

**PMA : quel consentement éclairé?
Réflexion à propos du cas particulier de l'ICSI**

Jean-Michel Debry¹

Depuis leurs lointaines origines à l'aube des années '80, les procréations médicalement assistées (PMA) ont acquis une importance à la fois qualitative et quantitative, le second volet ayant été assez récemment renforcé en Belgique (depuis le 1 juillet 2003) par l'accès enfin accordé aux couples à un remboursement des frais de laboratoire.

Au cours de ce quart de siècle d'histoire, la méthode la plus médiatisée de ces PMA (la fécondation in vitro ou FIV) s'est par ailleurs étoffée d'améliorations multiples auxquelles la pratique belge a plus que largement contribué.

Ces améliorations ont permis une progression dans deux directions bien précises, tout à l'avantage des patients et, au-delà d'eux, des cas d'infertilité à traiter : d'une part vers l'allègement des méthodes et, de l'autre, vers la correction d'hypofertilité de plus en plus sévères.

Si les ponctions d'ovules des débuts nécessitaient une intervention chirurgicale per-coelioscopique sous anesthésie générale et deux jours d'hospitalisation, celles qui sont pratiquées aujourd'hui au quotidien le sont sur un mode ambulatoire. Le recours à l'échographie vaginale permet par ailleurs de ramener le traumatisme physique à une ou deux perforations ponctiformes de la fine paroi du fond vaginal, de part et d'autre du col utérin.

Prévue à l'origine pour les seules imperméabilités tubaires, la FIV s'est assez rapidement étendue aux autres causes d'infertilité de couples et en particulier aux hypofertilités – voire aux stérilités – masculines. La grande promiscuité gamétique dans les boîtes de culture a dès l'origine laissé supposer que ce rapprochement imposé pourrait apporter une solution lorsque les spermatozoïdes sont produits en quantité insuffisante. Cela n'a été que partiellement vérifié notamment parce qu'à des anomalies de nombre en sont généralement associées d'autres qui affectent la mobilité et la morphologie. Des procédures d'approches de plus en plus invasives puis intrusives de l'ovule ont donc été mises au point avec des succès divers. Puis, dès 1991, l'ICSI est venue apporter la solution universelle et apparemment miraculeuse aux hypofertilités masculines sévères pour lesquelles elle a été mise au point et qui, jusque-là, demeuraient généralement rebelles à toute tentative de conception assistée.

Une méthode intrusive

Cette méthode consiste à introduire de force un spermatozoïde au cœur de chacun des ovules murs ponctionnés. La méthode requiert un microscope à haute résolution assorti de deux systèmes de micromanipulation permettant l'articulation de micropipettes ; la première a pour objet de mobiliser l'ovule à perforer, le temps qu'avec la seconde - plus fine et biseautée - on opère l'effraction des membranes ovocytaires et le dépôt du spermatozoïde préalablement aspiré dans ce micro-trocart.

Une seule exigence est requise : le gamète mâle introduit doit être vivant. Puisqu'il est normalement mobile – même s'il l'est parfois imparfaitement – et qu'il doit être aspiré dans une micro tubulure dont le diamètre est à peine plus élevé que le sien, il est préalablement déposé dans une solution transparente et visqueuse (du PVP ou polyvinylpyrrolidone), dont on attend qu'elle réduise la vitesse et l'amplitude du mouvement progressif, ce qui est à chaque fois obtenu. Le produit théoriquement inerte se retrouve lui aussi, bien qu'en très petite quantité, au sein de l'ovule en même temps que le gamète qu'il enrobe.

¹ Institut de Pathologie et de Génétique. Gosselies

Le spermatozoïde introduit est bien entendu choisi au hasard, le grossissement requis pour opérer les manipulations n'autorisant pas une sélection basée sur la morphologie. Du reste, dans les cas les plus sévères d'infertilité masculine, la proportion des gamètes morphologiquement normaux tend généralement vers zéro. La cellule introduite l'est bien entendu en totalité. Enfin, il y a transgression des membranes ovocytaires et des processus biochimiques complexes qui y sont associés et qui sont de nature – on le sait aujourd'hui – à réguler les premiers stades de développement embryonnaire si ce n'est, bien plus tard, l'expression de certains gènes majeurs.

Pourquoi évoquer ces différentes réalités de la méthode puisqu'elle fonctionne et que ses résultats exprimés tant en terme de fécondation que de naissance d'enfants sont à la hauteur des espérances ? Des résultats qui outrepassent même, toutes conditions étant égales, ce que la fécondation *in vitro* « classique » (sans intromission mécanique de spermatozoïde) peut offrir ?

La raison est simple, même si les résultats tendent assez généralement (et très heureusement) à la démentir : cette méthode n'est pas sans danger et peu est fait pour réduire le risque associé. Sans entrer dans le détail des réalités biologiques qui sont hors cadre, on peut néanmoins en offrir une courte évocation.

L'introduction d'un spermatozoïde entier permet également de faire pénétrer au sein de l'ovule (et par conséquent du tout jeune embryon) la membrane de cette cellule et tout ce qu'elle peut adsorber. Or, on sait depuis longtemps qu'elle peut entraîner avec elle ce qu'elle supporte : germes divers – et notamment virus – ou leur seul matériel génétique. Un tel risque n'existe pas dans le cadre d'une fécondation non assistée, seul le noyau du gamète mâle étant autorisé à franchir l'ultime membrane ovocytaire, à l'issue d'un long cheminement guidé par une cascade de réactions biochimiques. Ces réactions, parlons-en. Elles ne s'arrêtent pas à la seule pénétration membranaire ; elles initient également de nombreuses dispositions qui conditionnent le futur embryon ainsi que le comportement de gènes par un processus de marquage sélectif de certains d'entre eux, qualifié d'épigénétique. Un défaut dans ce contrôle délicat pourrait mener, à un terme éventuellement éloigné, à l'apparition d'anomalies métaboliques a priori non prévisibles.

Le PVP introduit, même s'il l'est en quantité infime, n'a évidemment pas sa place non plus au sein d'une structure vivante appelée à un extraordinaire développement. Or, on sait que cette substance elle aussi peut mener avec retard à de graves dérèglements métaboliques. Enfin – la liste n'est sans doute pas exhaustive – 5 à 7% des hypofertilités sévères (certains auteurs évoquent les valeurs de 10 à 15%²) sont dues à une micro délétion du chromosome Y, dont les effets sont évolutifs. La transmission de cette anomalie par l'ICSI est forcément acquise dès l'instant que l'enfant conçu est un garçon. Non seulement il hérite d'une petite perte du matériel héréditaire, mais aussi et surtout de l'infertilité – sinon de la stérilité - qui lui est associée.

Des réalités tangibles et documentées

Cette dernière réalité mise à part – malheureusement bien réelle – les autres dangers ne semblent pas a priori rencontrer une incidence significative au sein de la cohorte des enfants conçus et c'est tant mieux. En tout cas pour le moment, car rien n'interdit que des anomalies puissent apparaître avec retard. L'histoire biomédicale contemporaine a, avec le Softenon et le Distilbène, notamment, connu des problématiques du même genre, aux effets dramatiquement retardés.

On peut donc imaginer que, eu égard aux risques et dangers évoqués, les patients candidats reçoivent l'information la plus circonstanciée leur permettant, en préalable à toute tentative de

² Andrologie, Juin 2007, 17(2) : 140-142

conception sur ce mode, de donner un consentement en tous points éclairé, traduit dans un document écrit et signé.

La pratique tend néanmoins à montrer que cette réalité est loin d'être systématiquement rencontrée. L'euphémisme est même de rigueur. Est-ce pour rester dans un registre essentiellement positif en évoquant des taux de conception élevés ou pour ne pas soulever d'angoisse inutile, que les professionnels des PMA omettent souvent l'évocation des risques et dangers ? Est-ce également pour les mêmes raisons que, souvent, ils ne cherchent pas non plus à identifier l'éventuelle présence de cette micro délétion transmissible (AZFc), associée à une part non négligeable des cas traités ?

Le résultat est évidemment simple : heureux de la perspective enfin offerte d'une paternité génétique que les conditions naturelles leur refusaient jusque-là, la plupart des couples donnent leur blanc seing à l'équipe de PMA qui les prend en charge. On verra plus loin que le texte de la toute récente loi qui conditionne la pratique des conceptions assistées rend les couples partenaires du choix opérés, faisant de ces derniers les signataires d'une convention où ils ont évidemment des responsabilités.

Mais ce n'est pas encore l'élément le plus important.

Des valeurs officielles

L'ICSI, on l'a évoqué, a pour objet d'apporter une solution aux hypofertilités les plus sévères, rebelles ou réfractaires ; les autres trouvant, dans un registre de gravité décroissant, leur résolution dans une FIV « classique », des inséminations intra-utérines simples, voire – dans les altérations les moins dramatiques – dans une simple répétition des tentatives de conception spontanée. Or, la Belgique connaît une situation tout à fait particulière où l'incidence de l'ICSI excède largement celle de toutes les hypofertilités masculines, tous degrés de gravité confondus. Les valeurs officielles³ sont du reste reprises dans le tableau suivant.

Type d'infertilité	pourcentage d'incidence relevé (%)
Hypofertilité masculine seule	36,2
Hypofertilité mixte (de l'homme + de la femme)	22,4
Ensemble des cas impliquant un paramètre masculin	58,6
Pourcentage d'ICSI pratiquées pour l'ensemble des ponctions d'ovules (soit 8 938)	66,0

Ces valeurs posent question : non seulement l'incidence des indications masculines des PMA apparaît-elle plus élevée que ce qui est rapporté dans d'autres pays – notamment voisins – mais la proportion de la pratique de l'ICSI excède encore largement cette valeur. On sait qu'il existe quelques indications féminines à la mise en oeuvre de cette méthode, mais elles sont marginales. La résultante est donc simple : l'ICSI est pratiquée indûment dans une proportion importante des cas, étant entendu que toutes les hypofertilités masculines sont reprises ici, les plus légères incluses. Ce ne serait qu'anecdotique s'il n'y avait les risques et dangers évoqués. Cela signifie aussi que, si les couples ont adhéré à la mise en oeuvre de cette technique, c'est que l'information préalable qu'ils ont reçue les y a encouragés ; une information forcément biaisée pour ce qui excède la valeur d'incidence normale des cas d'infertilité masculine les plus sévères...

³ Communiquées annuellement par les centres de PMA eux-mêmes

Un questionnement éthique

L'abord éthique d'une telle problématique d'excès ramène obligatoirement aux principes fondateurs de bienfaisance, justice, non-malfaisance et de respect de l'autonomie. Il va de soi que la démarche médicale laisse a priori entendre que ces axes généraux sont respectés, ce qui est en effet généralement le cas⁴. Il existe néanmoins des situations dans lesquelles un choix s'impose dans la thérapeutique à apporter. Le manichéisme médical qui permet de faire le choix facile de la seule bonne option n'est pas la règle. En PMA comme en d'autres domaines il peut y avoir, rapporté au résultat à attendre, une bonne et une meilleure solution, au même titre qu'une médiocre et une pire...

L'être humain, par essence complexe dans sa structure corporelle, est en outre un être en perpétuelle évolution au gré de son âge d'abord, de son inné et de son acquis ensuite. La solution thérapeutique à apporter, pour une problématique a priori identique, n'est donc pas forcément la même chez un homme et chez une femme, chez un jeune adulte ou chez une personne âgée, tous les paramètres différentiels pouvant être évoqués. Il en va de même dans le domaine des PMA : une hypofertilité masculine modérée peut se satisfaire de procédures simples chez un couple jeune, mais peut mener d'emblée (ou plus rapidement) à une méthode plus invasive (comme une FIV) si l'âge de la partenaire rend compte de chances plus réduites de conception.

Mais ces paramètres « patients » ne sont les seuls à être pris en compte. Le centre de PMA consulté peut avoir son propre schéma thérapeutique validé par des années de pratique. Il peut également revendiquer des options philosophiques ou confessionnelles qui peuvent influencer encore sur certains choix opérés. Enfin, le médecin n'est évidemment pas neutre dans une institution à laquelle il doit rendre des comptes, pas plus qu'il n'est neutre, en tant que responsable d'un service qui doit fonctionner, ni en tant que praticien libéral.

Ces considérations qui ne sont pas toujours évoquées peuvent modifier les choix thérapeutiques qui devraient être logiquement pris, leur substituant des options plus efficaces en termes de résultats immédiats, mais aussi plus rentables dans un registre nettement moins médical. Une des questions qui se posent est donc la suivante : est-il éthique de proposer une méthode de traitement sur-adaptée à la problématique à traiter lorsqu'on sait qu'elle est plus « payante » en termes de résultat immédiat que celle qui devrait être retenue (et répond donc davantage à la demande des patients) mais que par ailleurs, elle comporte des risques d'une autre nature et, en règle générale, plus importants que l'alternative qui aurait dû être retenue?

La réponse relève bien entendu préférentiellement du respect de l'autonomie. Si les patients concernés avalisent en toute connaissance de cause le choix opéré en leur nom par le médecin, ils s'impliquent dans ce choix qui comporte éventuellement des risques accrus pour prétendre aux chances elles aussi majorées de réussite. Du reste, la loi récemment promulguée⁵ relative à la médecine de la reproduction évoque la « convention » signée entre les patients et le centre de PMA qui les prend en charge. On en arrive à une terminologie contractuelle qui ne prévoit toutefois pas l'obligation de résultat. Reste évidemment à savoir si les patients signataires ont toutes les informations nécessaires à la prise de décision. Ce qui devrait normalement impliquer qu'outre les chances évidemment majorées de conception associées à l'option « haute » évoquée, ils en connaissent également tous les risques et inconvénients éventuels, pour eux mais bien entendu aussi, pour leur enfant à venir, dont ils sont par essence, les garants.

Et c'est principalement à ce niveau que le principe d'autonomie est pris en défaut. Si toutes les informations fournies en préalable à une ICSI sont transmises aux couples et en particulier à la partenaire qui va à titre principal subir les inconvénients de la manœuvre médicale, rien – ou peu – est dit quant aux risques dont le bénéficiaire final pourrait pâtir : l'enfant. Il n'est

⁴ Une exception possible tient au non respect, par le patient, des règles imposées par la pratique biomédicale

⁵ Votée le 6 juillet 2007 et parue au Moniteur le 17 du même mois.

tout simplement pas présent, autrement que dans le fantasme de parents potentiels et n'a donc pas droit à la parole. Si ces derniers font office pour lui de personnes de confiance par procuration, ils n'en reçoivent pas pour autant toutes les informations qui leur permettraient de prendre conscience, en toute connaissance de cause du risque de transmettre à leur progéniture une tare éventuelle, une stérilité certaine dans un certain nombre de cas. On peut difficilement imaginer que des parents conscients de ces réalités prennent une telle option et s'ils le font, c'est vraisemblablement parce que les risques n'ont tout simplement pas été évoqués. Comment peut-on en effet expliquer que l'incidence de l'ICSI dans l'ensemble du pays soit plus élevée que l'intégralité de toutes les hypofertilités masculines – les plus modérées incluses – autrement que par une incitation à opter pour cette méthode de PMA et par une occultation des risques en question ?

Le rapport à la société

Dans un registre différent se pose également la question du coût – supporté en grande partie par la société depuis le 1 juillet 2003 – de ces techniques lourdes indûment mises en œuvre. La comparaison des valeurs d'incidences rapportées de la FIV et de l'ICSI en regard de à l'année précédente (2002-2003) fait apparaître une augmentation de 45%. Non seulement la valeur est supérieure aux 25% d'accroissement généralement avancés par les centres consultés, mais l'année prise comme référence (avant juillet 2003, par conséquent) n'était déjà plus représentative de l'activité habituelle en la matière ; plusieurs caisses mutuelles ayant déjà permis, moyennant souscription d'une police d'assurance complémentaire, aux couples candidats de bénéficier d'un remboursement des frais de laboratoire. Ce qui a eu pour conséquence de gonfler les valeurs recensées jusque-là pour la pratique de la FIV/ICSI. Que ces facilités aient autorisé des couples aux revenus modestes d'accéder (simplement ou plus souvent) aux techniques les plus lourdes est une réalité qu'on ne peut que saluer. Qu'elle ait simplement offert aux centres de PMA la possibilité d'accroître leur activité sans lien direct avec la réalité clinique est évidemment plus discutable.

Il ressort de ces observations que les méthodes les plus lourdes des PMA sont vraisemblablement plus fréquemment mises en œuvre que ce que la réalité clinique ne l'imposerait. Puisque l'adhésion - par un consentement - des patients est requise, c'est qu'elle l'est à la faveur d'une information qui est orientée et, partant, qui ne répond sans doute pas objectivement aux indications. L'éclairage offert est peut-être décalé dans la bande chromatique de bonnes intentions (permettre plus rapidement aux couples à connaître la conception attendue), mais elles ne sont toutefois pas celles de la transparence totale qu'un éclairage médical objectif devrait nécessiter.

A qui le biais informatif profite-t-il ?

Vis à vis des patients, ce « glissement » peut ne pas être perçu comme étant maléfisant pour autant; puisqu'il va dans le sens de leur attente. Et on peut clairement imaginer que dans le cadre du colloque singulier qui met en présence les demandeurs de prestation et celui qui peut y répondre, les rapports peuvent être complexes et tissés de réalités qui émarginent au seul sens clinique : contexte émotionnel, tensions entre partenaires, composante financières, etc. Ces éléments ont incontestablement quelque influence sur le choix final opéré ; ils ne doivent – ne devraient – en avoir aucune sur l'objectivité du message dispensé en amont. Or c'est bien là, apparemment que se positionne le problème.

Une question – ou plus précisément la réponse à lui donner – devrait être de nature à apporter un point final au questionnement suivant : *finalement, à qui cette dérive informative est-elle profitable ?* A l'équipe de PMA sans aucun doute puisqu'il est question pour elle de satisfaire plus rapidement un couple de patients et d'inscrire une activité clinique additionnelle à son

programme ; une activité qui risque par ailleurs d'être favorable au maintien d'un taux élevé de réussite, nombre des cas traités étant normalement susceptibles de trouver une solution grâce à des moyens plus simples. Le couple aussi profite de ce biais induit dans l'information dispensée. Pour partie en tout cas ; s'il est globalement question d'offrir une chance majorée de succès à ceux qui sont en attente d'enfant, c'est au prix d'une démarche cliniquement invasive pour l'épouse qui doit endurer – elle le fait généralement sans ciller – les désagréments que l'on sait. Il reste toutefois à évoquer le grand absent du choix à opérer, celui pour qui tout arrive, qui doit en être la résultante et qui, nécessairement absent, ne peut donc donner d'avis sur la méthode qui doit mener à sa conception : l'enfant. Une méthode dont le caractère intrusif imposé peut tout de même lui être dommageable. Cet enfant-là, devenu un jour jeune adulte au fait de son mode de conception et peut-être infertile – ou stérile – comme son géniteur, sinon porteur d'une tare induite, aura-t-il enfin accès à une légitime revendication ou à la possibilité de réclamer des droits ?
L'avenir nous l'apprendra peut-être.