

# Les risques transmissibles de la procréation assistée

Des recherches sur des souris ont montré que les stimulations ovariennes pratiquées à cet effet pouvaient altérer certains facteurs génétiques. Des altérations transmises aux deux générations suivantes.

PAR ORI SCHIPPER

Toutes les caractéristiques biologiques dont nous héritons ne sont pas inscrites dans les gènes. «Heureusement que cela n'est pas si simple, se réjouit Ariane Giacobino. Et le fait que l'influence de l'environnement s'exerce non seulement sur la personne exposée mais également sur ses enfants et petits-enfants rend mon travail d'autant plus passionnant.» Cette chercheuse au sein du Département de médecine génétique et développement de la Faculté de médecine de l'Université de Genève s'intéresse à la manière dont les modifications épigénétiques se transmettent aux générations suivantes. Contrairement aux modifications génétiques ou aux mutations, ces changements n'agissent pas directement sur l'information génétique, c'est-à-dire sur la séquence de l'ADN. Celle-ci reste la même. Lors de phénomènes épigénétiques, la différence réside dans le fait que des gènes sont activés ou au contraire inhibés.

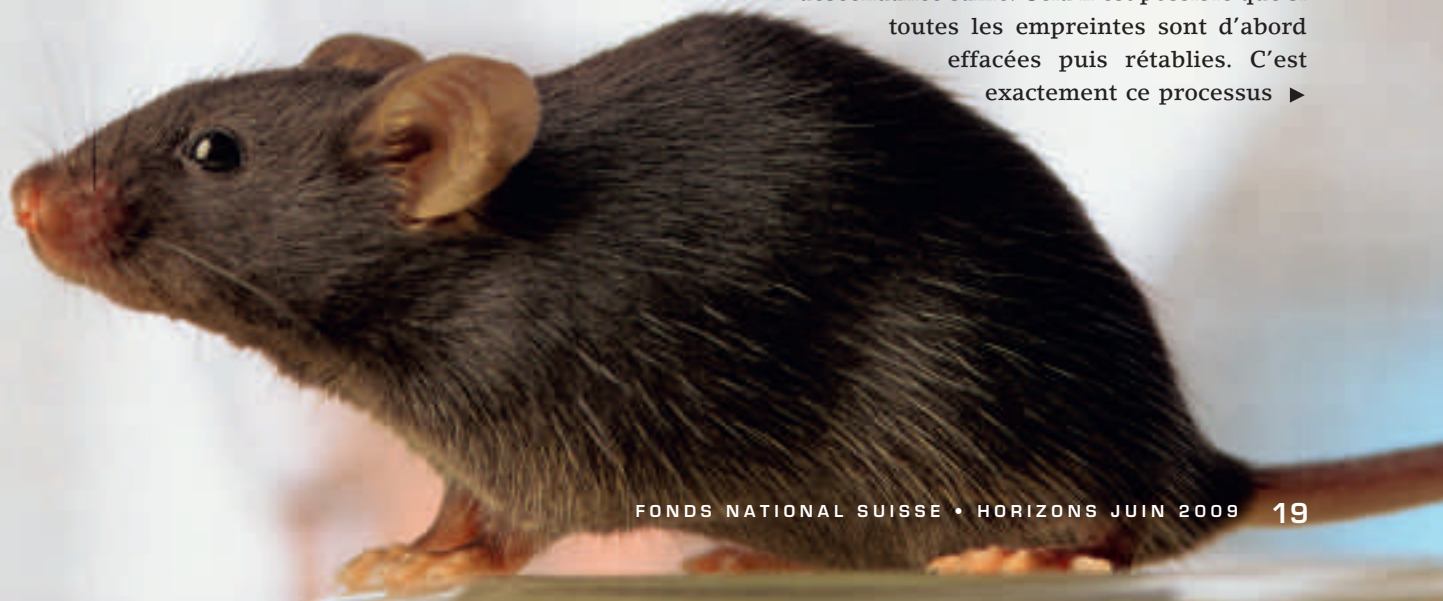
L'un de ces mécanismes épigénétiques est l'empreinte génomique ou «imprinting». Cette dernière fait que certains gènes sont inhibés sur un chromosome et qu'ils sont uniquement actifs sur l'autre chromosome de la paire. Ces gènes soumis à l'empreinte génomique sont au centre des travaux d'Ariane Giacobino. Elle cherche en effet à savoir dans quelle mesure les traitements hormo-

naux destinés à augmenter la fertilité perturbent l'empreinte génomique.

Pour ce faire, elle soumet des souris au même traitement que celui qui est proposé aux femmes désireuses d'enfants, afin de provoquer une «superovulation». Il s'agit d'une stimulation hormonale des ovaires qui permet d'augmenter le nombre d'ovules produits et donc d'accroître les chances de fécondation. La chercheuse genevoise se demande toutefois si cette maturation accélérée des ovules permet à l'empreinte génomique de s'effectuer correctement.

L'empreinte génomique fait que certains secteurs du patrimoine génétique sont marqués chimiquement (les spécialistes parlent de méthylation). Ce marquage empêche l'expression ou l'activation de la copie des gènes sur les secteurs chromosomiques soumis à l'empreinte et les inhibe. Pour les gènes qui ont une empreinte maternelle, cela signifie que seule la copie sur le chromosome paternel est activée. A l'inverse, pour les gènes qui ont une empreinte paternelle, seule la copie maternelle est exprimée.

Cela exige toutefois que l'empreinte génomique soit reprogrammée à chaque nouvelle génération. Dans l'ovule de la mère, le patrimoine génétique reçoit une empreinte maternelle. Le même patrimoine génétique dans le sperme de ses fils doit toutefois être doté d'une empreinte paternelle afin qu'ils puissent ensuite engendrer une descendance saine. Cela n'est possible que si toutes les empreintes sont d'abord effacées puis rétablies. C'est exactement ce processus ►



qui se déroule dans les ovules soumis à une stimulation hormonale, mais de manière moins fiable que dans ceux qui arrivent à maturation normalement. Ariane Giacobino a en effet constaté que le sperme des souris mâles dont les mères avaient subi un traitement hormonal avant leur grossesse était différent. Le patrimoine génétique dans le sperme des mâles de mères non traitées portait une empreinte correcte: les gènes dotés d'une empreinte paternelle étaient marqués de manière complète, alors que les gènes dotés d'une empreinte maternelle ne l'étaient quasiment pas.

Chez les petits des souris ayant subi une stimulation ovarienne, ce marquage dans les gènes avec une empreinte paternelle n'intervenait que dans une proportion de 90 à 96 pour cent, alors qu'il affichait un pourcentage de 3 à 13 pour cent dans les gènes avec une empreinte maternelle. La chercheuse a même découvert que cette empreinte génomique était encore incomplète dans le sperme des fils que ces souris mâles avaient engendrés avec des femelles non traitées. « Nous avons pu mettre en évidence une signature biologique chez les petits-enfants des souris ayant eu une superovulation », précise-t-elle.

Et d'ajouter: « Cela est préoccupant car on assiste à une multiplication des signes cliniques montrant que des traitements ou expositions à des facteurs environnementaux avant ou pendant une grossesse peuvent aussi provoquer des défauts de l'empreinte

**Le syndrome d'Angelman** est plus fréquent chez les enfants qui ont été conçus grâce à la procréation médicalement assistée.

génomique chez les humains. » De tels défauts ne modifient certes pas la séquence de l'ADN, mais ils sont toutefois liés à une série de maladies rares.

L'une des premières affections à avoir été attribuées à une empreinte génomique défectueuse est le syndrome d'Angelman, du nom du pédiatre britannique Harry Angelman. C'est lors d'un voyage en Italie, à la vue d'un tableau de la Renaissance représentant un jeune garçon souriant, que ce praticien fit en 1965 le lien entre trois de ses petits patients. Semblant à première vue souffrir de maladies différentes, ils avaient en effet des points communs. Ils avaient tous les trois un retard mental, présentaient des mouvements incontrôlés, parlaient à peine et, surtout, ils souriaient tout le temps.

### Empreinte défectueuse

Au milieu des années nonante, on a découvert que le syndrome d'Angelman était dû à une empreinte défectueuse sur une partie du chromosome 15. Chez les individus en bonne santé, la copie paternelle du gène est soumise à une empreinte génomique et est donc désactivée. Si la copie maternelle est elle aussi réprimée, cela provoque le syndrome d'Angelman.

Le syndrome d'Angelman est congénital. Il affecte en moyenne un enfant sur 15 000. Il y a deux ans, une étude danoise a toutefois montré que le risque d'être atteint par cette maladie était trois à dix fois plus élevé chez les enfants nés grâce aux techniques de la procréation médicalement assistée, suite à des traitements hormonaux ainsi qu'à d'autres interventions éventuelles comme la fécondation in vitro ou l'injection de sperme.

Depuis la naissance de Louise Brown, le premier bébé-éprouvette dont le trentième anniversaire a été largement célébré dans les médias l'an passé, près de trois millions d'enfants ont vu le jour grâce à la procréation médicalement assistée. Actuellement, un enfant sur vingt naît grâce à ces techniques, soit un dans chaque classe d'école.

### Signal d'alarme

Selon Ariane Giacobino, le fait que la plupart de ces enfants soient en bonne santé montre que l'empreinte génomique est probablement moins perturbée chez l'être humain que chez la souris. Les découvertes faites au Danemark et ailleurs mettent toutefois aussi en évidence des parallèles et un mécanisme commun. C'est ce mécanisme de perturbation de l'empreinte génomique que la scientifique genevoise entend maintenant élucider chez l'être humain au sein du tout nouveau Centre Suisse de Toxicologie humaine appliquée. « Mon travail sur l'épigénétique doit servir de signal d'alarme, avertit-elle. Nous devons veiller à ne pas porter préjudice aux générations futures. » ■



Mania Platt-Evans/SPL/Keystone