



HAL
open science

Assistance Médicale à la Procréation et choix de l'embryon : jusqu'où les français ont-ils envie d'aller ? Enquête d'opinion dans la population de patients ayant recours à la Fécondation In Vitro en France

Louise Denjean

► **To cite this version:**

Louise Denjean. Assistance Médicale à la Procréation et choix de l'embryon : jusqu'où les français ont-ils envie d'aller ? Enquête d'opinion dans la population de patients ayant recours à la Fécondation In Vitro en France. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03440746

HAL Id: dumas-03440746

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03440746v1>

Submitted on 22 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Louise DENJEAN

le 15 septembre 2021

TITRE

Assistance Médicale à la Procréation et choix de l'embryon : jusqu'où les français ont-ils envie d'aller ? Enquête d'opinion dans la population de patients ayant recours à la Fécondation In Vitro en France.

Directeur de thèse : Docteur Noémie RANISAVLJEVIC

JURY

Président : Professeur Samir HAMAMAH

Asseseurs : Professeur Florent FUCHS, Docteur Noémie RANISAVLJEVIC

Membre invité : Professeur François VIALLA

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Louise DENJEAN

le 15 septembre 2021

TITRE

Assistance Médicale à la Procréation et choix de l'embryon : jusqu'où les français ont-ils envie d'aller ? Enquête d'opinion dans la population de patients ayant recours à la Fécondation In Vitro en France.

Directeur de thèse : Docteur Noémie RANISAVLJEVIC

JURY

Président : Professeur Samir HAMAMAH

Assesseurs : Professeur Florent FUCHS, Docteur Noémie RANISAVLJEVIC

Membre invité : Professeur François VIALLA

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivuer	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

Docteurs Emérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
 <u>MCU-PH de 2^{ème} classe</u>	
BERGOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

REMERCIEMENTS

À mon Président de jury, Monsieur le Professeur Samir HAMAMAH. Voyez en ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Florent FUCHS, pour avoir accepté de juger ce travail, et pour ses précieux enseignements pendant mon internat.

À Monsieur le Professeur François VIALA, qui m'honore de sa participation à ce jury de soutenance de thèse.

À ma directrice de thèse, Madame le Docteur Noémie RANISAVLJEVIC, qui m'a guidée tout au long de ce projet. Merci pour sa confiance et ses conseils toujours avisés.

À Monsieur le Professeur HAMAMAH,

À Madame le Docteur Anne-Marie GUEDJ,

À Madame le Professeur Françoise PARIS,

À Madame le Docteur Tal ANAHORY,

Pour avoir veillé sur moi, chacun à sa manière, à des moments importants de ma vie d'interne.

À mes parents, pour m’ avoir soutenue tous les jours de toute ma vie

À mes sœurs, le centre de mon monde, pour leur écoute et pour leurs habits

À Mamie, ma partenaire, ma confidente...et conseillère

À Papy et Mamie, pour leur immense tendresse

À Papeu de là où tu es

À mon parrain, mes oncles, tantes et cousins cousines

À Chirine, ma sœur de cœur

À Clémentine, pour les heures passées à faire les statistiques de ma thèse, et surtout pour sa précieuse amitié

À Sirine, pour tout ce que l’ on a partagé ensemble

À tous mes meilleurs amis et co-internes préférés : Simon, Jean, Tom, Sevan, Lucie, Lauriane, Tiffany, Julia, Issam, Simon, Ariane, Yasmine, Mathieu, Vassilis, Margot, Margaux, Camille, Justine, Cécile, Charlotte, Vinciane, Inès, Sarah, Julie, Molka, la team PSL avec Inès, Noémi, Victoire, Mathilde, Vincent, Anne, Sonia, la team JDF avec Albane, Héloïse, Margaux, Mélanie, Éléonore...

À Romain

À Madame Crouzillas

À toute l'équipe de MME de Nîmes, grâce à qui j'ai failli faire un droit au remord

À toute l'équipe de médecins et de sages-femmes du service de Gynécologie Obstétrique de Nîmes, grâce à qui j'ai encore failli faire un droit au remord, à Audrey

À toute l'équipe de médecins, sages-femmes, puéricultrices et ASH du service de Gynécologie Obstétrique de Béziers, à Fannette

À toute l'équipe d'AMP et d'obstétrique du CHU de Montpellier

À toute l'équipe de la Pitié Salpêtrière, qui m'a donné envie de faire mon métier, au Professeur Touraine pour son exigence et sa confiance, à Nathalie Ly

À toute l'équipe du laboratoire d'AMP de Montpellier, à la team du v***** bread, à mon amitié avec Anna

À toute l'équipe de médecins et sages-femmes du service d'AMP de Lille, au Docteur Decanter pour son humanité et l'intérêt porté à mon travail, à Virginie, à Pauline Plouvier

SOMMAIRE

<u>Partie 1 : INTRODUCTION</u>	p24
I) <u>Statut de l'embryon in vitro et problématique du choix</u>	p29
A) Statut juridique de l'embryon in vitro	p29
1) <u>Statut juridique de l'embryon à travers l'histoire</u>	p29
2) <u>Statut téléologique de l'embryon in vitro</u>	p33
B) Choix de l'embryon en AMP	p37
1) <u>Choix de l'embryon in vitro selon ses caractéristiques morphologiques</u>	p38
2) <u>Choix de l'embryon in vitro selon ses caractéristiques génétiques</u>	p41
II) <u>Réglementation du DPI en France et à l'étranger</u>	p45
A) DPI en France et à l'étranger	p45
1) <u>DPI en France</u>	p45
2) <u>DPI à l'étranger</u>	p49
B) Opinion des couples à risque	p53
<u>Partie 2 : ARTICLE</u>	p56
Abstract and keywords	p57
I) <u>Introduction/objectifs</u>	p59
II) <u>Méthodes</u>	p61
III) <u>Résultats</u>	p63
IV) <u>Discussion et conclusion</u>	p70
BIBLIOGRAPHIE	p76
ANNEXES	p81
SERMENT	p92
RÉSUMÉ	p93

Partie 1 : INTRODUCTION

Madame R et Monsieur V sont pris en charge dans le centre d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) du CHU de Montpellier pour une indication de Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI) chez Monsieur.

Monsieur est atteint de la maladie de Von Hippel Lindau. À seulement 29 ans, il a été opéré d'un phéochromocytome surrénalien droit, de multiples hémangioblastomes cérébelleux et médullaires, et d'un carcinome du rein gauche.

La maladie de Von Hippel Lindau est une maladie génétique responsable de tumeurs multiples de type hémangioblastomes. Il existe également un risque très élevé de carcinome rénal qui est la première cause de décès chez ces patients. L'âge moyen d'apparition des symptômes est de 26 ans et l'espérance de vie moyenne est de 50 ans (source Orphanet).

Ces formes héréditaires de cancers dont le mode de transmission est simple, monogénique et dominant, et dont la gravité et l'incurabilité ont été attestées par des Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN), peuvent faire l'objet de Diagnostic Prénatal (DPN) ou de Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI) en France.

Après une interruption médicale de grossesse (IMG) à 13 SA pour un DPN de maladie de Von Hippel Lindau, le couple a décidé d'avoir recours à un DPI.

La prise en charge dans le centre a débuté en 2014 ; ci-après le résumé des tentatives :

En 2014, 1^{ère} ponction : 2 ovocytes récupérés et injectés en ICSI (*Intra Cytoplasmic Spermatozoid Injection*), permettant le développement de 2 embryons, congelés à J3 sans avoir été analysés (minimum requis de 3 embryons pour pratiquer une biopsie).

En 2015, 2ème ponction : 11 ovocytes injectés, 10 embryons obtenus dont 8 compatibles avec une biopsie. Décongélation des 2 embryons de la 1ère tentative et biopsie des 10 embryons totaux : 6 embryons sont porteurs de la mutation responsable du Von Hippel Lindau et 4 embryons sont sains. Les 6 embryons malades sont détruits ; 1 embryon sain ne résiste pas à la culture in vitro ; les 3 autres embryons sont transférés (transfert de 2 embryons frais puis transfert d'un embryon congelé) : pas de grossesse.

En 2016, 3ème ponction : 8 ovocytes injectés, 4 embryons obtenus dont 2 sont écartés pour anomalie du développement ; les 2 autres sont donc congelés à J3 comme lors de la première tentative. La même année, 4ème ponction : 5 ovocytes injectés, 4 embryons obtenus dont un est stoppé et 3 sont congelés à J3 dans le cadre d'une stimulation longue justifiant un « *Freeze All* ».

A la décongélation des 5 embryons, 1 embryon est lysé, les 4 autres sont biopsiés. Tous les embryons sont malades sauf un, il est transféré : pas de grossesse.

En 2017, 5ème ponction : 11 ovocytes sont injectés et les 8 embryons obtenus sont biopsiés. Sur les 8, il y a 5 embryons sains. Le transfert de 2 embryons en frais permet l'obtention d'une grossesse mais l'issue est défavorable et Madame R doit subir un curetage pour grossesse arrêtée au bloc opératoire à 7 semaines d'aménorrhées. Transfert ultérieur de 2 embryons congelés sur 2 cycles successifs : pas de grossesse.

En 2018, 6ème ponction : injection de 11 ovocytes permettant le développement de 8 embryons dont 7 sont biopsiés : tous sont porteurs de la maladie.

En 2019, 7ème ponction : 18 ovocytes injectés, 14 embryons obtenus dont 9 sont biopsiés. 6 embryons sont sains dont 2 sont transférés en frais : pas de grossesse. Sur les 4 restant, 2 embryons sont congelés au 5e jour de développement.

Le TEC (transfert d'embryons congelés) des 2 embryons J5 en juin 2019 permet l'obtention d'une grossesse.

A l'échographie du 1er trimestre de 12 semaines d'aménorrhées (SA) + 5 jours, il existe une hyperclarté nucale à $> 3,5$ mm et un hygroma avec œdème des tissus sous cutanés, indiquant la réalisation d'un DPN.

Une biopsie de trophoblaste est réalisée : caryotype 47, XY, +21.

L'interruption médicale de grossesse est faite à 14 SA + 6 jours, pour trisomie 21.

Au total, pour ce couple, et sans compter le délai d'attente avant la prise en charge en DPI, il y aura eu 5 années de parcours d'AMP, 7 cycles de stimulation par gonadotrophines, 7 ponctions au bloc opératoire, 66 ovocytes injectés en ICSI (Intra Cytoplasmic Spermatozoid Injection) au laboratoire, 51 embryons obtenus, 38 embryons biopsiés dont 22 embryons écartés pour diagnostic de Von Hippel et 16 embryons candidats au transfert, 12 embryons transférés (4 transferts en frais, 4 TEC) ayant donné lieu à 6 échecs, 1 grossesse arrêtée à 7 SA avec curetage au bloc opératoire et 1 IMG à 14 SA + 6 jours pour DPN de trisomie 21.

Soit un coût total de 33 977 euros pris en charge par la Sécurité Sociale (devis établi par le service international du CHU, tarifs applicables aux patients étrangers).

Le diagnostic de trisomie 21 aurait techniquement pu être fait à partir de la biopsie réalisée pour la recherche de la maladie de Von Hippel Lindau. Ce diagnostic aurait peut-être évité des transferts inutiles ; il aurait en tout cas évité une deuxième IMG pour ce couple.

Mais dans les conditions actuelles de mise en œuvre du DPI en France, la recherche d'anomalies chromosomiques est interdite en dehors des cas où elle est l'indication même du DPI (parents porteurs d'anomalies chromosomiques identifiées, à risque pour la descendance).

De nombreux médecins et biologistes qui pratiquent l'AMP en France souhaiteraient que la loi française évolue dans le domaine du DPI dans le but d'augmenter les chances de grossesse en FIV¹.

Le cas de ce couple interroge sur le fondement de telles dispositions législatives aujourd'hui en France.

Le cas de ce couple pose la question essentielle du choix de l'embryon en AMP, dont on perçoit déjà les enjeux médicaux, économiques, juridiques, sociaux, éthiques...

Dans le contexte actuel de révision des lois de bioéthique, cette question est au cœur des débats. La crainte du législateur français est celle d'une dérive des pratiques vers la sélection embryonnaire, en d'autres termes vers l'eugénisme².

Or aucune étude française ne permet d'affirmer que la sélection embryonnaire est souhaitée par ceux qui ont recours à la Fécondation In Vitro (FIV) : les patients.

En 2006, un rapport d'experts dirigé par le Dr Dominique Stoppa-Lyonnet, généticienne à l'Institut Curie, attirait déjà l'attention sur le fait que « le point de vue des couples est insuffisamment connu aujourd'hui ». « Il est recommandé de chercher à connaître le point de vue des couples en promouvant la réalisation d'études dans les populations à risque mais aussi dans la population générale »³.

Cette étude propose donc d'interroger les couples qui ont recours à la FIV en France, afin de savoir, pour celles et ceux qui y sont favorables, jusqu'où ils souhaiteraient que l'étude génétique de l'embryon pré implantatoire leur permette d'aller.

Mener une réflexion sur la problématique du choix en Assistance Médicale à la Procréation nécessite au préalable d'en définir son objet : l'embryon in vitro.

La différence de regards portés sur l'acceptabilité du choix de l'embryon in vitro dans son principe, et sur le Diagnostic Pré Implantatoire (DPI) dans ses modalités, est liée au statut que l'on accorde à l'embryon.

« Lui accorder une dignité équivalente à celle d'une personne existante conduit à la disqualification pure et simple de tout DPI puisque celui-ci aboutit à détruire les embryons atteints »⁴.

De plus, la loi stipule que « Nul ne peut porter atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine. Toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est interdite » (Code civil, art. 16-4).

La problématique du choix de l'embryon in vitro est donc duelle.

En premier lieu, il s'agit de statuer sur le principe même du choix et son corollaire ; quid du devenir de l'embryon non choisi ?

En second lieu, il s'agit de s'interroger sur les modalités de ce choix.

Nous nous intéresserons d'abord au choix de l'embryon selon ses caractéristiques morphologiques, c'est-à-dire le choix de l'embryon in vitro en tant que groupe de cellules. C'est la sélection de l'embryon dit « utile », pratiquée par les biologistes et les techniciens tous les jours au laboratoire de FIV. L'objectif est ici de choisir l'embryon dont la qualité cellulaire est associée aux meilleures chances de grossesse⁵.

Nous nous intéresserons ensuite au choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques, c'est-à-dire le choix de l'embryon in vitro en tant que patrimoine génétique, ou diagnostic pré implantatoire. C'est la sélection de l'embryon non atteint de la maladie de ses parents, de l'embryon euploïde, du « bébé médicament » HLA compatible avec son aîné malade, de l'embryon du sexe souhaité, de l'embryon « idéal » ...

Selon que l'embryon in vitro est défini en fonction de ses caractéristiques morphologiques ou génétiques, on perçoit déjà qu'il sera investi d'un statut différent (I).

Nous examinerons alors les solutions législatives adoptées en matière de choix de l'embryon, en France et à l'étranger (II). Mettre les patients face au choix de leur embryon in vitro, c'est étudier les convergences et les divergences sur la question de la parentalité en Assistance Médicale à la Procréation, entre la(es) société(s), la science, et la(es) loi(s).

I) Statut de l'embryon in vitro et problématique du choix.

La Fécondation In Vitro a renouvelé la question ancienne et controversée du statut de l'embryon.

Désormais visible au stade de quelques cellules, et disponible en dehors du corps de la femme, l'embryon in vitro est devenu autonome. La conception in vitro a créé une situation juridique inédite qui défie la *summa divisio* des personnes et des choses (A).

Plus encore, les conditions actuelles de mise en œuvre de la Fécondation In Vitro ont créé les conditions du choix de l'embryon. Quid du statut de l'embryon à l'épreuve du choix ?
(B)

A) Statut juridique de l'embryon in vitro.

Selon les époques et, donc, les systèmes de valeurs, l'embryon humain a reçu un statut de personne ou de chose, ou encore un statut intermédiaire entre personne et chose (1).

Nous verrons comment l'embryon in vitro, dont la réalité biologique est pourtant semblable à celle de l'embryon in vivo, pose en des termes encore différents la question de son statut (2).

1) Statut juridique de l'embryon à travers l'histoire.

Pendant des siècles, l'embryon est resté invisible, alimentant de multiples croyances, mystères et représentations⁶.

Nous avons fait le choix de ne pas nous attacher à la question de l'animation de l'embryon en tant que telle, mais plutôt de tenter de décrypter, au travers des diverses représentations de l'embryon, les premiers marqueurs de la notion récente de statut, c'est-à-dire la position de l'embryon dans le fonctionnement social de l'époque.

Dans la Grèce du Ier siècle après J.-C., les lois sociales reposent sur la distinction entre deux grandes catégories : le végétal, et l'animal – auquel l'Homme appartient-.

Qualifié par certains de simple végétal – assimilable à la catégorie contemporaine de chose-, considéré par d'autres comme un animal faisant déjà partie intégrante de la communauté des hommes, la majorité reconnaissent à l'embryon un statut intermédiaire : celui de viscère.

L'adage *infans pars viscerum matris* qui assimile l'embryon à un viscère de la femme qui le porte, trouve son origine dans les sources grecques anciennes.

On peut en effet lire dans les écrits de Proklos (410-485) que l'embryon « devient un quand il est complet, et il est complet quand il est sorti. Tant qu'il reste à l'intérieur il est une partie d'un autre » (Proklos, In Timaeum, III, 322)⁶. Pour les stoïciens également, « c'est une partie du ventre et non un animal : de même en effet que les fruits sont des parties des plantes qui mûrissent et s'en détachent, de même pour l'embryon » (Plutarque, 756)⁶.

L'embryon défini comme *pars viscerum matris* n'est donc ni un simple végétal, ni un animal à part entière. Il est « partie d'un » animal, fruit du corps de la femme dont il dépend pour accéder à son tour à l'ordre animal.

L'embryon, dont on ne connaissait rien du développement in utero – et dont on n'avait la preuve de l'existence que par les modifications physiques de la femme enceinte, puis la naissance de l'enfant ou le produit de la fausse couche -, était déjà d'une nature controversée.

Des siècles plus tard, la science a révélé les différentes étapes du développement embryonnaire, et la technique l'a rendu observable, mais la question du statut juridique de l'embryon est restée substantiellement la même.

L'embryologie et la médecine prénatale sont parmi les sciences ayant connu les plus grandes avancées des dernières décennies.

L'embryologie moderne du 19^e siècle et la découverte de l'embryogenèse à partir des trois feuillets germinatifs (ectoderme, mésoderme et endoderme), marque une rupture avec les théories préformationnistes des 17^e et 18^e siècles selon lesquelles l'embryon est un homme miniature déjà préformé et qui ne fait que croître au fur et à mesure de l'avancée de la grossesse.

La deuxième révolution dans le domaine est l'arrivée de l'échographie en 1958, qui révèle les premières images de l'embryon in utero, dont on découvre la forme, l'activité cardiaque et les mouvements, transformant totalement la perception du public vis-à-vis de l'embryon.

Certains ont alors proposé le recours à des critères scientifiques pour définir le statut de l'embryon. Pour exemple, la formation de la gouttière primitive à 14 jours ; avant cette limite, l'embryon ne serait pas un être humain actuel de sorte qu'on ne pourrait envisager son respect que dans le cadre d'une limitation du droit de propriété à son égard⁷.

Mais la science ne peut pas rendre compte d'un statut, qui est la traduction d'un système de valeurs sociales. Car définir le statut de l'embryon, c'est en réalité définir le niveau de protection juridique que la société veut lui accorder.

Dans la société du III^e siècle après J.-C., selon qu'il était considéré comme un végétal, un animal ou à la frontière entre les deux catégories, les atteintes portées à l'embryon étaient passibles de peines allant d'une simple amende, à la condamnation à mort - « vie pour vie » (exégètes chrétiens). Si l'embryon était assimilé à un viscère, alors, « si une femme ... heurtée par un coup... expulse son fruit, ... cela relève de la loi Aquilia comme s'il s'agissait d'une amputation » (Ulpianus, III^e siècle)⁶.

Dans nos sociétés occidentales, le niveau de protection juridique repose sur une distinction fondamentale et fondatrice, héritée du droit romain : la *summa divisio* entre les personnes et les choses (Code civil Livre I^{er} : Des personnes).

« Depuis l'abolition de l'esclavage et de la mort civile, il est unanimement admis que les êtres humains ne sont pas des choses, mais des personnes juridiques. La dignité de la personne humaine repose sur la distinction entre la personne qui a une dignité, qui appartient à l'ordre des fins et de l'être, et les choses ou les biens qui ont un prix, qui appartiennent à l'ordre des moyens et de l'avoir. C'est là le fondement principal de notre civilisation »⁸.

Accorder la personnalité juridique à l'embryon supposerait d'en faire un sujet de droit – détenteur du droit de naître-, et de forcer la loi à en garantir absolument la protection en tant que tel. Ainsi, non seulement toute IVG serait un crime, mais en outre tout avortement thérapeutique ou spontané deviendrait par le fait un homicide (éventuellement involontaire) dont la gestatrice devrait endosser la responsabilité⁹.

A contrario, refuser d'en faire une personne ramène à le considérer comme une chose, ce qui éthiquement n'est pas concevable.

Aucune des catégories juridiques disponibles en droit privé ne semble alors pouvoir contenir ce « peut-être » qu'est l'embryon.

Sans statut, quel niveau de protection juridique accorder à l'embryon ?

Le droit a alors dû imaginer des normes à la fois protectrices de l'embryon, mais aussi permettant de garantir les libertés fondamentales de la femme qui le porte, car la vie de l'embryon (in vivo) « est intimement liée à la vie de la femme qui le porte et ne saurait être considérée isolément »¹⁰.

Le cas des embryons in vitro est encore différent.

Deux éléments fondamentaux définissent l'embryon (in vivo), qui nous aideront à comprendre la problématique du statut de l'embryon in vitro ;

L'embryon (in vivo) ne se définit que dans le corps de la femme, auquel il est assujéti, et dont il tient sa nature humaine.

L'embryon (in vivo) est défini par sa vocation unique et obligatoire : celle de naître. Il n'a pas d'autre vocation que celle de naître, et il a forcément la vocation de naître. Son existence est subordonnée à sa naissance, vivant ou mort.

Naître (Dictionnaire de l'Académie française 1932) : 1. Sortir du sein de la mère, venir au monde ; 2. Tirer son origine de, être produit par ; 3. Réalité concrète, phénomène perceptible par les sens ; 4. Commencer d'être physiquement ou dans le temps.

La façon dont se donne aujourd'hui à nous l'embryon humain, réalité abstraite en dehors du corps de la femme, « libre » de naître ou de ne pas naître, l'autonomise d'un point de vue juridique. Avec la conception in vitro, le droit doit appréhender l'embryon pour ce qu'il est, et surtout pour ce qu'il sera (2).

2) Statut téléologique de l'embryon in vitro.

Le développement de technologies nouvelles n'a cessé de transformer la pratique médicale, modifiant les limites traditionnelles de la vie et de la mort¹¹.

C'est dans ce contexte que le Décret n° 83-132 du 23 février 1983 a donné naissance au Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) pour les sciences de la vie et de la santé.

La France a été le premier pays à se doter d'une instance de bioéthique. Sa vocation est de soulever les enjeux des avancées de la connaissance scientifique dans le domaine du vivant et de susciter une réflexion de la part de la société (Présentation du CCNE, site web ccne-ethique.fr).

La première naissance mondiale après FIV a eu lieu en 1978 en Angleterre. C'est 4 ans plus tard, en 1982, que naîtra Amandine, le 1^{er} « bébé éprouvette » français.

Dès sa création, le CCNE s'est penché sur la question du statut de l'embryon, preuve de l'importance accordée à ce sujet. Dans son Avis n°1 du 22 mai 1984, le CCNE propose la définition suivante : « l'embryon humain [...] doit être reconnu comme une personne

humaine potentielle ... dont le respect s'impose à tous »¹², précisant dans un avis ultérieur que cette définition s'applique à l'embryon in vitro¹³.

Cet énoncé a souvent été repris et commenté, essentiellement du fait de l'attribution de la qualité de « personne » à l'embryon in vitro, même si elle se trouve notablement atténuée par l'adjectif « potentielle ».

D'une part, l'embryon in vitro défini comme une personne humaine dès l'origine, suspendrait le progrès technique. Ni la fécondation in vitro, ni certains de ses développements tels que la congélation embryonnaire ou la micro-injection d'un spermatozoïde en cas de stérilité masculine, n'auraient pu voir le jour sans que des embryons in vitro ne fussent « sacrifiés »¹⁴ ;

D'autre part, si l'embryon in vitro ne peut être conçu « que dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation » (Code de la santé publique, art. L. 2141-1), c'est-à-dire dans le seul but de donner naissance à un enfant, aucune loi n'impose son transfert in utero. Or, le transfert in utero de l'embryon in vitro est la condition *sine qua non* à la réalisation de sa potentialité de personne : s'il n'est pas transféré, l'embryon in vitro ne deviendra jamais une personne.

En refusant de le protéger au titre de l'article 16 du Code civil qui garantit le « respect de l'être humain dès le commencement de sa vie » [et s'applique à l'embryon in vivo], le Conseil constitutionnel affirme la différence juridiquement irréductible entre l'embryon in vivo, « personne potentielle » – dont la vocation est *de facto* unique et obligatoire-, et l'embryon in vitro, potentialité de personne¹⁵.

C'est en fait là que se situe la véritable question du(des) statut(s) de l'embryon in vitro.

Le devenir de l'embryon in vitro congelé dépend de la volonté de ses parents, libres de réaliser le projet parental à l'origine de sa conception.

La pratique de la congélation embryonnaire, adoptée comme corollaire de la FIV avec stimulation ovarienne, a permis la conservation des embryons in vitro non transférés dits « surnuméraires », pour un éventuel transfert différé.

Avec la congélation embryonnaire, le projet parental pourra être réalisé ultérieurement, dans la seule limite de l'âge légal d'accès à l'AMP. L'enfant peut donc être issu d'un embryon in vitro congelé durant plusieurs mois ou années, ce qui ne manque certainement pas de solliciter l'imaginaire parental. D'autant plus que c'est parfois la même tentative de FIV qui a permis la naissance de son frère ou de sa sœur aîné(e) quelques années auparavant.

Les deux membres du couple dont des embryons sont conservés sont consultés chaque année, par écrit, pour savoir s'ils maintiennent leur projet parental. « S'ils n'ont plus de projet parental, [ils] peuvent consentir à ce que :

1° Leurs embryons soient accueillis par un autre couple ... ;

2° Leurs embryons fassent l'objet d'une recherche ... ou à ce que les cellules dérivées à partir de ceux-ci entrent dans une préparation de thérapie cellulaire à des fins exclusivement thérapeutiques ;

3° Il soit mis fin à la conservation de leurs embryons » (Code de la santé publique, art. L.2141-4).

Si les couples ne répondent pas aux relances annuelles, ou sont en désaccord sur le maintien du projet parental ou sur le devenir des embryons, il est mis fin à la conservation des embryons si la durée de celle-ci est au moins égale à cinq ans.

En prévoyant sa cession et son utilisation, à des fins médicales ou scientifiques, le législateur régule l'usage des embryons in vitro comme celui des éléments et produits du corps humain, ce qui n'est pas sans rappeler la théorie de l'embryon *pars viscerum matris*.

Le législateur a entendu limiter le nombre d'embryons congelés à ce qui est « strictement nécessaire à la réussite de l'AMP » (Code de la santé publique, art. L.2141-3). Mais parce qu'il est impossible de connaître le nombre d'embryons nécessaires à la réussite d'une AMP, aucune limite légale n'a été fixée.

Au 31 décembre 2018, on dénombrait 245 590 embryons conservés pour 85 423 couples. Dans 11,4% des cas (28 103 embryons), les couples n'ont plus de projet parental pour les embryons conservés. Pour 12,5% des embryons conservés (30 796 embryons), les couples ne répondent pas aux relances annuelles ou ne sont pas en accord quant à leur devenir¹⁶.

Comment protéger les embryons in vitro pour ce qu'ils sont, quand on ne sait pas ce qu'ils seront ?

Nous venons de voir que le régime juridique applicable à l'embryon in vitro varie, de fait, en fonction de sa vocation, selon qu'il est ou non destiné à s'inscrire dans un projet parental¹⁷.

Pour le Professeur René Frydman, gynécologue-obstétricien spécialiste de la reproduction et ancien membre du CCNE, « c'est l'avenir dont il est porteur qui rend sacré l'embryon ». Dans le quotidien de son exercice, il témoigne être « en contact avec des embryons très différents, même si leur développement biologique est identique. Il y a ceux qui, bien que vivants, sont sans avenir du fait de l'absence de désir de leurs géniteurs. Il y a ceux, encore à peine formés, voire inexistant, mais si réels, si ardemment voulus par leurs parents. D'où mon idée de définir la dignité de l'embryon, par le projet dont il est porteur »¹⁴.

Lorsqu'il est porteur d'un projet parental, la « dignité de l'embryon » ne devrait pas varier en fonction de sa localisation, in vitro ou in vivo.

Mais la localisation in vitro de l'embryon le rend accessible au choix.

Le choix du devenir de l'embryon in vitro sans projet parental est une première problématique. Le choix de l'embryon in vitro qui a vocation à devenir une personne en est une autre ; nous en venons ainsi au sujet de notre étude (B).

B) Choix de l'embryon en AMP.

Initialement, la FIV se pratiquait sans stimulation ovarienne, c'est-à-dire par le recueil chirurgical du follicule physiologiquement recruté et arrivé à maturité, qui était ensuite mis en fécondation avec les spermatozoïdes du conjoint, dans l'espoir d'obtenir un embryon in vitro à transférer dans l'utérus maternel.

Afin d'augmenter les chances de succès en FIV, la stimulation ovarienne par injection de gonadotrophines est pratiquée à partir de 1981. L'objectif est la stimulation de plusieurs follicules, afin d'obtenir plusieurs ovocytes matures, et potentiellement plusieurs embryons, dans le but d'augmenter proportionnellement les chances de grossesse en FIV. Si le critère d'évaluation le plus pertinent en FIV est aujourd'hui celui du taux cumulé de grossesse, c'est parce qu'il faut un peu plus de trois embryons in vitro pour espérer une naissance vivante¹⁴. Ceci en raison de l'existence de facteurs de risque d'échec de FIV encore inconnus ou non maîtrisés.

Les conditions actuelles de mise en œuvre de la FIV ont créé les conditions du choix de l'embryon in vitro à transférer.

« La disponibilité de fait, d'embryons in vitro, hors du corps maternel, pose en termes nouveaux, la question éthique fondamentale de la responsabilité humaine sur la genèse de la vie »¹³.

Pour l'embryon in vitro, le projet d'accession à la vie dépend de la volonté de ses parents, mais aussi de celle des médecins (1), et du législateur (2).

1) Choix de l'embryon in vitro selon ses caractéristiques morphologiques.

Chaque jour, les biologistes observent le développement des embryons conçus in vitro, afin d'identifier les embryons dit « utiles », c'est-à-dire ayant la qualité morphologique associée aux meilleures chances de grossesse⁵.

En fonction de leurs caractéristiques morphologiques, les embryons in vitro seront transférés, congelés, ou éliminés.

L'exposé qui suit se base sur les recommandations du consensus d'Istanbul de 2011, qui a permis une standardisation de l'approche morphologique embryonnaire ;

Au 2^e ou 3^e jour de développement, un embryon va être évalué en fonction de plusieurs critères morphologiques :

- Le nombre de blastomères
- La taille des blastomères
- Le taux de fragmentation
- La multi nucléation

Le consensus d'Istanbul classe les embryons précoces par grade (de 1 à 3). En France, le score morphologique des embryons précoces est le score de BLEFCO, à 3 chiffres (chiffre 1 : nombre total de blastomères, chiffre 2 : aspect typique / atypique des cellules, chiffre 3 : fragmentation).

Au stade J2-J3, le nombre d'embryons transférables est plus important et le risque de non-transfert diminué. Les embryons de bas grade, qui n'auraient peut-être pas résisté à une culture in vitro plus prolongée, peuvent être transférés et donner des grossesses¹⁸. Mais une morphologie typique au stade clivé est moins discriminante des aneuploïdies

comparativement au stade de blastocyste¹⁹, et la stratégie adoptée pour augmenter les chances de grossesse est le plus souvent le transfert de deux embryons, avec le risque de grossesse gémellaire que cela induit.

L'amélioration des conditions de culture in vitro a permis le développement embryonnaire jusqu'au stade blastocyste (5^e ou 6^e jour de développement).

À ce stade, le potentiel implantatoire des embryons est apprécié grâce à d'autres critères morphologiques²⁰ :

- Le degré d'expansion du blastocèle (de B1 à B5)
- La morphologie du bouton embryonnaire, à l'origine du fœtus
- L'aspect des cellules du trophoctoderme, futur placenta

La culture embryonnaire jusqu'au stade blastocyste permet une sélection embryonnaire naturelle, car elle évalue l'aptitude des embryons à activer leur génome embryonnaire à J3. Cela permet d'écarter du transfert les embryons qui auraient un retard ou un blocage de développement après J3, dont on sait qu'ils sont porteurs d'aneuploïdie dans la moitié des cas²¹.

La culture embryonnaire prolongée permet donc de mieux apprécier le potentiel évolutif de l'embryon, et ainsi d'améliorer le choix de l'embryon à transférer²². Le transfert mono-embryonnaire d'un embryon J5 ou J6 permet ainsi de limiter le risque de grossesse gémellaire (10% en 2018 vs. 14% en 2015 selon le rapport de l'ABM de 2018), sans perdre de chances de grossesse²³⁻²⁶.

Ci-contre, le rapport d'activité d'AMP de 2018 de l'Agence de la biomédecine, concernant la culture prolongée :

Tableau AMP82. AMP avec culture prolongée : ovocytes et embryons de 2015 à 2018

	2015			2016			2017			2018		
	FIV	ICSI	TEC	FIV	ICSI	TEC	FIV	ICSI	TEC	FIV	ICSI	TEC
Embryons
Nombre d'embryons obtenus ou décongelés	43605	73055	8743	44426	82703	24782	57897	106276	28963	64947	120895	33563
Nombre d'embryons mis en culture prolongée ^c	36525	61647	3351	42654	74914	.	54141	88939	.	61979	99853	.
Blastocystes
Nombre de blastocystes décongelés	.	.	17926	.	.	22656	.	.	29914	.	.	20849
Obtenus	20039	31913	18065	21420	36564	24782	27279	46818	28963	32980	58618	33563
Transférés	4843	9217	15379	5587	10886	22060	6505	13830	26443	6764	14107	31052
Congelés ou recongelés	9299	13203	62	11762	19470	.	15898	25688	.	18933	32527	.
Ni transférés ni congelés	5897	9493	2624	4071	6208	2722	4876	7300	2520	7283	11984	2511
Nombre moyen de blastocystes transférés/transfert	1.2	1.2	1.2	1.3	1.4	1.2	1.3	1.5	1.2	1.3	1.5	1.2
% Blastocystes obtenus/ovocytes inséminés	31.5	32.4	.	34.5	36.1	.	34	34.7	.	36.5	38.2	.
% Blastocystes obtenus / embryons mis en culture prolongée	54.9	51.8	.	50.2	48.8	.	50.4	52.6	.	53.2	58.7	.
% Blastocystes congelés/blastocystes obtenus	46.4	41.4	0.3	54.9	53.2	.	58.3	54.9	.	57.4	55.5	.
% Blastocystes transférés ou congelés/blastocystes obtenus	70.6	70.3	85.5	81	83	89	82.1	84.4	91.3	77.9	79.6	92.5
Taux d'implantation*	30.6	28.1	20.5	29.5	30.1	21.8	31.9	30.7	23.2	30	30.8	24.3

Tableau 1 : Rapport d'activité d'AMP 2018 (Agence de la biomédecine)

Si l'on considère ensemble la FIV et l'ICSI :

- Sur 161 832 embryons mis en culture prolongée, le taux de blastulation est de 56%, soit 70 234 embryons écartés à ce stade.
- Sur les 91 598 blastocystes obtenus, le taux de blastulation utile (blastocystes transférés ou congelés) est de 44%, soit 19 267 blastocystes écartés à ce stade.
- Au total, et uniquement pour la culture prolongée, 89 501 embryons ont été éliminés en 2018, soit 245 embryons par jour, sur des critères morphologiques.

En choisissant l'embryon in vitro à transférer, les biologistes et les techniciens de laboratoire sont les nouveaux arbitres d'une sélection embryonnaire « naturelle ».

Le choix de l'embryon défini en fonction de ses seules caractéristiques morphologiques, de sa « qualité » cellulaire, ou de son « utilité », renvoie à son statut biologique, comme outil d'aide à la décision d'une FIV réussie.

Lorsque de groupe de cellules, il devient patrimoine génétique, l'embryon change nécessairement de statut. Intéressons-nous à présent au choix de l'embryon in vitro à transférer, sur la base de ses caractéristiques génétiques (2).

2) Choix de l'embryon in vitro selon ses caractéristiques génétiques.

À l'origine, l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) avait pour unique objectif de remédier à l'infertilité d'un couple.

Sous l'effet du développement des techniques issues de la génétique, le champ de l'AMP s'est transformé. Le Diagnostic Pré Implantatoire (DPI), est né de la rencontre entre la génétique et l'AMP²⁷.

La loi le définit comme un « diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur un embryon in vitro » (Code de la santé publique, art. L.2131-4), et avant son transfert dans l'utérus maternel.

En pratique, le parcours initial est celui de la FIV (hyperstimulation ovarienne contrôlée, déclenchement de l'ovulation, ponction ovocytaire, recueil et préparation du sperme, mise en fécondation). Puis, lorsque les embryons in vitro obtenus ont atteint le stade de 8 cellules (dès J3), une ou deux cellules sont prélevées en vue de leur analyse génétique. Pour être biopsiés, les embryons doivent avoir une qualité morphologique suffisante, sans laquelle le risque est l'arrêt de leur développement suite à la biopsie. De ce fait, il faut un nombre minimum d'embryons biopsiables pour pratiquer un DPI.

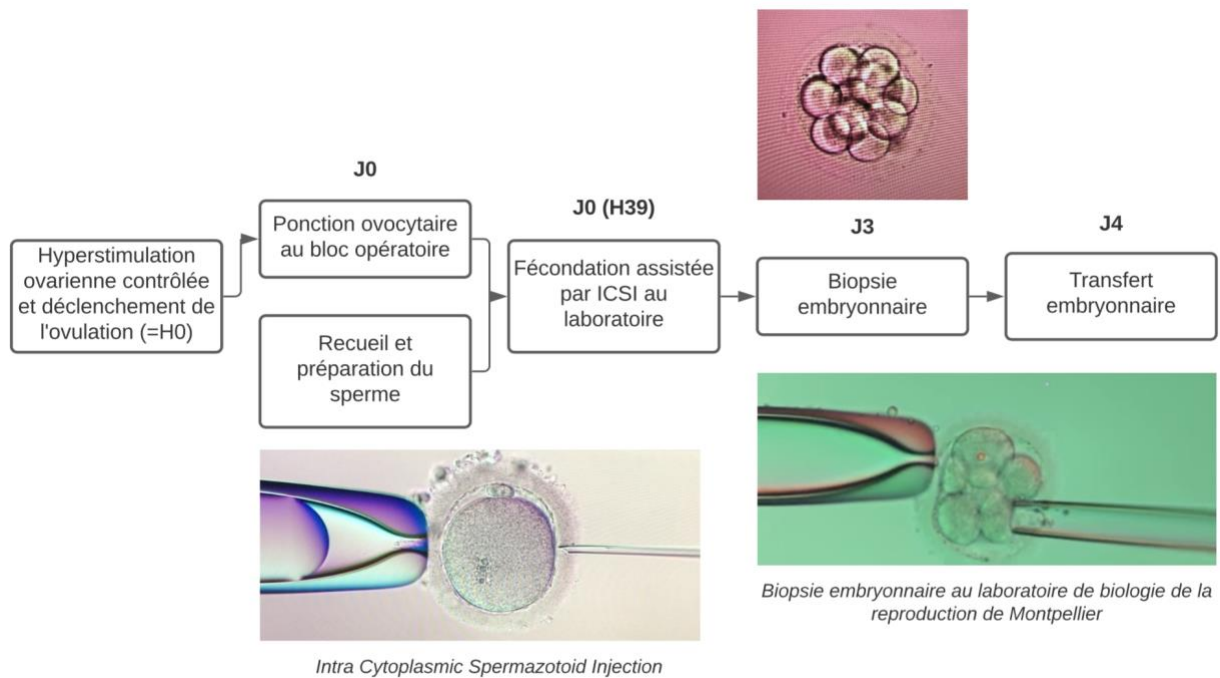


Figure 1 : Parcours de FIV avec DPI

La technique du DPI a rendu possible le choix de l'embryon in vitro selon ses caractéristiques génétiques, autrement dit le choix des caractéristiques génétiques de l'embryon à (ne pas) transférer.

Des couples ont ainsi pu bénéficier d'une AMP, dans l'objectif d'éviter la transmission à l'enfant d'une maladie d'une particulière gravité. Le DPI permet de sélectionner un embryon in vitro indemne de la maladie, avant de le transférer dans l'utérus de la femme. La première naissance après DPI date de 1991²⁸.

Avant de s'intéresser aux caractéristiques génétiques retenues pour autoriser le DPI, discutons de ce choix sur son principe.

Le problème éthique inhérent au DPI réside dans l'acte de sélection de certains embryons et dans l'élimination des autres, sur des critères génétiques. Permettre de sélectionner les embryons sur des critères génétiques, a fait resurgir la question eugénique.

Le terme d'eugénisme – étymologiquement « art de bien engendrer »²⁹-, a été employé pour la première fois en 1883 par Sir François Galton, scientifique britannique. Il en donne

la définition suivante : « étude des facteurs socialement contrôlables, qui peuvent élever ou abaisser les qualités raciales des générations futures, aussi bien physiquement que mentalement ». « Vaste programme impliquant la génétique, la démographie, les autorités sociales et la médecine collective »¹⁴.

L'eugénisme est expressément condamné par l'article 16-4 du Code civil : « Toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est interdite » (Loi du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain). L'article 214-1 du Code pénal punit la mise en œuvre d'une pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes d'une peine de 30 ans de réclusion criminelle.

Par « organisation de la sélection », le législateur fait référence à l'eugénisme politique, en tant qu'action imposée par l'État visant à améliorer l'espèce humaine. Il faut donc bien distinguer ces actions politiques, de la décision informée et non contrainte d'individus qui souhaitent éviter la transmission à leur enfant d'une maladie héréditaire, même si certains auteurs parlent dans ce cas d'eugénisme privé.

En visant la sélection des « personnes », l'article 16-4 du Code civil exclut l'embryon humain (qu'il soit in vivo ou in vitro) du champ d'application de la pratique eugénique. Car rappelons que l'embryon n'est pas une personne au sens juridique du terme. Mais qu'en est-il de la sélection des embryons in vitro, lorsque le DPI donne accès à l'information génétique, « combinaison unique qui confère à l'embryon son individualité et le distinguera de ses semblables au sein de l'espèce »³⁰ ?

Si l'on demande à l'ensemble de la population de donner son avis sur l'eugénisme, défini par le dictionnaire Larousse comme « l'ensemble des méthodes qui visent à améliorer le patrimoine génétique de groupes humains, en limitant la reproduction des individus porteurs de caractères jugés défavorables ou en encourageant celle des individus porteurs de caractères jugés favorables », il y a de fortes chances que l'opposition soit nette. Par contre, si l'on demande à ces mêmes personnes si elles sont favorables à des mesures tendant à l'élimination dans la population des gènes de la myopathie ou de la mucoviscidose, la réponse sera sans aucun doute affirmative. Pourtant, ces deux questions, posées en des termes différents, n'ont-elles pas la même signification³¹ ?

L'acceptabilité du choix de l'embryon en AMP, diffère selon le statut que l'on accorde à l'embryon in vitro, entre chose, personne, personne potentielle, potentialité de personne...

L'acceptabilité du choix, c'est d'abord celle de son principe même, qui implique une contrepartie négative : c'est l'arrêt de conservation d'embryons congelés dépourvus de projet parental, ou dont les parents n'auraient pas répondu aux relances annuelles, l'élimination quotidienne d'embryons porteurs d'un projet parental mais dont les caractéristiques morphologiques ne sont pas compatibles avec un transfert ou une congélation, le non transfert d'embryons suite au diagnostic pré implantatoire d'anomalies génétiques.

L'acceptabilité du choix, c'est ensuite celle de ses modalités : si les critères de sélection morphologique de l'embryon ont pu faire l'objet d'un consensus, le choix de l'embryon en fonction de ses caractéristiques génétiques est propre aux valeurs de chacun (II).

II) Réglementation du DPI en France et à l'étranger.

Même si la science et la recherche ont une vocation universelle et si les découvertes scientifiques et techniques avancent à peu près partout du même pas, la culture, la religion, la philosophie, l'histoire, conduisent chaque pays à adopter des méthodes différentes, une éthique marquée d'une certaine relativité géographique.

En AMP, il convient de dépasser le cadre du droit national pour des raisons intellectuelles, mais aussi pragmatiques.

Nous étudierons les conditions légales d'accès au DPI en France et à l'étranger (A), que nous confronterons au point de vue des couples qui y sont éligibles (B).

A) DPI en France et à l'étranger.

La législation concernant l'étude génétique de l'embryon pré implantatoire varie d'un pays à l'autre. Ce chapitre propose de faire la synthèse des dispositions législatives relatives au DPI en France (1), en Europe et aux États-Unis (2).

1) DPI en France.

En France, le DPI a été autorisé par la loi de bioéthique du 29 juillet 1994, mais il n'est pratiqué que depuis 1999, entrée en vigueur de son décret d'application.

Il concerne les « couples qui, du fait de leur situation familiale, ont une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité et

reconnue comme incurable au moment du diagnostic » (Code de la santé publique, art. L.2131-4, modifié par la loi du 7 juillet 2011).

L'anomalie génétique responsable d'une telle maladie doit être précisément identifiée chez l'un des parents, ou l'un de ses ascendants immédiats (lorsque le parent ne souhaite pas connaître son statut génétique, dans le cas d'une maladie à révélation tardive mettant prématurément en jeu le pronostic vital).

C'est au couple qu'appartient l'initiative de la demande de DPI, auprès d'un établissement spécifiquement autorisé à cet effet par l'Agence de la biomédecine. En France, seulement 5 centres d'AMP sont autorisés pour la pratique du DPI : Montpellier, Paris, Grenoble, Strasbourg, et Nantes.

L'indication de recourir au DPI est examinée, au cas par cas, au sein d'un comité pluridisciplinaire associant le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), l'équipe de DPI et celle d'AMP, et au regard de :

- La pertinence de l'indication de DPI, qui repose sur l'évaluation à la fois de la probabilité de transmission de la maladie, et de la gravité et l'incurabilité de cette maladie ;
- La faisabilité technique du diagnostic génétique ;
- La faisabilité de l'AMP.

Le législateur n'a pas établi de liste de maladies pour lesquelles la demande d'un couple serait recevable. Ainsi, l'Agence de biomédecine, prenant acte des conclusions d'un rapport d'experts de 2006, a approuvé l'extension du recours du DPI pour détecter les formes héréditaires des cancers les plus graves. Pour le Dr Dominique Stoppa-Lyonnet, généticienne à l'Institut Curie, « il s'agit d'une attitude prudente qui permet d'une part de lutter contre toute dérive eugénique et de protéger la vie humaine incarnée dans l'embryon »³.

De façon encore plus exceptionnelle, lorsque les parents ont un premier enfant atteint d'une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic, la loi française autorise la pratique du DPI-HLA, qui permet de sélectionner l'embryon in vitro indemne de la maladie le cas échéant, et

susceptible de soigner cet aîné de façon définitive grâce aux cellules souches du sang placentaire prélevé dans le cordon ombilical ou, plus tard, de la moelle osseuse.

Dans ces deux situations, le DPI est limité au seul diagnostic de la maladie génétique familiale connue, pour laquelle il a été autorisé. Cela signifie qu'un couple sans maladie génétique familiale connue n'a pas accès au DPI ; cela signifie également que lorsque le DPI est pratiqué, aucune autre maladie ne pourra être recherchée sur les cellules embryonnaires prélevées.

Les conditions légales qui encadrent le DPI en France traduisent la volonté du législateur d'interdire l'usage du DPI comme outil de dépistage.

Nombreux sont les médecins qui plaident aujourd'hui pour une extension du DPI à la recherche d'anomalies chromosomiques, prédictives d'échecs de FIV, alors même qu'elles ne constitueraient pas des maladies génétiques héréditaires. C'est le DPI-A pour DPI aneuploïdie, en anglais *Preimplantation Genetic Screening* (qui signifie dépistage) ou plus couramment *Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy* (PGT-A).

En FIV, même chez des couples de bon pronostic et avec un âge maternel inférieur à 35 ans, on sait que 45% des blastocystes sont porteurs d'aneuploïdies³². Ces anomalies chromosomiques, et notamment les trisomies, sont responsables de 50 à 60% des fausses couches précoces³³. Lorsque les aneuploïdies sont viables et qu'elles sont dépistées plus tard dans le cadre d'un DPN, elles peuvent justifier une interruption médicale de grossesse (IMG). D'où l'idée de détecter les aneuploïdies chez l'embryon in vitro avant de le transférer, même en dehors de tout contexte génétique familial, afin d'éviter des échecs répétés de FIV, ou plus tard le recours à une IMG.

Le DPI-A est aujourd'hui interdit en France, tant pour les couples infertiles sans histoire génétique familiale, que pour les couples ayant recours au DPI pour une autre indication.

Si la perte de chances pour les couples infertiles est difficile à évaluer, le taux de fausse couche obtenu après DPI avoisine les 25 %, en raison d'aneuploïdies qui auraient pu être diagnostiquées sur la cellule biopsiée¹.

Dès 2009, le CCNE dans son avis n° 107, estimait que « l'interdiction de rechercher une trisomie 21 à l'occasion d'un DPI pour maladie génétique présente chez l'un des parents devrait être levée ». En revanche, dans le cadre d'une FIV motivée par une infertilité et non par des antécédents génétiques familiaux en vue d'un DPI, le CCNE recommandait de maintenir la restriction existante⁴.

À l'occasion de la révision actuelle de la loi de bioéthique, et tenant compte de la demande de l'ensemble des praticiens, le CCNE suggère pour la première fois que « le DPI [puisse] avoir pour autre indication la recherche d'anomalies chromosomiques prédictives d'échecs de FIV », afin d'accroître les chances de naissance d'un enfant, d'une part pour les couples ayant recours au DPI, mais également pour certains couples infertiles »³¹.

En réponse, le législateur soulève les implications lourdes d'une telle extension sur le fond de la pratique du DPI. Elle constituerait une rupture avec la finalité originelle du DPI en France, qui est de « permettre à des couples d'avoir un enfant alors que leur passé familial ou le handicap sévère d'un premier né les aurait conduits à y renoncer au regard du risque élevé de lui transmettre une grave maladie héréditaire »¹⁷. Autoriser la détection d'anomalies non héréditaires, ce serait faire du DPI un examen de dépistage, dont les limites ne s'imposent alors plus d'elles-mêmes.

Si l'efficacité du DPI-A sur les taux de succès en FIV reste encore discutée dans la littérature³⁴⁻³⁷, c'est surtout la « brèche » que le DPI-A ouvrirait vers le dépistage génétique d'autres maladies ou handicaps potentiels qui fait craindre au législateur français une dérive eugéniste².

Lorsqu'aucune solution juridique ne s'impose avec évidence, le droit comparé permet d'examiner les avantages et inconvénients des différents scénarios (2).

2) DPI à l'étranger.

En Europe, aucune loi européenne ne propose expressément un statut juridique de l'embryon in vitro, qui n'est à ce titre qualifié ni de personne comme sujet de droit, ni de chose comme un simple amas de cellules.

Le cadre commun figurant dans la Convention Européenne des Droits de l'Homme (1996) et la Charte des droits fondamentaux (2000), et l'interprétation qu'en donne la jurisprudence, est suffisamment souple pour ne pas imposer un modèle unique. La Cour Européenne des Droits de l'Homme reconnaît d'ailleurs aux États une marge d'appréciation importante eu égard à l'hétérogénéité d'approche de ces questions de bioéthique en fonction de la culture et de l'histoire propres à chaque pays¹⁷.

La réglementation applicable au DPI est très variable d'un pays à l'autre³⁸⁻⁴⁰ ;

Le DPI est autorisé dans les pays suivants : Allemagne (mais non pratiqué, rappelons ici que la *Federal Law* limite le nombre d'embryons à 3 et que tous doivent être transférés...), Belgique*, Danemark, Espagne*, Finlande, France, Géorgie, Grèce, Italie, Norvège, Pays-Bas, Portugal, République tchèque*, Royaume-Uni*, Serbie, Slovénie, Suède*, Suisse (depuis 2017). Les pays marqués d'une étoile autorisent également la pratique du DPI-A (ou ne l'interdisent pas comme en Belgique). La pratique du DPI reste encore interdite en Autriche et en Irlande.

Au Royaume-Uni, les autorisations de DPI sont centralisées par l'HFEA (*Human Fertilisation Embryology Authority*). Il existe une liste de maladies pour lesquelles le DPI est autorisé (notamment BRCA 1 et 2 et certaines formes de surdité). Les demandes de DPI qui concerneraient des pathologies non listées sont étudiées par l'HFEA, qui évalue au cas par cas l'existence d'un *significant risk of serious condition*, accordant une place centrale à la perception de la maladie par le couple. Pour chaque demande, des débats publics sont

organisés sur le site web *hfea.gov.uk*. L'autorisation de recourir à un DPI relève ainsi d'une responsabilité partagée³.

En Belgique, la loi du 6 juillet 2007 prévoit une autorisation générale de recours au DPI. Seules sont interdites les « recherches axées sur la sélection de caractéristiques génétiques non pathologiques de l'espèce humaine ». Les conditions d'accès au DPI sont laissées à l'appréciation des professionnels des centres de FIV.

Alors que la France fait du DPI une démarche d'exception, qui relève d'une éthique de précaution, le Royaume-Uni et la Belgique pratiquent plutôt une éthique de construction.

Les États-Unis sont le seul pays industrialisé où le DPI est largement toléré, mais non réglementé^{41,42}.

Il n'existe aucune réglementation fédérale concernant le DPI, et les recommandations émises par les sociétés savantes ne sont pas contraignantes pour les médecins. Tous les gènes pour lesquels il existe une technique d'analyse validée peuvent faire l'objet d'un DPI aux États-Unis, et tous les couples peuvent en bénéficier, dans la limite de leurs capacités financières. En effet l'AMP n'est pas prise en charge par le gouvernement américain et le prix moyen d'un cycle de FIV est estimé à 12 000 USD, le DPI ajoutant environ 30 % à ce prix⁴³.

On trouve sur le site internet de certaines cliniques américaines, des formules de *testing* plus ou moins complètes de l'embryon in vitro : le PGT-A *Testing for Aneuploidy*, le PGT-SR *for Structural Rearrangment*, le PGT-M *for Monogenic Disorders*, et le PGT-P *for Polygenic Disorders*. Pour ces dernières, le PGT-P propose d'identifier le risque de développement de certaines pathologies chez un embryon au cours de sa vie. Les taux de risque de maladies pour chaque embryon sont combinés en un seul chiffre : c'est l'*Embryon Health Score* (EHS). Plus ce score est élevé, plus le risque global est faible. Le couple, aidé d'un généticien, pourra ainsi comparer le risque global de développer une maladie de

chaque embryon, afin de décider lequel transférer. Ci-dessous un exemple de rendu de résultat (*lifeview.com*) :

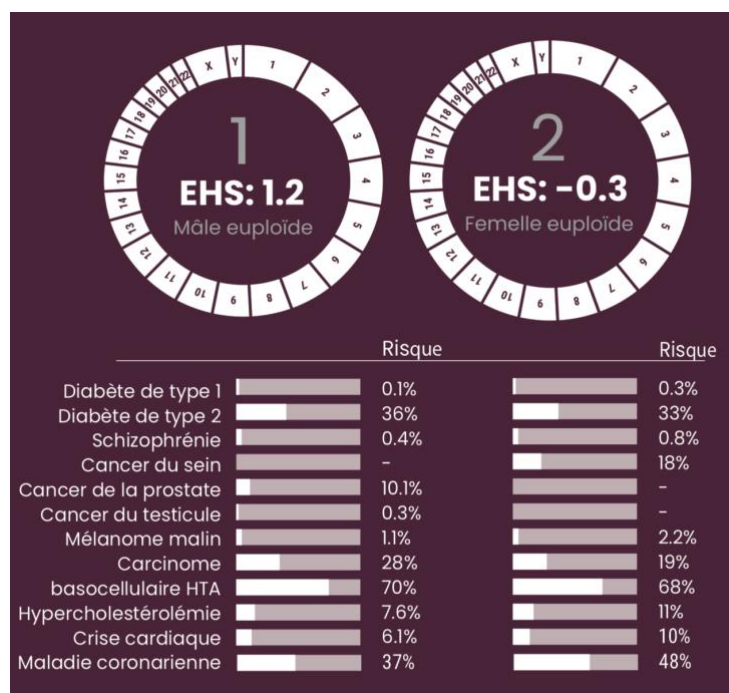


Figure 2 : Exemple de rendu de résultat de PGT-P par la société américaine Lifeview

Mais le DPI existe également pour des indications non médicales, c'est la sélection dite positive de l'embryon, « *to enhance* » – qui s'oppose à la sélection négative de l'embryon sur des critères de santé, « *to prevent* »-.

Une étude de 2017 a montré que 72,7% des cliniques américaines proposent la sélection du sexe sans indication médicale, dont 83,5% même pour les couples sans infertilité⁴⁴. Cela signifie que les couples peuvent faire de la FIV dans le seul but de choisir le sexe de l'enfant. La sélection non médicale du sexe représenterait 9 % de la pratique du DPI aux États-Unis⁴⁵.

Il existe également des tests génétiques permettant de choisir la couleur des yeux⁴⁶, le quotient intellectuel...

Sur 190 cliniques américaines interrogées en 2006, 3% reconnaissaient faire du DPI pour sélectionner un enfant sourd, à la demande de ses parents sourds également⁴⁷. Ce type de

demande existe également pour le nanisme, sur l'argument d'une meilleure intégration dans la vie familiale.

L'autonomie en matière de procréation est donc totale, et le DPI en proie à la loi du marché. Mais quelle est la demande des couples ? Sur 4843 américains interrogés, 20% sont contre le DPI, 24 % sont pour une réglementation gouvernementale des questions de sécurité sanitaire relatives au DPI, 37 % souhaitent une réglementation gouvernementale des conditions d'accès au DPI, et seulement 17 % soutiennent l'absence de réglementation gouvernementale actuelle⁴⁸.

Parce que séquencer l'ensemble du génome d'une cellule embryonnaire en moins de 24h est devenu réalisable⁴⁹, l'éthique à la française est soumise au marché international des possibles. Posons-nous également la question de la demande des patients français en matière de choix de l'embryon. Peu de données sont rapportées concernant le point de vue des couples à risque (B), aucune concernant le point de vue des couples non à risque, objet de notre étude.

B) Opinion des couples à risque.

L'étude de la littérature n'a permis de retrouver qu'une seule étude française concernant l'opinion des couples à risque sur la question du DPI.

C'est le travail mené par la philosophe Catherine Dekeuwer et la sociologue Simone Bateman. Vingt porteurs français de la mutation BRCA ont été interrogés sur le sujet du DPI. À l'aide d'entretiens semi-directifs, l'étude a exploré la manière dont ces personnes réfléchissaient à l'acceptabilité de prendre le risque de transmettre leur mutation à la génération suivante, les arguments qu'elles utilisaient pour ou contre cette prise de risque, et à la lumière de ces arguments, leur avis sur l'acceptabilité du DPI comme option reproductive⁵⁰.

En 2006, l'Agence de la Biomédecine (ABM) et l'Institut national du cancer (INCa) ont mis en place un groupe de travail pour établir des recommandations sur l'utilisation du DPI pour les formes héréditaires de cancers à début tardif³. Il s'agissait d'une réponse à un débat sur la question de savoir si le DPI devait être mis à la disposition des personnes atteintes de maladies génétiques qui ne remplissent pas strictement les conditions d'accès en vertu du cadre juridique actuel, c'est-à-dire « une maladie reconnue incurable au moment du diagnostic ». Le cancer héréditaire du sein et de l'ovaire, le plus souvent associé à des mutations des gènes BRCA, est l'une de ces indications problématiques. Les mutations du gène BRCA1/2 représentent 5 à 10 % des cas de cancer du sein et de l'ovaire. Le risque pour le porteur de développer la maladie varie d'une famille à l'autre, mais dans certaines familles, les femmes porteuses développent un cancer vers l'âge de 30 ans. La probabilité de transmettre la mutation à sa descendance est de 50 %.

Sur les 20 personnes interrogées (femmes et hommes), 2 n'avaient jamais entendu parler du DPI, 5 ont déclaré qu'elles ne choisiraient pas le DPI, 6 ont exprimé leur incertitude, et 7 y étaient favorables (dont 2 avaient déjà fait du DPI à l'étranger). Si certains considéraient

l'acceptabilité du DPI pour une mutation BRCA1/2 comme une question « délicate », tous sans exception pensaient que des cas particuliers pouvaient justifier un DPI.

Les réflexions sur l'acceptabilité du DPI étaient liées à des points de vue différents concernant la « nature » ou la « destinée ». Une femme expliquait que pour elle, il fallait laisser le destin suivre son cours, tout comme c'était le destin qui l'avait amenée ici. Si ses parents avaient eu le choix, « [elle] ne serai[t] pas de ce monde ». À l'inverse, pour certaines personnes, le DPI était considéré comme un moyen de se libérer des aléas de la loterie génétique et de soulager leurs enfants des charges liées au statut de porteur.

Pour certains, la connaissance du statut de porteur rendait responsable celui qui prenait le risque de transmettre la mutation. Une personne a exprimé qu'il était illogique et presque cruel d'encourager les patients à connaître leur statut génétique puis à recevoir l'information génétique sur les risques de transmission, sans pouvoir accéder au DPI en France. Pour d'autres, la connaissance de la mutation n'avait aucun impact sur le choix d'avoir des enfants.

Environ la moitié des personnes interrogées ont soulevé la question de l'eugénisme par rapport au DPI. Parfois, le mot « eugénisme » n'était pas utilisé, mais des personnes associaient spontanément le DPI à l'idée de concevoir un enfant aux « yeux bleus » et aux « cheveux blonds ». Néanmoins, pour la quasi-totalité des personnes interrogées, aucun doute n'était possible : opter pour le DPI pour éviter de transmettre une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire n'avait rien à voir avec les « bébés sur mesure ».

Cette étude, qui témoigne de la réflexion éthique que suscite le DPI sur son principe et dans ses modalités chez des patients français qui pourraient y être éligibles, est loin d'alimenter la théorie avancée par certains de la « pente glissante » de l'ouverture du DPI en France³.

Nous avons commencé ce travail par la présentation du cas d'un couple, en parcours de DPI pour une maladie de Von Hippel Lindau, et pour lequel le « seul diagnostic de la maladie familiale connue pour laquelle il a été autorisé » (Code de la santé publique, art. L.2131-4), n'aura pas permis d'éviter une IMG pour trisomie 21.

L'incohérence du cadre réglementaire en matière de DPI traduit la méfiance du législateur français sur la question du choix de l'embryon en AMP.

Dans son avis n°129, rendu à l'occasion de la révision actuelle de la loi bioéthique, le CCNE invite à réfléchir à une méthode de débat public pour ces thématiques, afin que la population générale entre dans la réflexion éthique. Le renforcement d'une ouverture du CCNE vers la société civile pourrait, selon lui, constituer un « outil privilégié de repérage de signaux faibles dans le domaine de la santé publique où la certitude est de plus en plus improbable »³¹.

La participation des couples qui ont recours à la FIV en France pourrait fournir une base de données probante concernant les valeurs et les préoccupations de la société française, afin de guider la réforme de la réglementation. C'est ce que nous proposons de faire avec ce questionnaire.

Partie 2 : ARTICLE

Article soumis pour publication dans le Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.

Choix de l'embryon préimplantatoire en France : jusqu'où les patients en parcours de Fécondation In Vitro souhaiteraient-ils aller ?

Choice of the preimplantation embryo in France : how far are patients undergoing In Vitro Fertilization willing to go ?

Titre court : Opinion de patients infertiles sur la question du choix de l'embryon *in vitro*

Louise Denjean¹, Noémie Ranisavljevic^{1#}, Lionel Moulis² Samir Hamamah³

¹Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Département de médecine de la reproduction, 191 Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier CEDEX 5

²Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Unité de Recherche Clinique et Épidémiologique, 191 Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier CEDEX 5

³Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Département de biologie de la reproduction, 191 Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier CEDEX 5

Corresponding author : Dr N. Ranisavljevic, +33(0)467336481 n- ranisavljevic@chu-montpellier.fr

Résumé

Objectifs : De nombreux médecins et biologistes de la reproduction souhaiteraient que la loi française évolue dans le domaine du Diagnostic Pré Implantatoire dans le but d'augmenter les chances de grossesse en FIV, mais la crainte du législateur est celle d'une dérive des pratiques. L'objectif principal de l'étude était de déterminer la proportion d'individus favorables à un choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques dans la population de patients ayant recours à la FIV en France.

Méthode : Il s'agissait d'une étude observationnelle descriptive et analytique, bicentrique (CHU de Montpellier et Lille). De mars à juillet 2021, 319 questionnaires ont été remplis sur les 870 questionnaires envoyés.

Résultats : 53.6% des patients (n=171) n'étaient pas favorables à un choix de l'embryon in vitro selon ses caractéristiques génétiques, 26.6% (n=85) y étaient favorables et 19.8% (n=63) ne savaient pas répondre à la question. Le niveau d'études universitaire était associé à deux fois plus de chances d'être défavorable au choix de l'embryon (OR=0.50, p-value=0.01) et les antécédents de maladie chronique dans le couple étaient associés à plus de chances d'être favorable à ce choix (OR=1.92, p-value=0.02). Les critères retenus pour pratiquer ce choix étaient le risque de développer une maladie dans 68% des cas (n=129/N=191) et le sexe dans 24.2% des cas (n=46/N=191).

Conclusions : Entre plusieurs embryons candidats au transfert et ayant tous les mêmes chances d'obtenir la naissance d'un enfant vivant, la majorité des patients interrogés ne souhaitait pas choisir les caractéristiques génétiques de celui à transférer.

Mots clés : AMP, FIV, DPI, bioéthique, droit

Abstract

Objectives : Many clinicians and embryologists would like the French law to change regarding Preimplantation Genetic Testing, so as to increase the chances of pregnancy after IVF. However, the French legislator fears a deviation in practices. Our study aims to determine the proportion of individuals in favour of selecting the embryo to transfer according to its genetic characteristics in a group of patients undergoing IVF in France.

Methods : This was an observational, descriptive and analytical, bicentric study (University hospitals of Montpellier and Lille). From March to July 2021, 319 questionnaires were completed out of the 870 addressed questionnaires.

Results : 53.6% patients (n=171) were not in favour of selecting the *in vitro* embryo according to its genetic characteristics, 26.6% (n=85) were in favour of it and 19.8% (n=63) did not know how to answer the question. The level of university education was associated with twice the chances of being unfavorable to the choice of the embryo (OR = 0.50, p-value = 0.01) and the history of chronic disease in the couple was associated with more chances to be in favor of this choice (OR = 1.92, p-value = 0.02). The elected criteria used for embryo selection were the risk of developing a disease in 68% of cases (n=129/N=191), and sex in 24.2% of cases (n=46/N=191).

Conclusions : Among several embryos liable to be transferred and all having the same chances of obtaining the birth of a living child, the majority of patients questioned did not wish to choose the genetic characteristics of the one to be transferred.

Keywords : ART, IVF, PGT, bioethics, law

I) Introduction/objectifs

En France, le Diagnostic Pré Implantatoire (DPI) concerne les « couples qui, du fait de leur situation familiale, ont une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité et reconnue comme incurable au moment du diagnostic » (Code de la santé publique, art. L.2131-4, modifié par la loi du 7 juillet 2011). L'anomalie génétique responsable d'une telle maladie doit être précisément identifiée chez l'un des parents, ou l'un de ses ascendants immédiats. Le DPI « n'est autorisé qu'à titre exceptionnel » ; c'est-à-dire que lorsqu'il est pratiqué, il est limité au seul diagnostic de la maladie génétique familiale connue, pour laquelle il a été autorisé. Cela signifie qu'un couple sans maladie génétique familiale connue n'a pas accès au DPI ; cela signifie également que lorsque le DPI est pratiqué, aucune autre maladie ne pourra être recherchée sur les cellules embryonnaires prélevées.

Nombreux sont les médecins français qui plaident aujourd'hui pour une extension du DPI à la recherche d'anomalies chromosomiques, prédictives d'échecs de FIV, alors même qu'elles ne constitueraient pas des maladies génétiques héréditaires^[1]. C'est le DPI-A pour DPI aneuploïdie, en anglais *Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy* ou PGT-A, qui est déjà autorisé dans plusieurs pays Européens comme la Belgique, l'Espagne, la République Tchèque, le Royaume-Uni et la Suède^[38-40]. En FIV, même chez des couples de bon pronostic et avec un âge maternel inférieur à 35 ans, on sait que 45% des blastocystes sont porteurs d'aneuploïdies^[32]. Ces anomalies chromosomiques, et notamment les trisomies, sont responsables de 50 à 60% des fausses couches précoces^[33]. Lorsque les aneuploïdies sont viables et qu'elles sont dépistées plus tard dans le cadre d'un Diagnostic Pré Natal, elles peuvent justifier une interruption médicale de grossesse (IMG). D'où l'idée de détecter les aneuploïdies chez l'embryon *in vitro* avant de le transférer, même en dehors de tout contexte génétique familial, afin d'éviter des échecs répétés de FIV, ou plus tard le recours à une IMG.

Le DPI-A est aujourd'hui interdit en France, tant pour les couples infertiles sans histoire génétique familiale, que pour les couples ayant recours au DPI pour une autre indication. Si la perte de chances pour les couples infertiles est difficile à évaluer, le taux de fausse

couche obtenu après DPI avoisine les 25 %, en raison d'aneuploïdies qui auraient pu être diagnostiquées sur la cellule biopsiée^[1]. Dès 2009, le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) dans son avis n° 107, estimait que « l'interdiction de rechercher une trisomie 21 à l'occasion d'un DPI pour maladie génétique présente chez l'un des parents devrait être levée »^[4]. À l'occasion de la révision actuelle de la loi de bioéthique, et tenant compte de la demande de l'ensemble des praticiens, le CCNE suggère pour la première fois que « le DPI [puisse] avoir pour autre indication la recherche d'anomalies chromosomiques prédictives d'échecs de FIV, afin d'accroître les chances de naissance d'un enfant, d'une part pour les couples ayant recours au DPI, mais également pour certains couples infertiles »^[31]. En réponse, le législateur soulève les implications lourdes d'une telle extension sur le fond de la pratique du DPI : autoriser la détection d'anomalies non héréditaires, ce serait faire du DPI un examen de dépistage, dont les limites ne s'imposent alors plus d'elles-mêmes^[17]. C'est l'exemple des États-Unis, où des formules de *testing* plus ou moins complètes de l'embryon *in vitro* sont proposées à tous les couples qui le souhaitent, dans la seule limite de leurs capacités financières^[41-43]. C'est aussi aux États-Unis que 72,7% des cliniques proposent le choix du sexe^[44,45], de la couleur des yeux^[46], du quotient intellectuel, etc.

Si l'efficacité du DPI-A sur les taux de succès en FIV reste encore discutée dans la littérature^[34-37], c'est surtout la « brèche » que le DPI-A ouvrirait vers le dépistage de maladies génétiques moins graves voire vers la sélection de critères génétiques non médicaux qui fait craindre au législateur français une dérive eugéniste^[2]. À ce jour, aucune étude française ne permet d'affirmer que la sélection embryonnaire est souhaitée par ceux qui ont recours à la Fécondation In Vitro (FIV) : les patients. En 2006, un rapport d'experts attirait déjà l'attention sur le fait que « le point de vue des couples est insuffisamment connu aujourd'hui. [...] Il est recommandé de chercher à connaître le point de vue des couples en promouvant la réalisation d'études dans les populations à risque mais aussi dans la population générale »^[3]. Si la science a vocation universelle, l'éthique est marquée d'une certaine relativité géographique ; cette étude propose donc de soumettre les couples qui ont recours à la FIV en France au marché international des possibles, afin de savoir, pour celles et ceux qui y sont favorables, jusqu'où ils souhaiteraient que l'étude génétique de l'embryon pré implantatoire leur permette d'aller.

II) Méthode

Il s'agissait d'une étude observationnelle descriptive et analytique, bicentrique (CHU Arnaud de Villeneuve de Montpellier et CHU Jeanne de Flandre à Lille).

La population étudiée incluait les couples ayant (eu) recours à une FIV avec ou sans don de gamètes, entre janvier 2015 et juillet 2021, dans les services d'AMP du CHU Arnaud de Villeneuve de Montpellier et du CHU Jeanne de Flandre à Lille. Pour des raisons éthiques, ont été exclus les couples ayant (eu) recours à la FIV avec Diagnostic Pré Implantatoire (DPI), les couples dont l'indication de FIV n'avait pas encore été validée en staff pluridisciplinaire, les couples en attente d'une attribution de gamètes le cas échéant (n'ont été inclus que les couples ayant déjà bénéficié d'un don de gamètes).

L'objectif principal était de déterminer la proportion d'individus favorables à un choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques, dans la population de patients ayant recours à la FIV en France. Les objectifs secondaires étaient de déterminer la proportion d'individus favorables à un choix de l'embryon pour chaque type de caractéristique(s) génétique(s) et d'identifier les facteurs associés à la faveur du choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques, dans la population de patients ayant recours à la FIV en France.

Le critère d'évaluation principal était le nombre de patients favorables au choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques, rapporté au nombre de patients ayant répondu au questionnaire. Les critères d'évaluation secondaire étaient le nombre de réponses favorables à un choix de l'embryon pour chaque type de caractéristique(s) génétique(s) rapporté au nombre de réponses à cette question (question à choix multiple) et au nombre de patients ayant répondu à cette question lorsque la réponse était unique. Les types de caractéristiques génétiques correspondaient à ce qu'il est techniquement possible de faire et qui est effectivement proposé dans les pays dans lesquels ces pratiques sont autorisées. Les autres critères d'évaluation secondaire étaient les données sociodémographiques et culturelles (sexe, âge, niveau d'étude, centre de FIV, convictions religieuses), les antécédents médicaux (personnels ou intra conjugaux et familiaux), les

antécédents relatifs à la procréation (enfant(s), antécédent d'interruption médicale de grossesse), le parcours de FIV (antécédent de transfert, FIV intraconjugale ou recours au don de gamètes) et la représentation de l'embryon (verbatim validés au moyen d'études qualitatives antérieures^[51]), analysés comme variables explicatives à la réponse à la question du choix de l'embryon (variable à expliquer).

L'étude a été menée par questionnaire (Annexe 1). Il n'y a pas eu de calcul de nombre de sujets nécessaires. 870 patients ont été contactés pour l'étude (450 patients à Montpellier et 420 patients à Lille). La liste des patients concernés a été extraite à partir des logiciels BabySentry® (à Montpellier) et JFIV® (à Lille). Un courriel était envoyé aux patients pour les inviter à participer à l'étude en répondant au questionnaire individuellement (lien vers un questionnaire électronique) avec une note d'information (Annexe 2), rappelant les conditions légales de recours à la FIV en France : les couples étaient informés qu'il s'agissait seulement d'une enquête d'opinion, qui ne modifiait aucunement leur prise en charge. Une relance était effectuée dix jours plus tard. Les données ont été collectées de mars à juillet 2021. Les réponses au questionnaire électronique étaient anonymes et les questions posées n'étaient pas identifiantes.

Pour comparer les caractéristiques des patients selon le centre, nous avons utilisé des tests du Chi2 pour les variables qualitatives si les conditions d'application le permettaient et des tests exacts de Fisher dans le cas contraire. Pour identifier les facteurs associés à la faveur d'un choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques, des modèles de régressions logistiques univariées ont été employés dans lesquels la variable à expliquer était la réponse des patients au choix de l'embryon et les variables explicatives les données relatives aux patients (précédemment listées). Un modèle de régression logistique multivarié a ensuite été utilisé avec la même variable à expliquer et pour variables explicatives les variables qui avaient une p-value < 0.20 en analyse univariée ainsi que les variables relatives à la représentation de l'embryon qui paraissaient pertinentes dans ce modèle. La sélection des variables a été faite de façon *stepwise* avec vérification de la qualité du modèle par l'AIC. Une analyse de sensibilité a été réalisée en regroupant les réponses « Oui » et « Je ne sais pas » versus les réponses « Non » pour tester la robustesse du modèle. Pour faciliter l'interprétation des modèles de régression logistique, et la faisabilité du modèle multivarié,

nous avons réuni plusieurs modalités de certaines variables explicatives (l'âge ≥ 35 ans versus < 35 ans, le niveau d'étude universitaire versus les autres niveaux d'étude). Pour la variable conviction religieuse nous avons exclu les « Je ne sais pas » et les « Je ne souhaite pas répondre à cette question » pour ne garder que les « Oui » versus « Non » et pour la variable antécédent familial de maladie chronique nous avons exclu les « Je ne sais pas » pour ne garder que les « Oui » versus « Non ».

Cette étude a reçu l'avis favorable de l'IRB le 18/02/2021 (IRB-MTP_2021_0_202100727). Cette étude a été enregistrée pour le *Clinicaltrials* le 18/02/2021 (NCT04763551). Cette étude répond au régime MR004 de la CNIL. Les données analysées seront conservées sur le serveur sécurisé du CHU de Montpellier jusqu'à deux ans après la publication de ce travail.

III) **Résultats.**

À Montpellier, 192 questionnaires ont été complétés sur les 450 mails envoyés (43%) . À Lille, 127 questionnaires ont été complétés sur les 420 mails envoyés (30%). Au total, 319 personnes des 870 interrogées (37%) ont répondu au questionnaire.

Le tableau 1 présente les caractéristiques des patients ayant répondu au questionnaire. On note une participation majoritaire de femmes (66.2% de femmes versus 33.8% d'hommes). Le pourcentage de femmes était significativement plus élevé à Lille par rapport à Montpellier (77.2% versus 58.9% avec p-value < 0.01). La population du centre d'AMP de Lille était également significativement plus jeune que celle de Montpellier (respectivement 61.4% et 47.9% de patients de moins de 36 ans avec p-value < 0.01). Le niveau universitaire était surreprésenté dans la population ayant répondu au questionnaire (57.1%), de façon comparable pour les deux centres. Les maladies chroniques rapportées chez l'un des membres du couple étaient dans l'ordre de fréquence : l'endométriose, les maladies cardiovasculaires (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle), l'asthme, les maladies auto-immunes et maladies inflammatoire chroniques (lupus, maladie de Behçet, polyarthrite rhumatoïde, maladie cœliaque, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique), les endocrinopathies (dysthyroïdie, hyperprolactinémie). Deux cas de mucoviscidose étaient rapportés, ainsi que deux cas de cardiopathies congénitales, et un cas de syndrome

de Turner en mosaïque. Trente et un patients étaient en parcours de don (15 en don de sperme, 6 en don d'ovocytes, et 4 en accueil d'embryon), ce qui représente 9.8% des patients ayant répondu au questionnaire. Deux cent soixante-trois patients (85.3%) avaient déjà eu au moins un transfert d'embryon(s). Pour les autres, nous ne savions pas s'ils avaient déjà eu une ponction ovocytaire, ou déjà obtenu un(des) embryon(s) *in vitro*. La majorité des participants n'avaient pas encore d'enfants (62.3%). Pour ceux qui avaient au moins un enfant, celui-ci avait été obtenu par FIV dans 73% des cas. Une proportion très faible de la population interrogée avait déjà vécu une Interruption Médicale de Grossesse (5.3%, n=16). Les indications de ces IMG étaient les suivantes : syndrome de Potter, hydrocéphalie majeure, anencéphalie, holoprosencéphalie, déficit enzymatique, maladie osseuse constitutionnelle, trisomie 18, trisomie 21, X fragile, et polykystose rénale bilatérale.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients ayant répondu au questionnaire, avec comparaison de ces caractéristiques en fonction du centre (Montpellier et Lille)

	Population totale n=319(%)	Montpellier n=192(%)	Lille n=127(%)	p-value (test)
<u>Sexe</u> : Homme	107 (33.8%)	78 (41.1%)	29 (22.8%)	<0.01 (Chi2)
Femme	210 (66.2%)	112 (58.9%)	98 (77.2%)	
<u>Âge</u> : 18-25 ans	8 (2.5%)	6 (3.2%)	2 (1.6%)	< 0.01 (Fisher)
26-35 ans	161 (50.6%)	85 (44.7%)	76 (59.8%)	
36-42 ans	130 (40.9%)	83 (43.7%)	47 (37%)	
≥ 43 ans	19 (6%)	17 (8.9%)	2 (1.6%)	
<u>Niveau d'études</u> : Niveau secondaire	66 (20.1%)	36 (18.9%)	30 (23.6%)	0.55 (Chi2)
Niveau baccalauréat	69 (21.9%)	44 (23.2%)	25 (19.7%)	
Niveau universitaire	180 (57.1%)	108 (56.8%)	72 (56.7%)	
<u>Catégorie socio professionnelle</u> :				NC (Fisher)
Agriculteur(rice), exploitant(e)	5 (1.6%)	4 (2.1%)	1 (0.8%)	
Artisan(e), commerçant(e), chef d'entreprise	19 (6%)	12 (6.3%)	7 (5.5%)	
Cadre, profession intellectuelle supérieure	91 (28.6%)	56 (29.5%)	35 (27.6%)	
Employé(e)	113 (35.5%)	73 (38.4%)	40 (31.5%)	
Ouvrier(ère)	12 (3.8%)	5 (2.6%)	7 (5.5%)	
Profession intermédiaire	51 (16%)	27 (14.2%)	24 (18.9%)	
Sans emploi	26 (8.2%)	14 (7.4%)	12 (9.4%)	
Étudiant(e)	1 (0.3%)		1 (0.8%)	

<u>Convictions religieuses</u> : Je ne sais pas	12 (3.8%)	4 (2.09%)	8 (6.3%)	<i>0.12</i> <i>(Fisher)</i>
Je ne souhaite pas répondre	27 (8.5%)	20 (10.5%)	7 (5.5%)	
Non	190 (59.7%)	112 (58.6%)	78 (61.4%)	
Oui	89 (28%)	55 (28.8%)	34 (26.7%)	
<u>Maladie chronique dans le couple</u> : Non	227 (71.8%)	138 (72.6%)	89 (70.1%)	<i>0.57</i> <i>(Chi2)</i>
Oui	89 (28.2%)	51 (26.8%)	38 (29.9%)	
<u>Maladie chronique dans la famille</u> : Non	224 (70.4%)	135 (71.1%)	89 (70.1%)	<i>0.46</i> <i>(Chi2)</i>
Oui	65 (20.4%)	36 (18.9%)	29 (22.8%)	
Je ne sais pas	29 (9.1%)	20 (10.5%)	9 (7.1%)	
<u>Enfants (s)</u> : Non	198 (62.3%)	116 (61.1%)	82 (64.6%)	<i>0.49</i> <i>(Chi2)</i>
Oui	120 (37.7%)	75 (39.5%)	45 (35.4%)	
<i>Enfants obtenus par FIV</i>	88	55	33	
<i>Nombre d'enfant(s) : 1 enfant</i>	85			
<i>2 enfants ou plus</i>	21			
<u>Antécédent d'IMG*</u> : Non	288 (94.7%)	171 (90%)	117 (92%)	<i>0.8</i> <i>(Chi2)</i>
Oui	16 (5.3%)	10 (5.3%)	10 (5.3%)	
<u>Antécédent de Diagnostic Prénatal</u> : Non car non proposé	17 (5.6%)	8 (4.4%)	9 (7.6%)	<i>0.20</i> <i>(Fisher)</i>
Non car non favorable	2 (0.7%)	0	2 (1.7%)	
Non concerné(e)	163 (54%)	99 (54.1%)	64 (53.8%)	
Oui	120 (39.7%)	76 (41.5%)	44 (36.9%)	
<u>Don de gamètes</u> : Non	283 (90.1 %)	172 (90.5%)	111(87.4%)	<i>0.18</i> <i>(Chi2)</i>
Oui	31 (9.8%)	15 (7.9%)	16 (12.6%)	
<i>Don de sperme</i>	15	9	6	
<i>Don d'ovocyte</i>	6	4	2	
<i>Accueil d'embryon</i>	4	1	3	
<u>Parcours FIV</u> : Jamais eu de transfert d'embryon(s)	45 (14.6%)	29 (15.3%)	16 (12.6%)	<i>0.55</i> <i>(Chi2)</i>
≥ 1 transfert d'embryon(s)	263 (85.3%)	157 (82.6%)	106(83.5%)	
<u>Représentation de l'embryon*</u> : Un enfant	156 (48.9%)	93 (48.4%)	63 (49.6%)	<i>0.84</i> <i>0.16</i> <i>0.69</i> <i>0.28</i> <i>(Chi2)</i>
Un groupe de cellules	123 (38.6%)	80 (41.7%)	43 (33.8%)	
Une personne potentielle	97 (30.4%)	60 (31.2%)	37 (29.1%)	
Un projet	91 (28.5%)	59 (30.7%)	32 (25.2%)	

* Le pourcentage total est supérieur à 100% car plusieurs réponses étaient possibles

Entre plusieurs embryons candidats au transfert ayant tous les mêmes chances d'obtenir la naissance d'un enfant vivant, 53.6% des patients (n=171) n'étaient pas favorables au choix des caractéristiques génétiques de celui à transférer, 26.6% des patients (n=85) y étaient favorables et 19.8% (n=63) ne savaient pas répondre à la question.

Pour les patients qui avaient répondu *oui* ou *je ne sais pas* à la question de la sélection génétique de l'embryon, les critères souhaités de choix de l'embryon à transférer (le sexe, la couleur des yeux, le quotient intellectuel, le pourcentage de risque de développer certaines maladies au cours de sa vie adulte, tout ce qu'il est possible de connaître) sont rapportés dans la figure 1.

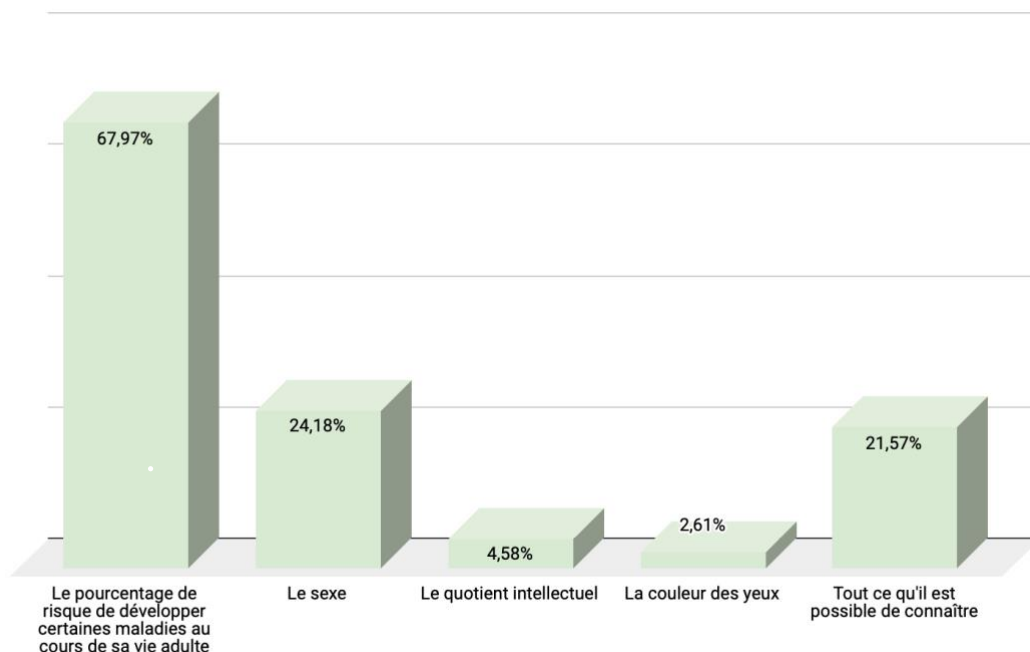


Figure 1 : Critère(s) du choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques (nombre de réponses favorables au choix de l'embryon pour chaque type de caractéristique(s) génétique(s) rapporté au nombre de réponses à la question (n=191)).

La question étant à choix multiple, le nombre de réponses (n=191) était supérieur au nombre de patients ayant répondu à la question (n=152). Le « pourcentage de risque de développer certaines maladies au cours de sa vie adulte » était retenu par 108 patients sur les 152 patients ayant répondu à la question, dont 68 patients qui le retenaient comme seul critère de choix. Les patients favorables à une sélection génétique de l'embryon sur des critères de santé exclusifs représentaient ainsi 21.3% de toute la population ayant répondu à l'étude. Le sexe était choisi par 39/152 patients ayant répondu à la question, parmi eux 25 n'avaient pas d'enfant.

Le tableau 2 présente les facteurs associés à la faveur d'un choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques. Nous observons un effet du niveau d'étude et des antécédents de maladie chronique dans le couple sur la réponse à cette question. Dans ce modèle ajusté

sur le niveau d'étude et les antécédents personnels de maladie chronique, le centre n'avait pas d'effet sur la réponse à la question principale. Le fait d'avoir un niveau d'étude universitaire diminuait la chance de répondre « Je ne sais pas » (OR=0.41) et divisait celle de répondre « Oui » par deux (OR=0.50) par rapport à la réponse « Non ». Les antécédents de maladie chronique dans le couple augmentaient la chance de répondre « Oui » (OR=1.92, IC95% [1.09 ;3.38]), mais pas celle de répondre « Je ne sais pas » (p-value=0.48), par rapport à la réponse « Non ». Donc pour résumer, le fait d'avoir un haut niveau d'étude diminuait à la fois l'incertitude et la faveur à la sélection génétique de l'embryon tandis que le fait d'avoir eu des antécédents de maladie chronique dans le couple augmentait la volonté de choisir les caractéristiques génétiques de l'embryon à transférer. Le sexe, l'âge, les convictions religieuses, la représentation de l'embryon *in vitro*, le fait d'avoir déjà vécu un transfert embryonnaire, le parcours en don de gamète, les antécédents personnels d'IMG ou familiaux de maladie chronique, le fait d'avoir un enfant ne semblaient pas influencer l'opinion relative au choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques.

Tableau 2 : Facteurs associés à la faveur d'un choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques

Variables	SÉLECTION GÉNÉTIQUE DE L'EMBRYON <i>IN</i> <i>VITRO</i>	UNIVARIÉ			MULTIVARIÉ			
		^b OR	IC95%	p-value	^a OR	IC95%	p-value	
Sexe	Je ne sais pas / Non	1.41	0.75 ;2.65	0.28				
	Oui / Non	1.15	0.66 ;1.99	0.62				
Âge	Je ne sais pas / Non	0.57	0.32 ;1.03	0.06				
	Oui / Non	0.72	0.42 ;1.21	0.22				
Niveau d'études	Je ne sais pas / Non	0.38	0.21 ;0.70	<0.01	0.41	0.22 ;0.74	<0.01	
	Oui / Non	0.52	0.30 ;0.88	0.01	0.50	0.29 ;0.87	0.01	
Convictions religieuses	Je ne sais pas / Non	0.53	0.25 ;1.08	0.08				
	Oui / Non	0.80	0.44 ;1.44	0.45				
Maladie chronique dans le couple	Je ne sais pas / Non	0.68	0.33 ;1.40	0.30	0.77	0.37 ;1.60	0.48	
	Oui / Non	1.80	1.03 ;3.14	0.04	1.92	1.09 ;3.38	0.02	
Maladie chronique familiale	Je ne sais pas / Non	1.15	0.55 ;2.40	0.70				
	Oui / Non	1.76	0.93 ;3.34	0.08				
Enfants <i>Enfants nés par FIV</i>	Je ne sais pas / Non	1.02	0.56 ;1.85	0.95				
	Oui / Non	1.00	0.58 ;1.71	1.00				
	Je ne sais pas / Non	0.70	0.34 ;1.45	0.33				
	Oui / Non	0.71	0.37 ;1.34	0.29				
Antécédent d'IMG*	Je ne sais pas / Non	2.03	0.55 ;0.75	0.29				
	Oui / Non	2.03	0.63 ;6.48	0.23				
Centre	Je ne sais pas / Non	1.65	0.88 ;3.09	0.12	1.57	0.83 ;2.99	0.16	
	Oui / Non	0.71	0.42 ;1.20	0.20	0.72	0.42 ;1.23	0.23	
Don de gamètes	Je ne sais pas / Non	1.57	0.55 ;4.44	0.40				
	Oui / Non	2.90	1.24 ;6.64	0.01				
Transfert d'embryon(s)	Je ne sais pas / Non	1.07	0.48 ;2.37	0.86				
	Oui / Non	0.47	0.20 ;1.13	0.09				
Représentation de l'embryon <i>in vitro</i> :	<i>Un enfant</i>	Je ne sais pas / Non	1.42	0.80 ;2.54	0.23			
		Oui / Non	1.06	0.63 ;1.78	0.83			
	<i>Un groupe de cellules</i>	Je ne sais pas / Non	0.58	0.31 ;1.08	0.08			
		Oui / Non	1.01	0.60 ;1.71	0.97			
	<i>Un projet</i>	Je ne sais pas / Non	1.47	0.80 ;2.72	0.21			
		Oui / Non	0.79	0.43 ;1.44	0.44			
	<i>Une personne potentielle</i>	Je ne sais pas / Non	1.04	0.56 ;1.93	0.91			
		Oui / Non	0.88	0.49 ;1.55	0.65			

*Interruption Médicale de Grossesse

^bOR= Odds Ratio brut ; ^aOR = Odds Ratio ajusté ; IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Quelle que soit leur réponse à la question du choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques, nous avons demandé à tous les patients de cette étude s'ils étaient favorables à ce que la loi française laisse aux couples la possibilité de faire ce choix. La figure 2 présente les réponses à cette question, en fonction de leur opinion personnelle quant au choix génétique de l'embryon. Les patients favorables ou très favorables (T favorable) sont représentés en rose (n=126/N=315, 40%), les patients peu favorables ou non favorables (NP favorable) en bleu (n=152/N=315, 48.3%), et les patients qui ne savaient pas répondre à la question en jaune (n=37/N=315, 11.7%). Les patients qui avaient coché « Je ne sais pas » à la question du choix génétique de leurs propres embryons étaient majoritairement favorables à ce que la loi française laisse aux couples la possibilité de faire ce choix (n=34/N=61).

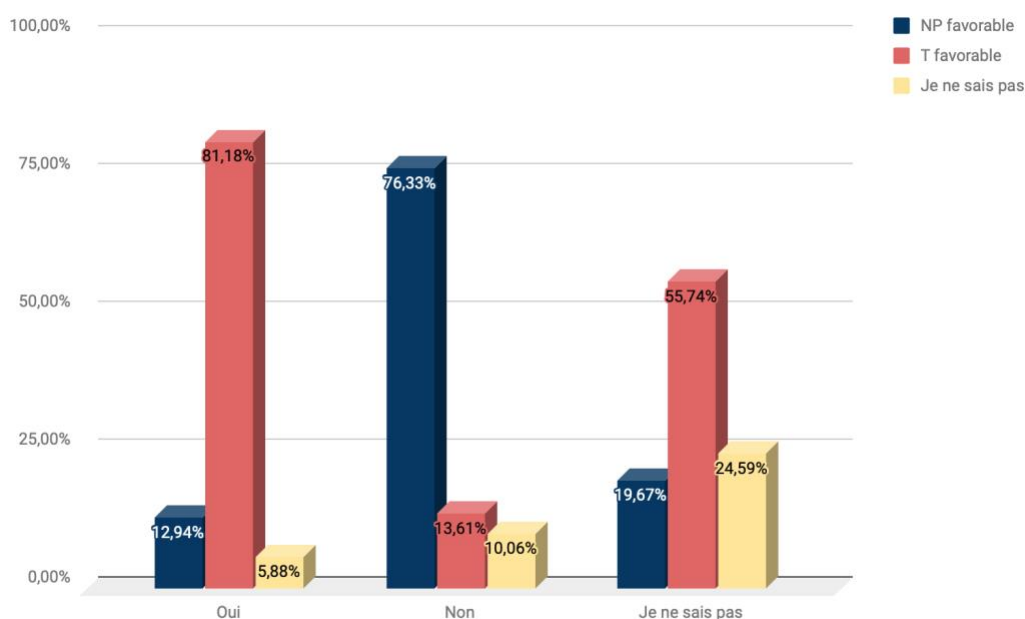


Figure 2 : Opinion des patients concernant la possibilité légale d'un choix des caractéristiques génétiques de l'embryon in vitro parmi ceux favorables (OUI), non favorables (NON) ou incertains (JE NE SAIS PAS) quant à la sélection génétique de leurs propres embryons

Deux cent trente-deux patients étaient favorables à la généralisation du diagnostic préimplantatoire d'aneuploïdies (DPI-A) sur les 317 patients ayant répondu à cette question (soit 73.2%) ; 27 patients n'y étaient pas favorables (8.5%) et 58 patients sans opinion (18.3%). Le pourcentage de patients favorables à la généralisation du diagnostic préimplantatoire d'aneuploïdies était significativement supérieur à Lille (79.5% n=101/N=127) par rapport à Montpellier (68.9% n=131/N=190) avec p-value=0.04 (Chi2).

À la question « quelle est votre définition de l'enfant « idéal » ? », 198 patients répondaient « un enfant en bonne santé », et 57 patients répondaient « tout simplement un enfant ».

IV) **Discussion et Conclusion.**

Dans cette étude, nous souhaitons déterminer si la sélection embryonnaire génétique était souhaitée par les patients ayant recours à la FIV en France. Entre plusieurs embryons candidats au transfert et ayant tous les mêmes chances d'obtenir la naissance d'un enfant vivant, la majorité des patients interrogés (171 patients/319) ne souhaite pas choisir les caractéristiques génétiques de celui à transférer.

Il est toutefois intéressant de relever que la majorité des patients définissent l'enfant idéal comme « un enfant en bonne santé ». Si les couples dont l'un des membres est porteur d'une maladie chronique sont plus favorables au choix de l'embryon, c'est probablement pour éviter l'expérience de la maladie à l'enfant à naître, dont la santé est une préoccupation plus vive encore. Le principal critère de sélection génétique retenu est le choix de l'embryon ayant le moins de « risque de développer certaines maladies au cours de la vie adulte » (108 patients sur les 152 patients ayant répondu à la question). Ceci fait référence à la sélection d'embryons basée sur des scores polygéniques prédictifs de l'état de santé future ou *Embryo Selection based on Polygenic Scores (ESPS)*. Ces techniques sont actuellement proposées dans certaines cliniques de FIV aux États-Unis pour déterminer le risque pour des embryons *in vitro* de développer un diabète, certains cancers, une maladie cardiovasculaire (coronaropathie, hypercholestérolémie, hypertension artérielle), ou un trouble neuropsychiatrique (schizophrénie, maladie d'Alzheimer...) par exemple. L'utilisation de ces scores comme outil de sélection des embryons en FIV comporte néanmoins certaines limites^[52] : ces scores polygéniques, dérivés d'études d'association pangénomiques réalisées sur un échantillon de personnes adultes, ont été conçus pour déterminer un niveau de risque individuel chez des patients adultes. Le pouvoir prédictif de ces scores pour un individu donné repose sur le niveau de variation entre le score de l'individu testé et le score de référence. Comparer les scores d'embryons issus de mêmes parents biologiques, avec par définition un niveau de variation entre les scores très faible, diminuerait le pouvoir prédictif de ces scores, et donc le bénéfice clinique attendu. De plus, en raison des interactions entre les variants génétiques et les facteurs

environnementaux (auxquels les participants aux études de référence étaient exposés), le pouvoir prédictif de l'*ESPS* pour des embryons qui, devenus adultes, pourraient être confrontés à un environnement très différent, serait limité. Une autre limite à l'utilisation de ces scores en FIV tient à l'interprétation et à la pertinence clinique des résultats obtenus : si l'*ESPS* pour un diabète de type 1 réduit le risque relatif de développer un diabète de type 1 de 35%, rapporté au risque moyen de diabète de type 1 dans la population américaine qui est de 0,34%, cela revient à sélectionner un embryon sur la base d'une diminution du risque absolu de 0,12%^[52]. L'utilisation de ces scores en FIV comporte également certains risques ; il s'agit d'une part de la pléiotropie, c'est-à-dire la capacité de certains gènes à déterminer plusieurs caractères phénotypiques^[53]. La sélection d'un embryon sur la base d'un score polygénique pour un trait particulier pourrait ainsi conduire à la sélection involontaire de traits indésirables. D'autre part, l'*ESPS* est porteur de risques sociétaux tels que la modification de la démographie de la population, l'exacerbation des inégalités dans la société et la dévalorisation de certains traits^[52].

Il est donc essentiel de communiquer de manière responsable sur les limites et les risques à l'utilisation des *ESPS* en FIV, afin d'éclairer le choix des patients de faire ou ne pas faire naître un embryon sur la base de ces scores. La compréhension par les patients de la notion de risque en génétique pourrait être un premier outil de régulation de l'accès à ces techniques en FIV. On peut émettre l'hypothèse que le niveau d'études universitaire, associé à deux fois plus de chances d'être défavorable au choix des caractéristiques génétiques de l'embryon (OR=0.50), pouvait être en lien avec une meilleure appréhension des limites et des risques d'un tel choix.

L'association entre le don de gamètes et la volonté de choisir l'embryon *in vitro*, retrouvée significative en analyse univariée (OR=2.90), n'était pas retenue dans le modèle multivarié. Le type d'AMP (entre don de gamètes et FIV intra conjugale) n'influence donc pas la volonté de choisir les caractéristiques génétiques de l'embryon, sous réserve du faible effectif de ce groupe dans notre population (31 patients/319).

Pour les couples ayant recours à l'AMP avec don de gamètes, la question du choix de l'embryon *in vitro* est à distinguer de la question du choix du donneur ou de la donneuse de gamètes. La plupart des couples hétérosexuels ayant recours au don de gamètes désirent

que le donneur ou la donneuse ressemble le plus possible à leur partenaire^[54,55], ceci notamment dans un souci de vraisemblance de la filiation^[56]. Le choix du donneur ou de la donneuse de gamètes est strictement interdit en France (Code de la santé publique, art. L.1244-7). Dans les pays dans lesquels ce choix est autorisé, les deux principaux critères sont la santé et le quotient intellectuel du donneur, puis son apparence physique^[57,58]. Nous voulions donc analyser si le fait que l'embryon *in vitro* issu du don ait des caractéristiques génétiques différentes de celles de l'un ou des deux membre(s) du couple influençait la faveur à un choix génétique de cet embryon, notamment sur des critères non médicaux.

Le recours au don concerne seulement 4.3% des tentatives d'AMP en France en 2018^[16]. L'adoption du projet de loi de bioéthique par le Parlement le 29 juin 2021 ouvre l'accès à l'AMP aux couples de femmes et aux femmes célibataires, lesquelles auront par définition recours au don de sperme. Toutefois, le cas de couples hétérosexuels dont l'infertilité pathologique les a conduits à s'inscrire en parcours de don, avec le deuil d'une AMP intraconjugale que cela implique, ne peut probablement pas être comparé à celui de couples homosexuels ou de femmes célibataires.

Dans notre étude, 73.2% des patients (n=232/N=117) étaient favorables à la généralisation du DPI-A sur l'embryon *in vitro* avant de le transférer. Lorsque 85.2% des femmes enceintes françaises bénéficient d'un dosage des marqueurs sériques maternels notamment pour le dépistage de la trisomie 21^[59], et que l'interruption médicale de grossesse (IMG) est pratiquée dans 77.3% des cas de trisomie 21 confirmée^[60], nous pouvons nous interroger sur le fondement de l'interdiction de principe du DPI-A en France.

En pratique clinique, l'efficacité des tests génétiques préimplantatoires pour l'aneuploïdie reste controversée. Plusieurs éléments sont avancés : d'une part, un possible effet délétère de la biopsie embryonnaire sur le potentiel implantatoire^[34,35] ; d'autre part l'existence d'un mosaïcisme chez l'embryon précoce, dont on ignore la valeur pathologique^[36,37], pouvant conduire à un risque de faux négatifs mais surtout de faux positifs entraînant une perte embryonnaire et une réduction du taux de grossesse par tentative^[34,35,37]. En l'état actuel des techniques de diagnostic, le DPI-A a surtout prouvé son efficacité dans des groupes de patientes à risque augmenté d'aneuploïdie. Ainsi, chez les femmes âgées de 38 ans et plus,

le DPI-A multiplie par deux le taux de grossesse par transfert^[61]. Dans cette étude (Murphy *et al.*), le taux cumulé de naissance vivante par ponction ovocytaire n'était pas modifié. Le DPI-A éviterait donc surtout à ces femmes la pratique de transferts inutiles. Si le confort moral pour les couples n'est pas à prouver, la question s'est tout de même posée du bénéfice économique d'un DPI versus des transferts embryonnaires répétés. Une étude de 2019 a calculé le coût par naissance vivante, entre une stratégie de transferts en série de tous les blastocystes disponibles sans test génétique, et l'utilisation systématique de tests génétiques. Le profil coût-efficacité du DPI s'améliore avec l'âge de la femme et le nombre de blastocystes disponibles : cette étude conclut à une rentabilité du DPI-A dès l'âge de 36 ans quel que soit le nombre de blastocystes, et dès l'âge de 35 ans s'il y a au moins 3 blastocystes^[62]. Sans compter que le DPI-A permet d'éviter le transfert de deux embryons (et donc de limiter le risque de grossesse gémellaire), stratégie souvent adoptée chez ces patientes plus âgées pour compenser le risque connu d'aneuploïdie. Ces considérations médico-économiques méritent attention dans le débat concernant l'utilité clinique du DPI-A.

Le CCNE s'est intéressé à la question des problèmes éthiques liés aux diagnostics anténataux, en comparant le Diagnostic Préimplantatoire et le Diagnostic Prénatal (DPN)^[4] : « Le fait que le DPN puisse déboucher sur une interruption médicale de grossesse pose des questions plus aiguës que dans le cas du DPI qui concerne un embryon *ex utero* de quelques cellules. Inversement, le DPI pose des questions éthiques qui n'ont pas lieu d'être dans le domaine du DPN : la sélection d'embryons et la destruction de ceux qui sont atteints ». Sur le plan juridique, préférer le DPI au DPN en raison de la facilité relative avec laquelle peut s'opérer un tri entre des embryons *in vitro* « pourrait sous-entendre que l'on accorde un moindre respect de la vie de l'embryon *in vitro* que de l'embryon *in vivo* »^[27], avec les dangers que cela comporte. Mais limiter le DPI à un diagnostic d'exception, alors que le DPN « s'entend des pratiques médicales...ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon...une affection d'une particulière gravité » (Code de la santé publique, art. L.2131-1), revient à protéger l'embryon *in vitro* davantage que l'embryon *in vivo*. Cela conduit à des situations dans lesquelles un DPI, pratiqué pour le « seul diagnostic de la maladie familiale connue pour laquelle il a été autorisé » (Code de la santé publique, art. L.2131-4), n'aura pas permis d'éviter une IMG pour trisomie 21.

Les solutions législatives adoptées en matière de choix de l'embryon devraient dès lors être cohérentes, afin de permettre une harmonisation des pratiques médicales entre le DPI et le DPN, autorisant notamment la recherche d'aneuploïdies alors même qu'elles ne constitueraient pas des maladies génétiques héréditaires, comme cela se pratique dans les Centres Pluridisciplinaires de DPN. La lourdeur d'un DPI réalisé pour une maladie génétique familiale grave pourrait dès lors justifier la recherche d'aneuploïdies au décours du diagnostic génétique réalisé, et la présence de facteurs de risque d'aneuploïdies précisément définis (âge maternel avancé et/ou échecs d'implantations répétés en FIV) constituer des signes d'appel cliniques permettant de discuter une indication de DPI-A. C'est le DPI tel qu'il est pratiqué en Belgique et c'est la raison pour laquelle nous avons émis l'hypothèse que le fait d'être pris en charge dans le centre d'AMP de Lille, proche géographiquement de la Belgique, pouvait avoir un effet sur la réponse à la question principale. Dans notre étude, il est intéressant de noter que le centre lillois, associé à plus de réponses favorables à la généralisation du DPI-A (79.5% versus 68.9%, $p=0.04$), n'était pas associé à plus de réponses favorables au choix de l'embryon à l'issue de l'analyse multivariée.

Interroger les patients ayant recours à la FIV sur le choix de l'embryon *in vitro* est une façon de questionner la parentalité en AMP. Néanmoins, les décisions concernant l'embryon *in vitro* ne pouvant être prises que par le couple – le désaccord, la séparation ou le décès de l'un des membres du couple entraînant *ipso facto* la destruction de l'embryon (Code de la santé publique, art. L.2141-4)-, le fait d'avoir interrogé les membres du couple individuellement pourrait constituer une limite à la portée de notre étude. De même, la majorité des réponses sont celles des femmes interrogées (66.2%). Une autre limite tient au fait d'avoir interrogé les patients de deux centres d'AMP seulement, lesquels ne sont pas forcément représentatifs de l'ensemble de la population de patients ayant recours à la FIV en France. Enfin, dans la mesure où le niveau d'étude universitaire diminue à la fois l'incertitude et la faveur à la sélection génétique de l'embryon, la participation majoritaire des universitaires (57.1% $n=180/N=319$) est susceptible d'avoir influencé le résultat principal de notre étude.

Un autre élément à considérer dans l'interprétation des résultats de l'analyse principale tient au fait que les patients qui avaient coché « Je ne sais pas » à la question du choix de l'embryon étaient majoritairement favorables à ce que la loi française laisse aux couples la possibilité de faire ce choix (55.74% n=34/N=61). Ce résultat signifie soit que les patients de ce groupe étaient plutôt favorables à un choix de l'embryon – que l'illégalité de la pratique rend peu acceptable moralement et socialement-, soit que dans l'esprit de ces patients le choix de l'embryon est une décision personnelle qui relève de l'autonomie des couples en matière de procréation.

Conclusion :

La majorité des patients ayant recours à la FIV qui ont été interrogés dans cette étude étaient favorables au DPI-A mais non favorables au choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques. Cette étude est loin d'alimenter la théorie avancée par certains de la « pente glissante » de l'ouverture du DPI-A en France.

Une meilleure compréhension de la notion de risque en génétique pourrait être un moyen de prévention à privilégier dans le contexte actuel de démocratisation de l'accès aux tests génétiques et de mondialisation des pratiques.

La participation des couples qui ont recours à la FIV en France fournit une base de données probante concernant les valeurs et les préoccupations de la société française, afin de guider la réforme de la réglementation dans le sens d'une ouverture du DPI à d'autres indications.

BIBLIOGRAPHIE

Sites web : orphanet.fr, ccne-ethique.fr, lifeview.com, hfea.gov.uk

Dictionnaire de l'Académie française 1932, Dictionnaire Larousse

Code civil (livre Ie : Des personnes, articles 16-4)

Code de la santé publique (articles L.2141-1 à 4, articles L.2131-1 et L.2131-4, article L.1244-7)

Code pénal (article 214-1)

Décret n° 83-132 du 23 février 1983 portant création d'un Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé.

Loi du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal

Loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique

1. Frydman, N. [Increase the chances of IVF success with preimplantation genetic diagnosis of aneuploidies (PGD-A): myth or reality?]. *Med. Sci. MS* 32, 139–140 (2016).
2. Lutaud, B. Tri d'embryons : le DPI-A, cette mesure controversée de la loi bioéthique. (2020).
3. Stoppa-Lyonnet, D. *Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers*. (2006).
4. Comité Consultatif National d'Éthique. *Avis n°107 Problèmes éthiques liés aux diagnostics anténatals : le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire*. (2009).
5. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 26, 1270–1283 (2011).
6. Congourdeau, M.-H. *L'embryon et son âme dans les sources grecques (VIe siècle av. J.-C. – Ve siècle apr. J.-C.)*. (2007).
7. Warnock, M. *Report of the Committee of inquiry into human fertilisation and embryology*. (Stationery Office Books, 1984).
8. Dhonte-Isnard, E. *L'embryon humain in vitro et le droit*. (2004).
9. Descamps, P. La justice à la croisée des savoirs - La statue de l'embryon. Les cahiers

de la justice, 129 (2009).

10. Cour Européenne des Droits de l'Homme. *Arrêt Vo c. France*. (2004).
11. Thouvenin, D. Les lois n° 94-548 du 1er juillet 1994, n° 94-653 et n° 94-654 du 29 juillet 1994 ou comment construire un droit de la bioéthique. 149 (1995).
12. Comité Consultatif National d'Éthique. *Avis n°1*. (1984).
13. Comité Consultatif National d'Éthique. *Avis n°8*. (1986).
14. Frydman, R. *Dieu, la médecine et l'embryon*. (1997).
15. Conseil Constitutionnel. *Loi relative au respect du corps humain et loi relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal*. (1994).
16. Agence de la biomédecine. *Activité d'Assistance Médicale à la Procréation*. (2018).
17. Conseil d'État. *Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ?* (2018).
18. Maheshwari, A., Hamilton, M. & Bhattacharya, S. Should we be promoting embryo transfer at blastocyst stage? *Reprod. Biomed. Online* 32, 142–146 (2016).
19. Fragouli, E., Alfarawati, S., Spath, K. & Wells, D. Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos. *Mol. Hum. Reprod.* 20, 117–126 (2014).
20. Gardner, D. K. & Schoolcraft, W. B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 11, 307–311 (1999).
21. Boyer, P., Mercier, G. & Boyer, M. Morphologie de l'embryon humain: évaluation et corrélation à son potentiel de développement. in *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain* (eds. Poncelet, C. & Sifer, C.) 491–505 (Springer, 2011). doi:10.1007/978-2-8178-0061-5_44.
22. Braude, P., Bolton, V. & Moore, S. Human gene expression first occurs between the four- and eight-cell stages of preimplantation development. *Nature* 332, 459–461 (1988).
23. Gardner, D. K. *et al.* Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. *Fertil. Steril.* 69, 84–88 (1998).
24. Papanikolaou, E. G. *et al.* In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos. *N. Engl. J. Med.* 354, 1139–1146 (2006).

25. Zech, N. H. *et al.* Prospective evaluation of the optimal time for selecting a single embryo for transfer: day 3 versus day 5. *Fertil. Steril.* 88, 244–246 (2007).
26. Guerif, F. *et al.* Single Day 2 embryo versus blastocyst-stage transfer: a prospective study integrating fresh and frozen embryo transfers. *Hum. Reprod.* 24, 1051–1058 (2009).
27. Baumann, S. Enjeux éthiques posés par le diagnostic anténatal dans le cadre des maladies génétiques à révélation tardive. (2019).
28. Handyside, A. H. Biopsy of Human Cleavage Stage Embryos and Sexing by DNA Amplification. in *Preimplantation Genetics* (eds. Verlinsky, Y. & Kuliev, A.) 75–83 (Springer US, 1991). doi:10.1007/978-1-4684-1351-9_8.
29. Sutter, J. *L'eugénique : problèmes, méthodes et résultats.* (1950).
30. Andorno, R. Les droits européens face à la procréation médicalement assistée : primauté de la technique ou primauté de la personne ? 46, 141–152 (1994).
31. Comité Consultatif National d'Éthique. *Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019.* (2018).
32. Yang, Z. *et al.* Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol. Cytogenet.* 5, 24 (2012).
33. Stephenson, M. D., Awartani, K. A. & Robinson, W. P. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 17, 446–451 (2002).
34. Munné, S. *et al.* Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil. Steril.* 112, 1071-1079.e7 (2019).
35. Pagliardini, L. *et al.* Shooting STAR: reinterpreting the data from the 'Single Embryo TrAnsfeR of Euploid Embryo' randomized clinical trial. *Reprod. Biomed. Online* 40, 475–478 (2020).
36. van Echten-Arends, J. *et al.* Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: a systematic review. *Hum. Reprod. Update* 17, 620–627 (2011).
37. Maxwell, S. M. *et al.* Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing. *Fertil. Steril.* 106, 1414-1419.e5 (2016).

38. Les documents de travail du Sénat. *Le diagnostic préimplantatoire*. (2008).
39. Conseil de l'Europe. *Document de base sur le diagnostic préimplantatoire et prénatal*. (2015).
40. Coonen, E. *et al.* ESHRE PGT Consortium data collection XVI–XVIII: cycles from 2013 to 2015†. *Hum. Reprod. Open* 2020, (2020).
41. Bayefsky, M. J. *Regulating Preimplantation Genetic Diagnosis in the United States: The Limits of Unlimited Selection*. (2015).
42. Bayefsky, M. Who Should Regulate Preimplantation Genetic Diagnosis in the United States? *AMA J. Ethics* 20, E1160-1167 (2018).
43. Drazba, K. T. A qualitative inquiry of the financial concerns of couples opting to use preimplantation genetic diagnosis to prevent the transmission of known genetic disorders. *J. Genet. Couns.* 23, 202–211 (2014).
44. Capelouto, S. M., Archer, S. R., Morris, J. R., Kawwass, J. F. & Hipp, H. S. Sex selection for non-medical indications: a survey of current pre-implantation genetic screening practices among U.S. ART clinics. *J. Assist. Reprod. Genet.* 35, 409–416 (2018).
45. Bayefsky, M. J. Comparative preimplantation genetic diagnosis policy in Europe and the USA and its implications for reproductive tourism. *Reprod. Biomed. Soc. Online* 3, 41–47 (2017).
46. Liu, F. *et al.* Eye color and the prediction of complex phenotypes from genotypes. *Curr. Biol. CB* 19, R192-193 (2009).
47. Baruch, S., Kaufman, D. & Hudson, K. L. Genetic testing of embryos: practices and perspectives of US in vitro fertilization clinics. *Fertil. Steril.* 89, 1053–1058 (2008).
48. Hudson, K. L. Preimplantation genetic diagnosis: public policy and public attitudes. *Fertil. Steril.* 85, 1638–1645 (2006).
49. Wells, D. *et al.* Clinical utilisation of a rapid low-pass whole genome sequencing technique for the diagnosis of aneuploidy in human embryos prior to implantation. *J. Med. Genet.* 51, 553–562 (2014).
50. Dekeuwer, C. & Bateman, S. Much more than a gene: hereditary breast and ovarian cancer, reproductive choices and family life. *Med. Health Care Philos.* 16, 231–244 (2013).
51. Bruno, C. *et al.* Survey of 243 ART patients having made a final disposition decision about their surplus cryopreserved embryos: the crucial role of symbolic embryo

- representation. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 31, 1508–1514 (2016).
52. Turley, P. Problems with Using Polygenic Scores to Select Embryos. *N Engl J Med* (2021).
53. Watanabe, K. A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits. *Nat. Genet.* 51, 1339–1348 (2019).
54. Nielsen, A. F., Pedersen, B. & Lauritsen, J. G. Psychosocial aspects of donor insemination. Attitudes and opinions of Danish and Swedish donor insemination patients to psychosocial information being supplied to offspring and relatives. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 74, 45–50 (1995).
55. Caruso Klock, S. A comparison of single and married recipients of donor insemination. *Human Reproduction* 11, 2554–2557 (1996).
56. Pennings, G. The right to choose your donor: a step towards commercialization or a step towards empowering the patient? *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 15, 508–514 (2000).
57. Allan Hanson, F. Donor Insemination: Eugenic and Feminist Implications. *Medical Anthropology Quarterly* 287–311 (2008).
58. Sawyer, N., Blyth, E., Kramer, W. & Frith, L. A survey of 1700 women who formed their families using donor spermatozoa. *Reprod. Biomed. Online* 27, 436–447 (2013).
59. Agence de la biomédecine. *Rapport annuel d'activité de Diagnostic Prénatal.* (2018).
60. Agence de la biomédecine. *Rapport d'activité annuel de DPN.* 20 (2015).
61. Murphy, L. A. *et al.* To test or not to test? A framework for counselling patients on preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 34, 268–275 (2019).
62. Somigliana, E. *et al.* Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidies. *Fertil. Steril.* 111, 1169–1176 (2019).

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire

Assistance Médicale à la Procréation (AMP) et choix de l'embryon : jusqu'où les français ont-ils envie d'aller ?

Les progrès de la Fécondation In Vitro (FIV) ont permis d'améliorer les taux de grossesse et de choisir, pour chaque couple, l'embryon à transférer selon ses chances d'obtenir une naissance vivante. Pour les couples à risque de transmettre une maladie génétique grave, le Diagnostic Pré Implantatoire (DPI) permet de choisir l'embryon non atteint de la maladie recherchée.

Dans certains pays, comme aux États-Unis, les couples ont la possibilité de choisir l'embryon selon d'autres de ses caractéristiques génétiques : sexe, couleur des yeux, quotient intellectuel, pourcentage de risque de développer certaines maladies au cours de sa vie adulte ...

Souhaiteriez-vous que cela soit possible en France ? Ce questionnaire vous permet de donner votre avis

Chaque membre du couple est invité à y répondre individuellement.

Les réponses aux questions sont totalement anonymes.

***Obligatoire**

1. Êtes-vous ?

Une seule réponse possible.

Une femme

Un homme

2. Quel âge avez-vous ?

Une seule réponse possible.

18-25 ans

26-35 ans

35-42 ans

≥ 43 ans

3. Quel est votre niveau d'études ?

Une seule réponse possible.

- Niveau secondaire (n'a pas passé le baccalauréat)
- Niveau baccalauréat
- Niveau universitaire

4. Quelle est votre catégorie socio professionnelle ?

Une seule réponse possible.

- Agriculteur(rice), exploitant(e)
- Artisan(e), commerçant(e), chef d'entreprise
- Cadre, profession intellectuelle supérieure (profession libérale et assimilé, cadres de la fonction publique, profession intellectuelle et artistique, cadres d'entreprise)
- Profession intermédiaire (instituteur(rice), fonctionnaire, employé(e) administratif(ve), personnel de service, clergé)
- Employé(e)
- Ouvrier(ère)
- Étudiant(e)
- Sans emploi

5. Avez-vous des convictions religieuses ?

Une seule réponse possible.

- Non
- Oui
- Je ne souhaite pas répondre à cette question
- Je ne sais pas

6. Avez-vous, ou votre conjoint(e), une maladie chronique ?

Une seule réponse possible.

Non

Oui

7. Si oui, quelle est cette maladie ?

8. Avez-vous dans votre famille, des individus porteurs d'une maladie chronique ?

Une seule réponse possible.

Non

Oui

Je ne sais pas

9. Si oui, de qui s'agit-il ?

Plusieurs réponses possibles.

Parent(s), frère(s) ou soeur(s)

Enfant(s)

Autre : _____

10. Si oui, quelle est cette maladie ?

11. Avez-vous (eu) un(des) enfant(s) ?

Une seule réponse possible.

Non

Oui

12. Si oui, combien ?

13. Si oui, avez-vous (eu) un(des) enfant(s) grâce à la FIV ?

Une seule réponse possible.

Non

Oui

14. Avez-vous, lors d'une grossesse, déjà consenti à la réalisation d'examens génétiques (pris de sang pour la trisomie 21 ou prélèvements invasifs) ?

Plusieurs réponses possibles.

Non concerné(e)

Non car je n'y suis pas favorable

Non car cela ne m'a pas été proposé

Oui

15. Avez-vous déjà eu à connaître une interruption de grossesse pour raison médicale (Interruption Médicale de Grossesse ou IMG) ?

Une seule réponse possible.

Non

Oui

16. Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

Section sans titre

17. Dans quel centre êtes-vous pris en charge en FIV ?

Une seule réponse possible.

Montpellier

Lille

Paris

18. Avez-vous (eu) recours à un don de gamètes (don de sperme ou d'ovocyte) ou à un accueil d'embryon ?

Une seule réponse possible.

Non

Oui

19. Si oui, précisez :

Une seule réponse possible.

Don de sperme

Don d'ovocyte

Accueil d'embryon

20. Où en êtes-vous dans votre parcours en FIV ?

Une seule réponse possible.

Jamais eu de transfert d'embryon

≥1 transfert(s) d'embryon

21. Qu'est-ce qu'un embryon in vitro pour vous (1 ou plusieurs réponses) ?

Plusieurs réponses possibles.

Un groupe de cellules

Une personne potentielle

Un enfant

Un projet

Je ne sais pas

Autre : _____

22. Seriez-vous favorable à la généralisation du diagnostic de trisomie 21 (et autres anomalies du nombre de chromosomes) sur l'embryon in vitro, avant de l'implanter dans le ventre ?

Une seule réponse possible.

Non

Oui

Je ne sais pas

23. Supposons que vous avez plusieurs embryons candidats au transfert, avec tous les même chances d'obtenir la naissance d'un enfant vivant. Souhaiteriez-vous pouvoir choisir les caractéristiques génétiques de celui à implanter ? *



Une seule réponse possible.

- Non
 Oui
 Je ne sais pas

24. Si oui ou je ne sais pas, quel(s) est(sont) les critère(s) que vous souhaiteriez connaître pour faire votre choix ?

Plusieurs réponses possibles.

- Le sexe
 La couleur des yeux
 Le quotient intellectuel
 Je ne sais pas
 Tout ce qu'il est possible de connaître
 Le pourcentage de risque de développer certaines maladies au cours de sa vie adulte

Autre : _____

25. Si oui ou je ne sais pas, avez-vous fait ou pensé à faire de la FIV à l'étranger pour cette raison ?

Une seule réponse possible.

- Non
 Oui

26. Seriez-vous favorable à ce que la loi française laisse aux couples la possibilité de faire ce choix ?

Une seule réponse possible.

- Non favorable
 Peu favorable
 Favorable
 Très favorable
 Je ne sais pas

27. Quelle est votre définition de l'enfant « idéal » ?

28. Si vous le souhaitez, vous pouvez laisser ici tout commentaire sur le sujet

NOTE D'INFORMATION POUR LES PERSONNES MAJEURES

“ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION ET CHOIX DE L'EMBRYON:
JUSQU'OUÙ LES FRANÇAIS ONT-ILS ENVIE D'ALLER?
ENQUETE D'OPINION DANS LA POPULATION DE PATIENTS AYANT RECOURS À LA
FÉCONDATION IN VITRO EN FRANCE”

Madame, Monsieur,

Nous allons réaliser une recherche intitulée : « Assistance Médicale à la Procréation et choix de l'embryon : jusqu'ouù les français ont-ils envie d'aller ? Enquête d'opinion dans la population de patients ayant recours à la Fécondation In Vitro en France » coordonnée par Louise Denjean sous la direction du Dr Noémie Ranisavljevic *du CHU de Montpellier, en collaboration avec le CHU de Lille.*

*Cette note d'information vous informe du but de cette recherche, de son déroulement, de ses objectifs et de vos droits. **Si vous êtes opposés à cette recherche, merci de ne pas répondre au questionnaire.***

POURQUOI CETTE RECHERCHE ?

Les progrès de la FIV ont permis d'améliorer les taux de grossesse et de choisir, pour chaque couple, l'embryon à transférer selon ses chances d'obtenir une naissance vivante.

Pour les couples à risque de transmettre une maladie génétique grave, le Diagnostic Pré Implantatoire (DPI) permet de choisir l'embryon non atteint de la maladie recherchée.

Dans certains pays, comme aux États-Unis, les couples ont la possibilité de choisir l'embryon in vitro selon d'autres de ses caractéristiques génétiques : choix du sexe, de la couleur des yeux, du quotient intellectuel, nombre de chromosomes, gène de prédisposition au cancer ...

En France, les couples n'ont pas cette possibilité.

Dans le contexte actuel de révision des lois sur l'AMP, **nous aimerions connaître votre avis** sur ces pratiques et vous permettre de vous exprimer sur le sujet, via un questionnaire. Vos réponses nous permettront de mieux comprendre la demande des couples français en matière de FIV et de choix de l'embryon.

N.B. pour les couples concernés par le don : ce travail ne porte pas sur le choix du donneur ou de la donneuse, qui incombe aux seuls médecins, mais sur le choix de l'embryon in vitro issu de la FIV avec don.

QUEL EST L'OBJECTIF DE CETTE RECHERCHE ?

Cette étude vise à **déterminer la proportion d'individus favorables au choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques non pathologiques, à chances de grossesse égales.**

Cette étude vise à confronter votre opinion à la loi française sur l'AMP, afin d'**éclairer le médecin et le législateur sur les attentes des couples qui ont recours à la FIV en France.**

Cette étude vise à **ouvrir votre réflexion et la nôtre sur les limites à (se) fixer dans l'étude des caractéristiques génétiques de l'embryon avant son transfert dans l'utérus.**

COMMENT VA SE DEROULER CETTE RECHERCHE ?

Si vous le souhaitez, vous pourrez répondre au questionnaire.

Ce questionnaire est entièrement anonyme. Aucune donnée de votre dossier médical n'y figure. Aucune question identifiante n'y figure.

Votre réponse ou non-réponse au questionnaire ne modifiera en rien la suite de votre prise en charge.

Cette recherche ne vise donc pas à modifier votre prise en charge. Il n'y aura pas de consultation ou d'examen supplémentaires.

QUI PEUT PARTICIPER ?

Toute personne, homme ou femme, en cours de prise en charge en Fécondation In Vitro.

Ne sont pas concernées les personnes ayant recours à la FIV avec Diagnostic Pré Implantatoire.

Ne sont pas concernées les personnes pour qui un autre type d'Assistance Médicale à la Procréation a été prescrit (préservation de fertilité, insémination intra utérine).

Ne sont pas concernées les personnes ne parlant pas le français.

Vous disposez d'un droit d'opposition, sans conséquence sur la suite du traitement ni de la qualité des soins qui vous seront fournis. De plus, votre participation à cette recherche est volontaire et vous pourrez l'interrompre à tout moment sans justification.

QUELS SONT LES BENEFICES ATTENDUS ?

Aucun bénéfice individuel immédiat n'est attendu pour les participants à la recherche.

Cette recherche vise à vous faire contribuer au débat sur le choix de l'embryon en AMP.

ASPECTS RÉGLEMENTAIRES ET LÉGISLATIFS

Cette recherche a obtenu un avis favorable de l'Institut Review Board (IRB) du CHU de Montpellier en date du 18 février 2021 (IRB-MTP_2021_02_202100727)

Cette recherche est en conformité avec la loi Informatique et Libertés à la méthodologie de référence MR-004 relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé (Conformité au Règlement Général sur la Protection des données).

QUELS SONT VOS DROITS ?

Aucune donnée ne sera recueillie dans votre dossier médical. Les personnes destinataires des données nécessaires à la finalité de cette recherche sont les investigateurs et le méthodologiste (Dr Noémie Ranisavljevic et Madame Laurence Pagès du CHU de Montpellier).

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos réponses au questionnaire va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. Ces données seront d'emblée anonymes.

Ces données seront stockées sur le serveur sécurisé du CHU de Montpellier, sous la responsabilité du Dr Noémie Ranisavljevic, et pour une durée de 2 ans après la publication des résultats.

Vous pouvez refuser la collecte de vos données et de ce fait ne pas répondre au questionnaire proposé.

Vous pouvez également **accéder** directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique.

Vos droits cités ci-dessus s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous avez d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation de vos informations personnelles ou des droits associés à ces informations, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des Données du CHU de Montpellier (mail : dpo@chu-montpellier.fr) ou le médecin investigateur de la recherche, Dr Noémie Ranisavljevic (mail: n-ranisavljevic@chu-montpellier.fr)

Si malgré les mesures mises en place, vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une plainte auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données compétente en France, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Si vous le désirez, les résultats globaux de ce travail vous seront communiqués à sa conclusion par le médecin en charge de votre suivi sur demande.

Aucune donnée ne permettra votre identification dans les rapports ou publications scientifiques issus de cette recherche.

A QUI DEVEZ-VOUS VOUS ADRESSER EN CAS DE QUESTIONS OU DE PROBLÈMES ?

Pour tout renseignement concernant cette recherche, vous pouvez contacter par mail/courrier/téléphone :

Vos contacts dans le cadre de la recherche Dr Noémie Ranisavljevic CHU Arnaud de Villeneuve - Montpellier n-ranisavljevic@chu-montpellier.fr 04 67 33 64 81 <u>Pour les couples pris en charge au CHU de Lille :</u> Dr Virginie SIMON Hôpital Jeanne de Flandre – CHU Lille virginie1.simon@chu-lille.fr 03 20 44 68 97
Coordonnées du médecin référent du patient Secrétariat de Médecine de la Reproduction CHU Arnaud de Villeneuve - Montpellier gyneco-obst-repro@chu-montpellier.fr 04 67 33 64 81 <u>Pour les couples pris en charge au CHU de Lille :</u> Secrétariat de Médecine de la Reproduction Hôpital Jeanne de Flandre - Lille secretariat.amp@chru-lille.fr 03 20 44 68 97

Soyez assuré(es) que votre participation nous est extrêmement précieuse. Nous vous remercions par avance de l'aide que vous apportez ainsi à la recherche.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

RÉSUMÉ

Titre : Assistance Médicale à la Procréation et choix de l'embryon : jusqu'où les français ont-ils envie d'aller ? Enquête d'opinion dans la population de patients ayant recours à la Fécondation In Vitro en France.

Contexte : De nombreux médecins et biologistes de la reproduction souhaiteraient que la loi française évolue dans le domaine du Diagnostic Pré Implantatoire dans le but d'augmenter les chances de grossesse en FIV, mais la crainte du législateur est celle d'une dérive des pratiques. L'objectif principal de l'étude était de déterminer la proportion d'individus favorables à un choix de l'embryon selon ses caractéristiques génétiques dans la population de patients ayant recours à la FIV en France.

Méthode : Il s'agissait d'une étude observationnelle descriptive et analytique, bicentrique (CHU de Montpellier et Lille). De mars à juillet 2021, 319 questionnaires ont été remplis sur les 870 questionnaires envoyés.

Résultats 53.6% des patients (n=171) n'étaient pas favorables à un choix de l'embryon in vitro selon ses caractéristiques génétiques, 26.6% (n=85) y étaient favorables et 19.8% (n=63) ne savaient pas répondre à la question. Le niveau d'études universitaire était associé à deux fois plus d'avis défavorables au choix de l'embryon (OR=0.50, IC95% [0.29 ;0.87], p-value=0.01) et les antécédents de maladie chronique dans le couple étaient associés à plus de réponses favorables (OR=1.92, IC95% [1.09 ;3.38], p-value=0.02). Les critères retenus pour pratiquer ce choix étaient le risque de développer une maladie dans 68% des cas (n=129/N=191) et le sexe dans 24.2% des cas (n=46/N=191).

Conclusions : Entre plusieurs embryons candidats au transfert et ayant tous les mêmes chances d'obtenir la naissance d'un enfant vivant, la majorité des patients interrogés ne souhaitait pas choisir les caractéristiques génétiques de celui à transférer.

Mots clés : AMP, FIV, DPI, bioéthique, droit