

Éditorial

Oser innover pour favoriser la vie

René Frydman



► Tandis que l'assistance médicale à la procréation revient sur le devant de l'actualité française à l'occasion des discussions parlementaires concernant la révision des lois de bioéthique, la reconnaissance des travaux de Robert Edwards par le prix Nobel de Médecine 2010 est audacieuse et normale. Elle récompense un homme qui a défriché le terrain de la compréhension des mécanismes de la reproduction humaine et elle honore un parcours humain et scientifique hors-normes.

Biologiste fondamentaliste, versé dans les sciences du vivant, Robert Edwards travaille à l'Université de Cambridge dont les chercheurs se sont toujours illustrés dans le domaine de la reproduction animale. Ils ont réussi la fécondation *in vitro* chez la lapine [1] en même temps que Charles Thibault en France [2], mais Robert Edwards sera l'un des rares à vouloir appliquer ces techniques à l'espèce humaine.

Ce passage du fondamental biologique à l'appliqué médical s'inscrit dans la poursuite des travaux de Gregory Pincus, l'inventeur de la contraception hormonale féminine, qui stimule ses élèves Rock et Menkin à travailler sur la thérapeutique de l'infertilité humaine, ce qui les conduira dès 1941 aux États-Unis à entreprendre les premiers essais de fécondation *in vitro* chez l'homme [3].

Robert Edwards commence en 1965 le programme humain qui se concrétisera en 1978 avec la naissance de Louise Brown. Il établit pour cela un partenariat avec Patrick Steptoe, chirurgien gynécologue à Oldham, une petite ville située pourtant à plusieurs dizaines de kilomètres de Cambridge. P. Steptoe est un as de la cœlioscopie¹ qui lui permet de recueillir l'ovule au 13^e jour d'un cycle naturel, sous contrôle d'une caméra, alors que les précédents recueils ovariens avaient été faits par laparotomie². Le cycle ovulatoire humain est de 28 jours, l'ovulation survient au 13^e jour du cycle. Plus précisément, on sait aujourd'hui que cette ovulation survient 40 heures après le début du pic de LH (hormone lutéïnisante). Mais au milieu des années 1960 c'est la pêche, qui se fait à toute heure du jour ou de la nuit et au petit bonheur la chance en ce qui concerne l'état de la maturation ovocytaire, point pourtant crucial puisque l'obtention de métaphases de deuxième division

méiotique est indispensable pour autoriser une fécondation artificielle. P. Steptoe et R. Edwards y parviennent cependant, mais le premier succès tourne court, l'implantation de l'œuf se faisant dans la trompe [4]. La publication internationale qui en résulte toutefois en 1976 va stimuler des pionniers à travers le monde, puisque dès lors le possible s'inscrit dans le réel.

Le travail reste toutefois artisanal et quasi héroïque. Il faut transporter précieusement le liquide folliculaire de la clinique d'Oldham jusqu'au laboratoire de Cambridge pour voir si ovocyte il y a et quel est son degré de maturation, et alors seulement tenter la fécondation *in vitro*. Il faudra attendre deux ans après la publication *princeps* pour voir la technique couronnée de succès avec la naissance de Louise Brown [5].

Malgré de vives critiques, l'heure de la victoire sonne et pour répondre à l'augmentation du nombre des patients et au besoin de former des spécialistes, P. Steptoe fonde en 1980 avec R. Edwards la Bourn Hall Clinic, dans le Cambridgeshire. Edwards a installé son laboratoire dans des préfabriqués, derrière le château de Bourn Hall où la patientèle stérile mondiale accourt : la médecine et la biologie de la reproduction, avec la participation active de Jane Purdy et de Simon Fishel, sont enfin réunies sur le même site.

Robert Edwards avait évoqué, dès 1965, un certain nombre d'étapes nécessaires non seulement à un succès mais à la transformation d'un exploit technique en une thérapeutique de la stérilité accessible au plus grand nombre possible de couples infertiles. En particulier il avait souligné l'importance de l'approche génétique de l'embryon, la nécessité de comprendre la maturation *in vitro*, le besoin de l'étude des cellules souches. En réponse à ce programme général de travail, les avancées vont se multiplier : de la cœlioscopie, on passe au recueil des ovules sous échographie, d'abord transabdominale puis transvésicale, enfin transvaginale. La stimulation de l'ovulation remplace l'ovulation naturelle et fournit en conséquence de nombreux ovules permettant d'obtenir de nombreux embryons *in vitro*. Le transfert d'un nombre élevé d'embryons compense leur faible potentiel d'implantation et de survie, mais aboutit souvent à des grossesses multiples ou à des logiques de conservation embryonnaire (congélation). La première naissance après congélation embryonnaire aura lieu en Australie et sera l'œuvre d'Alan Trounson et Alex Lopata [6]. Après le don d'ovocytes, c'est, dans les années 1990, le traitement des stérilités masculines par la technique de l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) [7]. Se développe dans la même période

¹ La cœlioscopie consiste à accéder à la cavité abdominale sans ouvrir la paroi abdominale. Une optique est introduite dans la cavité abdominale à travers une incision que le chirurgien pratique dans l'ombilic. Du gaz carbonique (CO₂) est ensuite introduit dans la cavité abdominale. La pression positive exercée par ce gaz va soulever la paroi abdominale, créant ainsi un espace entre la paroi et les viscères où le chirurgien peut introduire ses instruments pour opérer.

² La laparotomie est un acte chirurgical consistant en l'ouverture de l'abdomen par une incision large.

l'approche du diagnostic génétique préimplantatoire pour révéler et prévenir des maladies génétiques d'une particulière gravité [8], puis émerge la notion de cellules souches embryonnaires [9], permettant d'entrevoir un réservoir cellulaire susceptible d'être de futurs organes de rechange en cas de nécessité, propos de Robert Edwards qui avaient choqué en leur temps une partie de la communauté. Enfin plus près de nous, dans les années 2000, deviennent possibles la congélation lente puis la vitrification rapide ovocytaires, d'abord dans la préservation de la fertilité en cas de cancer avant de devenir une éventuelle technique de fécondation *in vitro*, tout venant.

Quels sont les défis à venir ? Incontestablement, sortir du quantitatif pour aller vers le qualitatif. Aujourd'hui, le pronostic évolutif de chacun des embryons est basé sur une évaluation de la morphologie embryonnaire, en partie subjective. Demain, l'approche non invasive de la qualité ovocytaire et embryonnaire va s'améliorer grâce à l'étude génétique des cellules de la *granulosa* ou de certains composants du liquide folliculaire. Ceci permettra de diminuer le nombre d'embryons utiles à transférer et de ne pas poursuivre des essais inutiles chez des couples parce qu'ils n'aboutissent qu'à la production d'embryons ayant un très faible potentiel de développement. Reste que de nombreuses pistes sont insuffisamment explorées : la régénération cellulaire, l'origine de certaines malformations fœtales, l'insuffisance ovarienne sont des grands thèmes qui se développeront dans la poursuite des travaux de Bob Edwards.

La pugnacité, l'intelligence et la qualité des travaux de Bob Edwards, auquel la France a remis la Légion d'Honneur avant que son pays ne l'honore, ont abouti au prix Nobel de Médecine, nomination audacieuse. Parce qu'il y a toujours eu une hostilité à ce qu'il faut bien appeler une transgression. Voir, manipuler le début de la vie humaine, a quelque chose d'inquiétant puisque cela a toujours été impossible depuis que l'humanité existe. Évaluer, choisir, connaître certaines caractéristiques d'un être à venir ne s'accompagnent pas d'une tranquillité d'esprit compte tenu des dérives possibles.

Le progrès dérange toujours et les découvertes suscitent des oppositions, souvent violentes dans notre domaine. Dès le début, les artisans de la fécondation *in vitro* furent qualifiés d'apprentis sorciers, accusés de vouloir chosifier l'être humain, suspectés d'ouvrir la voie à la commercialisation du corps humain. À cette première opposition se joignent bientôt celle de ceux qui veulent interdire purement et simplement les applications de la FIV, se fondant sur une idéologie qui ne veut aucune séparation entre l'acte sexuel et la reproduction, ce qui aboutit à s'opposer aussi à toute tentative de maîtrise de la reproduction par la femme et le couple en condamnant la contraception et l'interruption volontaire de grossesse.

Mais il y a une autre solution, celle d'avoir conscience des espoirs et des inquiétudes et de distinguer dans le progrès des connaissances ce qui doit être appliqué, ce qui doit être retenu et écarter ce qui ne le doit pas. La présence d'agences de régulation, de codes de déontologie et de règles de bonnes pratiques et les révisions de lois de bioéthique donnent un cadre où le licite et l'illicite correspondent au point de maturation d'une société. Ainsi, en France, les mères porteuses et le clonage reproductif ne sont pas autorisés.

Robert Edwards n'est pas très attiré par les limitations quelles qu'elles soient ; ultralibéral, de gauche, il pense que la régulation se fera d'elle-même et c'est peut-être un point de divergence que l'on peut avoir avec lui.

Il convient de saluer son rôle pionnier ici encore dans la transparence des données cliniques et scientifiques, la libre circulation des idées et la promotion des échanges scientifiques. Père de la Société européenne de reproduction qui réunit chaque année 6 000 personnes, il a fondé la revue *Human Reproduction*, référence scientifique internationale dans ce domaine.

La reconnaissance internationale pointe aussi du doigt le caractère universel du vécu de l'infertilité lorsque celle-ci est imposée. Dans les pays en croissance avec une démographie galopante, le drame individuel de la femme stérile est paradoxalement plus grand, aboutissant à des violences, à des exclusions de la famille, du groupe, de la société.

Le Nobel attribué à Edwards jette enfin un « coup de projecteur » sur les biologistes et les médecins de la reproduction, qui sortent de cette nomination plus valorisés, plus soutenus, ce qui, nous espérons, se traduira par des postes supplémentaires dans le cursus universitaire, des aides à la recherche, à l'exercice de leur pratique. S'attacher à favoriser la vie est un vrai défi. Robert Edwards a démontré qu'il fallait oser innover. C'est le principal message que nous pouvons retenir de ce grand homme, simple, accueillant, toujours drôle, le fameux humour britannique, encore que très efficace. ♦

In vitro fertilization: innovative research to give life

RÉFÉRENCES

1. Chang MC. Fertilization of rabbit ova *in vitro*. *Nature* 1959 ; 184 (suppl 7) : 466-7.
2. Thibault C, Dauzier I, Wintenberger S. Cytological study of fecundation *in vitro* of rabbit ovum. *CR Seances Soc Biol Fil* 1954 ; 148 : 789-90.
3. Rock J, Menkin MF. *In vitro* fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science* 1944 ; 100 : 105-7.
4. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976 ; 1 : 880-2.
5. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978 ; 2 : 366.
6. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983 ; 305 : 707-9.
7. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992 ; 340 : 17-8.
8. Edwards RG, Hollands P. New advances in human embryology: implications of the preimplantation diagnosis of genetic disease. *Hum Reprod* 1988 ; 3 : 549-56.
9. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998 ; 282 : 1145-7 et 1827.

R. Frydman

Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction
Université Paris-Sud, UMR-S0782, AP-HP, Inserm U782,
Hôpital Antoine Béchère, 92140 Clamart, France.

rene.frydman@abc.aphp.fr

TIRÉS À PART

R. Frydman