

QUESTIONS ETHIQUES AUTOUR DE L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION (AMP) RÉFLEXIONS AUTOUR DE LA LOI DE BIOÉTHIQUE

Pr JF Guérin

Professeur émérite à la faculté de médecine

Lyon Est

PROCREER

Un droit universel de tout être humain?

Résolutions du parlement européen (21 février 2008):

...l'infertilité est de nature médicale (selon l'OMS)

...les états membres doivent assurer le droit des couples à un accès universel aux traitements d'infertilité

REPÈRES HISTORIQUES

- 1953: 1^{ère} naissance résultant d'une insémination avec sperme congelé (Sherman & Bunge, USA)
- 1973: fondation du 1er CECOS (Pr David; Paris): 1^{ères} IAD
- 1978: 1^{ère} naissance après fécondation in vitro (FIV) en Angleterre
- 1982: 1^{ère} naissance après FIV en France
- 1984: 1^{ère} naissance après transfert d'embryons congelés (Australie)
- 1992: 1^{ère} naissance après injection d'un spermatozoïde dans un ovocyte (ICSI) (Belgique)
- 2004 : le Diagnostic pré-implantatoire (DPI) est autorisé en France
- Années 2000 : apparition de la technique de vitrification embryonnaire et ovocytaire

L'assistance médicale à la procréation (AMP)

- est définie clairement dans la loi dite de « bioéthique » du 29 juillet 1994 , révisée successivement le 6 août 2004, puis le 7 juillet 2011, enfin le 2 août 2021
- concerne les pratiques :
 - d'insémination artificielle
 - de fécondation *in vitro*, y compris les techniques dérivées (congélation embryonnaire, ICSI, ICSI avec spermatozoïdes ponctionnés chirurgicalement).
 - d'autoconservation des gamètes et tissus germinaux depuis 2011

est le plus souvent réalisée avec les gamètes du couple, mais peut faire intervenir un don de gamètes (spermatozoïdes ou ovules), ou d'embryons

L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE

Elle a été créée en 2004, par fusion entre l'établissement français des greffes (EFS) et la commission nationale pour la reproduction et le diagnostic pré-natal)

Elle a en charge 2 domaines :

le don d'organes et la greffe

L'AMP et la génétique

- collecte les résultats annuels des 104 centres d'AMP
- délivre des autorisations de recherche sur les embryons

L'ACTIVITÉ AMP EN FRANCE EN 2023

(DONNÉES DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE)

- 46653 cycles d'inséminations artificielles (dont 23,2% avec don de spz) : 5790 enfants nés (12,4% / cycle)
- 62403 tentatives de FIV+ ICSI (dont 8,6% avec don de gamètes) : 8445 enfants nés (13,5% /cycle)
- 55230 transferts d'embryons congelés (TEC) 13133 enfants nés (23,8% / cycle)

➔ **27389 enfants nés (4% des naissances)**
(dont 3342 avec don de gamètes)

Remarques : le taux d'accouchements par tentative de FIV /
ICSI stagne depuis plusieurs années

Cependant : le % de grossesses / TEC augmente régulièrement(23,8%)
ce qui augmente les chances par tentative pour un couple

Le % d'enfants nés par don de gamètes augmente (conséquence de l'accès à l'AMP
aux femmes seules ou en couple)

Les lois de bioéthique successives (1994- 2011)

- **Intégraient les activités d'AMP dans un cadre strict:**

- d'ordre médical : destinées à remédier à un problème d'infertilité

- d'ordre social : couple hétérosexuel, vivant, marié ou faisant état de 2 ans de vie commune (*), en âge de procréer, (*) : *a disparu dans la version 2011*

- **conféraient à l'équipe pluridisciplinaire la responsabilité d'apprécier l'intérêt de l'enfant à naître** (opposition entre « droit de l'enfant » et « droit à l'enfant »)

décision difficile en cas de contexte socio-familial problématique, de handicap, etc...)

Jusqu'à quel point l'équipe médicale peut-elle décider à la place des couples?

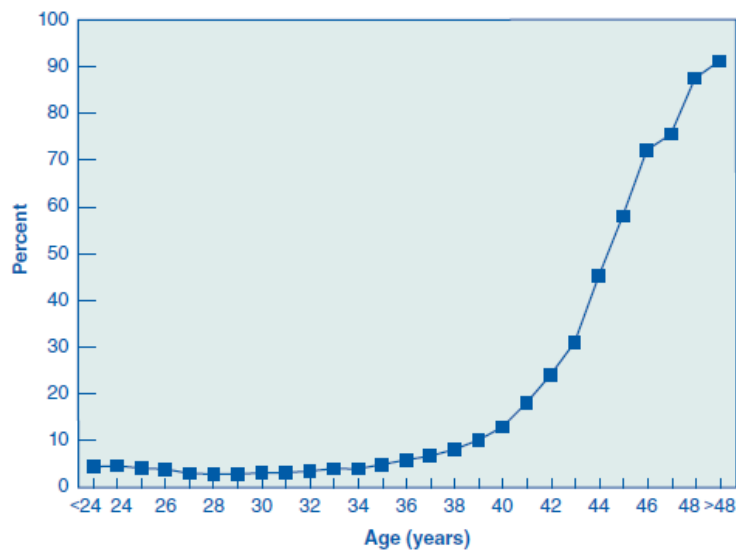
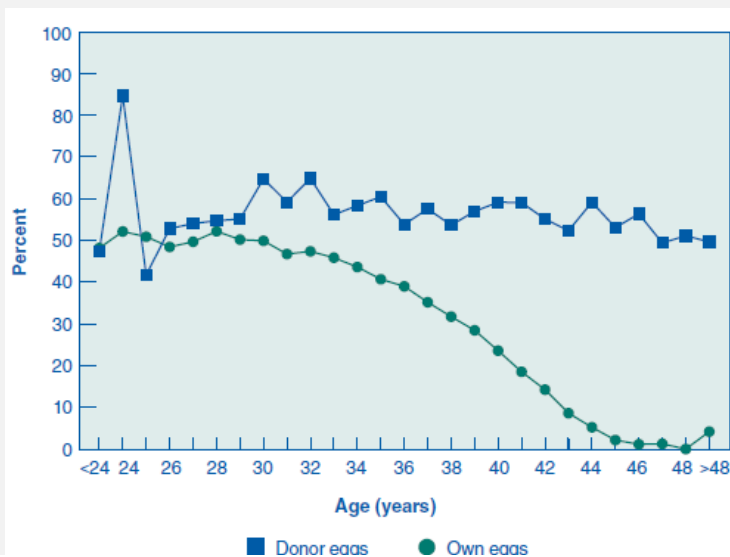
La question des limites a fait l'objet de nombreux débats avant la loi de 2021

**Les imprécisions de la loi: exemple: « ...en âge de procréer »:
Comment fixer les limites concernant l'âge de l'homme?**

- **Pourquoi limiter l'accès de l'AMP aux couples hétérosexuels?**
- **Famille mono parentale ? *Autorisée à adopter***
- **Couple de femmes homosexuelles ? *AMP possible en Belgique
Espagne, Royaume Uni... beaucoup de couples avaient recours
à des méthodes « artisanales » en prenant des risques, en
particulier de nature sanitaire***

***Discrimination favorisant le « tourisme procréatif » et ne
respectant pas l'égalité sociale***

Procréer malgré la baisse de la fertilité naturelle et au-delà de la ménopause ? Possible avec le don d'ovocyte



.Maman à 94 ans ? *Dimanche 24 Avril 2011*



C'est le défi de l'année : un couple veut avoir un enfant alors que **Madame est âgée de 94 ans.**

L'actrice hongroise **Zsa Zsa Gabor** n'est plus en bon état. A 94 ans, elle a perdu une jambe et souffre d'une infection. Pourtant, son mari **Frederic von Anhalt** souhaite absolument avoir un bébé avec elle

Human Reproduction, Vol.27, No.5 pp. 1231–1237, 2012

Advanced Access publication on February 21, 2012 doi:10.1093/humrep/des029

human
reproduction

ESHRE PAGES

Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss†

ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, W. Dondorp^{1,*}, G. de Wert¹, G. Pennings², F. Shenfield³, P. Devroey⁴, B. Tarlatzis⁵, P. Barri⁶, and K. Diedrich⁷

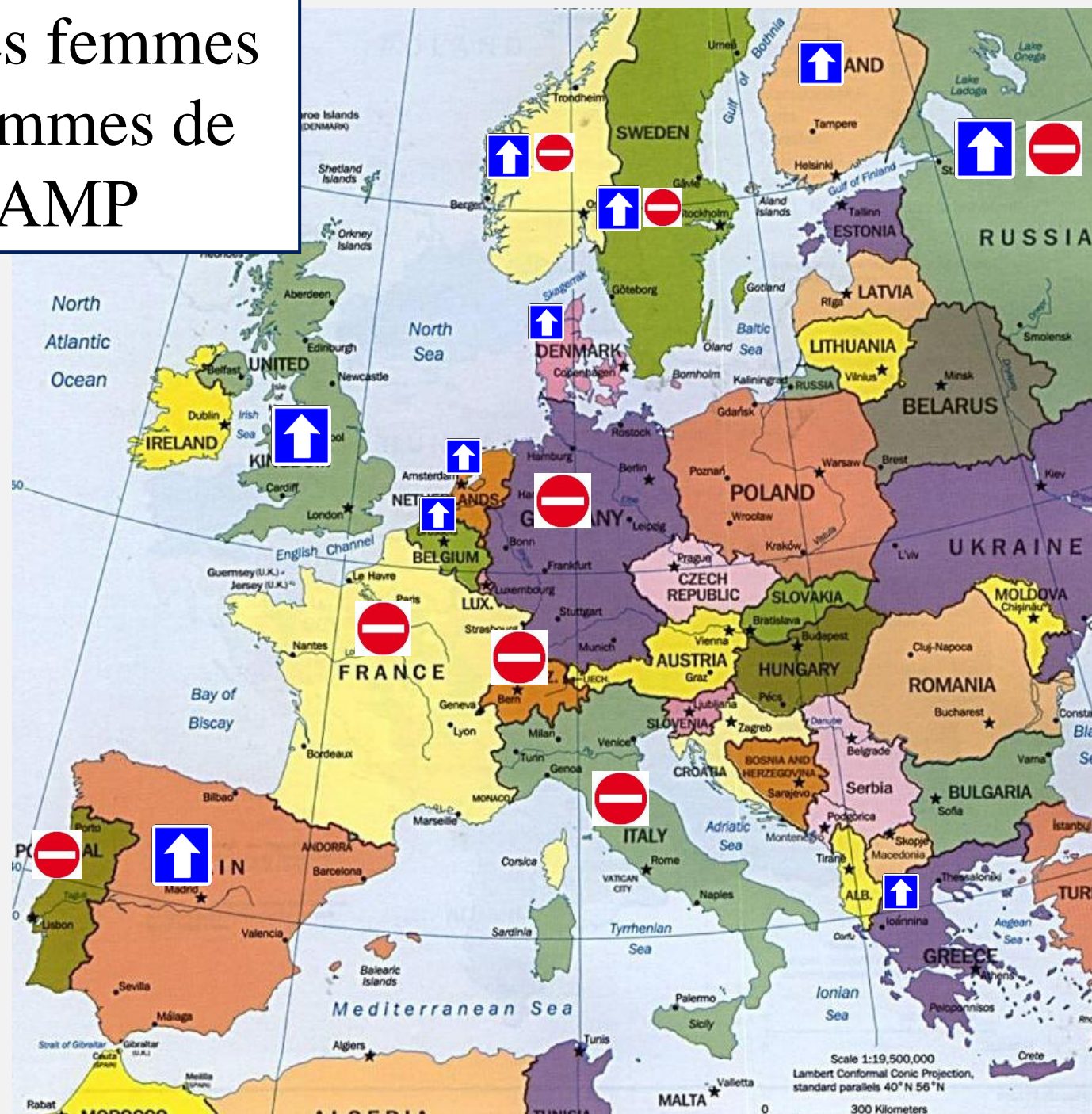
Recommendations

- (i) Oocyte cryopreservation should not just be available for women at risk of premature pathogenic or iatrogenic fertility loss, but also for those who want to protect their reproductive potential against the threat of time.

USA 2010: 12 % des cycles de FIV avec don d'ovocytes

www.cdc.gov/art/ART2010

2020 : Accès des femmes seules et des femmes de même sexe à l'AMP



NOUVEAUTÉS APPORTÉES PAR LA NOUVELLE LOI DU 2 AOÛT 2021

- Extension de l'AMP aux couples de femmes et aux femmes seules (non mariées)
- Levée de l'anonymat des donneurs et donneuses de gamètes
- Autorisation de la cryopréservation « sociétale » des ovocytes
- **Restent interdites :**
 - la GPA
 - l'AMP post mortem
 - L'analyse chromosomique des embryons afin de ne transférer que des embryons euploïdes(DPI-A)

L'EXTENSION DE L'AMP AUX COUPLES DE MÊME SEXE ET AUX FEMMES CÉLIBATAIRES

- Existait-il des arguments éthiques pour s'y opposer?
- Devait-on considérer de la même manière les couples de femmes et les femmes seules?
- Pourquoi faire la distinction entre couples gays et lesbiennes ?
 - Couples gays : nécessité de la GPA... toujours interdite

LA CONGÉLATION DES OVOCYTES POUR DES RAISONS NON MÉDICALES

- Possible depuis qu'on maîtrise la congélation ovocytaire (technique de vitrification)
- Questions éthiques :
 - **est-ce licite de proposer une technique en dehors d'un contexte médical, et qui ne constitue pas une garantie d'avoir un enfant ?**
 - **Pourquoi mettre une limite d'âge « plancher » (29 ans selon la loi)?**
 - **Le coût doit-il être supporté par la Société ? (le remboursement est prévu par la loi)**

LA LOI DE 2021 IMPOSE LA LEVÉE DE L'ANONYMAT DU DON DE GAMÈTES

- **Avantages** : l'enfant à sa majorité connaîtra s'il en fait la demande son géniteur, et donc ses origines sur le plan génétique
- **Risques** :
 - diminution du nombre de donneurs (donneuses) *non vérifié au bout de 2 ans*
 - Maintien du secret de la conception
 - Perturbations d'ordre psychologique...pour le donneur et le couple ou la femme receveurs

Problème éthique concernant les anciens donneurs qui avaient donné leur gamètes avec la garantie de l'anonymat

Un problème reste sans solution satisfaisante : Le recrutement des donneuses: quelles solutions :

- campagne d'information sur le don de gamètes, pour sensibiliser l'opinion ?

- Meilleur dédommagement des donneuses ?**

Question éthique : Limite délicate entre

« indemnisation simple », dédommagement »,

« rétribution » (*situation de l'Espagne : 1000€ / tentative*)

LA GESTATION POUR AUTRUI (GPA)

- **Une question difficile, et qui questionne sur le concept de « parentalité »**
 - actuellement strictement interdite par la loi, mais: embarras de la Justice (arrêts récents et contradictoires de la Cour d'appel de Paris et de la Cour de Cassation, injonction de la Cour Européenne de justice de reconnaître les enfants nés d'AMP à l'étranger)
- Arguments « pour »:** L'accès des femmes à cette procédure paraît licite sur le plan de la « compassion »
- Les enfants nés d'une GPA doivent être reconnus
- Arguments « contre »: risques de dérives :**
- rejet en cas de malformation découverte à la naissance ...ou en cours de grossesse ;
 - aspect commercial de la procédure, qui a pu aller jusqu'à la mise aux enchères du nouveau-né!
 - création de liens affectifs entre la gestatrice et le fœtus , rendant douloureuse la séparation à la naissance
 - perturbation de la famille (enfants, conjoint) de la gestatrice
 - instrumentalisation du corps de la femme

Les problèmes posés par la congélation (cryoconservation) embryonnaire :

- **question du devenir des embryons cryoconservés, qui ne sont plus l'objet d'un projet parental :**
 - arrêt de la conservation (= destruction) ?
 - don à un couple stérile ?
 - don à la recherche ?

L'évolution de la loi concernant la recherche sur l'embryon humain

- De 1994 à 2004 : interdiction absolue de toute recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines
- A partir de 2004 : **Mesure législative dérogatoire** : La recherche a été rendue possible pour une durée de 5 ans par la loi de bioéthique du 6 août 2004, par le biais d'autorisations délivrées par l'Agence de la biomédecine.
- Depuis 2013 : la recherche est autorisée**, mais en conservant un encadrement strict

Il s'agit d'embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une procédure d'AMP, mais ne faisant plus l'objet d'un projet parental, ou porteurs d'une anomalie dans le cadre d'un DPI (diagnostic pré-implantatoire)

Deux champs de recherche distincts:

- les recherches qui concernent les cellules embryonnaires souches, où l'embryon n'est qu'une source de cellules ;
- les recherches qui concernent l'embryon par lui-même

Ces recherches se terminent par la destruction de l'embryon, qui ne pourra être utilisé en AMP

DES RECHERCHES SUR L'EMBRYON HUMAIN: POURQUOI FAIRE ?

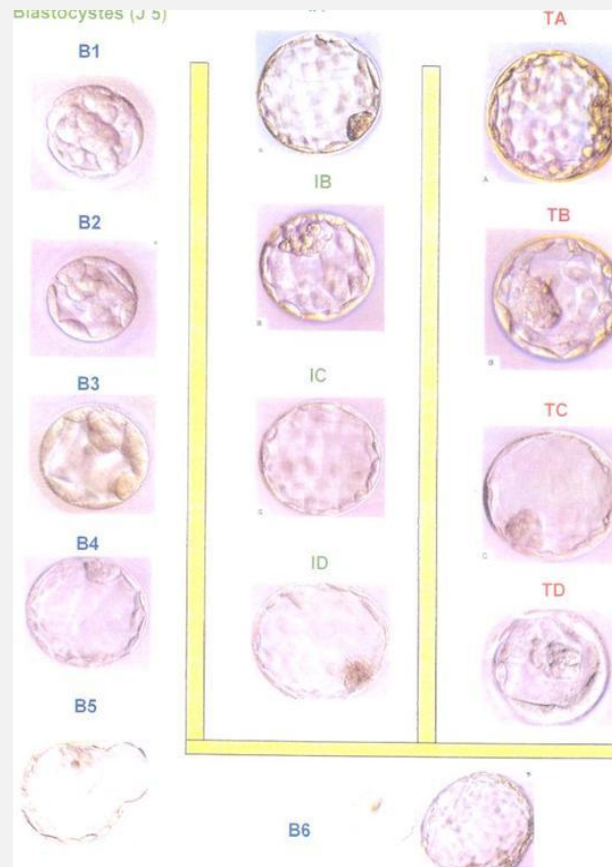
1. mieux comprendre les échecs de développement de l'embryon
2. d'un point de vue plus fondamental, améliorer les connaissances sur le développement précoce de l'embryon humain.

Intérêt: rendre les techniques d'AMP plus efficaces

ET LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES (CSE)...

- Elles sont dérivées à partir du bouton embryonnaire d'un blastocyste (5-6^{ème} jour de développement)
- Objectif: « réparer » des tissus malades ou endommagés (*exemple de pathologies concernées: infarctus du myocarde, maladie de Parkinson, leucémie, diabète,...*)
- On parle de « médecine régénérative »
- Les CSH permettent depuis 2022 de générer des « pseudo » embryons humains (« embryôïdes »)

CELLULES DU BOUTON EMBRYONNAIRE, SOURCE POTENTIELLE DE CELLULES SOUCHES



LE BILAN ACTUEL DES ÉTUDES EN FRANCE

- La plupart des demandes d'autorisations ont concerné les cellules souches (création , et conservation de lignées importées)
- Une quinzaine de protocoles ont concerné la recherche sur l'embryon proprement dit...en une quinzaine d'années!
- D'où un problème majeur : que faire des embryons donnés à la recherche, et qui s'accumulent dans les cuves?

La possibilité d'expérimenter sur l'embryon humain renvoie à la question fondamentale du statut biologique, juridique, éthique) de cet embryon

Pour le biologiste, il est impossible de dater précisément le début de la vie : continuum du stade « gamètes » au stade foetal, et au delà.

À partir de quand se constitue un nouvel « être humain »?

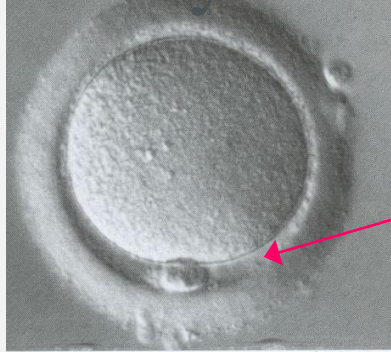
Stade des 2 pronoyaux (zygote = œuf fécondé) ?

stades de la segmentation?- de l'activation du génome embryonnaire? pré-implantatoire ?

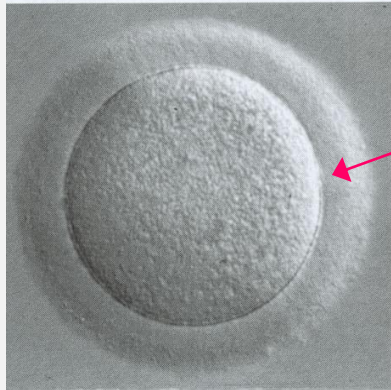
Post-implantatoire?- plaque neurale »? ...etc

L'ontogénèse: un processus continu

Ovocyte mûr

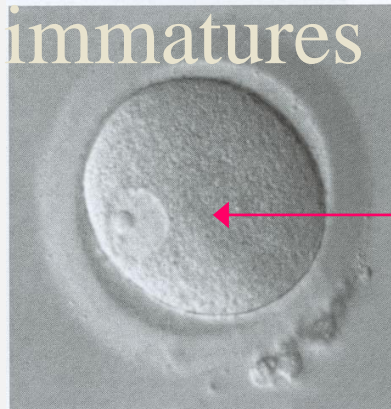


1 GP



0 GP

Ovocytes
immatures



VG

Stade des 2 pronoyaux
(« zygote ») = œuf fécondé



2 GP
2 PN

Embryon de
2 jours

Embryon à 4
cellules



La loi n'a pas tranché, entre « objet » et « personne ». L'esprit de la loi : ne pas considérer l'embryon comme une personne, mais le protéger pour éviter sa réification.

La loi fait dépendre le statut de l'embryon du projet parental des géniteurs : lorsque ce projet est maintenu, l'embryon est très protégé. S'il disparaît, la protection disparaît également et l'embryon devient un « simple » matériau de recherche, ou un « vivier » de cellules .

En dehors du projet parental: aucun avenir possible pour l'embryon (à l'exception du don à un couple stérile): pourquoi ne pas l'utiliser pour la recherche (si c'est le souhait du couple)? ...éthique « utilitariste »

Ou bien : l'embryon est une personne humaine potentielle, qui doit être protégé indépendamment du projet des géniteurs

JUSQU'À QUEL STADE PEUT-ON CULTIVER LES EMBRYONS HUMAINS?

- Jusqu'à une époque récente : impossibilité de cultiver l'embryon au-delà de 7 jours
- Depuis 2016 : mise au point de techniques permettant de le cultiver jusqu'à J13 (fin de la 2^{ème} semaine)
- Des expérimentations récentes permettent de repousser cette date...

Jusqu'où peut-on aller? (*la loi actuelle : limite à 14 jours*)

LES MODÈLES EMBRYONNAIRES OU EMBRYOÏDES

- Depuis 2020 : constitution de structures à partir de cellules souches et/ ou de cellules IPs
- ➔ modèles embryonnaires ou embryoïdes
- Ce ne sont pas des embryons, mais ils ont des propriétés qui s'en approchent
- Chez la souris : ils peuvent s'implanter mais ne peuvent se développer jusqu'à terme...mais jusqu'à quand?
- **Et chez l'homme? Quelle législation adopter?**

UNE QUESTION DÉLICATE: L'INSÉMINATION OU LE TRANSFERT D'EMBRYONS POST MORTEM

- Pratique interdite depuis la 1^{ère} loi de 1994
- Faut-il considérer différemment les 2 situations ? (Oui selon le CCNE; très discuté au cours des débats ayant précédé l'adoption de la loi par le parlement)
- Conflit de valeurs: réalité du projet parental vs intérêt de l'enfant)
- Une femme dont le conjoint est décédé ne peut obtenir le transfert de ses embryons congelés ...mais peut les donner à un couple stérile !
- Un groupe d'experts européens a rendu un avis favorable sur la question du transfert embryonnaire post mortem
- Après débats, la loi votée en 2021 maintient l'interdiction de l'AMP *post mortem*

UNE QUESTION ENCORE PLUS DÉLICATE: L'INSÉMINATION EN « *PRE MORTEM* »

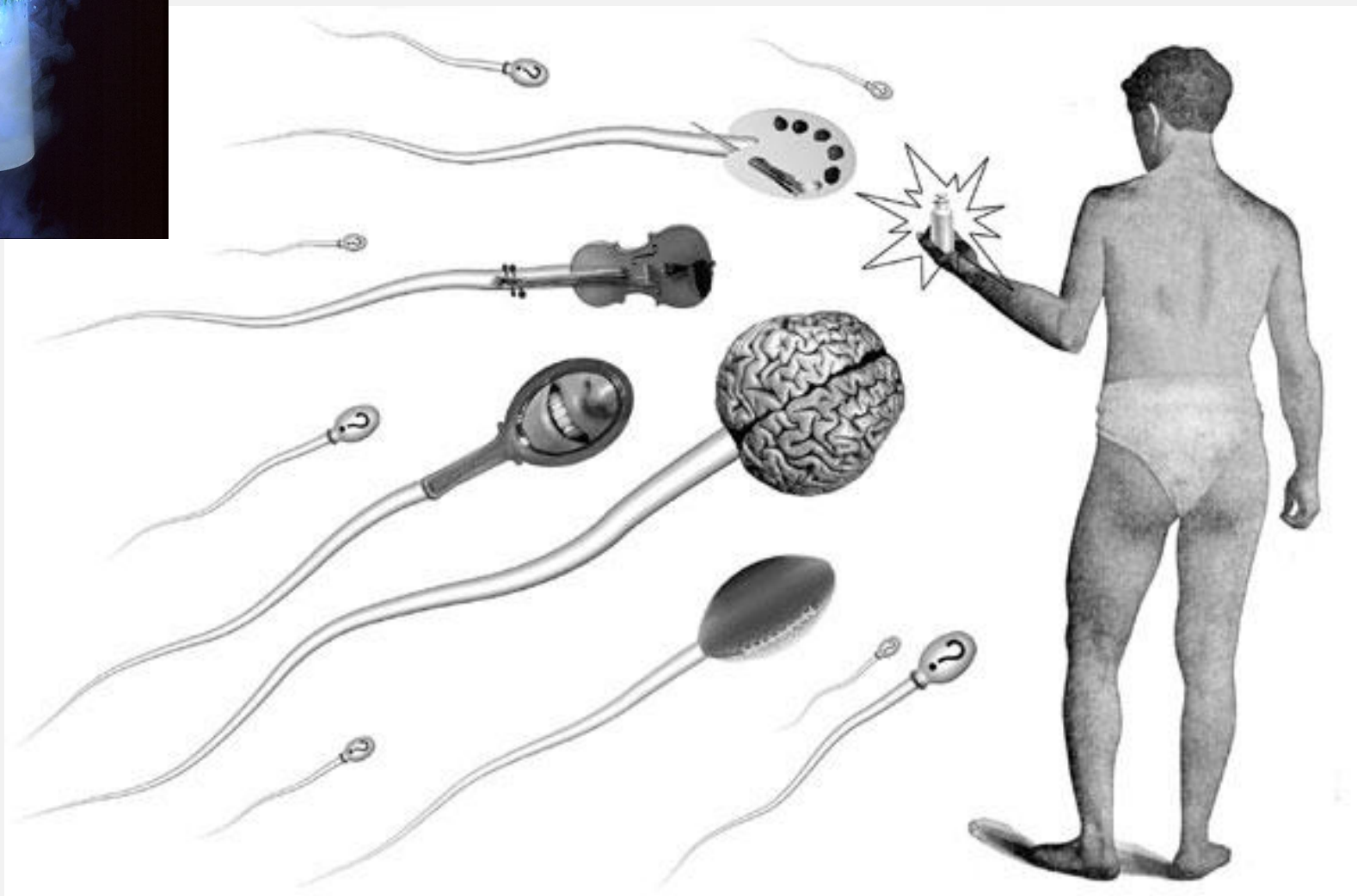
- Situation d'un homme ayant fait une autoconservation de sperme avant traitement anti-cancéreux, qui a une espérance de vie de quelques mois, et dont la conjointe demande une insémination avec les spz congelés de son conjoint, avant qu'il meure
- Conflit entre le principe d'autonomie (le couple est libre de choisir d'avoir un enfant dans ces conditions), et « l'intérêt de l'enfant », qui va naître orphelin de père

L'AMP : tentation de l'eugénisme ?

L'AMP peut présenter des risques de dérive eugénique :

Sélection des donneurs (donneuses) , sur des critères physiques, sociaux, etc : non pratiquée en France, mais réelle aux USA

Les risques de dérive : L'enfant de mes rêves



L'enfant de mes rêves

Sperm bank offers celebrity look-alike donors

'It's not that our donors look like celebs; it's that celebs look like donors'

By Michael Inbar

TODAYshow.com contributor

updated 11:11 a.m. ET Oct. 12, 2009

Want to have Ben Affleck's baby? While that appears to be the exclusive domain of Jennifer Garner, women can now at least give themselves a fighting chance of having a child who looks like a movie star, sports hero or world leader.

A Southern California sperm bank has taken to matching its donors to the celebrities they most resemble, putting an actual image to a process that previously had prospective parents sort through an often confusing jumble of printed characteristics, from ethnicity to eye color.

Video



Launch

L.A. sperm bank filters donors by celeb look-alikes

Des dérives rendues possibles par les techniques d'AMP :

Mélanges de genres et de conceptions (homme transgenre ayant conservé son utérus, et ayant pu porter un enfant avec des spz de donneur



LE DIAGNOSTIC PRÉ- IMPLANTATOIRE (DPI)

- Permet en théorie la recherche de « tares génétiques » ou facteurs prédisposant à différentes maladies, en effectuant un « tri » des embryons sains
- N'est autorisée en France que pour la recherche d'une mutation ou d'une délétion connue au préalable, susceptible d'entraîner une maladie d'une « particulière gravité »
- Est-il légitime de l'associer au dépistage de la trisomie 21 s'il existe des facteurs de risque? *Avis favorable du CCNE...mais pourquoi se limiter à la trisomie 21?*
- **La question des limites demeure**; un exemple: le dépistage d'une prédisposition génétique à une maladie grave (cancer du sein, ...)
- **Jusqu'où aller dans les détections d'anomalies génétiques sans tomber dans l'eugénisme?**

QUID DU « BÉBÉ MÉDICAMENT »?

- a été interdit puis ré-autorisé dans la nouvelle loi.
- Un problème éthique majeur : sélection d'un embryon pas simplement sur la base d'une absence d'anomalie génétique ,mais sur celle d'un intérêt thérapeutique pour soigner un frère (sœur) malade:
- *Question éthique : aucun bénéfice pour l'enfant*
- Valide la conception *in vitro* d'embryons humains à des fins thérapeutiques

Quelques questions demeurent :

- Des problèmes liés à l'évolution des conditions d'accès à l'AMP, vont-ils apparaître?
- Faut-il autoriser la gestation pour autrui au titre de la compassion ?
- Dans le cas du don de gamètes, des problèmes liés à la levée de l'anonymat des donneurs vont-ils apparaître?
- La possibilité pour une femme de cryoconserver des ovocytes va-t-elle susciter de faux espoirs?
- Faut-il continuer à autoriser la recherche sur l'embryon et dans quelles conditions ?
- Faut-il étendre les indications du DPI ...ou proposer une thérapie génique, et jusqu'où peut-on aller sans tomber dans l'eugénisme?