L'évaluation préimplantatoire de l'aptitude au développement embryonnaire (EPRADE)

Bernard Baertschi, Bertrand Bed'hom, Christine Dosquet, Marie Grosset, Anne Dubart-Kupperschmitt, Pierre Jouannet, Christine Lemaitre, Grégoire Moutel, Israël Nisand, Isabelle Rémy-Jouet

▶ **To cite this version:**

Bernard Baertschi, Bertrand Bed'hom, Christine Dosquet, Marie Grosset, Anne Dubart-Kupperschmitt, et al.. L'évaluation préimplantatoire de l'aptitude au développement embryonnaire (EPRADE). 2021. inserm-03268622

HAL Id: inserm-03268622

https://inserm.hal.science/inserm-03268622

Submitted on 23 Jun 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.

Inserm

La science pour la santé
From science to health

Comité d'éthique de l'Inserm

Groupe
« **Embryon et développement** »

L'évaluation préimplantatoire de l'aptitude au développement embryonnaire (EPRADE)

Juin 2021

L'évaluation préimplantatoire de l'aptitude au développement embryonnaire (EPRADE)

Au printemps 2020, un groupe de chercheurs, investigateurs d'un Programme Hospitalier de recherche Clinique (PHRC), intitulé « *Comprehensive Chromosomal Testing of Trophectoderm (Te) Biopsies of Blastocysts (Ctteb) to Improve Live Birth Rates After in Vitro Fertilization : A Prospective Randomized Trial* » a souhaité connaître l'avis du Comité d'éthique de l'Inserm (CEI) sur leur projet. Cette démarche a été initiée sur le conseil informel de l'Agence de la Biomédecine (ABM), alors que le programme de recherche avait déjà été accepté et financé par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) au ministère de la santé et avant que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ait délivré son autorisation pour sa réalisation.

Donner un avis sur un projet de recherche spécifique n'entre pas dans les missions du CEI. Cependant le comité a accepté de répondre à la demande des chercheurs en tenant compte notamment des aspects très novateurs et sensibles de ce type de recherche. Par la suite, le groupe embryon et développement (GED) du CEI a souhaité poursuivre sa réflexion en l'élargissant aux aspects généraux de l'évaluation des embryons issus de fécondation *in vitro* (FIV) avant leur transfert dans l'utérus à des fins de gestation et aux questions éthiques suscitées par cette démarche.

Le champ de cette note est donc l'*Évaluation PRéimplantatoire de l'Aptitude au Développement de l'Embryon* (EPRADE). L'EPRADE doit être distinguée du diagnostic préimplantatoire (DPI) qui est autorisé en France « à titre exceptionnel » lorsque « le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ». De fait l'objet du DPI est d'identifier un marqueur génétique (génique ou chromosomique) existant chez l'un des deux

parents au moins et susceptible d'entraîner soit une maladie grave invalidante chez l'enfant, soit de mettre en cause son pronostic vital. Légalement autorisé depuis 1994, le DPI fait l'objet d'un encadrement réglementaire très strict principalement défini dans les articles L. 2131-4 et suivants du *Code de la Santé Publique*.

L'EPRADE doit aussi être distinguée de toute intervention qui chercherait à identifier des caractères spécifiques chez les embryons, dans le but de sélectionner telle ou telle caractéristique de l'enfant à naître. Ainsi, cette note n'aborde pas les questions relatives à l'identification des chromosomes sexuels sur l'embryon, effectuée dans le but de choisir le sexe de l'enfant pour des motifs de convenances personnelles ou familiales, pratique courante dans un certain nombre de pays.

Cette note est la cinquième publiée par le CEI sur le thème de la recherche sur l'embryon. La première (2014) avait analysé l'état de la recherche sur l'embryon humain en France et de son encadrement réglementaire. Elle avait formulé un certain nombre de propositions, notamment la nécessité « d'améliorer les traitements et procédés utilisés pour assister la procréation humaine ». La deuxième (2015) était centrée sur les questions relatives aux études ou recherches qui pouvaient être entreprises sur l'embryon avant son éventuel transfert à des fins de gestation. La troisième (2017) traitait des questions relatives aux recherches ayant pour but de traiter l'embryon ou d'intervenir à son niveau pour réaliser par exemple un don de mitochondries dans le but d'éviter la transmission à l'enfant d'une pathologie mitochondriale existante chez la mère. Enfin la quatrième (2019) rendait compte de la réflexion qui avait été menée à propos des recherches sur les embryons et les modèles embryonnaires à usage scientifique (MEUS).[1]

1. Le contexte

1.1. Le contexte médical et scientifique

Il y a 50 ans, très peu de choses étaient connues sur l'embryon humain avant son implantation, dans la mesure où son développement ne pouvait avoir lieu qu'*in vivo* dans l'utérus de la femme après une conception naturelle. À partir de 1978, et surtout des années 1980 quand la fécondation *in vitro* (FIV) a été possible et a été

1. Ces notes peuvent être consultées sur le site de l'INSERM (https://www.inserm.fr/recherche-inserm/ethique/comite-ethique-inserm-cei/saisines-et-notes-comite-ethique).

développée dans de nombreux laboratoires, l'embryon humain, ni personne ni objet, est devenu un « sujet » d'étude. Très vite, on s'est aperçu que les chances de grossesse étaient nettement améliorées si la FIV n'était pas pratiquée lors d'un cycle mono-ovulatoire, mais après une stimulation hormonale qui permettait d'obtenir plusieurs ovocytes, menant à la formation de plusieurs embryons après fécondation. La FIV ne conduisait donc pas à la formation d'un seul embryon mais d'une cohorte embryonnaire. Cette cohorte n'était pas homogène, mais constituée d'embryons dont les caractéristiques morphologiques variaient dès les premiers jours du développement. On s'est alors rendu compte que ces caractéristiques influençaient les chances d'obtenir une grossesse et donc l'aptitude au développement des embryons quand ils étaient transférés dans l'utérus. En conséquence, les biologistes ont classé les embryons en fonction du nombre et de l'aspect des cellules qui le constituaient à un moment donné, de la quantité de fragments cellulaires présents à côté des cellules et de l'état des noyaux au sein des cellules.

À partir de cette classification, le ou les embryons jugés les plus aptes à se développer étaient transférés en priorité dans l'utérus et/ou congelés dans le but d'un transfert ultérieur éventuel, le développement des autres embryons était interrompu. Cette stratégie a été mise en œuvre dans tous les laboratoires du monde et n'a jamais été considérée comme inappropriée du point de vue éthique. En revanche, elle a pu être remise en cause par des décisions interdisant la congélation d'embryons surnuméraires afin d'éviter la constitution de stocks d'embryons qui, faute de projets parentaux, pourraient être détruits. C'est ce qui s'est passé en Italie où une loi a été votée en 2004 qui ne permettait la FIV que de trois ovocytes au maximum, interdisait la congélation des embryons et imposait leur transfert dans l'utérus quel que soit leur état. C'est ainsi qu'en 2006, dans les centres de FIV italiens, on transféra trois embryons dans plus de 50 % des cycles de traitement. Le résultat fut spectaculaire : un taux d'accouchements de 12.6 %, très inférieur à celui des autres pays européens, où il était de l'ordre de 20 % en moyenne cette année-là (ce qu'on explique par l'absence de choix des embryons transférés) et un taux d'accouchements multiples de 23.8 % supérieur à celui des autres pays européens, expliqué par la proportion élevée de transferts de trois embryons.[2] En 2009, le conseil

2. J. De Mouzon & al., « Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE », *Human Reproduction*, 2010, vol.25, p. 1851-1862. Voir aussi P. Jouannet

constitutionnel italien déclara la loi de 2004 inconstitutionnelle ; la loi fut donc changée et les résultats de ce pays devinrent similaires à ceux des autres pays.[3]

Les centres de FIV ont toujours cherché à obtenir les meilleurs taux possibles de grossesses et d'accouchements, afin de diminuer le nombre de tentatives nécessaires pour répondre au projet parental des couples et de réduire les contraintes, les risques et les difficultés émotionnelles qui peuvent survenir lors de chaque cycle de traitement. Une moindre répétition des traitements a aussi pour intérêt de réduire leurs coûts financiers. À cet objectif s'ajoute celui de faire en sorte que les grossesses obtenues et leur issue se déroulent au mieux pour la santé des femmes et des enfants. Des progrès très significatifs ont été accomplis dans ce sens depuis quarante ans. Ils ont reposé essentiellement sur l'amélioration des techniques de laboratoire :

- La mise au point de milieux de culture adaptés a permis de développer les embryons jusqu'au stade de blastocyste (5e jour), ce qui a offert la possibilité d'éviter le transfert *in utero* des embryons dont le développement s'est interrompu plus tôt, comme c'est le cas par exemple quand l'activation du génome embryonnaire, qui débute normalement au stade de huit cellules (3e jour), ne se produit pas.
- L'amélioration des techniques de congélation embryonnaire, notamment la vitrification, a permis d'obtenir des embryons dont l'aptitude au développement après décongélation est similaire à celle des embryons non congelés. Par l'emploi de cette technique, il est parfois envisagé de vitrifier la totalité de la cohorte embryonnaire au stade de blastocyste (*freeze all*) pour des transferts ultérieurs, quand on estime que la stimulation hormonale utilisée avant le prélèvement d'ovocytes a des effets délétères sur la muqueuse utérine, risquant de perturber l'implantation des embryons.
- La vidéomicroscopie a permis d'observer beaucoup plus précisément la cinétique des premiers cycles cellulaires des embryons et leur évolution morphologique en limitant les perturbations de leurs conditions de culture.

En France, les centres de FIV sont tenus de communiquer l'ensemble de leurs

---

& al., « Peut-on réduire le risque de grossesse multiple après fécondation in vitro ? », *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2011, vol. 23/24, p. 261-262.

3. En Suisse, la loi interdisait la création de plus d'embryons qu'on ne pouvait implanter immédiatement, afin d'éviter la congélation des embryons. Cette interdiction a été levée en 2011, lors d'une votation populaire.

résultats à l'ABM, qui publie chaque année une synthèse nationale.[4] En 2018, 58 210 prélèvements d'ovocytes ont été réalisés en vue de FIV intraconjugale, c'est-à-dire avec les gamètes des futurs parents. Ces prélèvements ont collecté 572 987 ovocytes soit près de 10 par ponction (en moyenne). La fécondation a conduit à la formation de 300 479 embryons (près de 5 en moyenne par tentative). Parmi eux, 56 222 embryons ont été transférés dans les jours qui suivent (18.7 %), 81 115 ont été congelés (27 %) et 163 148 (54.3 %) ont été jugés, ni transférables ni congelables. Il faut noter que dans plus de 15 % des tentatives, les embryons n'ont pas été transférés immédiatement, mais ont tous été congelés pour un transfert ultérieur (*freeze all*). Les 56 222 embryons transférés dans les jours qui ont suivi la FIV ont conduit à 9 770 accouchements et à la naissance de 10 510 enfants (18.7 % des embryons transférés). La même année, 53 019 embryons ont été décongelés, 47 523 ont été transférés et ont été à l'origine de 8 054 accouchements et de 8 409 enfants (15.9 % des embryons décongelés et 17.7 % des embryons transférés).

Ces résultats reflètent une très nette tendance à l'amélioration, si on les compare à tous ceux que l'ABM a publiés depuis 15 ans. Ils montrent néanmoins que les embryons créés par FIV ont très peu de chance de devenir un enfant, puisque dans plus de 90 % des cas ils n'ont pas les capacités de se développer normalement. Cette situation est-elle la conséquence de la FIV ? Il n'est pas possible de l'affirmer puisque l'on sait que lors des conceptions naturelles dans l'espèce humaine, la majorité des embryons s'autodétruisent plus ou moins tôt lors de leur développement *in vivo*,[5] ce qui explique en partie la faible fécondité de notre espèce.

Aujourd'hui, les chances qu'un couple ait un enfant sont supérieures à 20 % par tentative de FIV (quel que soit le nombre d'embryons transférés) et le taux d'accouchement est pratiquement le même quand les embryons transférés ont été préalablement congelés. En outre, le taux d'accouchements multiples a significativement diminué (10.4 % en 2018 contre près de 19 % en 2008), ce dernier résultat étant en grande partie dû à une modification de la stratégie de transfert embryonnaire. En effet, en 2018 en France, 56.2 % des transferts étaient réalisés avec

4. https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-intraconjugale

5. Voir G. Benagiano G & al., « Fate of fertilized human oocytes », *Reprod Biomed Online*, 2010, vol. 21, p. 732-241, et A. J. Wilcox & al., « Preimplantation loss of fertilized human ova : estimating the unobservable », *Human Reproduction*, 2020, vol. 35, p. 743-750.

un seul embryon contre 42.3 % en 2015 et 26.5 % en 2008. Il existe un fort consensus international pour recommander le transfert d'un seul embryon, car cela offre les meilleures chances d'avoir un enfant, tout en évitant autant que possible les naissances multiples, sources de complications. Cet objectif peut être atteint en améliorant les procédures, mais aussi en étant capable d'identifier, au sein de la cohorte, l'embryon ayant les meilleures chances de se développer. Bien que beaucoup de progrès aient été faits dans ce domaine, ils sont encore très insuffisants, puisque parmi les embryons jugés les plus aptes à se développer et à être transférés, moins de 20 % conduisent à la naissance d'un enfant. C'est pourquoi de nombreux chercheurs essayent d'identifier des marqueurs biologiques qui permettraient de mieux caractériser les embryons les plus aptes à se développer avant leur transfert dans l'utérus.

1.2. Le contexte réglementaire

Quand il s'agit de recherches fondamentales ou précliniques réalisées sur des embryons qui ne peuvent être transférés dans l'utérus à des fins de gestation, les protocoles doivent être autorisés par l'ABM selon les dispositions de l'article L2151-5 du Code de la santé publique (CSP). Les projets de recherches cliniques réalisés à l'occasion d'une assistance médicale à la procréation sur des embryons susceptibles d'être transférés dans l'utérus doivent être autorisés par l'ANSM.

Les dispositions s'appliquant à ces recherches sont différentes de l'article L2131-4 du CSP concernant le diagnostic préimplantatoire (DPI).[6]

- Lors des conceptions naturelles dans l'espèce humaine, la majorité des embryons s'autodétruisent plus ou moins rapidement lors de leur développement *in vivo*.
- Après fécondation *in vitro* moins d'un embryon sur deux, jugé apte à se développer, est transféré dans l'utérus et/ou congelé dans le but d'un transfert ultérieur.
- Actuellement moins de 20 % des embryons transférés conduisent à la naissance d'un enfant. D'où la nécessité de pouvoir identifier des marqueurs biologiques qui permettraient de mieux caractériser les embryons les plus aptes à se développer avant leur transfert dans l'utérus.

6. Nous en avons parlé dans notre Note « État de la recherche sur l'embryon humain et propositions » (2e partie), juin 2015.

2. L'évaluation préimplantatoire de l'aptitude au développement embryonnaire (EPRADE)

Il est nécessaire, si l'on veut améliorer le taux de réussite de la FIV, de mener des études sur l'embryon afin de trouver de meilleurs marqueurs biologiques de son aptitude au développement. Il s'agit non seulement d'une question technique d'efficacité, mais encore d'une exigence éthique, les échecs d'implantation et les fausses-couches causant des souffrances significatives aux couples engagés dans une procédure d'assistance médicale à la procréation. En effet, diminuer les souffrances non-nécessaires est moralement important et constitue l'un des buts de la médecine.

Il est possible d'agir en améliorant les milieux de culture dans lesquels les embryons sont placés in vitro et dont on sait qu'ils peuvent influencer les taux d'implantation et de grossesse et le développement des enfants après FIV.[7] On peut aussi chercher à connaitre plus précisément les caractères intrinsèques des embryons en analysant des marqueurs biologiques à leur niveau. Ces analyses peuvent être réalisées par des méthodes très variées. Il peut s'agir d'une simple observation pour apprécier au microscope les caractéristiques morphologiques des embryons, comme cela a été fait depuis le début de la FIV, ou pour analyser la cinétique de leurs cycles cellulaires, comme le permet la vidéomicroscopie. Il est aussi possible d'évaluer indirectement les fonctions métaboliques de l'embryon en mesurant les modifications de composition chimique du milieu de culture dans lesquels l'embryon est placé ; on parle alors de méthodes non invasives.[8]

Les méthodes sont plus invasives quand l'analyse est faite sur des cellules embryonnaires prélevées au 3e jour du développement (stade de huit cellules) ou sur des cellules extra-embryonnaires (trophectoderme) au stade de blastocyste. Mais le même type de méthode invasive est couramment pratiqué quand on fait un DPI et on sait que ce type de prélèvement ne crée pas de perturbation majeure du développement ultérieur de l'embryon et ne diminue donc pas ou peu les chances de grossesse.[9]

---

7. C. Bouillon & al., « Does Embryo Culture Medium Influence the Health and Development of Children Born after In Vitro Fertilization? », *PLoS ONE*, vol 11, 2016, e0150857.
8. D. K. Gardner & al., « Diagnosis of human preimplantation embryo viability », *Human Reproduction Update*, 2015, vol. 21, p. 727-747.
9. J. C. Harper & al., « The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection », *Human Reproduction Update*, 2012, vol. 18, p. 234-247.

Les connaissances acquises dans ce domaine sont très variées et les travaux de recherche en sont à différents stades. Parfois il s'agit de recherches fondamentales ou précliniques ayant pour but d'établir un lien entre un marqueur biologique donné et le développement embryonnaire. Quand ce lien a été établi, des recherches cliniques sont menées pour établir les indications, l'efficacité et l'innocuité de la méthode.

2.1. Les nouvelles méthodes d'EPRADE étudiées au stade de la recherche clinique

2.1.1. L'évaluation du statut chromosomique

Le contenu chromosomique équilibré (euploïdie) des embryons est le marqueur qui a été l'objet du plus grand nombre de travaux au cours des années récentes.[10] En effet, on sait que la plupart des embryons qui ne sont pas euploïdes interrompent spontanément leur développement avant la naissance. Or, au stade de blastocyste (5-6^{e} jour du développement), environ 30 % des embryons ne sont pas euploïdes lorsque la femme a moins de 35 ans, et cette proportion augmente ensuite progressivement pour atteindre 70 % à 41 ans.[11] Ces différences expliquent en grande partie la diminution des taux de succès de la FIV en fonction de l'âge de la femme quelle que soit la technique considérée, comme le montre le bilan de l'activité 2018 établi par l'ABM (tableau 1).

10. K. Sermon & al., « The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists », *Molecular Human Reproduction*, 2016, vol. 22, p. 845-857.
11. J. M. Franasiak & al., «The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening», *Fertility and Steril*ity, 2014, vol. 101, p. 656-663.

Âge des femmes	FIV	ICSI	TEC
< 30 ans	26.7 %	27.4 %	22.9 %
30-34 ans	24.3 %	24.9 %	22.6 %
35-37 ans	19.4 %	18.6 %	19.3 %
38-39 ans	14.6 %	16.4 %	14.6 %
40-42 ans	7.9 %	7.4 %	9.6 %
> 42 ans	1.7 %	5.0 %	1.7 %

Tableau 1 : *Taux d'accouchement en fonction de l'âge des femmes et de la technique utilisée : FIV = Fécondation in vitro standard, ICSI = Intracytoplasmic sperm injection, TEC = Transfert d'embryons congelés.*[12]

L'analyse du contenu chromosomique des embryons au stade de blastocyste permet de savoir s'il y a des modifications du nombre de chromosomes (aneuploïdie) dans leurs cellules. Il peut s'agir d'un chromosome manquant (monosomie) ou d'un chromosome surnuméraire (trisomie) dans une des paires d'autosomes ou au niveau des chromosomes sexuels. L'analyse montre aussi quel est le chromosome concerné par la trisomie ou la monosomie si l'embryon est aneuploïde, et estime le degré de mosaïcisme embryonnaire, c'est-à-dire la proportion de cellules embryonnaires porteuses de la modification chromosomique. En pratique, l'analyse est réalisée sur quelques cellules prélevées au niveau du trophectoderme (tissu extra-embryonnaire).

Sachant que le statut chromosomique des embryons peut varier au sein d'une même cohorte, quelle stratégie adopter pour leur transfert ? La question a été largement discutée au sein de la communauté médicale et scientifique concernée ; elle a abouti à des recommandations formulées par la *Preimplantation Genetic Diagnosis International Society* (PGDIS).[13] Les embryons peuvent être répartis en trois catégories à l'issue de l'analyse chromosomique :

12. https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-intraconjugale
13. D. S. Cram & al., « PGDIS Position Statement on the Transfer of Mosaic Embryos », *Reproductive Biomedicine Online*, 2019, vol. 39 Suppl 1, e1-e4.

1. Les embryons euploïdes ou mosaïques à moins de 20 %, qui seraient transférés en priorité.
2. Les embryons porteurs d'une aneuploïdie homogène, dont on sait qu'elle ne peut conduire à la naissance d'un enfant, qui ne seraient jamais transférés.
3. Les embryons porteurs d'une aneuploïdie homogène compatible avec la naissance d'un enfant vivant et les embryons mosaïques. Dans ce cas, le choix des embryons à transférer devrait être fait en fonction du risque d'arrêt du développement, selon le type d'aneuploïdie et le degré de mosaïcisme dont ils sont porteurs.[14]

Toutefois et malgré les nombreuses études qui ont été faites, il n'a toujours pas été démontré de manière certaine que le contenu chromosomique embryonnaire était un critère à utiliser systématiquement afin d'améliorer les résultats de la FIV dans tous les cas. En effet deux questions se posent : le statut chromosomique des cellules du trophectoderme est-il identique au statut chromosomique des cellules embryonnaires ? Et l'embryon possède-t-il des mécanismes régulateurs qui lui permettent d'éliminer les cellules aneuploïdes ? Phénomène qui pourrait jouer un rôle déterminant notamment quand les embryons sont mosaïques[15].

En France, un Programme Hospitalier de recherche Clinique (PHRC), accepté et financé par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) devrait débuter prochainement. Il a pour but d'évaluer l'intérêt d'une analyse chromosomique des embryons pour conditionner leur transfert dans l'utérus quand la FIV est faite chez des femmes âgées de 35 à 41 ans.

2.1.2. L'évaluation du statut métabolique

L'activité métabolique de l'embryon est conditionnée dès le début de son développement par ses caractéristiques intrinsèques et par des facteurs externes liés aux conditions de culture qui influencent sa viabilité. Différentes méthodes d'analyse du métabolisme embryonnaire ont été proposées pour déterminer le choix des embryons à transférer, notamment la « near-infrared spectroscopy », dont l'intérêt a été évalué dans quatre essais cliniques randomisés incluant près de 1 000

14. F. R. Grati & al., « An evidence-based scoring system for prioritizing mosaic aneuploid embryos following preimplantation genetic screening », *Reproductive Biomedicine Online*, 2018, vol. 36, p. 442-449.
15. M. Yang & al., « Depletion of aneuploid cells in human embryos and gastruloids », *Nature Cell Biology*, 2021, vol. 23, p. 314-321.

femmes. Une revue Cochrane de ces quatre essais a conclu que cette approche n'améliorait pas les résultats de la FIV.[16]

2.2. Les méthodes à l'état de recherche et les perspectives.

En 2008, en analysant rétrospectivement des cellules du trophectoderme de blastocystes, une équipe de chercheurs australiens et grecs avait trouvé que le transcriptome (c'est-à-dire le type d'ARN présents dans l'embryon reflétant l'expression génique), était différent dans les embryons selon qu'ils avaient conduit ou non à la naissance d'un enfant.[17] Ils ont donc proposé d'inclure cette analyse dans la stratégie adoptée pour identifier les embryons les plus aptes à être transférés. Il est difficile cependant d'avoir une technique suffisamment précise et fiable pour analyser le profil des ARN au niveau d'un seul embryon. Récemment, dans une étude pilote, le recours à une technique ultra-sensible a permis d'identifier 47 transcrits qui étaient exprimés de manière significativement différente dans les cellules trophectodermiques de blastocystes ayant permis l'obtention d'une grossesse.[18] Ce résultat doit cependant être confirmé avant d'envisager l'utilisation clinique de ce type de marqueur.

Si des embryons apparemment identiques d'un point de vue morphologique peuvent avoir un profil transcriptomique différent, il est logique de penser que les protéines produites par des embryons humains précoces peuvent également varier, ce qui a été confirmé par une étude expérimentale.[19] Cette constatation a conduit à analyser les protéines qui sont sécrétées dans le milieu de culture lors du développement *in vitro* des embryons. En ayant recours à la spectrométrie de masse, une équipe de chercheurs a identifié dans le milieu de culture, au 3^{e} jour du développement, 14 peptides dont le profil permettait de distinguer les embryons ayant les meilleures ou les moins bonnes chances de pouvoir s'implanter.[20] C'est

16. C. S. Siristatidis & al., « Metabolomics for improving pregnancy outcomes in women undergoing assisted reproductive technologies (Review) », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018, vol. 3, art. CD011872.
17. G. M. Jones & al., « Novel strategy with potential to identify developmentally competent IVF blastocysts », *Human Reproduction*, 2008, vol. 23, p. 1748-1759.
18. P. Ntostis & al., « Can trophectoderm RNA analysis predict human blastocyst competency? », *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 2019, vol. 65, p. 312-325.
19. M. G. Katz-Jaffe & al., « Proteomic analysis of individual human embryos to identify novel biomarkers of development and viability », *Fertility and Sterility*, 2006, vol. 85, p. 101-107.
20. J. Nyalwidhe & al., « The search for biomarkers of human embryo developmental potential in IVF: a comprehensive proteomic approach », *Molecular Human Reproduction*, 2013, vol. 19, p. 250-263.

avec le même type d'approche qu'une équipe française a montré que le taux de la forme soluble de CD146, une glycoprotéine membranaire agissant entre autres comme régulateur de la migration du trophoblaste, était significativement plus faible quand il était dosé rétrospectivement dans le milieu de culture des embryons qui s'étaient implantés.[21] L'intérêt de ce biomarqueur qui n'est pas corrélé à la morphologie embryonnaire doit être confirmé par une étude prospective.

Des plus simples aux plus sophistiquées, de nombreuses technologies ont été et seront encore développées pour caractériser les biomarqueurs capables d'identifier les embryons humains conçus par FIV ayant les meilleures chances de s'implanter et de donner naissance à un enfant. Si beaucoup de progrès ont été faits, les résultats connus actuellement suggèrent qu'il est illusoire de penser qu'un seul biomarqueur permettra de répondre totalement à l'objectif. Il est probable que les meilleurs résultats seront obtenus par la combinaison de plusieurs analyses, défi difficile à relever quand il s'agit d'obtenir l'information pour un embryon constitué d'un faible nombre de cellules séjournant dans un milieu de culture de quelques microlitres seulement. De nombreuses recherches, tant fondamentales que précliniques ou cliniques, devront donc encore être entreprises sur l'embryon humain pour améliorer les résultats de la FIV.

- Les recherches fondamentales et précliniques ont pour but d'établir un lien entre un marqueur biologique donné et le développement embryonnaire. Quand ce lien a été établi, des recherches cliniques sont menées pour établir les indications, l'efficacité et l'innocuité de la technique utilisant le marqueur biologique identifié.
- Le contenu chromosomique équilibré (euploïdie) des embryons est le marqueur qui a été l'objet du plus grand nombre de travaux au cours des années récentes. Toutefois il n'a toujours pas été démontré de manière certaine que le contenu chromosomique embryonnaire était un critère à utiliser systématiquement afin d'améliorer les résultats de la FIV dans tous les cas.
- D'autres recherches sont nécessaires pour caractériser les biomarqueurs capables d'identifier les embryons humains conçus par FIV ayant les meilleures chances de s'implanter et de donner naissance à un enfant.

21. S. Bouvier & al., « Soluble CD146, an innovative and non-invasive biomarker of embryo selection for in vitro fertilization », *PLOS One*, 2017, vol. 12, e0173724.

3. Un panorama des questions éthiques posées par la FIV

Le 28 juillet 1978 à Oldham en Angleterre naît Louise Brown, fruit d'une FIV, technique de procréation médicalement assistée (PMA) ou d'assistance médicale à la procréation (AMP). C'est le premier « bébé-éprouvette » – c'est ainsi qu'on dit alors –, bientôt suivi par d'autres, dont Amandine en France, née le 24 février 1982. Jacques Testart raconte dans *L'Œuf transparent*[22] l'histoire de cette naissance et du développement des techniques qui l'ont permise. Actuellement, dans les pays industrialisés, le nombre de bébés nés par l'AMP varie entre 1.5 et 3.5% des naissances selon les pays, ce qui est loin d'être négligeable.

Cette histoire marque le début de la médicalisation de la procréation,[23] qui met en jeu de nouvelles responsabilités morales, comme c'est chaque fois le cas lorsque l'être humain prend les rênes pour diriger à son profit un processus naturel.

L'AMP a traditionnellement pour objectif de satisfaire le désir d'enfant de couples infertiles, désir lié il y a bien longtemps déjà par Aristote à « une tendance naturelle à laisser après soi un autre être semblable à soi ».[24] Comme chez tous les autres animaux, l'instinct reproducteur est très fort dans l'espèce humaine. Mais, contrairement à la procréation « naturelle » (*per coïtum* ou sous la couette), l'AMP use de moyens artificiels et surtout sépare les différents aspects de l'acte génésique, comme Jacques Testart le souligne, suscitant une image inversée de la contraception : « À peine la sexualité "normale" a-t-elle été séparée de la procréation par la contraception qu'elle peut en être exclue par la FIVETE ».[25] Cette dissociation de l'acte sexuel et de la conception a constitué pendant longtemps l'objection principale de l'Église catholique contre les techniques non naturelles de procréation : « Jamais il n'est permis de séparer ces divers aspects au point d'exclure positivement soit l'intention procréatrice, soit le rapport conjugal », affirmait Pie XII.[26]

L'idée que la nature doit nous servir de guide a toujours été répandue,

---

22. Paris, Flammarion, 1986.

23. *Stricto sensu*, la médicalisation de la procréation a même débuté plus tôt, quand on s'est mis à faire des inséminations artificielles à la fin du XIX^{e} siècle.

24. *Politique*, I, 2, Paris, Vrin, 1962, p. 25.

25. *L'Œuf transparent*, p. 24.

26. « Stérilité conjugale et insémination artificielle », 1956, in P. Verspieren, dir, *Biologie, Médecine et Éthique*, Paris, Le Centurion, 1987, p. 42. Actuellement, cette objection est passée au second plan au profit d'arguments centrés sur le statut moral de l'embryon.

notamment dans le domaine de la sexualité. À propos du caractère artificiel de la contraception, Gabriel Hardy fait cette remarque au début du XX^e^ siècle : « À ces moyens, on reproche d'être contre la nature. Et certainement ils le sont. Déesse indifférente, sans bonté ni méchanceté, la nature offre les meilleures et les pires choses. Discerner les premières et en profiter, éviter, prévenir les secondes, altérer pour notre plus grand bien le cours impassible des phénomènes naturels, c'est tout le progrès ».[27] Ce qui compte pour Hardy, ce ne sont pas les fins et les limites que nous impose la nature, mais celles que nous choisissons en toute liberté et dans notre intérêt, ainsi que celui de nos enfants.

La nature n'est pas toujours bienfaisante pour l'être humain, et cela se vérifie en ce qui concerne la procréation : en procréation naturelle, la majorité des embryons conçus ne conduisent pas à la naissance d'un enfant. Même si la fécondation a lieu *in vivo* dans l'utérus, on estime, comme évoqué précédemment, que plus de 50 % des embryons s'autodétruisent. Après FIV et transfert dans l'utérus, une proportion encore plus importante des embryons ne se développent pas. Il est nécessaire d'en tenir compte dans la stratégie de transfert *in utero*, et c'est ce qui justifie l'*Évaluation préimplantatoire de l'aptitude au développement des embryons*. Il s'agit donc d'une forme d'anticipation ou de prévention d'un risque qui existe de toute façon. Ici comme ailleurs, la médecine tente de pallier les défaillances de la nature (considérées du point de vue des intérêts humains).[28]

Ce débat sur les finalités naturelles et la question du respect qui leur est dû ou non, s'il a été vif, est désormais passé, la FIV faisant partie des méthodes socialement acceptées d'AMP, même si certaines pratiques restent fortement contestées, comme le don de gamètes.[29] En ce qui concerne la FIV, le regard éthique est actuellement focalisé plus spécifiquement sur la question de l'utilisation des embryons dans la recherche qui, il faut encore le souligner, est nécessaire pour l'amélioration des taux de grossesse.

Quand on mène des recherches sur des embryons, la première question qui se

27. *L'avortement*, Paris, éd. du Malthusien, s. d., p. 177.
28. Relevons que l'AMP peut encore impliquer d'autres types de dissociations, consécutives par exemple à la congélation des embryons (dissociation temporelle), ou aux dons de gamètes et d'embryons (dissociation dans la filiation).
29. Le débat sur la valeur respective de ce qui est naturel et de ce qui est artificiel n'est toutefois pas clos, mais il s'est déplacé et touche actuellement surtout les biotechnologies, notamment les OGM.

pose est celle de leur *statut moral*. Le CEI s'en est saisi dans sa note concernant *La recherche sur les embryons et les modèles embryonnaires à usage scientifique (MEUS)*,[30] concluant à la suite d'autres instances, comme le *Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé* (CCNE), que l'embryon humain conçu par FIV n'est pas une personne, mais une personne potentielle, ce qui n'interdit pas par principe de mener des essais sur lui qui peuvent aboutir à sa destruction. Nous ne reviendrons pas ici sur ce sujet. Ce que nous allons par contre examiner, ce sont les objections à l'usage de technologies et de critères permettant d'évaluer et de transférer en priorité dans l'utérus les embryons les plus aptes à s'implanter et à donner naissance à un enfant. Les objections les plus souvent avancées sont les suivantes :

a) ce choix impliquerait un tri et il est immoral de trier des embryons,

b) ce choix constituerait une instrumentalisation des embryons,

c) ce choix manifesterait une attitude eugéniste,

d) ce choix inaugurerait une pente glissante ou fatale,

e) ce choix dévaloriserait certaines personnes handicapées.

a) Ce choix implique un tri et il est immoral de trier des embryons

Dans notre note de 2017 intitulée *De la recherche à la thérapie embryonnaire*, nous avions dit qu'il y a *tri* d'embryons « lorsque l'on décide de ne pas transférer un embryon et de l'éliminer, car il est jugé anormal (par exemple, s'il est triploïde) ou inapte au développement (par exemple, s'il souffre d'anomalies morphologiques majeures) ». On fait aussi un tri quand, dans une cohorte embryonnaire, on choisit de transférer certains embryons plutôt que d'autres, car leurs caractéristiques offrent de meilleures chances de grossesse ».[31]Il faut toutefois reconnaître que le terme « tri » est souvent connoté négativement dans les débats, tout comme « sélection », surtout quand il laisse entendre qu'il a pour but de promouvoir l'existence de certains individus que l'on voudrait faire naître plutôt que d'autres. D'autres termes, comme « choix » ou « diagnostic » n'ont pas cette connotation, à l'instar d'expressions de

30. Janvier 2019, p. 12-13, disponible à : https://www.hal.inserm.fr/inserm-02111023/document.
31. Décembre 2017, p. 4, disponible à : https://www.inserm.fr/sites/default/files/media/entity_documents/Inserm_Note_ComiteEthique_GroupeEmbryon_decembre2017.pdf.

signification plus générale soulignant l'aspect cognitif plutôt que volitionnel du procédé comme « évaluation » ou « estimation ». L'acronyme EPRADE parle d'évaluation, ce qui souligne que le choix de l'embryon dont il est question doit s'appuyer sur des données objectives.

L'adoption d'une expression appropriée est importante, car le mot représente la chose, mais ce qui est central pour la réflexion en éthique biomédicale (et ailleurs), ce n'est pas le mot, mais la chose. Ainsi, parler de « choix » comme nous le faisons et allons continuer à le faire ne pose pas de problème sémantique si on décrit précisément ce qu'il recouvre. De quoi s'agit-il ici ? La finalité du processus est d'augmenter du pourcentage de transferts conduisant à une naissance ; il s'agit donc de transférer prioritairement dans l'utérus l'embryon qui a le plus de chances de s'implanter et de mener *in fine* à une naissance. Pour déterminer quel est cet embryon, il faut l'évaluer et le qualifier comme « apte » à l'implantation et au développement (et rien d'autre), elle exige que des marqueurs caractérisant cette aptitude aient été identifiés. Une fois l'évaluation faite, on choisit l'embryon qui a le meilleur score par rapport à ces marqueurs (et par rapport à rien d'autre). Ainsi, le *choix* de l'embryon est fait sur la base d'une *évaluation* qui le sous-tend : c'est la capacité à l'implantation et au développement qui préside à tout le processus, car il ne serait pas moralement admissible de transférer un embryon qui n'a presque aucune chance de s'implanter si on en dispose d'autres dont les chances de développement sont meilleures. Mais en fin de compte, ce choix reste une décision humaine, et dans cette décision, comme on le verra, les parents doivent avoir une place centrale.

Une telle procédure implique un *tri*, car certains embryons seront priorisés, mais c'est là une conséquence inévitable et moralement peu problématique de bien des choix : choisir *a* parmi trois objets *a*, *b* et *c* en fonction d'un critère *Z* implique que l'on trie *a*, *b* et *c* selon leur degré de conformité à *Z*, et que si l'on choisit *a*, c'est en fonction et uniquement en fonction de *Z*. Ainsi, contrairement à ce qu'affirme l'objection, trier n'est en soi-même aucunement immoral, puisque c'est une opération induite par tout choix, dès qu'il implique un certain nombre d'objets. Certes, on pourrait préférer un autre vocable, comme il a été dit, mais cela ne change

rien à la chose. En outre, choisir sur la base d'une évaluation implique que l'on soumet *a*, *b* et *c* à une *analyse* ou à un *test*, puis que l'on effectue un *diagnostic* sur *a*, *b* et *c* au sens où le Larousse définit ce terme comme désignant l'« ensemble de mesures, de contrôles faits pour déterminer ou vérifier les caractéristiques techniques d'un système ».[32] Toutefois, comme on l'a déjà dit, il ne s'agit pas ici d'un diagnostic préimplantatoire (DPI) au sens où l'entend la législation française, car il n'est pas question d'identifier une éventuelle anomalie génétique de l'embryon, existant chez l'un et/ou l'autre des deux parents, qui lui soit intrinsèque et qui déterminera ce qu'il sera plus tard, mais une caractéristique relationnelle (sa capacité à s'implanter et à se développer *dans* un utérus)[33] qui, elle, ne dit généralement rien de ce qu'il sera. Bref, si l'EPRADE devait être l'objet d'un encadrement réglementaire spécifique, il devrait être différent de celui prévu actuellement en France pour le diagnostic préimplantatoire.[34]

b) Ce choix constitue une instrumentalisation des embryons

Parmi les interdits éthiques auxquels il est très fréquemment fait recours, il y a celui de l'instrumentalisation injuste, considérée comme une violation de la dignité. L'argument remonte à Emmanuel Kant qui, dans la seconde formulation de l'impératif catégorique, affirme : « Agis de telle sorte que tu traites l'humanité aussi bien dans ta personne que dans la personne de tout autre toujours en même temps comme une fin, et jamais simplement comme un moyen ».[35] Ainsi, si choisir un embryon implique qu'on l'instrumentalise, l'EPRADE sera moralement inacceptable, puisque, même si un embryon n'est pas une personne, il appartient à l'humanité non seulement en ce qu'il est biologiquement humain, mais surtout en ce que sociologiquement il est le fruit d'un projet parental.[36]

Instrumentaliser, c'est-à-dire réduire à l'état de simple moyen, peut être pris en

32. https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/diagnostic/25154

33. Ici, « intrinsèque » et « relationnel » sont pris dans leur sens logique : une propriété est intrinsèque lorsqu'elle n'implique aucun lien avec autre chose (ex. l'embryon *est humain*), elle est relationnelle si un lien est impliqué (ex. l'embryon *se développe dans* l'utérus).

34. Il serait alors souhaitable que la législation adopte des dispositions apportant la clarification nécessaire.

35. *Fondements de la métaphysique des mœurs,* Paris, Vrin, 1980, p. 105. Pour le lien entre instrumentalisation et dignité, cf. B. Baertschi, art. « Dignité », *L'Encyclopédie Philosophique*, disponible à : http://encyclo-philo.fr/dignite-gp/.

36. P. Jouannet, B. Baertschi & J.-F. Guérin, *Recherches sur l'embryon : dérive ou nécessité ?*, Paris, Le Muscadier, 2019, p. 45-68.

deux sens, l'un subjectif, l'autre objectif. Au sens objectif, il s'agit d'une action qui viole l'autonomie ou la dignité d'une personne, que celle-ci en soit consciente ou non, qu'elle en souffre ou non dans sa chair. Au sens subjectif, elle doit en être consciente et en souffrir. Peut-on dire que dans l'EPRADE l'embryon est instrumentalisé objectivement et nonobstant l'intention des chercheurs et des médecins, qui visent à mieux satisfaire le désir d'enfant des parents ? La demande de ces derniers pourrait aussi être considérée comme instrumentalisante, puisque, même si leur désir d'enfant est légitime, ils recourraient à des moyens qui ne le sont pas en demandant ou en acceptant une évaluation de leurs embryons.[37]

À la réflexion toutefois, il apparaît que le recours à la notion d'instrumentalisation pour caractériser l'EPRADE n'est pas pertinente, car instrumentaliser, c'est vouloir imposer ses propres buts à un tiers et ici, aucun but n'est imposé à l'embryon qui sera transféré – il lui est simplement octroyé une chance de se développer et de naître. Certes, l'embryon est un moyen pour les parents de satisfaire leur désir d'enfant, mais c'est le cas dans toute intention procréatrice, quelle qu'elle soit. Ce point mérite quelques développements, car il est régulièrement source de malentendus.

On dit souvent que l'enfant doit être voulu pour lui-même. Mais si c'est là une expression convenue, elle est dénuée de sens puisque l'enfant n'existe pas encore et qu'elle est démentie tous les jours par bien de nos pratiques éducatives : l'enfant est généralement voulu comme concrétisation de l'amour des parents puis, lorsqu'il est né, il est façonné selon les désirs de ces mêmes parents (parmi d'autres personnes). Quant à certaines motivations non-égoïstes du passé poussant les gens à procréer, comme l'encouragement de la natalité à des fins guerrières, il est permis de douter de leur valeur morale – dans la France du début du XX^{e} siècle, Gabriel Hardy regrettait : « C'est une manie des repopulateurs, d'opposer sans cesse notre infériorité à la supériorité teutonne ».[38]

Vouloir un enfant serait donc une entreprise immorale ? Cela paraît absurde, et pourtant, l'enfant n'est-il pas nécessairement conçu comme un moyen, donc

37. Il faut relever que le reproche d'instrumentalisation peut prendre plusieurs directions. Ainsi, refuser de choisir entre des embryons et demander que tous soient réimplantés pourrait être vu comme une instrumentalisation du corps de la femme.

38. *L'avortement*, p. 293.

instrumentalisé ? Susan Gibson[39] estime qu'une telle impasse vient du fait que notre regard est trop focalisé sur un épisode particulier : la conception et les motifs qui y président. En effet, la procréation n'est qu'un moment dans un processus durable qui met en relation parents et enfants ; ainsi, s'il reste vrai que l'acte de conception est réalisé *par* les parents et *pour* eux, cela n'est moralement répréhensible que si toute la relation parentale restait ainsi polarisée. Faire un enfant dans l'optique de son épanouissement à soi en tant que parent est sans doute inévitable, mais à partir de là, l'enfant conçu est, en termes kantiens, une fin en soi et doit être considéré comme tel ; c'est pourquoi il n'y a rien à reprocher à quelqu'un qui désire un enfant afin d'avoir un être à aimer et qui, peu à peu, tisse une relation profonde avec lui. Bref, pour Gibson, ce qui importe, c'est la manière dont l'enfant sera traité plus tard, lorsqu'il sera là ; s'il l'est ou s'il est prévu qu'il le soit selon la dignité de personne qui lui est échue, alors la raison de le concevoir est moralement correcte. Ainsi, dans le cas de l'EPRADE qui nous occupe, choisir tel ou tel embryon à transférer dans l'utérus après une FIV ne constitue qu'un moment dans la réalisation du désir d'enfant et parler d'instrumentalisation à cet égard n'est pas approprié.

Ce qui compte ici du point de vue moral, ce ne sont pas les motivations des parents, mais la manière dont l'enfant est et sera traité ; or choisir un embryon en fonction de ses chances de développement et de naissance ne revient pas à le réifier ou à le traiter comme un objet.

c) Ce choix manifeste une attitude eugéniste

Comme on l'a vu, certains marqueurs embryonnaires sont morphologiques, d'autres sont moléculaires, d'autres encore génétiques. Ces marqueurs ne sont pas tous équivalents, tant du point de vue de leur fiabilité que sur le plan des représentations qu'ils véhiculent. Les marqueurs génétiques posent notamment des questions différentes, vu les représentations qui les accompagnent et les conséquences possibles de leur utilisation. Ainsi, on peut craindre que choisir un marqueur génétique n'implique une attitude eugéniste, puisqu'on sélectionne un trait caractéristique du patrimoine de l'embryon.

À cette objection, il existe d'abord une réponse courte et directe : elle n'est pas

39. « Reasons for Having Children: Ends, Means, and "Family Values"», *Journal of Applied Philosophy*, 1995/3.

pertinente, car rechercher des marqueurs d'implantation et de développement réussis n'est pas équivalent à sélectionner des traits de l'enfant à naître ou de la personne. Le transfert d'un embryon euploïde a pour seul but de réduire le risque de fausse couche et ne cherche pas à promouvoir (ou à éviter) la naissance d'un enfant répondant à des caractéristiques génétiques particulières. Cette sélection préimplantatoire revient donc simplement à éviter de transférer un embryon dont le développement s'arrêterait spontanément au cours de la grossesse : comme on l'a dit plus haut, on choisit l'embryon qui a le meilleur score par rapport aux marqueurs identifiés *et par rapport à rien d'autre*. Il n'en serait pas de même si, à l'issue de l'EPRADE, le choix de l'embryon à transférer répondait à d'autres finalités. En effet, l'analyse du statut chromosomique de l'embryon permet de détecter une aneuploïdie, mais il permet aussi de connaitre le sexe de l'embryon. Les futurs parents pourraient donc demander de transférer préférentiellement le ou les embryons pouvant donner naissance à une fille ou à un garçon. Cette possibilité, acceptée dans certains pays, suscite des questions éthiques différentes de celles posées par l'EPRADE.[40] Elles ne sont pas abordées dans le cadre de cette note.

Une réponse moins directe semble néanmoins nécessaire, vu la prévalence de l'objection d'eugénisme.

Admettons par hypothèse (certes déjà réfutée) que l'EPRADE implique que l'on choisisse une caractéristique intrinsèque de l'embryon, cela serait-il moralement problématique ? Pour répondre à cette question, il faut rappeler ce que nous avons dit plus haut : il est nécessaire d'examiner précisément ce que les mots recouvrent, et cela est particulièrement important lorsqu'ils sont émotionnellement chargés, comme c'est justement le cas lorsqu'on invoque l'eugénisme. Dès qu'on s'y attèle, on voit immédiatement que l'eugénisme dont il serait question ici n'a rien à voir avec l'eugénisme classique du temps de Francis Galton, ni avec celui qui a prévalu dans les pays industrialisés au début du XX^{e} siècle, puisqu'on voulait alors *améliorer l'espèce* (ou du moins stopper sa dégénérescence : il s'agissait d'agir au plan des populations, non des individus), en recourant au *pouvoir coercitif* de l'État sans reconnaître la liberté procréatrice des parents. De plus, il s'agissait de *« trier » les*

40. W. Dondorp & al., « ESHRE Task Force on ethics and Law 20: sex selection for non-medical reasons», *Human Reproduction*, vol 28, 2013, p. 1448-1454.

géniteurs (séparer les bons, qu'on encourageait, des mauvais, qu'on décourageait) et non les embryons. Sur tous ces points, l'eugénisme actuel, dit libéral car il s'appuie justement sur la liberté procréative des parents, s'oppose à l'eugénisme classique ou politique. Certes, les deux peuvent avoir les mêmes effets et les mêmes conséquences, car les tests préimplantatoires (le DPI) débouchent sur la non-implantation de nombreux embryons atteints d'anomalies ou de malformations graves, mais l'intention qui y préside et la finalité qui y est associée sont de nature fort différente et, à moins de ne pas vouloir en tenir compte, à l'instar des utilitaristes stricts, il faut souligner que les différences d'intention et de finalité font une différence morale.[41]

Ce point est important, car une fois que des différences ont été mises au jour lorsqu'on étudie une pratique (étape descriptive et conceptuelle), il reste à déterminer si elles marquent une différence morale, étant donné que de nombreuses différences descriptives et conceptuelles n'ont aucun impact éthique. Ici, en plus de la question de l'intention et de la finalité, on observe manifestement un tel impact, vu que d'une part la présence ou non de l'autonomie a une signification morale fondamentale, et que d'autre part la pratique porte sur des adultes ou sur des embryons, entités dont le statut moral diffère.

Relevons encore, que pour le droit, il y a eugénisme quand une société promeut une pratique (médicale ou non) qui, de façon systématique, vise à supprimer des caractéristiques génétiques dans la génération suivante parce qu'elle les juge négatives. Le Code civil ne pourrait donc pas dire qu'il est interdit d'implanter tous les embryons porteurs, par exemple, de la variation génétique caractéristique de la maladie de Huntington : il se rendrait coupable d'eugénisme.

d) Ce choix inaugure une pente glissante ou fatale

« Le refus de l'eugénisme est un principe largement partagé, mais où commence l'eugénisme ? Vouloir un enfant en aussi bonne santé que possible en fait-il partie ? »[42] demande le CCNE. On peut penser que la question est au moins en partie

41. Une autre différence est que l'eugénisme classique s'applique à ce qui est ou ce qu'on suppose transmissible à l'enfant ; or les aneuploïdies ne le sont que peu fréquemment : on n'observe par exemple que 30% de transmission de la trisomie chez les quelques femmes atteintes de trisomie 21 qui ont des enfants. Cela constitue une raison supplémentaire de distinguer l'EPRADE du DPI.

42. *Rapport de synthèse du Comité Consultatif National d'Éthique*, Les Ulis, EDP Sciences, 2018, p. 43.

rhétorique, et qu'il faut répondre par la négative. Mais si on accepte ce premier pas, à savoir que les tests sont justifiés parce qu'ils répondent au désir d'avoir un enfant en bonne santé, ne risque-t-on pas de se voir entraîné à d'autres, comme à un eugénisme libéral large et décidé, voire, à la fin, à une politique coercitive ? C'est là l'argument de la pente glissante ou fatale. Que vaut-il ?

Jean-Yves Goffi précise qu'il en existe deux versions : une version *logique*, dans laquelle la pente est descendue parce qu'il n'existe aucune bonne raison de s'arrêter à un endroit précis, et une version *psychologique* qui dit que dès qu'on a cédé sur un premier point, on est amené à céder sur les suivants.[43] Bernard Williams introduit une autre distinction utile : l'argument de la pente glissante prend deux formes, celle de l'*horrible résultat*, qui est focalisée sur ce qui est au bas de la pente et celle du *résultat arbitraire*, qui dénonce le fait qu'il y ait glissade, vu que celle-ci rend arbitraire toutes les distinctions qu'on pourrait faire.[44]

Ceux qui craignent l'amorce d'une pente fatale utilisent souvent les quatre formes de l'argument ; quant à ceux qui s'y opposent, ils le font au nom de deux considérations : soit ils nient que la glissade soit possible ou probable, soit ils soulignent que c'est le propre des normes que d'introduire des limites : par exemple, les lois sur l'interruption volontaire de grossesse disent jusqu'à quel moment de la gestation une interruption de grossesse est permise ; elles créent ainsi une frontière normative. Cette limite est bien sûr en un sens arbitraire (elle varie selon les pays et selon les époques), mais ce qui n'est pas arbitraire, c'est de fixer des limites.[45] Il nous paraît que cette dernière considération est déterminante : lois et réglementations instituent des limites ; certes, il arrive parfois qu'elles ne soient pas respectées et qu'on les renverse ; cela n'a toutefois rien à faire avec une pente glissante, mais simplement avec l'illégalité. Il se peut aussi que les limites soient déplacées et remplacées par d'autres, en fonction des évolutions sociétales ou de considérations normatives : c'est le privilège du législateur que de le faire ; mais là encore, il ne s'agit pas de phénomène de pente fatale, mais d'un changement normatif voulu et maîtrisé. Si l'EPRADE est encadrée juridiquement, elle échappera par là même à toute glissade.

43. *Penser l'euthanasie*, Paris, PUF, 2004, p. 32-33.
44. *La fortune morale,* Paris, PUF, 1994, p. 337.
45. B. Williams, *op. cit.*, p. 346-347.

e) Ce choix dévalorise certaines personnes handicapées

Parmi les marqueurs indiquant de faibles chances que le transfert de l'embryon aboutisse à la naissance d'un enfant, il y a les trisomies et donc la trisomie 21. Or la détection de cette anomalie chromosomique par le moyen du DPI et du DPN (diagnostic prénatal)[46] a été dénoncée par certains auteurs et certaines associations au motif que cela exprimerait une attitude discriminatoire tant envers le handicap qu'envers le porteur de la trisomie, qui pourrait à terme déboucher sur une prise en charge moins bonne de ces patients et les stigmatiser socialement, ainsi que leurs parents qui les ont « laissé » naître et ont ainsi imposé un fardeau à la société. Dans la littérature, on parle d'*argument expressiviste :* la pratique de tests en général exprimerait (*express*) une attitude stigmatisante non seulement du handicap, mais encore des handicapés, dont la vie serait perçue comme ayant moins de valeur.[47] Le danger est-il réel ?

Ce n'est sans doute pas le cas, car en ce qui concerne le traitement des handicapés, le risque ne s'est pas matérialisé : leur prise en charge s'est bien améliorée au cours du dernier siècle ; ils sont aussi mieux acceptés, comme le souligne le CCNE : « Au cours des dernières années, la trisomie a fait l'objet d'une prise en charge qui a augmenté la qualité de vie des personnes qui en sont affectées».[48] En ce qui concerne l'EPRADE, il faut rappeler que l'argument expressiviste n'a aucune pertinence, car, il faut le redire, les trisomies ne sont pas recherchées en tant qu'elles permettent de prédire en partie le destin de la personne qui naîtra, mais en tant qu'elles sont des marqueurs d'absence de réussite de transfert dans l'utérus, une caractéristique relationnelle et non pas intrinsèque de l'embryon. La question de la manière dont les personnes souffrant de handicaps sont reçues et accompagnées dans notre société déborde largement le contexte de la FIV où le choix d'un embryon à transférer *in utero* exprime le désir des parents de ne pas avoir un enfant porteur de handicaps et n'a aucune dimension politique proprement dite.

---

46. En France si la législation interdit la détection d'une trisomie 21 dans le cadre d'un DPI, elle l'autorise dans le cadre du DPN. Le DPN est d'ailleurs fait dans ce but dans la plupart des cas.
47. S. Wilkinson, *Choosing Tomorrow's Children*, Oxford, OUP, 2010, chap. 6 et Nuffield Council on Bioethics, *Genome Editing and Human Reproduction*, juillet 2018, p. 82.
48. CCNE, *Avis sur les problèmes éthiques liés aux diagnostics anténatals*, Avis n° 107, 2009.

- Les objections les plus souvent avancées contre les techniques impliquant un choix entre des embryons sont
  (a) que ce choix impliquerait un tri et qu'il est immoral de trier des embryons,
  (b) que ce choix constituerait une instrumentalisation des embryons,
  (c) que ce choix manifesterait une attitude eugéniste,
  (d) que ce choix inaugurerait une pente glissante ou fatale, et
  (e) que ce choix dévaloriserait certaines personnes handicapées.
- Ces objections soulèvent des questions éthiques importantes, mais elles n'affectent pas une technique comme l'EPRADE, notamment parce que l'EPRADE n'évalue pas les caractéristiques intrinsèques des embryons, mais seulement leur aptitude à l'implantation et au développement.

4. Des objections aux bienfaits

Comme c'est souvent le cas lorsqu'on soulève des questions éthiques, on se focalise sur des inquiétudes et des objections : d'abord ne pas nuire, nous dit la déontologie médicale. Certes, mais il est mieux encore d'être bienfaisant. Maintenant que nous avons montré que les inquiétudes éthiques le plus souvent soulevées n'atteignaient pas l'EPRADE, ou du moins ne la remettaient pas fondamentalement en question, il nous faut rappeler qu'elle est source de bienfaits pour le couple.

Avant tout, l'EPRADE vise à améliorer les chances de grossesse, et donc de satisfaire le désir d'enfant du couple. Ce désir étant légitime de l'aveu général, ce qui favorise sa satisfaction constitue en principe un bienfait. Or, c'est justement ce à quoi contribue l'EPRADE, en diminuant le nombre de traitements nécessaires pour faire aboutir le projet parental des couples et donc la souffrance qui accompagne nécessairement les échecs. On l'a dit, diminuer les souffrances non-nécessaires est moralement important et constitue l'un des buts de la médecine.

Pour que ce projet parental soit réalisé dans les meilleures conditions quand il implique une FIV, il est nécessaire que la décision soit prise en accord avec le couple : c'est lui qui initie la demande et c'est lui qui peut intervenir sur le fait qu'un embryon soit transféré ou non et, s'il y en a plusieurs, lequel doit l'être. En effet, on l'a dit, tous les embryons n'ont pas le même potentiel d'implantation et de développement. Il est certes moralement souhaitable que soient transférés en priorité les embryons les plus aptes, mais cela n'empêche pas que, après l'évaluation du

potentiel des embryons, un choix doive être effectué pour déterminer (1) ceux qui seront transférés immédiatement (en priorité), (2) ceux qui seront congelés pour un transfert ultérieur et (3) ceux qui ne seront pas conservés. La question de savoir selon quels critères est fait ce classement mérite aussi d'être posée avant la réalisation de la FIV, mais elle n'éclipse pas ce qui est décisif du point de vue de l'éthique : que les futurs parents puissent disposer des informations qui leur permettent de donner leur avis de façon éclairée et, si nécessaire, prendre la décision définitive au moment du choix de l'embryon à transférer.

Les représentants religieux – catholicisme, islam et judaïsme – qui ont été auditionnés lors de la réflexion qui a précédé la rédaction de cette note ont tous insisté sur le rôle central du couple et de la femme dans le processus de décision. On peut donc dire qu'il existe un large consensus sur ce point.

5. Vers des recommandations de bonnes pratiques

Si les concepts d'évaluation préimplantatoire du développement embryonnaire et de choix des embryons transférés *in utero* faits sur la base des résultats de l'EPRADE sont jugés acceptables du point de vue de l'éthique, comment faire pour que ces activités soient menées de manière responsable et dans des conditions respectant les principes éthiques et les convictions de chacun ?

Pour répondre à cette question, il convient de distinguer deux types de situations, la recherche et la mise en œuvre de ces approches dans le cadre des activités de FIV.

5.1. La recherche

La finalité médicale de ces recherches et les progrès incontestables que pourraient favoriser leurs résultats prévisibles sont des arguments suffisamment importants pour affirmer que les recherches, fondamentales, précliniques et cliniques dans le domaine devraient non seulement être autorisées mais encouragées. En France elles sont réalisables dans le cadre des textes législatifs et réglementaires en vigueur. Deux points méritent cependant d'être soulignés :

- Selon qu'ils excluent un transfert à des fins de gestation des embryons ayant été l'objet de la recherche (recherches fondamentales et précliniques) ou qu'ils le

permettent (recherches cliniques), les projets de recherche doivent être autorisés par des organismes différents (ABM et ANSM) selon des procédures différentes. Cette disposition est complexe et crée un handicap important pour un encadrement pertinent et performant des projets. Étant donné la spécificité des questions relatives à la recherche sur l'embryon, un seul organisme possédant toutes les compétences scientifiques et éthiques nécessaires, devrait être chargé de l'autorisation de tous les projets de recherche sur l'embryon humain quels qu'ils soient. À ce jour, l'ABM est l'organisme qui semble être le mieux en mesure d'assurer cette mission. Cette recommandation avait été déjà formulée dans une note précédente.[49]

- Actuellement des recours systématiques sont déposés devant la justice administrative pour faire annuler les autorisations de recherche déjà délivrées. L'analyse des arguments développés par ceux qui les initient et les jugements rendus permettent de conclure que ces recours sont dans la plupart des cas inappropriés (d'un point de vue scientifique et éthique) et abusifs. Ils créent néanmoins un contexte extrêmement défavorable pour mener des recherches de qualité dans ce domaine en France.[50]

5.2. La mise en œuvre de l'EPRADE dans les programmes de FIV

Actuellement et sur la base d'une évaluation morphologique, on est amené à ne pas transférer les embryons qui n'ont aucune chance de conduire à la naissance d'un enfant (> 50 % des embryons). Ces embryons ne sont donc ni transférés, ni congelés et leur développement est arrêté. Parmi les autres sont transférés en priorité les embryons ayant les meilleures capacités de se développer *in utero*. Cette stratégie est celle adoptée par tous les centres de FIV depuis 40 ans et ne suscite pas de réserves particulières.

L'utilisation d'une nouvelle technique d'EPRADE en pratique courante ne devrait être envisagée que si elle a fait la preuve de son efficacité et de son innocuité comme c'est prévu pour toute technique selon les dispositions de l'article L 2141-1 du *Code de la Santé Publique*. La finalité de l'EPRADE et ses conséquences pour la stratégie qui en découle, en matière de choix des embryons transférés dans l'utérus, doivent être clairement expliquées en amont aux personnes pour qui la FIV est

49. Voir « État de la recherche sur l'embryon humain et propositions », 2e partie, juin 2015.
5050. Ces actions s'appuyant sur des points de droit, on pourrait souhaiter que les juristes trouvent les moyens de faire cesser leurs répétitions abusives.

réalisée, afin qu'elles puissent consentir à cette nouvelle procédure ou choisir que seule l'évaluation traditionnelle sur critères morphologiques soit utilisée dans leur cas[51].

Quand le marqueur évalué par l'EPRADE est génétique, qu'il soit chromosomique ou génique, la stratégie doit préciser ce qui sera proposé si le marqueur évalué peut identifier des embryons potentiellement viables. Par exemple, quand le but est de détecter une aneuploïdie, l'EPRADE peut identifier des embryons porteurs de trisomies ou de monosomies susceptibles d'entrainer une fausse couche mais pas incompatibles avec la naissance d'un enfant vivant. C'est pourquoi une consultation de conseil génétique devrait être proposée en amont de la FIV si ce type d'EPRADE est envisagée. Par la suite et au moment où l'EPRADE et le choix de l'embryon à transférer dans l'utérus sont mis en œuvre, les personnes pour lesquelles la FIV est réalisée doivent être en mesure de participer aux décisions prises, leur avis pouvant même être décisif s'il s'agit de transférer ou non un embryon susceptible de donner potentiellement naissance à un enfant viable mais dont on sait qu'il sera certainement ou probablement atteint d'un handicap ou d'altérations fonctionnelles importantes. Par exemple si l'EPRADE constate que l'embryon est porteur d'une trisomie 21, il peut être décidé de ne pas le transférer. En effet, il ne saurait être considéré comme inacceptable d'interrompre le développement d'un embryon *in vitro* de 5 jours alors que la législation française autorise l'interruption du développement *in utero* d'un embryon ou d'un fœtus de quelques semaines. En revanche si les futurs parents, clairement informées des conséquences de leur choix, décident que l'embryon porteur d'une trisomie 21 soit transféré, le transfert doit être réalisé et les futurs parents informés des moyens disponibles pour que l'enfant qui naîtra soit accueilli et pris en charge dans les meilleures conditions possibles.

51. Les informations et le consentement relatifs à l'EPRADE s'inscrivent dans les dispositions prévues dans les articles L 2141-2 et suivants du Code de la Santé Publique.

- Une proportion importante des embryons ne se développent pas après FIV et leur transfert dans l'utérus. Il est nécessaire d'en tenir compte dans la stratégie de transfert *in utero*, et c'est ce qui justifie l'EPRADE. Il s'agit d'une forme d'anticipation ou de prévention d'un risque d'arrêt du développement embryonnaire qui existe de toute façon.
- Une telle procédure implique un tri, car certains embryons seront priorisés, mais c'est là une conséquence inévitable et moralement peu problématique de tout choix.
- Choisir un embryon en fonction de ses chances de développement et de naissance ne revient pas à le réifier ou à le traiter comme un objet.
- Rechercher des marqueurs d'implantation et de développement réussis n'est pas équivalent à sélectionner des traits de l'enfant à naître ou de la personne.
- C'est la responsabilité du législateur de fixer les limites de l'EPRADE qui peuvent être déplacées et remplacées par d'autres, en fonction des évolutions sociétales ou de considérations normatives voulues et maitrisées.
- Les personnes pour lesquelles la FIV est réalisée doivent être en mesure de participer aux décisions prises, leur avis pouvant même être décisif s'il s'agit de transférer ou non un embryon susceptible de donner potentiellement naissance à un enfant viable mais dont on sait qu'il sera certainement ou probablement atteint d'un handicap ou d'altérations fonctionnelles.

Personnes auditionnées *:*

Catherine Patrat, biologiste de la reproduction (Paris-Cochin)

Jean Michel Dupont, cytogénéticien (Paris-Cochin)

Nelly Achour-Frydman, biologiste de la reproduction (Clamart-Antoine Béclère)

Odile Lacroix, biologiste de la reproduction (Marseille-La Conception)

Nathalie Bardin, immunologiste (Marseille-UMRS 1263 C2VN)

Virginie Rio, cofondatrice du collectif BAMP

Patricia Fauque, biologiste de la reproduction (Dijon)

Mgr Pierre d'Ornellas, archevêque de Rennes

Rivon Krigier, rabbin de la synagogue Adath Shalom à Paris

Tareq Oubrou, imam à la mosquée de Bordeaux

Rédaction de la Note :

Bernard Baertschi et Pierre Jouannet

Membres du groupe de travail :

Bernard Baertschi, Bertrand Bed'Hom, Christine Dosquet, Marie Grosset, Anne Dubart-Kupperschmitt, Pierre Jouannet, Christine Lemaitre, Grégoire Moutel, Israël Nisand, Isabelle Rémy-Jouet

Annexe

Liste des abréviations

ABM : Agence de la Biomédecine

AMP : Assistance médicale à la procréation

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique

CEI : Comité d'éthique de l'Inserm

CSP : Code de santé publique

DGOS : Direction générale de l'offre de soins

DPI : Diagnostic préimplantatoire

EPRADE : Évaluation PRéimplantatoire de l'Aptitude au Développement de l'Embryon

FIV : Fécondation in vitro

GED : Groupe embryon et développement (GED) du CEI

ICSI : Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes

MEUS : Modèles embryonnaires à usage scientifique

PGDIS : Preimplantation Genetic Diagnosis International Society

PMA : Procréation médicalement assistée

PHRC : Programme Hospitalier de recherche Clinique

TEC : Transfert d'embryons congelés

Glossaire

Autosomes : Chromosomes non sexuels.

Blastocystes : Embryon de 5 à 7 jours composé d'environ 200 cellules. C'est à ce stade que les embryons sont transférés dans l'utérus maternel.

Cellule aneuploïde : Cellule qui ne possède pas un nombre normal de chromosomes, par exemple une monosomie (un seul chromosome au lieu de deux) ou une trisomie (trois chromosomes au lieu de deux).

Cellule euploïde : Cellule qui possède le nombre normal de chromosomes (22 paires d'autosomes et deux chromosomes sexuels).

Culture in-vitro : Conditions et milieux de culture particuliers reproduisant le milieu naturel, permettant le développement d'un embryon au laboratoire après la fécondation *in-vitro*.

Diagnostic préimplantatoire : Technique qui permet de détecter d'éventuelles anomalies au niveau des gènes ou des chromosomes des embryons conçus par fécondation in vitro, avant leur transfert dans l'utérus.

Etude prospective : Etude mise en œuvre pour évaluer les effets de l'exposition à un facteur donné ou à une technique ou toute autre forme d'intervention.

Eugénisme : Ensemble de méthodes et de pratiques dont l'objectif ou l'effet est de promouvoir dans la génération suivante des individus porteurs des traits sélectionnés en se basant sur leur patrimoine génétique.

Fécondation in-vitro : Fécondation d'un ovule par un spermatozoïde en laboratoire, dans un milieu de culture.

Fonctions métaboliques : Fonctions permettant le fonctionnement et le développement de cellules ou d'un organisme. Par exemple la respiration, la digestion, la circulation sanguine, …

Marqueur génétique : Séquence génétique repérable dans le génome dont l'emplacement est connu.

Mitochondrie : Petit organite permettant le bon fonctionnement de la cellule. Sorte de petite « centrale énergétique ».

Modèles embryonnaires à usage scientifique : modèles embryonnaires utilisées par les chercheurs. Par exemple pour mieux comprendre le développement embryonnaire, comprendre l'effet de modifications génétiques, …

Mosaïcisme embryonnaire : Coexistence de deux (ou plusieurs) types de cellules qui diffèrent pour un ou plusieurs gènes (voire chromosomes) dans un organisme. Par exemple lorsqu'une mutation génétique s'est produite dans une cellule au stade très précoce du développement embryonnaire, toutes les cellules de cette lignée porteront la mutation qui sera absente dans les autres cellules de l'organisme.

Spectrométrie de masse : Technique permettant de détecter et de quantifier des molécules.

Trophectoderme : Couche de cellules situées en périphérie du blastocyste qui donnera naissance aux tissus extra-embryonnaires comme le placenta.

Vitrification : Technique de congélation ultra-rapide qui permet de préserver l'intégrité des cellules.