

## **Madame et messieurs les membres du Comité Consultatif National d'éthique**

**L'ensemble des sociétés savantes de Biologie et Médecine de la Reproduction et Cytogénétique plus 3 collèges de médecines hospitalo universitaire souhaitent plaider pour l'ouverture en France à l'accès à une nouvelle technique, le diagnostic génétique préimplantatoire des aneuploïdies (DPI-A)**

Les éléments présentés ici sont tirés de l'avis médico scientifique qui avait été transmis au CCNE par le Pr Nelly Achour-Frydman qui a coordonné ce travail auprès des sociétés savantes de Biologie et Médecine de la Reproduction et Cytogénétique

Il est crucial d'offrir aux couples une qualité des soins optimale afin de répondre au mieux à leur désir d'enfant. En 2014, selon l'Agence de Biomédecine, 71 355 transferts ont été pratiqués en intra conjugal, aboutissant à 28% de grossesses et 22,4% d'accouchements par transfert. 4 330 grossesses s'arrêtent ainsi, en raison de fausses couches spontanées précoces dont la grande majorité sont liées à des anomalies chromosomiques. Aucun accouchement ne se produit dans 77,6% des cas. L'objectif des praticiens de l'AMP est **d'améliorer la qualité des soins afin d'obtenir la naissance d'un enfant vivant tout en diminuant les grossesses gémellaires**. L'enjeu se situe sur la capacité de l'embryon transféré dans l'utérus maternel à s'implanter et à se développer jusqu'à la naissance.

### **I. En quoi consiste le diagnostic biologique pré-implantatoire des aneuploïdies (DPI-A) ?**

Il consiste à effectuer un diagnostic d'aneuploïdies sur des embryons issus de fécondation *in vitro*. Le DPI-A est resté interdit sur notre territoire car le législateur n'était pas convaincu de son bénéfice. Cette position était compréhensible car l'effet positif du DPI-A était controversé dans la littérature scientifique. Or, depuis 2012, des innovations technologiques en génétique (possibilité d'analyser l'ensemble des chromosomes sur quelques cellules) et en biologie de la reproduction (biopsie plus tardive au stade de blastocyste et mise en place de la vitrification) conduisent à une **réévaluation de la balance bénéfique/risque que ce diagnostic apporterait aux couples infertiles**.

### **II. La bienveillance : ce diagnostic permet-il une amélioration de la qualité des soins, et si oui pour quelles indications ? OUI**

L'existence d'anomalies chromosomiques pourrait expliquer l'incapacité de l'embryon transféré dans l'utérus maternel à s'implanter, indépendamment de toute anomalie connue de la réceptivité endométriale. Certaines indications seront à privilégier :

- **L'âge maternel au delà de 37 ans**
- **Un antécédent de fausse couche après AMP**
- **Des échecs répétés d'implantation en l'absence de problème de réceptivité endométriale**

### **III. La non malfeasance : quels seraient les risques liés au DPI-A ?**

#### **1) La pratique du DPI-A augmenterait-elle le risque de survenue d'un syndrome d'Hyper Stimulation Ovarienne (HSO) : NON**

En France, en soins courants elle complique entre 2 et 6% des tentatives de FIV et elle est sévère dans 0,1 à 2% des cas. NON car

- 1) choix de stimulations adaptées à l'âge de la patiente et à sa capacité de réponse ovarienne.
- 2) un nombre moyen d'ovocytes obtenus incompatible avec ce syndrome
- 3) La pratique du DPI-A est souvent associée à une vitrification des embryons biopsiés et à un transfert différé des embryons décongelés, ce qui diminue drastiquement les risques d'HSO aggravée
- 4) Il n'y a pas de raison pour que cette technique augmente ce risque inhérent à toute AMP

**2) Existe-t-il un risque lié à l'ICSI systématique imposée par le DPI-A : NON**

Les données de la littérature sur le suivi des enfants issus d'ICSI ne montrent pas de sur-risque par rapport à la FIV conventionnelle

**2) Existe-t-il un risque pour l'embryon soumis à un prélèvement: NON si l'embryon est prélevé à J5**

Les embryons prélevés au 3<sup>ème</sup> jour de développement présentent un taux d'implantation diminué pour certaines études de la littérature. Aucune différence en termes d'implantation n'a été constatée pour les embryons prélevés au 5<sup>ème</sup> jour.

**De plus les cellules prélevées ne sont pas celles de l'embryon mais du futur placenta, ce sont les cellules du trophoctoderme**

**3) La vitrification systématique des embryons présente-t-elle une perte de chance pour les patients ? NON ou un risque pour la santé des enfants ? : NON**

**4) La question de la connaissance du statut des chromosomes sexuels fait parti de l'incidentalome.** Une possibilité serait de mettre un « masque » sur l'analyse chromosomique, rendant impossible la connaissance de la formule des chromosomes sexuels de l'embryon.

**IV. L'identification d'aneuploïdies en mosaïques sur les cellules du trophoctoderme peut-elle constituer une limitation de la fiabilité du DPI-A ?** NON car il existe des recommandations internationales claires et complètes d'aide décisionnelle

**V. La justice :** Si la pratique du prélèvement cellulaire de l'embryon était autorisée, nous pensons **que toutes les équipes d'AMP qui le souhaitent pourraient y participer.**

**VI. La collectivité : quel serait le coût de ce diagnostic pour la collectivité ?**

Le DPI-A est autorisé en Angleterre, Irlande, Italie, Espagne, Portugal, Grèce, Suisse, USA, Australie, Russie, Ukraine. Dans ces pays, le cout varie de 400 à 650 euros et est entièrement à la charge du patient.

Si une RBM incluant un prélèvement cellulaire de l'embryon était accepté, comme pour toute recherche biomédicale, son financement pourrait être assuré par un PHRC ou une demande auprès de l'ANR. Les critères évalués seront par exemple :

- ⇒ La réduction du nombre de transferts d'embryon

- ⇒ L'économie générée par la diminution des fausses couches et des IMG
- ⇒ La réduction du délai pour obtenir un accouchement qui est un critère important puisque l'âge de survenue de la grossesse va augmenter les risques de survenue de complications obstétricales
- ⇒ La diminution du nombre de grossesses multiples
- ⇒ La durée de séjour en réanimation néonatale des enfants nés prématurément
- ⇒ La diminution du nombre de couples n'obtenant aucune naissance

#### **VII la minimisation des soins : existe-t-il des alternatives au DPI-A ?**

- L'évaluation seule de **la morphologie du blastocyste** pourrait-elle suffire à prédire son statut chromosomique ? NON
- Existe-t-il **des critères cinétiques** permettant d'identifier les embryons euploïdes ? NON
- Le prélèvement du **liquide blastocelique** serait-il une alternative moins invasive à la biopsie du trophoctoderme en vue de DPI-A ? Prometteur, mais prématuré. Par ailleurs, l'analyse génétique qui en découlerait ne serait pas faisable en France actuellement.
- L'analyse **du milieu de culture** de l'embryon pourrait-elle se substituer au DPI-A ? Prometteur, mais prématuré. Par ailleurs, l'analyse génétique qui en découlerait ne serait pas faisable en France actuellement.

#### **Conclusion :**

En 2018, le DPI-A est entré dans le soin courant **dans la très grande majorité des pays européens**. Des recommandations claires ont été formulées par la *Preimplantation Genetic Diagnosis international Society* (PGDIS). Il nous semble aujourd'hui raisonnable et indispensable d'ouvrir cette offre de soins en France, de façon encadrée, et de pouvoir l'évaluer par des protocoles de recherche biomédicale pertinents.