire au stade fœtal.

l'échographie vont étendre et améliorer le diagnostic prénatal, préciser la gravité des anomalies morphologiques et, s'il y a des possibilités thérapeutiques postnatales validées, permettre une prise en charge médicale planifiée avant la naissance.

En 1978 naît le premier enfant fruit d'une fécondation *in vitro*. L'embryon *in vitro* devient, pendant quelques jours, un patient et un nouveau domaine de recherches et de diagnostics peut s'ouvrir. On décèle des aberrations chromosomiques dans 40% à 90% des œufs qui, par la simple observation de grossières anomalies du développement, sont éliminés pour le transfert *in utero*. Les techniques de biologie moléculaire, appliquées à l'analyse d'un blastocyste prélevé sur un œuf d'environ 8 cellules, peuvent permettre quelques diagnostics pré-implantatoires de maladies monogéniques. Mais cela impose à des couples féconds le recours à la fécondation *in vitro* avec ses contraintes pour la femme et son faible taux de réussites. En effet, la majorité de ces couples, qui mettent beaucoup d'espoir dans cette technique, resteront sans enfant. Les règles éthiques habituelles sont très difficilement transposables tant aux recherches sur l'embryon *in utero* ou *in vitro* qu'à leurs applications médicales: les termes protection de la vie, autonomie, information et consentement de la personne, ou le simple précepte *primum non nocere* peuvent-ils s'appliquer à l'embryon? A qui ne faut-il pas nuire en effet? à l'embryon? à la mère? à la future famille? Il est indispensable qu'une patiente et loyale information des parents entoure tous les actes concernant l'embryon. L'importance des problèmes éthiques soulevés d'abord par les scientifiques et les praticiens, puis la vigueur des réactions de la société vis-à-vis des recherches et de la médecine concernant l'embryon ont conduit le législateur à promulguer en juillet 1994 les lois de bioéthique réglementant les diagnostics sur l'embryon *in utero* et *in vitro* et interdisant, en pratique, toute recherche sur l'embryon *in vitro*. Dans cette même loi, le législateur avait demandé « un nouvel examen par le Parlement dans un délai maximum de cinq ans », prenant en compte les progrès des connaissances scientifiques et les résultats de l'application de la loi.

La recherche scientifique s'accélère, de nouveaux espoirs médicaux apparaissent avec, par exemple, la thérapie cellulaire à partir de cellules embryonnaires, mais il est difficile de prévoir quand le monde politique abordera « ce nouvel examen » promis. Une loi devient-elle caduque lorsque le législateur ne respecte pas lui-même des règles qu'il s'est données?

Il est toujours hasardeux de faire des prévisions sur de futures avancées scientifiques. Les espoirs d'un diagnostic sur des cellules embryonnaires présentes dans la circulation maternelle a illustré les difficultés voire les impossibilités de cette approche.

Pourra-t-on combler une lacune de la démarche médicale en envisageant des possibilités de traitement, ou de prévention primaire sur ce nouveau patient? Quelques essais d'interventions thérapeutiques invasives *in utero* (concernant par exemple les hydrocéphalies ou les hernies diaphragmatiques) ont eu lieu. Si le bénéfique pour le futur enfant est douteux, les conséquences sur la santé de la mère sont réelles, d'où une grande réserve dans cette approche.

Reste la thérapie génique si, toutefois, est un jour montrée son efficacité dans le traitement de maladies monogéniques après la naissance. Pourra-t-on envisager l'application sur un embryon *in utero* dont l'atteinte sera décelée par un diagnostic prénatal? Le caractère aléatoire du succès et les risques d'atteinte des cellules germinales posent de redoutables problèmes d'évaluation. La loi de décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales peut-elle s'appliquer à ce patient imprévu? La fécondation *in vitro* et le diagnostic pré-implantatoire ouvrent les possibilités de l'application des techniques de transgénèse mise au point sur des embryons animaux [7]. On n'en voit pas l'intérêt dans le cas de transmission de maladies monogéniques, car pourquoi tenter une technique aux résultats aléatoires alors qu'on peut transférer les embryons non porteurs de l'anomalie? En revanche, on voit poindre les questions sur le choix du sexe, le tri des embryons sur des critères de qualité et les dérives eugéniques si l'on est tenté d'introduire des gènes « avantageux » dans une vision du « Meilleur des mondes ».

Il faut éviter les effets pervers de l'annonce, amplifiée par les médias, d'exploits scientifiques et techniques dont les retombées pratiques sont lointaines, voire complètement utopiques, cela entraînant de faux espoirs pour des familles ou déclenchant des réactions passionnelles de diabolisation. Ces annonces, parfois faites dans le but de valoriser la gloire ou l'intérêt des auteurs, relèvent de l'inconduite scientifique (*scientific misconduct* des Anglo-Saxons).

Les remarquables progrès des connaissances et des pratiques médicales sur l'embryon ou, plus généralement, sur la santé de la mère et de l'enfant à naître, se sont développés dans les pays riches. C'est aussi dans ces pays qu'ont pris place la réflexion et les prises de position, parfois violentes, sur les problèmes de société soulevés par ces progrès. Cela a récemment culminé dans le déferlement de discussion et de littérature sur le clonage reproductif, chacun se croyant chargé de transmettre un message.

En même temps, dans la plus grande partie du monde, les soins au cours de la grossesse et de la naissance sont à peine au niveau de la situation des pays riches du début du xx<sup>e</sup> siècle. Qu'est-ce qui est le plus inquiétant pour l'humanité: la fabrication éventuelle du clone d'un milliardaire paranoïaque ou la misérable situation sanitaire de millions de femmes et de nouveau-nés? ■

## RÉFÉRENCES

1. Hertig AT, Sheldow WH. Minimal criteria required to prove primo facie case of traumatic abortion and miscarriage: an analysis of 1 000 spontaneous abortions. *Ann Surg* 1943; 117: 596.
2. Hertig AT, Rock J, Adams EC, Menkin MC. Thirty-four fertilized human ova, good and undifferentiated, recovered from 210 women of known fertility. *Pediatrics* 1952; 23: 202.
3. Pincus G, Rock J, Garcia CR, et al. Fertility control with oral medication. *Ann J Obstet Gynecol* 1958; 75: 1333-46.
4. Boué J, Boué A, Lazar P. Aberrations chromosomiques dans les avortements. *Ann Genet* 1967; 10: 179-87.
5. Léridon H, Boué J. La mortalité intra-utérine d'origine chromosomique. *Population* 1971; 26: 113-38.
6. Pellestor F. Étude cytogénétique de l'embryon humain. *Med Sci* 1993; 9: 716-24.
7. Billings PR, Hubbard R, Newman SA. Human germline gene modification: a dissent. *Lancet* 1999; 353: 1873-5.

## TIRÉS À PART

A. Boué.