

La chronique des PMA *

L'AMP ET L'INNOVATION

par Jacques Testart

L'AMP (Assistance Médicale à la Procréation) est l'une de ces disciplines médicales où l'engouement du public répond en temps réel au zèle des professionnels pour innover.

Dès que, dans une même zone géographique coexistent deux centres d'AMP, chacun, ou seulement l'un d'abord, n'a de cesse de vouloir démontrer sa supériorité. Avant la banalisation des actes nécessaires à la FIVETE, c'est-à-dire dans les années quatre-vingt, la publicité comparative s'appuyait discrètement sur des scores supposés de succès. Alors on s'arrangeait pour faire circuler des chiffres de réussite, toujours supérieurs aux moyennes nationales que révélaient les enquêtes anonymisées. Au fil des informations données aux patients ou, mieux, à l'occasion d'un entretien avec les médias, voire au cours d'un commentaire public, des pourcentages de succès à faire saliver les patients étaient souvent lancés, avec l'aplomb qui sied à la crédibilité. En retour, les équipes rivales étaient contraintes de prétendre à une performance au moins égale, ou à sombrer corps et biens dans la médiocrité. On a même vu des équipes pionnières, en France comme en Grande-Bretagne, céder à ces facilités pour conserver leur prestige face aux revendications triomphalistes lancées par de petits nouveaux qu'il était impossible de confondre. Les représentants des équipes d'AMP en vue hésitent cependant à annoncer des statistiques trop avantageuses, car ils prendraient ainsi le risque d'être un jour publiquement ridiculisés, ou d'être immédiatement critiqués au sein même de l'équipe. Aussi la performance qu'ils annoncent est-elle souvent réelle mais elle ne concerne qu'un petit groupe de patients que le hasard a comblé : tel hôpital ayant l'expérience de mille cas veut démontrer son hégémonie à partir des résultats très favorables d'une série sélectionnée de vingt essais.

Ce petit jeu a progressivement perdu sa raison d'être quand les bilans nationaux ont confirmé que les résultats de chaque technique d'AMP étaient relativement homogènes, et inférieurs au score proclamé par presque tous (sauf pour la congélation des embryons où le succès est très inégal). Surtout, les enquêtes par équipe, réalisées par les professionnels comme par le ministère de la Santé, devaient révéler (à tous et à l'administration) les résultats prétendus ici ou là, à l'aide de chiffres approchant la vérité car on hésite à signer délibérément des faux incompatibles avec la déontologie ou la réglementation. Alors la guerre sourde des chiffres a cédé

presque toute la place à d'autres enjeux avec lesquels elle cohabitait jusque là, et l'excellence s'est réclamée surtout de l'innovation.

Fausse innovation

Depuis la naissance d'Amandine, et avec le développement progressif de l'activité d'AMP en France, de nombreuses propositions ont été faites pour améliorer les résultats, élargir les indications, simplifier les procédures.

Parmi toutes les innovations proposées par les cliniciens ou par les biologistes, et prétendant toujours à l'amélioration notable des résultats, beaucoup ne passeront pas à la postérité et la plupart sont déjà oubliées. Mais que d'efforts il aura fallu pour contredire la rumeur qui, de congrès médical en article, ou même en véritable article scientifique, vantait l'avantage déterminant de telle technique révolutionnaire. Qu'on se souvienne du miracle apporté en 1984 par ce cadeau d'Outre Atlantique, le GIFT (*gametes intrafallopian transfer*) : les choses commencent comme pour une FIVETE mais ovules et spermatozoïdes sont introduits dans la trompe où se déroulera la fécondation. Dans ce mouvement où les gamètes disparaissent sitôt capturés, il est bien sûr impossible de déterminer le nombre d'embryons en développement. Les grossesses multiples s'avèrent d'autant plus fréquentes que la plupart des ovocytes doivent être transférés selon les promoteurs. Au prix d'une anesthésie longue et d'un acte chirurgical (coelioscopie) inutiles en FIVETE, on devait doubler le taux de grossesse en faisant l'économie éthique de la fécondation hors du corps. Un facétieux avait même nommé "bulle du pape" cette bulle d'air interposée dans le cathéter entre gamètes des deux sexes afin de garantir toute promiscuité.

Peu importe que le GIFT exigeât qu'au moins une trompe fut perméable et le sperme vaillant, éliminant ainsi de son propos la plupart des indications de fivete, peu importe qu'aucune logique ne put expliquer l'avantage de l'intervention médicale dans le cas de tels couples susceptibles de procréer dans leur lit, le GIFT devait gagner l'hexagone comme il arriva plus tard avec Halloween.

Un CHU parisien fit de ce gadget douloureux son cheval d'AMP en bataille, et assura des stages onéreux où les gynécologues orphelins de laboratoire vinrent en nombre recevoir la bonne pratique. Car le véritable miracle devait bien être ailleurs que dans cette combinaison d'aiguilles et de tuyaux, capable de restituer dans le corps féminin un ordre naturel qu'on avait délibérément empêché en soustrayant les ovules à l'assaut des spermatozoïdes. Le miracle médical était le suivant : le gynécologue pouvait accéder à la technologie d'AMP sans la collaboration, souvent problématique, d'un biologiste. Ainsi une banale stimulation des ovaires, aux effets bénéfiques bien connus dans de nombreuses

* Procréations médicalement assistées

situations d'infécondité, artificiellement compliquée par des gestes chirurgicaux d'intérêt improbable, devenait la panacée du traitement de la stérilité pour les couples plus ou moins fertiles, lesquels sont heureusement les plus nombreux.

Si la plupart des équipes de FIVETE n'échappèrent pas à la tentation du GIFT, c'est qu'il fallut plusieurs années avant que la performance de cet acte fut ramenée à ses réelles proportions : le GIFT, en réalisant une insémination artificielle optimisée, était aussi efficace que la FIVETE, mais pas davantage. Comme pour chaque autre intervention "révolutionnaire" de l'AMP, l'hésitation des équipes à avouer des résultats inférieurs à ceux des promoteurs avait ménagé quelques années de gloire pour le GIFT qui commença son déclin dans les années quatre-vingt-dix. Pourtant cette technique occupe encore une place importante aux USA ou en Australie, et elle figure toujours, mais à titre de pratique exceptionnelle (moins de 1 %) parmi les propositions d'AMP en France.

Ce phénomène a une explication qu'il faut évoquer car elle vaut aussi pour les autres innovations de l'AMP : confrontés à des patients pour lesquels des échecs répétés de FIVETE entraînent une progressive perte de confiance, les médecins s'estiment tenus de proposer une méthode constamment renouvelée afin que leur concours demeure malgré tout crédible. Ainsi la panoplie du clinicien d'AMP doit-elle contenir des armes variées afin de pouvoir faire face à toute situation, médicale ou psychologique. Parmi ces armes, certaines ne sont en réalité justifiées que dans des indications particulières. Il en va ainsi de modalités adaptées pour la conduite de la stimulation ovarienne comme pour l'injection du spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI). D'autres propositions médicales n'ont jamais réussi à démontrer leur intérêt, et ne perdurent que pour enjoliver la panoplie thérapeutique, ou pour dorer le blason des équipes qui s'obstinent à les pratiquer. C'est le cas du GIFT mais aussi de quelques autres techniques où le laboratoire intervient de façon déterminante, comme la "co-culture de l'embryon" ou "Téclosion assistée". La première de ces techniques consiste à cultiver l'oeuf fécondé en présence de cellules de provenances diverses (follicule ou utérus humains, rein de singe, ...) supposées apporter des facteurs de croissance utiles à l'embryon ou absorber des sécrétions toxiques qui lui seraient néfastes. De fait, les embryons "co-cultivés" pendant 5 jours parviennent plus souvent au stade évolutif correspondant à leur âge (blastocyste) que les embryons cultivés isolément. Mais les chances de développement d'un oeuf fécondé sont les mêmes s'il est ainsi traité *ex vivo* puis transplanté dans l'utérus (5ème jour) ou s'il est transplanté dans l'utérus peu après la fécondation (2ème jour). Ainsi, pour les patients, la co-culture des embryons n'apporte aucune chance supplémen-

taire de procréation. La technique ne peut donc être utile que dans un but de recherche (connaissance du métabolisme embryonnaire) ou pour trier les embryons selon leurs caractéristiques génétiques (diagnostic préimplantatoire). Elle est pourtant proposée à des patients pour lesquels des transferts préalables d'embryons réalisés au moment usuel (2ème jour après la FIV) n'ont pas été suivis de grossesse, ce qui est, hélas ! la règle plutôt que l'exception. La co-culture des embryons constitue un modèle intéressant pour mieux connaître les besoins embryonnaires, mais ce modèle devrait être réservé à la recherche jusqu'à ce que des résultats nous amènent à modifier les milieux de culture (par exemple par addition d'une molécule bénéfique) et donc à ne plus avoir besoin de réaliser ces co-cultures. Certaines propositions récentes de milieux de culture "séquentiels" vont d'ailleurs dans ce sens. Quant à la technique d' "éclosion assistée", elle n'a pas même le mérite de démontrer un effet quelconque. Elle consiste à pratiquer une ouverture dans l'enveloppe embryonnaire (zone pellucide) pour aider l'embryon à s'en extraire afin qu'il puisse s'implanter dans la paroi utérine, ainsi qu'il arrive naturellement. Ses adeptes peinent à justifier l'avantage déterminant qu'ils lui accordent (chances d'implantation bien supérieures pour chaque embryon traité) et expliquent leur carence de démonstration statistique par la rareté des cas où la technique serait vraiment efficace : il s'agirait d'une sous-classe de femmes stériles que les nécessités du progrès médical ont nommées "mauvaises implanteuses" faisant écho à ces autres femmes de mauvaise FIV que sont les "mauvaises répondeuses", celles dont les ovaires résistent à la stimulation hormonale. Ainsi, en voulant bien suivre la logique des promoteurs, il est proposé un acte dont l'intérêt thérapeutique est tellement ténu qu'on doit le considérer comme cliniquement inexistant... Curieusement, la charge de la preuve n'incombe pas à ceux qui proposent de telles techniques mais à ceux qui s'en abstiennent. Ainsi, au cours d'une réunion d'information, il m'est arrivé d'être apostrophé par une patiente qui exigeait que soient justifiées les réserves que de rares praticiens, dont je suis, maintiennent sur le recours à de tels gadgets. Il y a plus grave que cet acharnement pour proposer de nouvelles techniques, même celles dont l'intérêt n'est jamais démontré. C'est l'attitude délibérément frauduleuse qui consiste à illusionner un public naïf sans même avoir conçu une technologie innovante. Cette attitude est surtout le fait des moins compétents quand ils sont aussi les plus ambitieux et elle s'apparente davantage au *business* qu'à la médecine. Pour y réussir il existe deux voies différentes consistant à proposer soit un service que des centaines d'autres équipes maîtriseraient au moins aussi bien, mais qu'elles répugnent à banaliser, soit

un service que personne n'est capable de réaliser, et surtout pas le proposant. Un exemple du premier cas est l'annonce à grand fracas de l'induction de grossesses après la ménopause. Dans cet exercice où excelle un gynécologue romain, le discours triomphaliste omet de préciser que la seule pratique originale consiste à s'approvisionner en ovules chez des femmes plus jeunes. Un exemple du second cas est celui d'un physicien américain déjà connu comme courtier en gamètes humains, et prétendant réussir le clonage d'un homme à brève échéance.

Futures innovations

Pour illustrer l'acharnement des gynécologues à proposer des nouveautés à leurs patients en situation d'échec, on peut citer un article publié par une équipe allemande (*Human Reproduction* 8, 771-774, 1993). On y relate le cas d'un couple dont la stérilité inexplicable resta rebelle à 6 cycles d'insémination, d'abord intra utérine puis intra tubaire (spermatozoïdes injectés dans la trompe). On pratiqua ensuite un cycle de GIFT puis deux cycles de FIVETE, toujours sans succès. Alors fut faite la proposition de procéder soit au TUFT (*trans-uterine intra-fallopian transfer*) soit au DIFT (*direct intra follicular gamete transfer*) ces techniques permettant d'introduire ovules et spermatozoïdes dans la trompe (TUFT) ou dans le follicule ovarien (DIFT)... et la grossesse arriva grâce au DIFT, ce qui constitua une première mondiale méritant bien une publication médicale. A aucun moment dans ce processus n'est indiquée la logique qui dicterait la succession des six propositions différentes au cours de dix cycles de stimulation ovarienne. Encore ce couple échappa-t-il à des solutions encore non annoncées ou peu pratiquées en 1993, telles que celles évoquées plus haut.

Dès lors que les praticiens s'estiment tenus de varier leurs propositions sans autre mobile que d'opposer un remède neuf à un mal persistant, on comprend que le terrain de l'AMP soit particulièrement propice à l'innovation. Puisqu'il faut toujours avancer sous peine de disparaître on peut prévoir quelques nouvelles modes susceptibles de s'imposer dans le futur proche. Nous en donnerons quelques exemples.

1°/ La cryoconservation de fragments d'ovaire pour assurer une femme contre sa stérilité à venir. Malgré l'incapacité actuelle pour obtenir une issue procréative avec de tels prélèvements, l'optimisme porte certains à croire que les progrès de la science vont tout révolutionner. Dès lors, les femmes imprévoyantes n'ayant pas contracté une telle assurance contre le temps risqueraient de le regretter. L'argument n'est pas sans rappeler celui de la secte des raéliens qui propose (pour 50 000 dollars) de congeler des cellules de vos enfants (tous en péril de mort) en attendant le jour où on saura les cloner.

2°/ Une autre innovation devrait séduire médecins et patients car elle prétendrait pallier les échecs de grossesse (lesquels, faut-il le rappeler, concernent les trois quarts des FIVETE) malgré le recours assidu aux techniques "de pointe" déjà disponibles (ICSI, co-culture et éclosion assistée). La technique innovante part du postulat que nombre de ces échecs sont dus à la "mauvaise qualité" du cytoplasme de l'ovule. Il suffit donc, pour le bonifier, de transférer dans l'ovule déficient une petite portion de cytoplasme prélevée dans un bon ovocyte. Et cela marche, la preuve : quelques enfants en sont déjà issus à New York ! Ainsi, et sans qu'il soit nécessaire de démontrer l'efficacité et l'innocuité de la technique, un nouvel enjeu s'ouvre à la concurrence : il y aura bientôt les équipes qui "font le transfert cytoplasmique" et celles qui ne le font pas. Les nombreux patients accablés d'échecs répétés vont reprendre espoir ! Mais, on peut déjà prévoir des "découvertes" qui feront cette technique obsolète et révéleront des bricolages encore plus innovants.

3°/ Le transfert du noyau d'un ovocyte immature dans un ovocyte mûr receveur énucléé. En cours d'essai dans l'espèce humaine, cette technique a été récemment présentée comme une alternative au don d'ovocyte pour les femmes âgées qui craignent une conception aneuploïde. Partant du postulat que c'est le cytoplasme de l'ovocyte vieilli qui est responsable des anomalies chromosomiques, les auteurs américains proposent donc de "reconstruire" un ovocyte convenable avec le noyau ovocyttaire de la patiente âgée et le cytoplasme de l'ovocyte d'une jeune femme. Tant de sophistication (et de risques) peut paraître abusif mais cette communication a été primée lors du Congrès de l'*American Society for Reproductive Medicine* (Ohio, 1997).

Afin que nul ne puisse douter de l'intérêt d'une innovation, son annonce s'accompagne presque toujours d'une estimation très avantageuse de l'efficacité qu'il faut lui accorder. Pour chaque technique d'AMP, cette estimation a toujours été de 40-50 %. Il y a là une longue tradition puisque les médecins pratiquant les premières inséminations artificielles au début du XIX^{ème} siècle annonçaient déjà une telle performance. Or, ces médecins inséminaient leurs patients pendant les menstruations, c'est-à-dire inutilement. Aucune étude n'a encore analysé le processus qui ramène en quelques années la prétention initiale (40-50 % de succès) à la réalité (entre 0 et 25 %), ni le besoin de croyance qui permet que de futures annonces, par les mêmes ou par d'autres équipes, se trouvent acceptées sans vérification. Il faut bien que les participants au système (praticiens mais aussi patients et industriels) demeurent friands de toujours "nouveaux espoirs" pour que l'essouffement perdure et que l'auto-critique ne soit jamais nécessaire.

J.T. (extrait d'un essai à paraître)