



**HAL**  
open science

# Enquête nationale sur les questions d'ordre sociétal en aide médicale à la procréation auprès des spécialistes français en assistance médicale à la procréation

Marie Diaz

► **To cite this version:**

Marie Diaz. Enquête nationale sur les questions d'ordre sociétal en aide médicale à la procréation auprès des spécialistes français en assistance médicale à la procréation. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01977437

**HAL Id: dumas-01977437**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01977437>**

Submitted on 10 Jan 2019

**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.

**Enquête nationale sur les questions d'ordre sociétal en  
aide médicale à la procréation auprès des spécialistes  
français en assistance médicale à la procréation**

Marie Diaz

► **To cite this version:**

Marie Diaz. Enquête nationale sur les questions d'ordre sociétal en aide médicale à la procréation auprès des spécialistes français en assistance médicale à la procréation. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-01977437>

**HAL Id: dumas-01977437**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01977437>**

Submitted on 10 Jan 2019

**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.





UNIVERSITE DE BORDEAUX  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse N°3092

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
Spécialité Gynécologie Médicale

Présentée et soutenue publiquement  
Le 1er octobre 2018

Par Marie DIAZ  
Née le 21/04/1991 à Toulouse

ENQUETE NATIONALE SUR LES QUESTIONS D'ORDRE  
SOCIETAL EN AIDE MEDICALE A LA PROCREATION  
AUPRES DES SPECIALISTES FRANCAIS EN ASSISTANCE  
MEDICALE A LA PROCREATION

Directeur de thèse :  
Madame le Docteur Hélène Creux

Rapporteur :  
Monsieur le Professeur Michael Grynberg

Jury :

Monsieur le Professeur Claude HOCKE	Président
Madame le Professeur Claudine MATHIEU	Juge
Monsieur le Professeur Clément JIMENEZ	Juge
Madame le Docteur Lucie CHANSEL-DEBORDEAUX	Juge
Madame le Docteur Hélène CREUX	Directeur

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Claude Hocké,**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de présider ce jury. Je vous remercie pour votre enseignement tout au long de mon cursus et je vous suis extrêmement reconnaissante de me permettre de continuer à travailler dans votre service de médecine de la reproduction. C'est un projet qui me tient à coeur depuis le début de mon internat.

Recevez le témoignage de ma gratitude et de mon plus profond respect.

### **A Madame le Docteur Hélène Creux,**

Un grand merci pour m'avoir permis de réaliser cette étude à tes côtés. Je te remercie d'avoir toujours été disponible, malgré la distance. Merci pour ta motivation, tes précieux conseils et ta confiance tout au long de l'élaboration de ce travail. Je sais que ce projet t'est cher et j'espère avoir été à la hauteur de tes attentes.

### **A Madame le Professeur Claudine Mathieu,**

Je vous remercie de participer à ce jury. Merci pour votre disponibilité, votre enseignement et votre implication tout au long de mon internat. Vous avez su être toujours à l'écoute et me guider dans mes choix. Merci également de m'avoir soutenue pour mon dernier semestre à Paris. Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma sincère considération.

### **A Monsieur le Professeur Clément Jimenez,**

Je suis honorée de vous compter dans les membres de ce jury.

Je vous remercie pour vos précieux conseils qui ont contribué à mettre en place ce travail. Soyez assuré de mon plus profond respect et de mon entière reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur Michael Grynberg,**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de vous prononcer sur l'intérêt de ce travail. Je vous remercie pour vos appréciations positives et très constructives. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma sincère gratitude.

**A Madame le Docteur Lucie Chansel-Debordeaux,**

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Un grand merci également pour ces 6 mois passés à tes cotés dans le service de biologie de la reproduction, pour ta formation, ta disponibilité au quotidien et tes précieux conseils pour l'élaboration de ce projet et mes débuts de rédaction.

A mes parents, merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel qui m'a été indispensable au cours de toutes ces années pas toujours faciles. Merci d'avoir su m'accompagner et me guider dans mes choix, d'être à l'écoute à n'importe quel moment. Je vous remercie pour vos précieux conseils...dans tous les domaines.

A Romain, merci de me soutenir, de me remotiver dans mes moments de doute et me supporter au quotidien... Merci surtout pour tous ces beaux moments passés ensemble qui me rendent heureuse tous les jours et seront je l'espère, encore nombreux.

A toute la petite bande de Toulouse, merci pour toutes ces années de complicité et de rire qui ont rendu plus douces ces longues années studieuses. Merci pour ces moments auprès de vous qui sont maintenant plus rares mais précieux, et pas de tout repos!

A Julie, à notre complicité sans faille, malgré la distance. Ta force et ta détermination sont admirables. En espérant que notre petite escapade puisse se réaliser, qu'elle dure 3 jours ou 3 semaines. Sans oublier un grand merci pour ton aide aussi pour ce travail!

A Victoire, merci d'avoir partagé avec moi ces longues heures de travail dans ton salon, ces fous-rires et ces longues remises en question... Vivement Paris!

A Claire, à notre vieille amitié, plus forte que jamais depuis ces dernières années. Merci pour ton petit grain de folie, ton énergie et ta bonne humeur qui n'ont pas changé depuis toutes ces années.

A Romain, Tom et Anael, mes vieux copains, j'ai hâte de vous retrouver pour ces quelques mois à Paris.

Aux Chloé, à cette belle amitié née dans le Périgord... Merci pour votre soutien et ces nombreux petits moments de bonheur passés ensemble.

A toutes les belles rencontres et amitiés qui se sont créées depuis mon arrivée à Bordeaux et qui rendent la vie ici si agréable. Merci pour toutes ces petites soirées, weekends ou vacances à vos cotés.

A mes co-internes de gynécologie, Clotilde, Manon, Emmanuelle, Sophie pour ces semestres à vos cotés.

A mes belles recontres de Bayonne, Cécile, Laura et Caro.

A l'équipe de Libourne auprès de qui j'ai passé un super semestre.

A toute l'équipe de gynécologie et de BDR, et à Juliette biensur pour ces longues discussions dans ton bureau.

Au Docteur Aline Papaxanthos, je vous remercie pour votre accueil dans le service, votre enseignement et votre disponibilité tout au long de ces 6 mois.

Aux Docteurs Marie Lambert et Sandrine Frantz, je vous remercie pour votre enseignement dans le service de médecine de la reproduction, et pour votre confiance. C'est avec enthousiasme que je reviendrai travailler à vos cotés.



# TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b>GENERALITES</b>	<b>13</b>
I. LE DIAGNOSTIC PRÉ-IMPLANTATOIRE OU « SCREENING GÉNÉTIQUE »	13
1. Définitions	13
a. Le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI)	13
b. Le screening génétique pré-implantatoire	14
2. Technique du screening génétique	15
3. Intérêt	15
4. Efficacité	16
5. Indications	16
II. AGE LIMITE DE PRISE EN CHARGE DES HOMMES	17
1. Vieillesse chez l'homme, physiopathologie	18
2. Conséquences sur la fertilité	18
3. État de santé	20
III. ÂGE DE PROCRÉER CHEZ LA FEMME	21
1. Etat des lieux	21
2. Déclin de la fertilité avec l'âge	22
IV. LA PRÉSERVATION DE FERTILITÉ SOCIÉTALE	25
1. Etat des lieux	25
2. Méthode recommandée pour la préservation	26
a. La vitrification ovocytaire	26
b. Résultats	26
V. LE DON DE GAMÈTES	28
1. Le cadre légal	28
2. Les donneurs	29
a. Le don d'ovocytes	30
b. Le don de sperme	31
VI. L'AMP POUR LES COUPLES DE FEMMES HOMOSEXUELLES ET LES FEMMES SEULES	31
VII. LA GESTATION POUR AUTRUI	33
1. Définition	33
2. Cadre légal	34
VIII. LIMITER LE NOMBRE D'EMBRYON À TRANSFÉRER	36
1. Intérêt	37
2. Résultats	37

3. Indications	38
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>40</b>
I. CADRE DE L'ÉTUDE	40
1. Type d'étude	40
2. Contenu du questionnaire	40
3. Validation du questionnaire	41
4. Diffusion du questionnaire	41
II. RECUEIL DE DONNÉES	42
III. ANALYSE DES RÉSULTATS	42
<b>RESULTATS</b>	<b>43</b>
I. TAUX DE PARTICIPATION	43
II. DESCRIPTION DE LA POPULATION	43
III. RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE	45
1. Screening génétique pré-implantatoire	45
2. Préservation de la fertilité sociétale	46
3. Age limite de prise en charge pour les hommes	48
4. Prise en charge des hommes quelque soit leur état de santé	50
5. Age limite de prise en charge des femmes	51
a. En intra-conjugal	51
b. En don d'ovocyte	52
6. Le don de gamètes	53
a. Le dédomagement	53
b. L'anonymat	54
c. Le don dirigé	54
7. La gestation pour autrui (GPA)	54
8. L'AMP pour les femmes seules et les couples de femmes	55
9. Encadrement des pratiques actuelles	58
a. Le transfert d'embryon unique	58
b. La participation financière des couples en aide médicale à la procréation	58
10. Accompagnement des français à l'étranger	60
<b>DISCUSSION</b>	<b>61</b>
I. LE SCREENING GÉNÉTIQUE PRÉ-IMPLANTATOIRE	61
1. Population cible	61
2. Le coût	62
3. La mosaïque embryonnaire	63

4. Questions éthiques	63
II. AGE LIMITE DE PRISE EN CHARGE DES HOMMES	64
1. Justifications médicales	64
2. Justifications éthiques	65
III. AGE LIMITE DE PRISE EN CHARGE POUR LES FEMMES	66
1. En intra conjugal	67
2. Le don d'ovocytes	68
a. Questions éthiques	68
b. Cadre légal	69
3. Complications obstétricales	69
IV. LA PRÉSERVATION DE FERTILITÉ SOCIÉTALE	70
1. Période optimale de préservation	71
2. Le remboursement	72
3. Devenir des ovocytes	73
4. Alternatives	74
V. LE DON DE GAMÈTES	75
1. L'anonymat	75
2. Le dédommagement	76
3. Le don dirigé	77
VI. OUVERTURE DE L'AMP AUX FEMMES SEULES ET AUX COUPLES HOMOSEXUELS	77
1. Trouble du développement de l'enfant	78
2. Prise en charge	79
VII. LA GESTATION POUR AUTRUI	80
VIII. LE TRANSFERT D'EMBRYON UNIQUE	81
1. Evolution des pratiques	81
2. Problèmes éthiques	83
3. Le coût	83
IX. REMBOURSEMENT DES TECHNIQUES D'AMP :	84
X. DÉPART À L'ÉTRANGER	86
XI. FORCES ET FAIBLESSES DE L'ÉTUDE	87
1. Points forts	87
2. Limites	87
<b>CONCLUSION</b>	<b>89</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>91</b>
<b>ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX MEDECINS</b>	<b>107</b>

## ABREVIATIONS

ABM : agence de la biomédecine

ACGH : hybridation génomique comparative

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

AMH : hormone anti-müllérienne

AMP: aide médicale à la procréation

ASRM : American Society for Reproductive Medicine

BFS : British Fertility Society

CCN : comité consultatif national d'éthique

CECOS : centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain

CFA : compte des follicules antraux

DPI : diagnostic pré-implantatoire

FISH: hybridation fluorescente in situ

FIV : fécondation in vitro

FSH : hormone folliculo-stimulante

GPA : gestation pour autrui

IAD : insémination avec sperme de donneur

IGAS : inspection générale des affaires sociales

IU : insémination intra utérine

LH : hormone lutéinisante

NASS : national ART surveillance system

NGS : séquençage de nouvelle génération

PCR : réaction quantitative en chaîne par polymérase

RCP : réunion de concertation pluri-disciplinaire

SHBG : sex hormone binding globulin

TEC: transfert d'embryon congelé

## INTRODUCTION

L'OMS décrit l'infertilité comme «une maladie du système reproductif définie par l'échec d'une grossesse clinique après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés».

D'après l'OMS, l'infertilité génère un "handicap" (une altération de la fonction), et donc justifie un accès aux soins de santé.

L'aide médicale à la procréation (AMP) pouvant être proposée aux couples infertiles comprend :

- l'insémination intra utérine (IIU)
- la fécondation in vitro (FIV) classique ou avec micro-injection intra cytoplasmique (ICSI)
- le transfert d'embryon congelé (TEC)

Actuellement, l'aide médicale à la procréation est encadrée par la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Son but doit être de "remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité" (article L.2141-2 du code de la santé publique).

Pour bénéficier d'une l'AMP, l'article 24 du code de santé publique prévoit que "l'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune". Les célibataires et les couples homosexuels sont donc exclus d'une prise en charge en AMP en France. Même si aucune limite d'âge n'est clairement formulée par la loi, la limite de prise en charge par l'assurance maladie est fixée au 43ème anniversaire de la femme.

L'Agence de la biomédecine, organisme public qui gère ce domaine en France, a recensé pour l'année 2015 145255 tentatives d'AMP dont 62,8% en FIV classique, ICSI et TEC et 37,2% en insémination intra utérine. Le nombre de tentatives de FIV classique, FIV ICSI et TEC est en constante augmentation depuis 2012 (1). Cette croissance est retrouvée partout en Europe (2).

Le recours à un tiers donneur est possible lorsqu'il existe un risque de transmission à l'enfant d'une maladie grave ou lorsque les techniques d'AMP au sein du couple ne peuvent aboutir. Un embryon ne peut être conçu in vitro qu'avec des gamètes provenant d'au moins un des membres du couple. En 2015, 6,3% des IIU et 1,7% des FIV ont été réalisées avec sperme de donneur et 1,3% des FIV concernaient le don d'ovocytes. Cela représentait 24839 enfants nés vivants soit 3,1% des naissances en 2015 (dont 95% issus de tentatives en intra conjugal).

Parmi les enfants nés du don, 3,1% (971) étaient issus du don de sperme, 1% du don d'ovocytes (256) et 0,1% de l'accueil d'embryon (77).

L'amélioration constante des techniques d'AMP entraîne partout dans le monde, une remise en question du cadre légal. En plus de pouvoir venir en aide aux couples infertiles, l'AMP peut techniquement s'ouvrir à des indications dites « sociétales », et offrir la parentalité à une femme seule, à un couple de femmes ou à des femmes plus âgées. Le développement notamment de la vitrification ovocytaire offre théoriquement aux femmes la possibilité technique de préservation de fertilité et de fécondation in vitro sans homme connu.

Ces demandes qui s'exprimaient peu jusqu'alors sont justifiées à la fois par l'évolution de la société actuelle, du mode de vie de la population ainsi que de la loi française. Depuis l'adoption de la loi concernant le mariage pour tous, les politiques, la communauté scientifique et les comités d'éthique tendent à faire évoluer les lois concernant la procréation médicalement assistée.

Au delà de la revendication du droit d'être parent quelque soit l'orientation sexuelle, une autre problématique importante est le recul de l'âge de la première grossesse et la nécessité de prise en charge de ces femmes ayant une infertilité directement liée à leur âge. Ce désir tardif d'enfant autant pour les femmes que pour les hommes est lui aussi devenu un réel problème de société.

Actuellement, la France fait face à un nomadisme croissant des français à l'étranger. Ce phénomène est communément appelé "tourisme" procréatif. Les français célibataires, en couple homosexuels, les femmes de plus de 43 ans, les femmes âgées n'ayant pas accès au don d'ovocyte (DO) du fait d'un long délai d'attente s'étant vu refuser une prise en charge en France, se dirigent vers des pays voisins (Espagne et Belgique principalement) où le cadre légal diffère du nôtre, rendant l'accès à l'AMP souvent moins restrictif (3). Une autre raison de ce nomadisme est aussi la possibilité d'accès à des techniques interdites en France, comme le diagnostic pré-implantatoire ou screening génétique, la préservation de fertilité sociétale et la gestation pour autrui (GPA). Ce phénomène est aujourd'hui problématique puisque l'encadrement des techniques d'AMP en Europe et ailleurs dans le monde, est très hétérogène dans son contenu et son champ d'application (3).

L'évolution de la société est donc à l'origine de réflexions éthiques concernant ces nouveaux modèles de parentalité. En juin 2017, le comité consultatif national d'éthique (CCNE) a porté sa réflexion sur trois sujets principaux que sont l'autoconservation ovocytaire, les demandes de recours à l'AMP par des couples de femmes et des femmes à titre individuel et les demandes de GPA. Au-delà de l'acceptation pour la société d'un nouveau modèle familial, ces réflexions éthiques sont aussi centrées sur le devenir de l'enfant à naître (4).

Ce sujet suscite actuellement de nombreux débats mettant en jeu médecins, psychologues ou psychiatres, philosophes et juristes. Les médecins occupent une place centrale dans ce débat. Ils sont en effet les premiers confrontés à la souffrance de ces personnes, à être sollicités lorsque des démarches sont entreprises à l'étranger. Ils sont aussi les premiers à voir évoluer rapidement les possibilités techniques en infertilité et à mettre en pratique les différents progrès techniques apportés par la recherche.

Ainsi, à l'aube d'une prochaine révision des lois de bioéthique, il paraissait intéressant de recueillir l'avis des professionnels de l'AMP, cliniciens et biologistes, concernant les questions d'ordre sociétal et la possible évolution du cadre légal encadrant l'accès à l'aide médicale à la procréation.

## GENERALITES

Les différentes thématiques abordées reprennent les thèmes d'actualité en AMP ayant motivé cette étude, qui suscitent des débats autant sur le plan médical, sociétal, qu'éthique.

Dans un premier temps sera développé la technique du screening génétique pré-implantatoire, autorisé à l'étranger mais interdit en France.

Il sera par la suite détaillé l'élargissement des indications de l'AMP pour des indications motivant actuellement de nombreux départ à l'étranger. Il s'agit alors de l'âge limite de prise en charge en AMP, de l'ouverture de l'AMP pour les femmes seules, les couples homosexuels et la GPA.

Le cadre législatif encadrant le don et le transfert d'embryon sera abordé dans un troisième temps.

### I. Le diagnostic pré-implantatoire ou « screening génétique »

#### 1. Définitions

##### a. Le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI)

Il s'agit d'une alternative au diagnostic prénatal pour la détection de troubles génétiques embryonnaires.

Le recours au diagnostic génétique pré-implantatoire est encadré par la loi et réservé aux couples ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique grave, reconnue comme ne pouvant pas être guérie au moment du diagnostic. Pour cela, les caractéristiques génétiques de cette maladie doivent être préalablement identifiées au niveau des chromosomes ou de l'ADN chez l'un ou les deux membres du couple (ou l'un de ses ascendants immédiats).

Les indications comprennent maintenant la plupart des maladies monogéniques autosomiques ainsi que des anomalies chromosomiques numériques et structurales (5).

En France, il existe 4 centres de DPI, d'après le rapport de l'ABM de 2015, 221 maladies génétiques sont recensées et le nombre de maladies entrant dans l'indication est en constante augmentation (21 nouvelles indications en 2015) (1).

En 2015, 76% des demandes de DPI ont été acceptées. Les principales raisons de refus étaient l'impossibilité de réaliser une technique d'AMP.



## b. Le screening génétique pré-implantatoire

La technique de séquençage génétique s'est étendue au screening génétique préimplantatoire dont l'objectif diffère du DPI puisqu'il est quant à lui proposé uniquement pour cribler l'aneuploïdie embryonnaire afin d'implanter après fécondation in vitro uniquement les embryons à formule chromosomique normale (haploïdes).

Les embryons aneuploïdies, c'est à dire présentant un chromosome supplémentaire ou manquant, sont la principale cause génétique de fausse couche. Elles sont détectées dans 35% des avortements spontanés, 4% des morts foetales et 0,3% des naissances vivantes (6). En général, les aneuploïdies résultent du processus de non-disjonction, c'est-à-dire de l'absence de séparation des chromosomes appariés dans la première division méiotique de la méiose (6). Le taux d'aneuploidie augmente avec l'âge (7).

L'objectif est de sélectionner les embryons qui pourraient être à l'origine d'un arrêt de développement prématuré de la grossesse, ou de la naissance d'un enfant porteur d'anomalies chromosomiques.

La technique de screening génétique pré-implantatoire est interdite en France mais s'avère en revanche autorisée dans de nombreux pays européens.

Pays	Diagnostic préimplantatoire (DPI)	Dépistage des aneuploïdies (preimplantation genetic screening, PGS)
Albanie	non pratiqué	non pratiqué
Allemagne	autorisé	autorisé
Autriche	autorisé	autorisé
Belgique	autorisé	autorisé
Bulgarie	autorisé	autorisé
Chypre	autorisé	autorisé
Danemark	autorisé	autorisé
Espagne	autorisé	autorisé
France	autorisé	interdit
Grande-Bretagne	autorisé	autorisé
Grèce	autorisé	interdit
Irlande	non réglementé / non pratiqué	non réglementé / non pratiqué
Italie	autorisé <sup>2</sup>	autorisé
Luxembourg	non réglementé / non pratiqué	non réglementé / non pratiqué
Norvège	autorisé	interdit
Pays-Bas	autorisé	interdit
Portugal	autorisé	autorisé
Suède	autorisé	largement interdit
Suisse	interdit	interdit

Figure 1. Comparaison de la législation du diagnostic pré-implantatoire. Office fédéral de santé publique Suisse

## 2. Technique du screening génétique

La première description de cette méthode a été réalisée en 1995 par Verlinsky et al. (8).

Elle consistait en un prélèvement d'une cellule embryonnaire au troisième jour de développement (blastomère) puis à l'analyse par FISH (hybridation fluorescente in situ) de 9 chromosomes. Les premiers résultats positifs de cette technique avaient conduit à un rapide développement par certains centres afin d'accroître leur taux de grossesse clinique par transfert.

Cependant le niveau de preuve des différentes études était faible. Scott et al. (9) retrouvaient aussi que le prélèvement cellulaire au stade blastomère impactait fortement la viabilité embryonnaire. Devant le manque de preuves justifiant la mise en application en pratique clinique, l'indication n'avait initialement pas été retenue que ce soit par l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM), le British Fertility Society (BFS), et l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

Aujourd'hui la technique de référence consiste, après un cycle de FIV, à réaliser une biopsie de trophoctoderme au stade blastocyste quand l'embryon contient environ 150 cellules. Le prélèvement doit concerner plus de deux cellules pour le diagnostic. La masse cellulaire interne (bouton embryonnaire) à partir de laquelle se développe le fœtus est alors laissée intacte.

Ensuite, 24 chromosomes sont analysés grâce à des techniques complètes de criblage des chromosomes, telles que l'hybridation génomique comparative (ACGH), la réaction quantitative en chaîne par polymérase (PCR) et le séquençage de nouvelle génération (NGS) (10).

La biopsie de trophoctoderme est considérée comme une technique validée et sûre, sans impact sur le développement embryonnaire, sous réserve qu'elle soit réalisée par un professionnel expérimenté (11). Le taux de faux positif est estimé à moins de 0,5% (12).

## 3. Intérêt

En France, le choix des embryons à transférer se fait actuellement sur des caractéristiques morphologiques ainsi que sur l'observation du développement (nombre de pronuclei, heure de syngamie, vitesse de division, taux de fragmentation cellulaire, taille et aspect des cellules). Il est cependant démontré dans plusieurs études que la qualité morphologique embryonnaire n'est que très étroitement corrélée avec l'aneuploïdie.

Capalbo et al. retrouvaient par exemple un taux d'euploïdie respectivement de 56,4%, 39,1%, 42,8% et 25,5% dans les groupes de blastocystes de morphologie excellente, bonne, moyenne et pauvre ( $p < 0,01$ ). En revanche la vitesse de division embryonnaire n'était pas corrélée à l'aneuploïdie. L'analyse retrouvait qu'aucun des paramètres utilisés (morphologie et vitesse de développement) n'était prédictif du taux d'implantation des embryons haploïdes. Le taux d'implantation des embryons haploïdes était le même quel que soient les caractéristiques morphologiques et la vitesse de développement (13).

Ainsi le choix de transférer ou non un embryon uniquement sur des caractéristiques morphologiques est remis en question.

#### 4. Efficacité

Grace à cette technique, les récentes études retrouvent une amélioration du taux de naissances vivantes et une baisse du taux de fausse couche (12).

Dans la récente méta analyse de Dahdou et al. (14), l'utilisation du screening génétique était associé à un taux d'implantation clinique significativement plus élevée, dans les études randomisées avec un RR de 1,29 (IC95% 1,15-1,45), ainsi qu'un taux d'implantation persistant (20 semaines) également augmenté avec un RR de 1,39 (IC95% 1,21-1,60) et ce parallèlement à une baisse du taux de fausses couches et grossesse multiples. Ces résultats sont soutenus par la méta analyse de Chen et al. (15), Lee et al. (16), ainsi que par l'étude d'Ubladi et al. (17).

Forman et al. (18) avaient en particulier montré que le transfert d'un blastocyste haploïde unique équivalait à un double transfert d'embryon non testés en termes de taux grossesse clinique. La probabilité d'avoir une grossesse monofoetale à terme était plus élevée après le screening génétique (60,7% vs 33,7% ; RR:1,8; (IC95% : 1,3-2,5);  $p < 0,01$ ) Le taux de grossesse gémellaire était significativement réduit (0% vs 53%,  $p < 0,01$ ).

#### 5. Indications

Cibler les indications du screening génétique pré-implantatoire reste la principale problématique.

L'ensemble des études s'intéressent aux femmes jeunes de bon pronostic, cette technique a pourtant été étendue aux femmes considérées comme plus à risque d'aneuploïdie, c'est à

dire, ayant un âge avancé (plus de 35 ans) avec des antécédents de fausses couches à répétition (au moins trois) ou d'échec d'implantation (plus de trois embryons) (12).

La Canadian Society of Obstetrics and Gynaecology recommande par exemple l'utilisation du screening génétique pré-implantatoire chez les patientes de bon pronostic, et ce après une consultation avec un conseiller génétique afin d'informer les patientes des limites de cette technique (11). Chez les femmes jeunes, l'intérêt serait alors de sélectionner les embryons à transférer afin d'éviter les transferts inutiles, notamment chez les patientes ayant obtenu un nombre important d'embryons après FIV et d'augmenter ainsi les chances de naissances vivantes après un premier cycle.

Les études concernant les femmes de moins bon pronostic sont moins nombreuses et de moins bon niveau de preuve (16). Aux états-unis, le screening génétique est cependant recommandé chez les femmes de plus de 37 ans, dans le but de diminuer le taux de fausse couche (19).

Le taux d'aneuploidie est estimé à environ 40% avant 37 ans et entre 55% et 80% après 41 ans (20,21). La période avec le plus faible taux d'aneuploïdie serait de 26 à 30 ans selon Franasiak et al. (21).

La problématique chez les femmes de plus de 40 ans ou ayant une réserve ovarienne altérée, est la qualité de la réponse ovarienne et le nombre d'embryons disponibles pour réaliser la sélection.

## II. Age limite de prise en charge des hommes

Il a été mis en évidence un recul de l'âge de la première grossesse ces dernières années. Ce phénomène concerne aussi bien les femmes que les hommes. En 2015, 799 000 enfants sont nés en France ; 5% des enfants avaient une mère âgée de plus de 40 ans et plus et 17 % des nouveau-nés avaient un père de 40 ans et plus (1).

En aide médicale à la procréation, l'âge est une limite uniquement pour les femmes puisqu'à partir de 43 ans celles-ci ne sont plus prises en charge par la sécurité sociale. Pour les hommes, même si le comité d'éthique et l'agence de la biomédecine recommandent de ne plus prendre en charge les hommes après 60 ans, la limite reste encore discutée.

Si les effets de l'âge avancé de la mère sont mieux connus par le corps médical et la population générale, l'impact de l'âge de l'homme dans la reproduction est maintenant de plus en plus étudié.

## 1. Vieillesse chez l'homme, physiopathologie

Chez l'homme, avec l'avancée en âge s'installe une hypoandrogénie clinique et biologique. Ces changements sont secondaires au vieillissement du tissu testiculaire. L'analyse du tissu testiculaire met en évidence un nombre réduit de spermatogonies d'aspect normal, une augmentation des spermatogonies multinucléées, des mégaspermatozoïdes ainsi que des spermatides géantes. Il existe également une réduction du nombre de cellules de Sertoli et de Leydig, ainsi qu'une sclérose tissulaire aboutissant à un défaut de vascularisation du parenchyme testiculaire (22). Cliniquement, cela se traduit par l'apparition de symptômes d'andropause associant une asthénie, une diminution de la libido, de la fréquence des rapports sexuels ainsi qu'une altération de la fonction érectile (23). Biologiquement, il est mis en évidence une testostérone abaissée, une augmentation de la SHBG (sex hormone binding globulin), glycoprotéine liant les hormones sexuelles, et des hormones hypophysaires FSH (hormone folliculo-stimulante) et LH (hormone lutéinisante).

Même si la gamétogénèse est un phénomène continu chez l'homme, il existe une altération qualitative et quantitative de la spermatogénèse avec le temps. Les spermatogonies (cellules souches de la spermatogénèse) se renouvellent par simple division et tous les 16 jours ces cellules vont se multiplier pour permettre la formation de spermatozoïdes. Le nombre de divisions nécessaires à l'obtention d'une spermatogonie augmente avec l'âge.

Les analyses de sperme montrent une diminution notable du volume de sperme (hypospermie), de la mobilité du sperme (asthénospermie) et de la morphologie du sperme (tétraspermie) à mesure que les hommes vieillissent (24). Il n'y a cependant pas de relation entre l'avancée en âge et ces altérations. La cause de ces altérations ne sont pas clairement définies mais pourraient être en plus de l'âge en soi, secondaires aux co-morbidités liées à l'âge (pathologies chroniques, maladies cardiovasculaires, prise de poids...), infections urogénitales ou accumulation de substances toxiques (25).

## 2. Conséquences sur la fertilité

Avec l'avancée en âge, il existe un risque accru d'accumulation d'anomalies génétiques, de mutations de novo et d'anomalies chromosomiques majorant le risque d'aneuploidie embryonnaire (26).

Le nombre de divisions cellulaires s'accroissant dans le temps, cela induit en parallèle une augmentation du nombre de mutations. L'étude de Kong et al. (27) avait démontré qu'il existait une accélération du nombre de mutations de novo directement liée à l'avancée en âge du

père. Un père transmet en moyenne 25 mutations à son enfant à l'âge de 20 ans, 65 à 40 ans et 85 à l'âge de 60 ans (27).

Les études démontrent aussi une élévation du taux de fragmentation de l'ADN, entraînant alors un trouble du développement embryonnaire précoce (28). Chez les hommes de 60 à 80 ans, le pourcentage de fragmentation de l'ADN dans le sperme éjaculé est estimé à 88% (26). Un indice de fragmentation de l'ADN supérieur à 15% est considéré comme anormal dans la plupart des laboratoires et pourrait être associé à des résultats défavorables en FIV au delà de 25,5% (29). L'âge seuil de 50 ans a été retenu par Garcia-Ferreyra et al. (30).

Il en résulte alors dans un premier temps une diminution des taux de grossesse du fait :

- d'un délai de conception allongé, qui est estimé à 6 mois avant 30 ans, 19 mois de 45 à 49 ans et 32 mois à 50 ans soit une augmentation du délai de conception 6 fois supérieur chez un homme de 45 ans par rapport à un homme de 25 ans (23).
- d'un taux de fausse couche plus élevé : au-delà de 50 ans voire de 40 ans (31), les auteurs rapportent un taux de fausses couches augmenté, voire multiplié par deux après 50 ans (32). Si les études dans le cadre du don d'ovocyte ont permis de s'affranchir de l'âge de la femme, en pratique, ce risque est majoré lorsque la femme est âgée de plus de 30 ans mais encore plus après 35 ans (32,33,34).
- de moins bons résultats en AMP : le nombre de blastocystes formés est moins important, la qualité embryonnaire est altérée et le taux d'implantation plus faible avec un cut-off de 40 ans retenu par De La Rocheborchard et al. (34) et de 50 ans par Frattarelli et al. (33).

Dans un second temps, on observe une augmentation du nombre de pathologies infantiles : Ces pathologies peuvent être en lien avec des mutations génétiques ou des anomalies chromosomiques (aneuploïdie).

- Mutations génétiques : Les principaux exemples secondaires aux mutations génétiques autosomiques dominantes sont l'achondroplasie (gène FGFR3), la néoplasie endocrinienne multiple (gène RET), l'atteinte du gène FGFR2 (maladie de Crouzon, maladie d'Apert) (32).
- Anomalies chromosomiques : La relation entre l'âge paternel avancé et trisomie 21 est encore discutée puisqu'il existe une corrélation étroite entre l'âge paternel maternel. Au delà de 50 ans, l'âge du père aurait une influence significative sur l'incidence du syndrome de Down lorsque l'âge de la mère est supérieur à 35 ans (35).

L'effet de l'âge paternel avancé sur le syndrome de Klinefelter est également controversé. Si certaines études retrouvent une augmentation du nombre de spermatozoïdes XY avec l'âge (36), d'autres ne retrouvent pas de corrélation (37).

- Pathologies infantiles multifactorielles : Les principales pathologies étudiées sont l'autisme (38) et la schizophrénie (39,40) dont l'apparition serait en lien avec l'accumulation de mutations de novo ainsi que des modifications épigénétiques.

Il existerait également un risque majoré de survenue de maladies malignes, comme la leucémie ou le cancer du système nerveux central (32).

L'étude de Ramasamy et al. (32), proposait un exemple des risques de pathologies liée à l'âge du père au moment de la procréation.

Maladie	Age paternel (ans)	Risque relatif	Risque dans la population générale	Risque ajusté
Achondroplasie	> 50	7,8	1/15 000	1/1 923
Syndrome d'Apert	> 50	9,5	1/50 000	1/5 263
Syndrome de Pfeiffer	> 50	6	1/100 000	1/16 666
Syndrome de Crouzon	> 50	8	1/50 000	1/6 250
Neurofibromatose	> 50	3,7	1/3 000 - 1/4 000	1/1 810 - 1/1 080
Syndrome de Klinefelter	> 50	1,6	1/500	1/312
Retinoblastome	> 45	3	1/15 000 - 1/20 000	1/5 000 - 1/6 667
Trisomie 21	40-44	1,37	1/1 200	1/876
Epilepsie	40-45	1,3	1/100	1/77

Figure 2 : Ramasamy et al. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril Jun 2015*

### 3. État de santé

Au delà de l'âge civil, certains couples demandent le recours à l'AMP alors que l'état de santé de l'homme est critique, du fait d'une pathologie systémique. Actuellement, la loi interdit l'utilisation des gamètes ou des embryons en post mortem.

Il est décrit que les pathologies chroniques altèrent la qualité du sperme et les couples peuvent de ce fait avoir recours à l'AMP pour la conception (24).

Ce sujet devra être discuté en reunion pluridisciplinaire (RCP) au cas par cas en fonction de la pathologie.

### III. Âge de procréer chez la femme

#### 1. Etat des lieux

La France figure parmi les 17 pays de l'Union européenne limitant l'accès aux techniques d'AMP en imposant des critères relatifs à l'âge maximum de prise en charge de la femme.

Dans certains pays, un âge limite est fixé par la loi : Grèce et Estonie (50 ans), Belgique, Bulgarie, Danemark, Irlande (45 ans), Slovénie et Luxembourg (43 ans), Finlande et Pays-Bas (40 ans).

Parfois, l'accès à l'AMP est défini comme « l'âge naturel de reproduction », sans précision d'âge maximum (Allemagne, Espagne, Portugal, Royaume-Uni, République tchèque et Suède). Pour les autres, (Autriche, Chypre, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Roumanie et Slovaquie), aucune limite d'âge n'est décrite (41).

En France, la prise en charge en AMP est remboursée par la sécurité sociale jusqu'au jour anniversaire des 43 ans de la femme. Cependant, devant le recul de l'âge de la première grossesse, de plus en plus de femmes de plus de 40 ans présentant une infertilité liée à l'âge ont recours à l'AMP. Une étude de la NASS (National ART surveillance system) aux Etats-Unis, retrouve trois fois plus de patientes de plus de 40 ans en 2013 (28 883) en comparaison avec 1996 (8672) ( $p < 0.0001$ ) (42).

Dans le récent rapport de l'ABM, en 2015, la majorité des femmes prises en charge en AMP avaient entre 30 et 34 ans, 19,6% entre 35 et 37 ans, 2,5% entre 40 et 42 ans et 1,6% plus de 43 ans (1). Au cours des deux dernières décennies, l'âge moyen d'une mère à sa première grossesse a augmenté régulièrement et est actuellement à 30 ans dans le monde occidental. Une femme sur 5 n'a pas commencé une tentative de grossesse à l'âge de 35 ans (43) et en 2015 en France 5% des enfants avaient une mère âgée de plus de 40 ans.



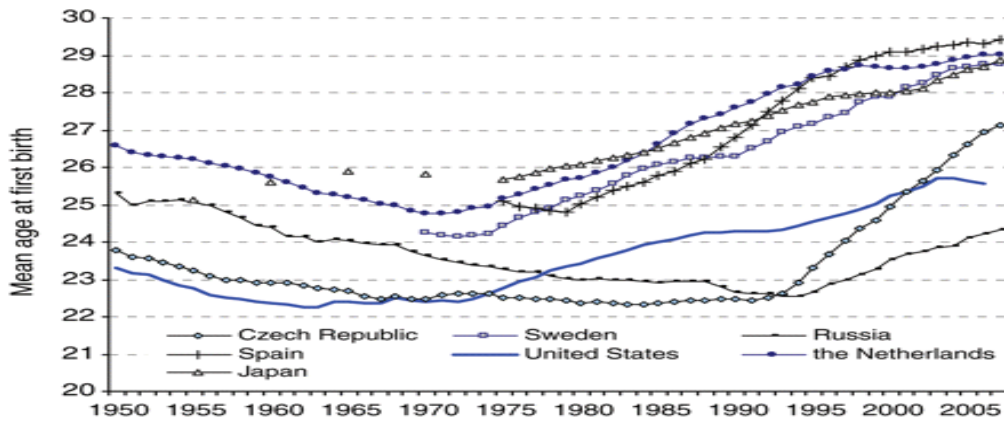


Figure 3. Conséquence démographique et médicale du recul de la parentalité. Schmidt et al. *Human reproduction*, 2012

Le caractère tardif du début de la maternité accroît la fréquence des infertilités liées à l'âge de la femme.

En effet, en se basant sur l'étude de populations refusant la contraception, la probabilité de grossesse après un mois d'exposition semble décroître avec l'âge et serait de 25% pour les femmes de moins de 25 ans, 18% de 26 à 30 ans, 12% de 30 à 35 ans, 5% de 35 à 40% (44). Une modélisation de Leridon et al. retrouvait que 75% des femmes qui commençaient à concevoir à l'âge de 30 ans avaient une naissance vivante à 1 an, 66% à 35 ans et 44% à 40 ans (45).

Schmidt et al. se sont intéressés dans leur étude aux explications de cette maternité tardive (43). Le recul de l'âge de la première grossesse est directement lié aux changements de mode de vie comme le développement de la contraception, l'augmentation de la proportion de femmes faisant de longues études ou ayant un emploi, les mauvaises conditions économiques des jeunes couples, la diminution des mariages et l'augmentation des divorces.

Certaines femmes ont parfois l'espoir que l'AMP les aidera si elles ont des difficultés à concevoir plus tard (46). Cependant, souvent, le seul traitement de l'infertilité lié à l'âge sera le recours au don d'ovocyte.

## 2. Déclin de la fertilité avec l'âge

La perte d'ovocytes est un processus continu débutant in utero. Une femme naît avec environ 1 à 2 millions d'ovocytes, chacun enfermé dans un follicule primordial. Le stade de développement est stoppé dans la première prophase méiotique (47). Parmi ceux-ci, presque tous (99%) subiront une apoptose, et seulement une petite fraction reprendra la méiose à partir

de la puberté. À mesure que la femme vieillit, le nombre absolu de follicules en développement diminue et ce processus continue jusqu'à la ménopause. Pendant les années de reproduction, entre 400 à 500 conduiront à une ovulation, les autres entreront en apoptose.

Les symptômes associés à la diminution du stock de follicules sont le raccourcissement ou l'irrégularité des cycles menstruels, l'infertilité puis la ménopause qui apparaît alors comme un marqueur tardif de la fin de vie reproductive de la femme (48).

Il existe en effet un écart entre la capacité de maintenir un cycle ovulatoire régulier et la baisse de la fertilité féminine plusieurs années plus tôt. La fécondité des femmes diminue progressivement mais cette diminution s'accélère de façon significative vers environ 32 ans puis diminue plus rapidement après les 37 ans (48).

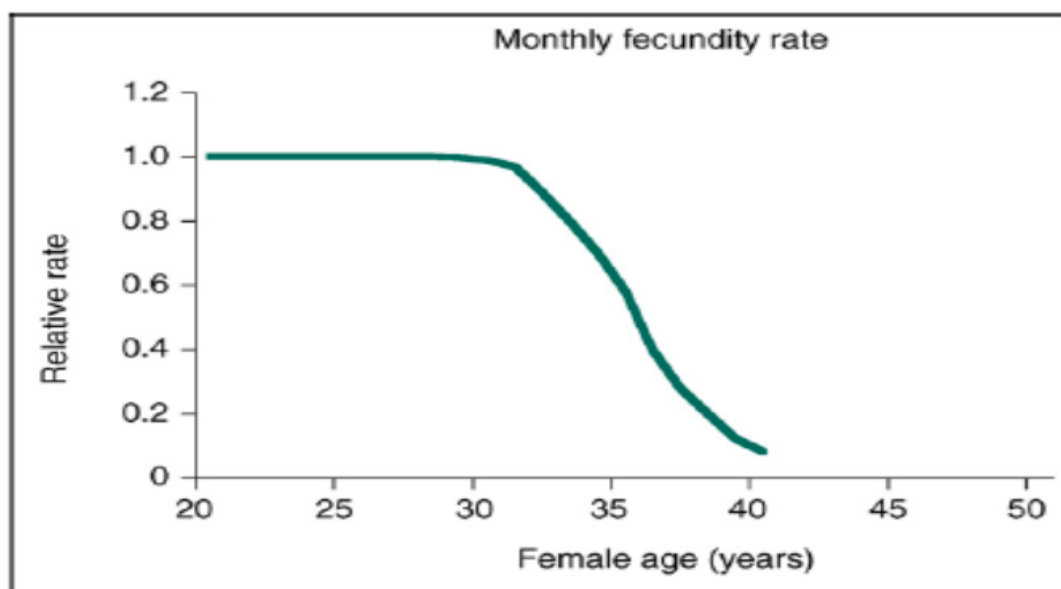


Figure 4. Evolution de la fertilité avec l'âge chez la femme. Broekman et al 2007

Il existe en parallèle de la baisse des chances de grossesse une augmentation du taux de fausses couches, principalement avec l'augmentation du nombre d'embryons anormaux avec l'âge (49). Le risque de fausse couche est estimé à 50% à partir de 42 ans et 75% après 45 ans.

Il a été démontré lors des études sur les transferts d'ovocytes de donneuses des anomalies de la méiose dont la fréquence était directement corrélée à l'âge. Il s'agit principalement d'anomalies de ségrégations chromosomiques, lors de la formation des fuseaux et de l'alignement des chromosomes en métaphase II et métaphase I (50).

Pellestor et al. estimaient que le taux d'aneuploïdie était faible chez les femmes de moins de 35 ans (10%), mais augmentait à 30% à l'âge de 40 ans, à 40% à 43 ans et 100% chez les femmes de plus de 45 ans (49). Même si ce taux est variable dans d'autres études, on retrouve systématiquement une croissance majeure avec l'avancée en âge.

Les autres anomalies ovocytaires directement liées à l'âge seraient une accumulation de dommages biomoléculaires irréparables, impliqués dans la défaillance des ovocytes, des cellules de la granulosa et du microenvironnement folliculaire. Ces altérations sont en lien avec une altération des facteurs protecteurs contre le stress oxydatif. Il existe alors une diminution de la réparation de l'ADN et de la capacité de réparation et de dégradation des protéines (51,52).

La mesure de la fertilité est estimée en routine par l'hormone anti-müllérienne (AMH) et le compte des follicules antraux (CFA). Il a été démontré une diminution de l'AMH avec l'âge, en parallèle de la diminution du pool de follicules ovariens primordiaux (53). Cependant, son taux n'est pas représentatif des chances de grossesse spontanée. Il s'agit donc d'un marqueur quantitatif mais non qualitatif de la fonction ovarienne qui ne reflète donc pas la capacité d'une femme à être enceinte (54).

L'évaluation de la réserve ovarienne est utile en pratique pour estimer les chances de réponse aux traitements de stimulation (55). Ainsi, Mac Dougall K. et al retrouve des taux de 20% de grossesse en FIV au delà de 40 ans (46), ces résultats sont moins bons dans d'autres études.

L'étude de Leridon et al. estimait que l'AMP ne pouvait pas compenser toutes les naissances perdues par le déclin naturel de la fertilité après 35 ans. Cette étude retrouvait que la procréation assistée ne pouvait compenser que la moitié des naissances perdues en repoussant les tentatives de grossesse de 30 à 35 ans, et moins de 30% après report de la grossesse de 35 à 40 ans (45).

La prise en charge des femmes âgées en FIV fait face à trois principaux risques : la mauvaise réponse à la stimulation ovarienne en lien avec une réserve ovarienne physiologiquement basse, le risque d'aneuploïdie et le risque de fausses couches.

L'ESHRE avait défini en 2011 les patientes à risque de mauvaise réponse en FIV (critères de Bologne) : (56)

- Age de plus de 40 ans
- CFA < 5-7, AMH 0,5-1,1ng/ml
- Moins de 3 ovocytes recueillis lors d'une précédente stimulation

Afin d'offrir une chance de grossesse à ces patientes, deux alternatives se sont développées dans le monde :

- la préservation de fertilité « sociétale », non autorisée en France
- le recours au don d'ovocyte

#### IV. La préservation de fertilité sociétale

##### 1. Etat des lieux

La cryoconservation des ovocytes a d'abord été conçue comme un moyen de surmonter les préoccupations éthiques de certains patients avec la cryoconservation des embryons. Il s'est ensuite développée la préservation de fertilité pour les femmes ayant une maladie ou un traitement médical susceptible d'altérer leur fonction ovarienne.

En France, la loi de bioéthique (2004 et 2011) prévoit que « en vue de la réalisation ultérieure d'une AMP, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée ».

Dans ce domaine, la France est un des rares pays proposant un remboursement par la sécurité sociale sans qu'aucune avance de frais ne soit nécessaire. Selon le rapport de l'agence de la biomédecine, on retrouvait en 2012 un recrutement de 202 patientes par an alors qu'en 2015 ce chiffre s'élève à 784 toutes indications confondues (1).

Actuellement dans le monde, et dans la majorité des pays européens, cette technique a été de plus en plus développée pour des raisons non médicales dites « sociétales » et se présente comme une alternative permettant d'obtenir de meilleures chances de grossesse à un âge plus avancé, avec leurs propres ovocytes (57).

Des données, certes limitées, décrivent les femmes qui utilisent la cryoconservation des ovocytes pour ces raisons comme très instruites, ayant un emploi, célibataires, autour de la trentaine (58).

En France la seule possibilité de conserver ses propres ovocytes est lorsqu'une femme propose d'être donneuse d'ovocytes. Si celle-ci n'a pas encore d'enfant, il lui est proposé d'auto-conserver des ovocytes pour elle, selon l'arrêté du 24 décembre 2015 de l'article L. 2141-1 du code de la santé publique:

- Si moins de 5 ovocytes matures sont recueillis, tous les ovocytes sont destinés au don

- De 6 à 10 ovocytes matures recueillis, au moins 5 sont destinés au don
- Si plus de 10 ovocytes matures sont recueillis, la moitié est dirigée vers le don.

Cette pratique est actuellement critiquée. D'une part, puisqu'elle remet en question la réelle motivation du don qui devrait s'intégrer dans une démarche altruiste. D'autre part parce que cela diminue le nombre d'ovocytes remis au circuit du don.

Aussi, devant l'amélioration des techniques de préservation de la fertilité et notamment le développement des pratiques de vitrification ovocytaire, se pose actuellement la question de l'extension des indications de la préservation de fertilité en France.

## 2. Méthode recommandée pour la préservation

### a. La vitrification ovocytaire

La vitrification est actuellement la méthode de référence pour la cryoconservation des ovocytes. Elle a remplacé la méthode de congélation lente car. En effet, comme l'a montré la méta-analyse de Rienzi et al (59), elle minimise la formation de cristaux et entraîne des taux plus élevés de survie cellulaire, de fécondation, de développement embryonnaire et de grossesse. Les ovocytes sont vitrifiés idéalement en métaphase II (60). Une fois vitrifiés, ils peuvent être stockés indéfiniment dans l'azote et ainsi être utilisés des années après la congélation.

### b. Résultats

De récentes études retrouvaient des résultats similaires entre les ovocytes vitrifiés et frais, en terme de taux de fécondation, développement, qualité embryonnaire, taux d'implantation et taux de grossesse clinique (60,61,62).

Etude	Survie ovocytaire	Taux fécondation	TOP embryon	Taux implantation	Grossesse clinique / transfert	Taux de naissance / transfert	Naissance / embryon
Rienzi et al. 2012	84,7%	75,2%	48,1%	NR	29%	NR	15,8%
Doyle et al. 2016	86,1%	70%	NR	43%	57%	NR	6,4%
Solé et al. 2013	85,6%	80,7%	54,1%	33,3%	NR	43,3%	NR

Tableau 1. Comparaison des résultats de la vitrification ovocytaire. Rienzi et al. Hum Reprod 2012, Doyle et al. Fertility and Sterility 2016, Solé et al. Hum Reprod 2013.

L'âge de la femme lors du recueil des ovocytes et le nombre total d'ovocytes disponibles sont les facteurs les plus importants influençant le taux de naissances vivantes.

- Impact de l'âge :

Les taux d'implantation embryonnaire diminuent à mesure que les femmes vieillissent, en raison de l'aneuploïdie embryonnaire accrue. La cryoconservation à un âge plus avancé (>38 ans) augmente le risque que la procédure produise trop peu d'ovocytes ou des ovocytes aneuploïdes, avec une très faible probabilité de grossesse. Les études sur le système du don d'ovocyte ont démontré que c'est la qualité ovocytaire qui altère les chances et non les facteurs utérins en dehors bien sûr de toute pathologie (63).

On retrouve dans les études une baisse des résultats à partir de 35-36 ans, avec dans l'étude de Cobo et al. un taux de natalité diminué de moitié après 35 ans (50% [IC 95% 32,7-67,3] avant 35 ans et 22,9% après 36 ans [IC 95% 14,9-30,9]) (64).

- Nombres d'ovocytes:

Plusieurs études se sont intéressées à la recherche du nombre idéal d'ovocytes à conserver pour pouvoir adapter si possible la prise en charge et l'information de ces patientes. Goldman et al. (65) retrouvaient qu'une femme de 30 à 34 ans avait besoin de 10 ovocytes vitrifiés pour obtenir 69% de chances de grossesse alors qu'une femme de 35-38 ans aurait besoin de 20 ovocytes pour obtenir 69 à 90% de grossesse ce qui rejoint les résultats de Doyle et al. (61).

Cobo et al. estimaient que 8 à 10 ovocytes en métaphase II seraient nécessaires pour obtenir 40% de chances de grossesse avant 35 ans avec un gain de 8,4% en taux cumulatif de naissance par ovocyte supplémentaire (64).

Rienzi et al. retrouvaient un minimum de 8 ovocytes nécessaires chez les femmes de moins de 38 ans pour un taux de naissance de 46.4%. Si moins de 8 ovocytes étaient obtenus le taux de naissance serait abaissé à 22.6%. Passé l'âge de 38 ans, 8 ovocytes offriraient 27,5% de chance de naissance (60). De la même manière, dans une étude plus récente, Chang et al. estimaient que 8,2% des ovocytes vitrifiés entraînaient une naissance vivante (soit 12,1 ovocytes par naissance vivante) chez les femmes de 30 à 36 ans et 3,3% (soit 29,6 ovocytes par naissance vivante) chez les femmes de plus de 36 à 39 ans (66).

L'étude de Doyle et al. (60) a retranscrit les chances de grossesses en fonction du nombre d'ovocytes et de l'âge.

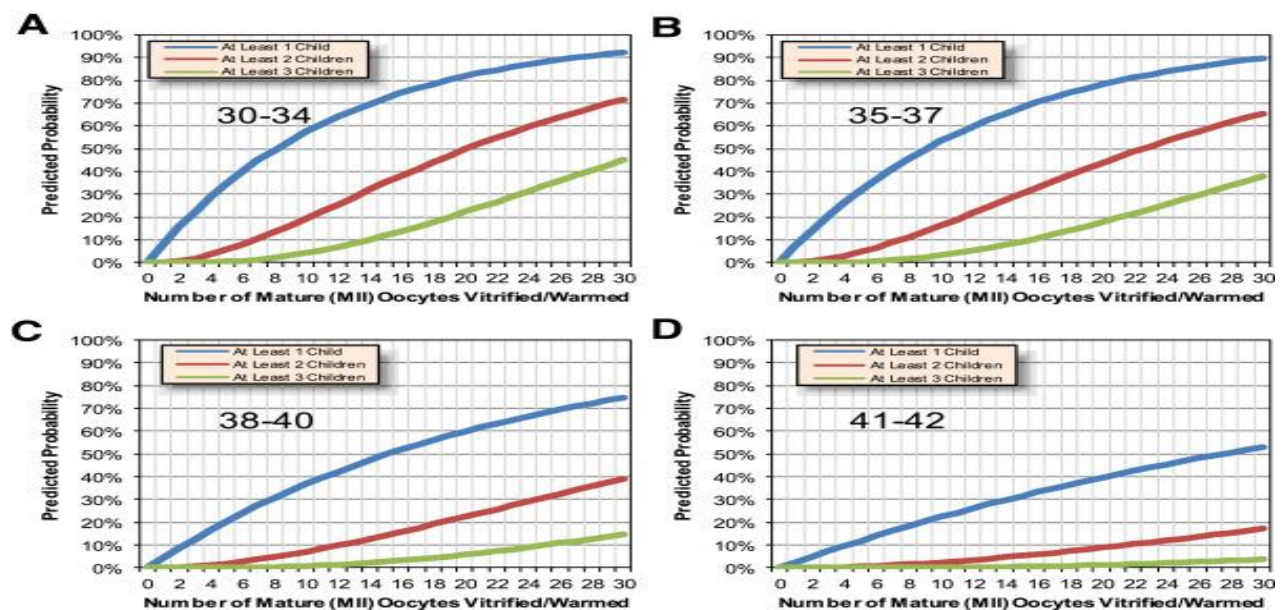


Figure 5. Evolution des chances de grossesse en fonction de l'âge. Joseph O Doyle, *Fertility and sterility*, 2016

## V. Le don de gamètes

### 1. Le cadre légal

En France, le don de gamètes est volontaire, anonyme et gratuit, au même titre que le don de tout élément ou produit du corps humain. Ce principe est consacré à la fois par le code civil et par le code de la santé publique. Le don de gamètes est autorisé depuis 1994. Le recours à des gamètes de donneurs représentait 3,3% des tentatives d'AMP en 2015 (1).

Le couple en demande de don consent devant un juge ou un notaire. Ce consentement fait obstacle à toute contestation de filiation qui serait fondée sur l'existence d'une AMP ou d'un tiers donneur. Aucun lien de filiation ne peut exister entre le donneur et l'enfant (art. 311-20 du Code civil ; art. 1157-2 et 1157-3 du Code de procédure civile). Par conséquent, les enfants nés grâce à un don de sperme ou d'ovocytes ignorent leurs origines génétiques. Des règles de sécurité sanitaire permettent toutefois à un médecin, en cas de nécessité thérapeutique concernant un enfant conçu à partir de gamètes issus de don, d'accéder aux informations médicales non identifiantes.

En France, l'encadrement du don par les centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain (CECOS) vise à faire respecter ces principes d'anonymat et gratuité. Cependant, face à la pénurie de donneurs, cette législation est différente dans les autres pays européens. Actuellement, pour les donneurs ou les donneuses, la loi prévoit la prise en charge à 100% des frais occasionnés par le don (transports, examens, traitements...). Ailleurs en Europe et dans le monde, le don est parfois dédommagé.

Concernant l'anonymat, il faudra faire la distinction entre la levée complète d'anonymat, créant un lien entre le donneur/donneuse, le couple et l'enfant à naître, et la mise à disposition d'information non identifiantes, soit lors du don, soit lorsque l'enfant issu du don atteindra sa majorité (caractéristiques physiques, niveau d'éducation...). Lorsque l'anonymat est levé, le donneur ou la donneuse pourra être un membre de l'entourage (don dirigé) ou bien totalement extérieur.

Le don est anonyme en France, en Grèce, au Portugal, en Russie et en Espagne, où cependant la nouvelle loi de 2006 permet aux enfants d'obtenir, à leur majorité, des renseignements généraux sur leurs donneurs et donneuses. Il y a en Europe une tendance à lever cet anonymat et à donner ainsi la priorité au droit des enfants à connaître leurs origines génétiques (Suède, Allemagne, Suisse, Pays-Bas, Royaume-Uni, Norvège, Autriche, Finlande...). Certains pays ont eu un système mixte, par exemple en Belgique ou au Danemark. Il existe deux systèmes de don : un via un système anonyme et l'autre non (67).

## 2. Les donneurs

Toute personne majeure en bonne santé de moins de 37 ans pour les femmes et de moins de 45 ans pour les hommes ayant déjà conçu ou non, sous réserve d'acceptation du dossier médical par l'équipe soignante peut être candidat au don de gamètes. Un consentement et, si le donneur ou la donneuse fait partie d'un couple, celui de l'autre membre du couple sont recueillis par écrit et peuvent être révoqués à tout moment jusqu'à l'utilisation des gamètes.



Seuls les couples hétérosexuels ont accès au don, l'homme et la femme formant le couple doivent être vivants et en âge de procréer.

a. Le don d'ovocytes

En France, le don d'ovocytes est pris en charge à 100 % par l'assurance maladie pour les femmes avant 43 ans. Une femme peut demander les recours au don d'ovocyte en cas d'insuffisance ovarienne prématurée, de mauvaise réponse à la stimulation en FIV, ou bien en prévention de transmission de maladie génétique grave.

Même s'il s'agit d'un parcours compliqué, le recours au don d'ovocyte est justifié par ses bons résultats. Les études retrouvent des taux d'implantation significativement meilleurs en FIV/ICSI avec don qu'en situation intra-conjugale. Zegers- Hochschild et al. (68) observaient un taux d'implantation de 16,9 % lors de 15 437 cycles de transferts chez des receveuses d'ovocytes versus 13,2 % chez des patientes transférées avec des embryons obtenus avec leurs propres ovocytes ( $p < 0,001$ ).

Selon le rapport de l'ABM en 2015, 3% des donneuses avaient moins de 25 ans, 23,4% avaient entre 25 et 30 ans, 54,9% entre 31 et 35 ans et 18,7% étaient âgées de plus de 35 ans.

Concernant les receveuses :

- 20% d'entre elles avaient plus de 40 ans en FIV et 23% en ICSI,
- 18% avaient entre 38 et 39 ans en FIV et 15% en ICSI,
- 20% avaient entre 35 et 37 ans en FIV et 23% en ICSI,
- 26% avaient entre 30 et 34 ans en FIV et en ICSI.
- 12% avaient moins de 30 ans en FIV et 9% en ICSI.

En France, l'inadéquation entre l'offre nationale et la demande des couples français est une préoccupation importante et les problématiques sont listées dans le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales publié en février 2011 qui dénonce certaines contraintes législatives et financières (69). Il existe une légère augmentation du nombre de donneuses (420 en 2012 et 540 en 2015) mais en parallèle un nombre croissant de couples en attente de don (2110 en 2012 et 2516 en 2015). En 2015, 256 enfants issus du don d'ovocytes sont nés. D'après ce rapport, la demande des couples est plus de deux fois supérieure à l'offre et les délais moyens d'attente sont compris entre 18 mois et 3 ans. Cela entraîne un « tourisme procréatif » en Europe (Espagne principalement) où le don est dédommagé et la législation plus favorable. Il est reconnu qu'à l'étranger, l'âge de la donneuse était plus faible (25,7 vs 31,7,  $p < 0,001$ ), le nombre moyen d'embryons transférés plus élevé ( $2,1 \pm 0,6$  vs  $1,7 \pm 0,5$ ,

$p < 0,001$ ) et le taux de grossesses multiples plus important (47,9 % vs 9,1 %,  $p < 0,001$ ) (70). L'inspection générale des affaires sociales (IGAS) a estimé que 85 % de l'activité de don d'ovocytes pour des femmes françaises était réalisé ailleurs qu'en France (69).

Parmi ces femmes qui partent à l'étranger, deux sous-populations sont à distinguer : les femmes non éligibles au don en France, (pour des raisons d'âge, d'indications, de situation de couple...), et les femmes éligibles mais ne souhaitant pas attendre si longtemps avant le don.

#### b. Le don de sperme

Lorsqu'on s'intéresse aux chiffres publiés par l'agence de la biomédecine dans le domaine du don, on retrouve pour le don de sperme, une globale stabilité du nombre de donneurs :

- 244 donneurs en 2012,
- 303 en 2013,
- 242 en 2014,
- 255 en 2015.

Cependant, le nombre de paillettes de donneurs en stock diminue (de 92 138 en 2012 à 87 660 en 2015), puisqu'il existe en parallèle une augmentation du nombre de couples receveurs. Ils étaient 2381 en 2012 et 2530 en 2015. Le ratio entre le nombre de donneurs acceptés et le nombre de couples demandeurs reste à 1 pour 10. Actuellement, le temps d'attente pour accéder aux paillettes est d'environ un an mais peut varier entre les différents CECOS.

Pour le don de sperme, la majorité des départs à l'étranger concerne les femmes seules ou les couples de femmes, pour qui l'accès n'est pas autorisé en France (67).

#### VI. L'AMP pour les couples de femmes homosexuelles et les femmes seules

En France comme dans d'autres pays, de plus en plus de femmes vivant seules ou en couple homosexuel souhaitent devenir mères. Afin de mener à bien leur projet parental, elles se rendent à l'étranger pour bénéficier d'une assistance médicale à la procréation avec les spermatozoïdes d'un donneur.

Actuellement en France, la seule possibilité pour un couple homosexuel ou une femme seule d'avoir un enfant est l'adoption. La loi du 17 mai 2013 promulguant le mariage pour les couples homosexuels a ouvert la possibilité d'adoption pour les familles homosexuelles. Cependant, ni l'adoption, ni la coparentalité n'offrent de solution satisfaisante aux yeux des couples homosexuels, et ce d'autant plus que l'utilisation de l'AMP pour ces indications dites

« sociétales » est autorisée dans des pays voisins. Cette démarche s'inscrit dans une revendication de liberté et d'égalité d'accès aux techniques d'AMP.

Dans l'avis 126 du CCNE du 15 juin 2017 (4), les participants se sont mis en accord pour soutenir l'ouverture de l'insémination avec sperme de donneur (IAD) à toutes les femmes. Le comité considère alors que « l'ouverture de l'AMP à des personnes sans stérilité pathologique peut se concevoir pour pallier une souffrance induite par une infécondité résultant d'orientations personnelles ». A ce jour, le code de la santé publique (*Article L.2141-2*) ne considère l'accès à l'AMP que pour pallier une pathologie altérant la fertilité d'un couple hétérosexuel stable en âge de procréer. Ces dispositions n'ont pas été modifiées depuis, malgré deux révisions de la loi en 2004 et 2011.

Lorsqu'on parle d'ouverture de l'AMP à toutes les femmes, il s'agit de permettre aux couples de femmes homosexuelles et aux femmes célibataires de bénéficier des techniques :

- d'insémination intra utérine avec sperme de donneur
- de fécondation in vitro avec sperme de donneur

Concernant la fécondation in vitro, deux situations sont décrites. Le premier motif de recours serait une indication féminine, par exemple une pathologie tubaire ou une endométriose. La deuxième indication serait le partage de la maternité, proposé dans certains pays : les ovocytes d'une des deux femmes seront recueillis afin de former un embryon avec le sperme de donneur puis l'embryon sera transféré dans l'utérus de sa conjointe.

Il existe dans les pays autorisant l'AMP pour les couples de femmes la possibilité de conserver le sperme du donneur afin de l'utiliser pour plusieurs grossesses et d'avoir ainsi des enfants du même géniteur. Par ailleurs, dans la pratique, un couple de femmes est libre de décider si les enfants seront portés par la même mère ou non. Lorsqu'on s'intéresse aux autres pays, on observe un cadre légal très variable mais avec une tendance à ouvrir l'AMP aux personnes célibataires et aux couples de même sexe. Cela est possible pour toutes les femmes, indépendamment de leur situation matrimoniale et/ou de leur orientation sexuelle pour l'Espagne (depuis 1977), la Belgique, les Pays Bas, la Finlande, la Lettonie, le Luxembourg, la Grèce, certains États des États-Unis, du Canada, l'Israël, l'Afrique du Sud, la Suède (uniquement pour les couples), l'Islande, le Danemark et le Royaume-Uni. (67)

Les couples se dirigent alors principalement en Espagne, en Belgique, au Danemark et aux Pays-Bas. Le coût financier qui en résulte est très important et les contraintes matérielles évidentes (71).

Les difficultés rencontrées par ces couples et ces femmes pour être prises en charge à l'étranger concernent notamment :

- la nécessité de trouver un gynécologue acceptant de réaliser les examens en France
- le statut délicat des médecins qui décident, contre la loi, d'aider des femmes dans leur projet se retrouvent dans l'illégalité.
- les frais liés aux déplacements et aux traitements, non remboursés générant alors une inégalité entre les couples. Seuls ceux avec un revenu aisé ont accès à cette pratique.
- les risques médicaux liés à l'hyperstimulation et aux grossesses multiples, en lien avec des doses de stimulations plus élevées pour un meilleur rendement
- la non reconnaissance de l'enfant légalement par la conjointe non porteuse de la grossesse. Il sera alors nécessaire après un mariage, de réaliser une procédure d'adoption afin d'être reconnu comme parent face à la loi et inscrit sur le livret de famille.

## VII. La gestation pour autrui

### 1. Définition

La gestation pour autrui (GPA) correspond à une technique de procréation médicalement assistée destinée aux personnes souffrant d'une incapacité à la gestation. Une femme porte un enfant pour le compte d'autrui et s'engage à remettre l'enfant au couple, ou à la personne demandeuse à la fin de la grossesse. Elle est appelée habituellement mère porteuse ou gestatrice et les parents de l'enfant à naître sont nommés parents d'intention.

En général le rôle de la mère porteuse se limite à la grossesse et à l'accouchement. Les embryons ne sont habituellement pas conçus avec l'ovocyte de la mère porteuse, mais avec celui de la mère d'intention. Dans les cas où la mère d'intention ne peut pas fournir ses ovocytes, ou pour les couples d'hommes, il y aura préféablement un recours à une donneuse. De la même manière en cas d'infertilité masculine le couple peut avoir recours au don de sperme. Pour cela un ou plusieurs embryons vont être formés suite à un cycle de fécondation in vitro, puis transférés dans l'utérus de la gestatrice. Dans certains cas, on parlera de GPA partielle, la mère porteuse est également mère biologique. La grossesse est obtenue suite à une insémination intra utérine de sperme du père d'intention. Cette technique n'est plus vraiment utilisée afin de limiter les liens entre l'enfant et la mère porteuse. Ensuite à

l'accouchement, l'enfant est remis aux parents d'intention. Avant de débiter la démarche, la mère porteuse signe un contrat stipulant qu'elle renonce à ses droits parentaux.

Il existe un recours à cette technique :

- Lorsque la femme du couple a une incapacité ou une contre indication à porter la grossesse à terme : absence d'utérus (syndrome de Rokitansky, hystérectomie...), pathologies utérines et pelviennes (endométriose sévère, syndrome d'Asherman...), malformations utérines, échec répété d'implantation ou fausses couches à répétition, pathologie chronique à risque de décompensation.
- Pour les couples d'hommes homosexuels ou les hommes seuls, car la présence de la mère porteuse compense leur incapacité biologique à la gestation.

## 2. Cadre légal

Il existe dans le monde deux types de GPA : la GPA commerciale et la GPA altruiste. Pour la première, la mère porteuse reçoit une rémunération pour la grossesse en plus du remboursement des frais occasionnés. Dans le deuxième cas, elle ne reçoit aucun paiement, en dehors de la prise en charge des frais occasionnés par la grossesse.

Légalement, la loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain interdit explicitement la gestation pour autrui. Le gouvernement n'a jamais proposé d'autoriser la GPA aux français, qu'ils soient hétérosexuels ou homosexuels. Il existe en revanche une reconnaissance légale des enfants nés de GPA à l'étranger. Jusqu'en 2015, le recours à la GPA pouvait constituer un blocage à la délivrance d'un acte de naissance ainsi que l'inscription dans les registres de l'état civil français. Depuis, du fait de la circulaire Taubira, si la filiation d'un enfant avec un parent français a été légalement établie à l'étranger celui-ci aura accès à la nationalité française et donc à un certificat de nationalité et des papiers d'identité.

Si les couples choisissent alors d'avoir recours à la GPA à l'étranger, la plus grande complication sera lors du retour en France avec leur enfant car la filiation établie à l'étranger n'est pas forcément transcrite en France dans son intégralité. Le statut du père génétique ne sera pas remis en cause s'il a été légalement défini lors de la conception.

Cependant le statut du conjoint n'est pas forcément reconnu. En France, la mère légale d'un enfant est celle qui accouche. Même si c'est elle qui a fourni ses ovocytes et partage son patrimoine génétique avec l'enfant, elle n'a aucun droit vis à vis de l'enfant. Le deuxième parent d'intention (femme ou homme) devra alors suivre une procédure d'adoption afin de

reconnaître l'enfant. Tant que la procédure n'est pas terminée elle n'a donc aucun droit sur cet enfant, même en cas de décès du conjoint, ou de séparation du couple.

Dans les pays où la GPA n'est pas autorisée, le seul recours pour ces couples ou individus sera le recours à l'adoption. Cependant en pratique, les démarches d'adoption sont longues et complexes et une partie des demandes ne pourra aboutir, du fait des nombreux critères de sélection. Une demande d'adoption, qu'elle soit réalisée en France ou à l'étranger devra en effet, remplir de nombreux critères de sélection comme l'âge (de plus de 28 ans), les capacités d'accueil (sociales et économiques), la cohérence du projet parental ainsi que des critères psychologiques et socio-éducatifs. La durée d'attente pour l'adoption est d'environ 4 ans en France.

La pratique de la maternité de substitution soulève des problèmes juridiques et éthiques complexes au niveau national et international. La réglementation dans ce domaine doit équilibrer les droits de toutes les personnes impliquées : les mères porteuses, les parents d'intention, les donneurs de gamètes et les enfants.

La loi encadrant la GPA dans le monde est très hétérogène. Comme la France, l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie et la Suisse interdisent la gestation pour autrui. Elle est en revanche autorisée au Royaume-Uni (depuis 1985), en Russie, en Grèce, en Afrique du Sud, en Israël, au Canada, au Brésil, en Iran, en Australie et en Thaïlande (67).

Certains de ces pays émettent des conditions d'accès. Parfois la GPA est réservée aux couples homme-femme, aux résidents du pays, à la procréation avec les gamètes des parents d'intention.

En revanche, d'autres pays, du fait d'une absence de législation encadrant cette pratique, laissent la GPA se développer sans cadre légal (Belgique, États-Unis, République tchèque, Inde).

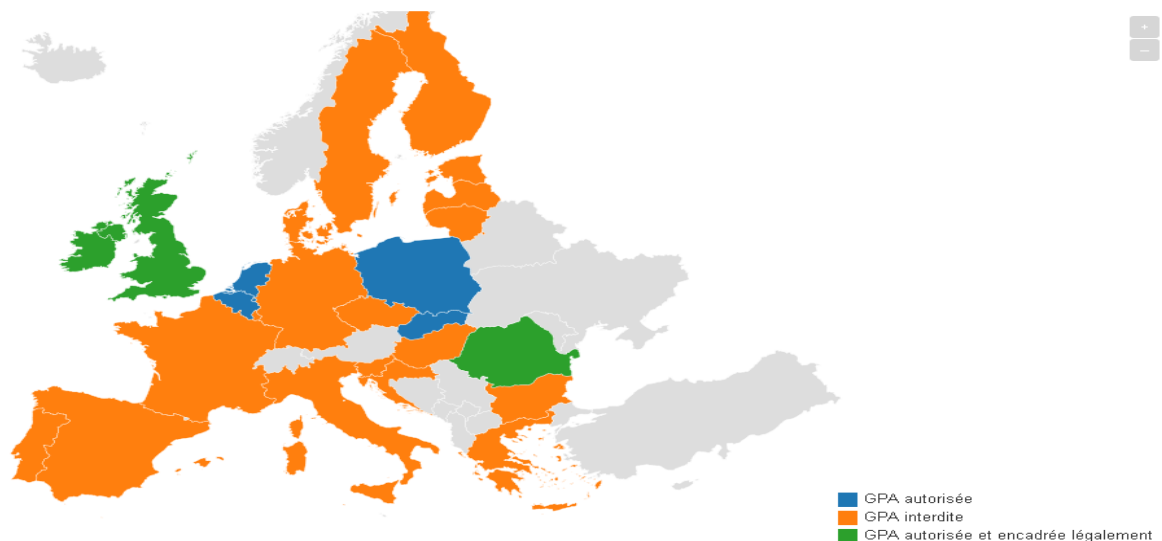


Figure 6. Législation de la GPA en Europe. (Journal La Croix La PMA est-elle autorisée dans les autres pays européens ? Aurore Duplessis, le 29/06/2017)

### VIII. Limiter le nombre d'embryon à transférer

Le transfert d'embryon unique a été proposé pour la première fois en 1999 par des chercheurs finlandais, Vilska et al. (72). L'objectif de cette méthode était alors de minimiser le nombre de grossesse multiple tout en maintenant un taux de grossesse en FIV acceptable.

Devant l'amélioration des techniques de vitrification embryonnaire et la possibilité d'obtenir des taux de grossesse satisfaisants suite au transfert des embryons congelés surnuméraires (59), cette pratique du transfert mono-embryonnaire est de plus en plus répandue dans le monde.

L'utilisation clinique du transfert d'embryon unique a augmenté d'abord en Europe, au Canada, et plus récemment également aux Etats-Unis puisqu'elle est actuellement recommandée par l'ASRM (73).

Certains pays comme l'Allemagne, la Suède, la Pologne et la Belgique, autorisent notamment le remboursement des techniques d'AMP uniquement pour un transfert mono-embryonnaire (67). Cependant, lorsqu'il existe une participation financière des couples, le transfert de multiples embryons est parfois préféré afin d'optimiser les chances de grossesse.

## 1. Intérêt

Le principal argument justifiant le transfert d'un seul embryon est le risque maternel et foetal lié aux grossesses multiples.

L'ESHRE avait conclu en 2001 que la grossesse gémellaire était la complication la plus sévère de la FIV, entraînant des risques médicaux considérables pour la mère et les enfants, ainsi que des coûts obstétricaux et néonataux excessifs (74).

Il est reconnu que les grossesses multiples sont des grossesses plus à risque de complications autant pour la mère que pour les nouveaux nés. Il existe notamment un taux plus important de fausses couches, de retard de croissance, d'accouchements prématurés, de pré éclampsie, d'hémorragie de la délivrance et de mortalité maternelle (75). Les études de Sazonova et al. (76) et de la Sala et al. (77) retrouvaient un risque général de complications périnatales significativement plus élevé pour les grossesses gémellaires comparativement aux patientes ayant eu deux accouchements consécutifs sans pour autant retrouver de différence significative en termes de mortalité néonatale et périnatale.

Au delà de ces risques décrits pour les grossesses gémellaires, il est aussi important d'évoquer le risque des grossesses triples ou quadruples, nécessitant parfois le recours à la réduction embryonnaire. Le risque de fausse couche ou mort foetale liée à cette technique est estimée à environ 5% (78).

## 2. Résultats

Plusieurs études chez les femmes de bon pronostic ont comparé les taux de grossesse lors du transfert électif d'un embryon (répété ou non) au transfert de deux embryons. Elles s'intéressaient au transfert des embryons au stade précoce (J2 ou J3) ou au stade blastocyste.

Le risque de grossesse gémellaire suite au transfert de deux embryons est estimé entre 9 et 30%. Après un transfert d'embryon unique, ce risque était estimé entre 0 et 2%.

Dans la méta analyse de McLemon et al. (79), le taux global de naissance vivante dans un nouveau cycle de FIV était plus faible après le transfert d'un embryon unique (27%) qu'après le transfert de deux embryons (42%) (odds ratio ajusté 0,50, IC 95% 0,39 à 0,63), mais le taux de grossesse multiple était diminué de 29% à 2%. Cependant, un transfert supplémentaire d'embryon unique congelé était associé à un taux cumulé de naissance vivante non significativement inférieur au taux de naissance après un transfert de deux embryons frais (38% vs 42%). Ces résultats sont confirmés par plusieurs autres études comme Pandian et al. (80) et Lopez Regalado et al. (81). Dans son étude chez des femmes de moins de 38 ans,



Mancuso et al. (82) retrouvaient des taux de grossesse non statistiquement modifiés en comparant le transfert d'embryon unique au transfert de deux embryons frais.

Monteleone et al. (83) s'intéressaient dans leur étude à l'intérêt du transfert de deux embryons congelés plutôt que d'un seul suite à l'échec du transfert. Les taux de grossesse étaient similaires (35,3% pour deux et 45,2% pour un) mais le transfert de deux embryons était associé à 22,2% de grossesse gémellaire.

### 3. Indications

Les études retrouvent qu'environ la moitié des cas de grossesse multiple sont liés au transfert de deux embryons chez des femmes de bon pronostic âgées de moins de 35 ans (84). Ces patientes seront donc les principales concernées.

L'ASRM définit les patientes de bon pronostic comme (85,86) :

- des femmes jeunes (de moins de 35 ans, voire jusqu'à 37 ans),
- ayant un ou deux embryons de bonne qualité pouvant être cryoconservés,
- embryons euploïdes,
- ayant déjà eu une grossesse en FIV.

Le transfert électif d'un embryon tient donc également compte de la qualité des embryons. L'ASRM souligne que le transfert électif s'applique surtout aux transferts de blastocystes en justifiant que ceux-ci ont tendance à avoir des taux d'implantation plus élevés que ceux à l'étape de clivage (87,88).

Concernant le TEC, un des critères de bon pronostic sera la possibilité de vitrifier au 5<sup>ème</sup> ou 6<sup>ème</sup> jour un blastocyste de top qualité.

Chez les femmes plus âgées, au delà de 38 ans, les taux de grossesse sont moins bons lors du transfert d'un seul embryon (89). Des études comme celle de Mancuso et al. (82), montrent que le taux de grossesse tend à être légèrement supérieur lors du transfert de deux embryons. De plus le risque de grossesse multiple diminue avec l'âge (40% avant 35 ans, 33% entre 35 etn 37 ans et 28% à 40 ans) (90).

D'autre part, si Tannus et al. (91,92) retrouvaient des taux de naissance identiques chez les femmes de plus de 40 ans en dehors de tout test chromosomique lorsque les embryons étaient de bonne qualité, la plupart des études concernant les femmes de cette tranche d'âge là s'intéressaient au transfert d'embryons testés euploïdies comme par exemple Ubaldi et al. (18), Forman et al. (17), et plus récemment Schoolcraft et al. (93).

Devant ces différents résultats, l'ASRM a publié en 2017 des recommandations concernant le nombre d'embryon à transférer en fonction de l'âge (86), rejoignant également les recommandations canadiennes (94) :

Tout âge : embryon euploïde

Transférer 1 embryon

<35 ans :

Transfert 1, quel que soit le stade embryonnaire

35 - 37 ans :

Forte considération pour 1 embryon

38 - 40 ans :

2 embryons en phase de clivage

2 blastocystes

Embryon euploïde: 1 blastocyste

41-42 ans :

4 embryons en phase de clivage

3 blastocystes

Embryon euploïde: 1 blastocyste

≥ 43 ans :

Données insuffisantes

Ces recommandations insistent aussi sur le fait qu'il faudra ajuster ces indications aux conditions cliniques qui peuvent parfois justifier le transfert d'un nombre d'embryons supérieur à celui proposé. Cependant, ces écarts devraient être soigneusement justifiés et documentés par le dossier médical et les risques soigneusement expliqués au patient. Le nombre d'embryon à transférer pourra aussi être ajusté à la demande des patients après une information éclairée.

Dans tous les cas, l'étude de Ruhlmann et al. (95) retrouvait des taux de grossesse et d'accouchement identiques si 2 ou 3 embryons au stade J5 étaient transférés (54,34% vs 50,48% ;  $p < 0,05$ ). Il existait en revanche un risque de grossesse multiple bien supérieur en cas de transfert de trois embryons avant l'âge de 40 ans (0,92% vs 14,05%,  $p < 0,05$ ).

# MATERIELS ET METHODES

## I. Cadre de l'étude

Actuellement en France et dans le monde, les possibilités techniques ouvrent des champs d'action dépassant le cadre actuel fixé par la législation. L'évolution de la société est à l'origine de réflexions éthiques concernant de nouveaux modèles de parentalité et un nombre croissant de couples sont actuellement suivis à l'étranger, en Europe ou ailleurs dans le monde. Les médecins de l'infertilité sont les premiers à être confrontés aux demandes croissantes de la part des couples, ou personnes en quête du désir de parentalité.

A l'aube d'une prochaine révision des lois de bioéthique, l'objectif de cette étude était de recueillir l'avis des professionnels de l'AMP, cliniciens et biologistes, sur les questions d'ordre sociétal et la possible évolution du cadre légal encadrant l'accès à l'aide médicale à la procréation.

### 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive. Elle s'est basée sur un questionnaire anonyme, à choix multiples (questionnaire en annexe 1). Il s'adressait à des médecins français spécialisés en AMP, cliniciens et biologistes.

### 2. Contenu du questionnaire

Ce questionnaire concernait l'ensemble des thèmes d'actualité en AMP, discutés actuellement sur le plan légal, éthique et scientifique.

Une première partie composée de 15 questions abordait plusieurs thématiques : le diagnostic pré-implantatoire, la préservation de fertilité sociétale, l'âge limite de prise en charge en AMP pour les hommes et les femmes, le cadre légal encadrant le don de gamètes (la rémunération, la préservation de l'anonymat, le don dirigé), l'accès à l'AMP pour les femmes seules ou les couples de femmes homosexuelles, la GPA, le nombre d'embryons à transférer, la participation financière des couples en AMP et le soutien des couples français dans leurs démarches à l'étranger.

Pour chaque question, les médecins pouvaient choisir la mention « pour », « contre », et parfois « autre ». Lorsqu'ils étaient pour, ils devaient choisir entre une prise en charge des soins aux frais des patients, ou un remboursement par la sécurité sociale.

Pour certaines questions il y avait la possibilité de proposer un avis en écrivant un commentaire. Il s'agit des réponses nommées « autres ». Les participants pouvaient simplement émettre un avis sans cocher d'autres cases ou choisir une proposition puis émettre un avis.

Une deuxième partie s'intéressait au profil des médecins et nous renseignait sur leur région d'exercice, leur tranche d'âge (20-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans, 50-59 ans, plus de 60 ans), leur spécialité (clinicien ou biologiste), leur secteur d'exercice (privé ou public).

Pour chaque question les participants avaient le choix de ne pas se prononcer. Lorsqu'aucune case n'était cochée, la réponse était classée dans la catégorie « ne se prononce pas ».

### 3. Validation du questionnaire

Le questionnaire a été validé par l'ensemble de l'équipe médico-biologique du CHU de Bordeaux. Il a par la suite été mis en forme sur internet grâce à la plateforme googleform afin de réaliser questionnaire en ligne.

Afin de tester la facilité et rapidité d'utilisation, il a été demandé à des médecins de notre service de tester le questionnaire avant sa diffusion par mail. Le temps de réponse était estimé entre 3 et 4 minutes. L'ensemble de ces réponses ont par la suite été supprimées afin de ne pas les comptabiliser dans les résultats finaux.

### 4. Diffusion du questionnaire

L'étude a été menée sur les mois de mai et juin 2017 par le centre d'AMP du CHU de Bordeaux. Un e-mail contenant un court descriptif du sujet ainsi que le lien du questionnaire a été diffusé.

Les médecins contactés exerçaient dans des services de médecine et de biologie de la reproduction, à la fois dans des centres hospitalo-universitaires, des centres hospitaliers, et des cliniques.

La liste des centres d'AMP est recensée sur le site de l'agence de la biomédecine. Il s'agit des établissements ayant l'autorisation de pratiquer l'aide à la procréation (IIU et FIV), soit 112 centres.

Afin d'obtenir le maximum de réponses, trois envois par e-mail ont été effectués les 15 mai, 23 mai et 3 juin 2017. Il était demandé aux médecins de ne répondre qu'une seule fois.

## II. Recueil de données

L'ensemble des réponses étaient reçues en temps réel et ce de manière anonyme. Une adresse e-mail spécifique avait été créée afin de répondre aux éventuelles questions ou commentaires des participants.

## III. Analyse des résultats

Les résultats ont été recueillis individuellement afin de déterminer le pourcentage correspondant à chaque proposition. Ceux qui n'avaient pas souhaité se prononcer sur une question étaient également inclus, sauf dans le cas où l'ensemble du questionnaire avait été renvoyé sans réponse. Les données qualitatives ont été exprimées sous forme de nombres et pourcentages.

Les résultats ont été secondairement analysés en fonction des différentes caractéristiques des participants selon un score statistique de Cochran-Mantel-Haenszel. Afin de simplifier l'analyse des données en fonction de l'âge, les participants ont été placés en deux catégories « moins de 50 ans », « plus de 50 ans ».

## RESULTATS

### I. Taux de participation

Le questionnaire a été adressé à 676 médecins spécialistes de l'AMP. Parmi ces mails envoyés, 26 n'ont pas été reçus par les destinataires (message d'erreur reçu lors de l'envoi). Au total, 650 médecins ont reçu le questionnaire.

Le lendemain du premier envoi, 108 réponses (16%) ont été récoltées, puis 316 dans la semaine suivant le deuxième envoi (48%).

Au total, après une troisième relance, 407 réponses ont été collectées, soit un taux de participation final de 62,6%.

### II. Description de la population

Les caractéristiques des médecins participants sont décrites dans le tableau 2.

Concernant le sexe, 131 hommes et 272 femmes ont été dénombrés (4 ne sont pas prononcés sur leur sexe).

Les participants ont été divisés en deux groupes en fonction de leur âge : 246 avaient moins de 50 ans et 160 plus de 50 ans (1 personne ne s'est pas prononcée sur son âge).

Concernant leur spécialité, il y avait 260 cliniciens, 145 biologistes (2 ne se sont pas prononcés à ce sujet), dont 217 travaillaient en établissement public et 188 en privé, (2 ne se sont pas prononcés).

Ils exerçaient sur l'ensemble du territoire français : 38 en Aquitaine, 30 en Auvergne Rhône-Alpes, 5 en Bourgogne/Franche Comté, 50 en Bretagne, 30 dans le Grand Est, 20 dans la région Haut de France, 101 en Ile de France, 31 en Occitanie, 20 en Normandie, 40 en Provence-Alpes-Côte d'azur, 28 en Pays de la Loire, 4 dans les DOM-TOM (10 ne se sont pas prononcés).

Description de la population à l'étude		Nombre	%
Sexe	Homme	131	32,1%
	Femme	272	66,9%
	NSP	4	1%
Âge	Moins de 50 ans	246	60,4%
	Plus de 50 ans	160	39,3%
	NSP	1	0,2%
Spécialité	Clinicien	260	63,9%
	Biologiste	145	35,6%
	NSP	2	0,4%
Lieu d'exercice	Public	217	53,3%
	Privé	188	46,2%
	NSP	2	0,5%
Région d'exercice	Aquitaine	38	9,4%
	Auvergne Rhône-Alpes	30	7,4%
	Bourgogne Franche Comté	5	1,2%
	Bretagne	50	12,3%
	Grand Est	30	7,4%
	Haut de France	20	4,9%
	Ile de France	101	24,9%
	Occitanie	31	7,7%
	Normandie	20	4,9%
	Pays de la Loire	28	6,9%
	Provence-Alpes-Côte d'Azur	40	9,9%
	DOM TOM	4	1%
	NSP	10	2,5%

Tableau 2. Caractéristiques de la population d'étude. Répartition en fonction de l'âge, du sexe, de la spécialité, du lieu et de la région d'exercice (NSP : ne se prononce pas)

### III. Résultats de l'enquête

#### 1. Screening génétique pré-implantatoire

Concernant l'indication de l'élargissement du diagnostic pré-implantatoire pour les fausses couches à répétition, les échecs d'implantation ou chez les femmes d'âge avancé, 80,1% des participants étaient favorables :

- 50,6% (n=206) étaient pour l'élargissement des indications avec remboursement par la sécurité sociale,
- 25,8% (n=105) étaient favorables si les tests génétiques étaient aux frais du couple,
- 3,7% (n=15) étaient favorables dans tous les cas, que ce soit payant ou remboursé.

Au contraire, 9,3% (n=38) étaient contre l'élargissement des indications, alors que 8,1% (n=33) ont choisi l'option « autre » et 2,5% (n=10) ne se sont pas prononcés.

Parmi les réponses « autres », les professionnels ont souligné l'absence de preuves suffisantes concernant l'efficacité de cette technique et le manque de centres spécialisés réalisant du DPI en France afin d'étendre cette technique.

Certains participants ont également souligné qu'ils ne souhaitaient pas de remboursement si l'indication était uniquement liée à l'âge de la femme, aux antécédents de fausse couche ou d'échec d'implantation.

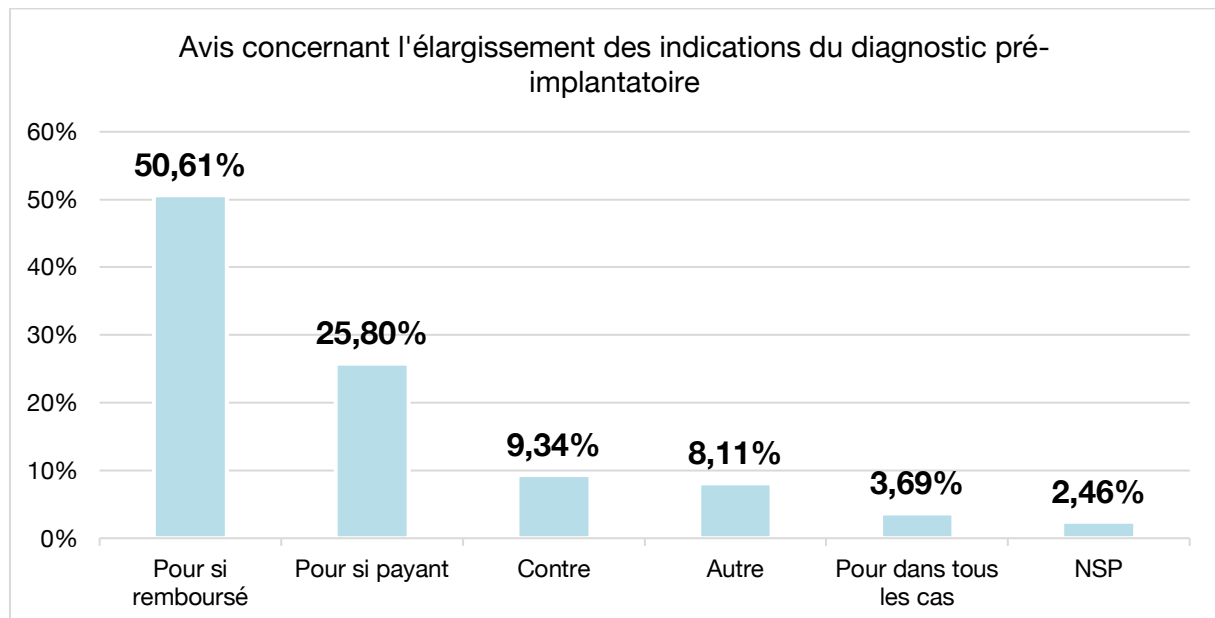


Figure 6. Avis concernant l'élargissement des indications du diagnostic pré-implantatoire en France (NR : non répondu à la question)



Les biologistes (13,9%) étaient statistiquement plus nombreux à s'opposer à cette idée en comparaison avec les cliniciens (6,6%) ( $p=0,005$ ). De la même manière, les médecins exerçant dans le public (13,9%) étaient statistiquement plus nombreux à être contre en comparaison avec les médecins du privé (3,4%) ( $p=0,004$ ). L'analyse en fonction de l'âge et du sexe ne retrouvait pas de différence significative.

Population	Payant	Remboursé	Pour dans tous les cas	Contre	Autre	NSP	p
Femme	28,4%	47,6%	3%	9,2%	8,9%	3%	0,5
Homme	21,5%	55,4%	5,4%	9,2%	6,2%	1,5%	
Moins de 50 ans	28,6%	50,2%	3,7%	10,2%	6,9%	0,4%	0,023
Plus de 50 ans	22%	50,9%	3,8%	7,6%	10,1%	5,7%	
Biologiste	27,1%	40,3%	4,2%	13,9%	13,2%	1,4%	0,005
Clinicien	25,5%	56,4%	3,5%	6,6%	5,4%	2,7%	
Public	25,9%	45,8%	1,9%	13,9%	9,7%	2,8%	0,004
Privé	26,2%	55,6%	5,9%	3,7%	6,4%	2,1%	

Tableau 3. Avis concernant l'élargissement du diagnostic pré-implantatoire en France en fonction des caractéristiques de la population (NR : non répondu à la question)

## 2. Préservation de la fertilité sociétale

A la deuxième question concernant l'accès à la préservation de la fertilité sociétale, 78,6% (n=320) des praticiens étaient en accord avec la mise en application de cette pratique :

- 69,0% (n=280) étaient favorables lorsque la prise en charge était aux frais des patientes,
- 7,1% (n=29) étaient favorables à une prise en charge remboursée par la sécurité sociale,
- 2,5% (n=10) étaient pour dans tous les cas,

- 15% (n=61) ne se sont pas prononcés sur le remboursement.

A l'inverse, 6,1% (n=25) étaient contre la mise en application de la préservation de fertilité pour des raisons non médicales.

La deuxième partie de la question s'intéressait au devenir des ovocytes préservés. L'ensemble des participants ne s'étant pas prononcés sur le remboursement (15%) étaient favorables à la préservation de la fertilité sociétale uniquement dans le cas où les ovocytes non utilisés étaient basculés dans le circuit du don.

Quelle que soit l'opinion concernant la prise en charge financière, 41% (n=167) étaient favorables au don des ovocytes autoconservés par les patientes, lorsqu'elles ne les utilisaient pas pour elles.

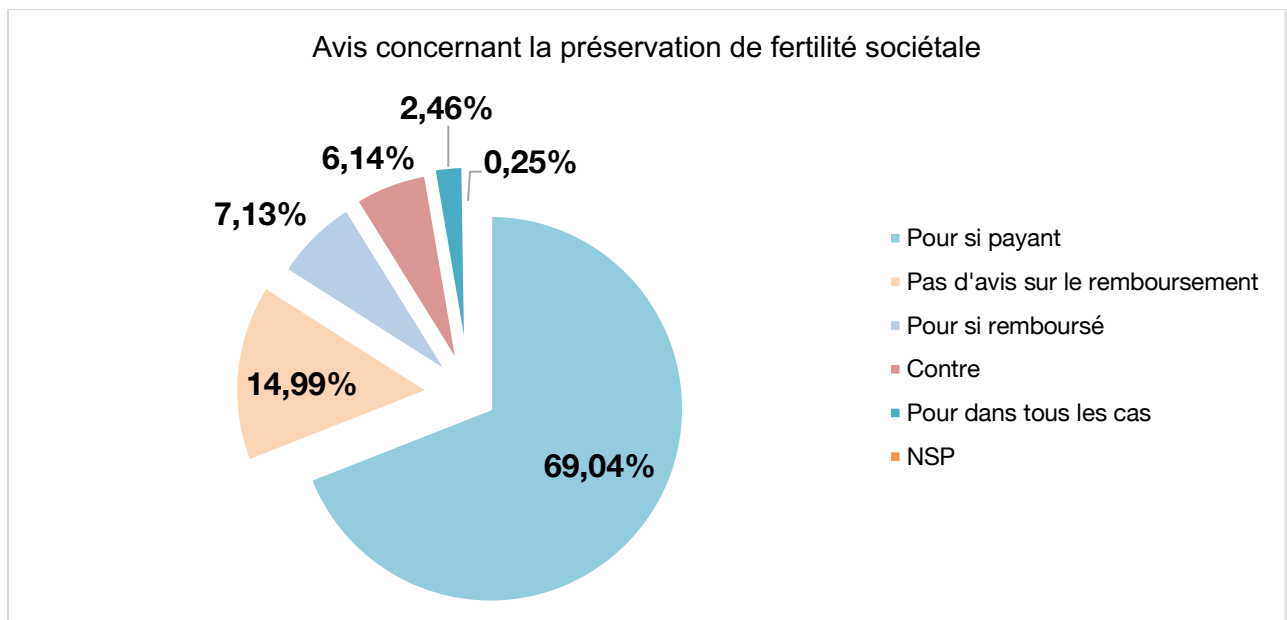


Figure 7. Avis concernant l'autorisation de la préservation de fertilité sociétale. (NSP: ne se prononce pas)

Si on compare en fonction de la spécialité, 13,9% des biologistes étaient contre alors que 1,9% des cliniciens s'opposaient à cette indication ( $p < 0.001$ ). De la même manière, 10,7% des hommes n'étaient pas favorables pour seulement 4% des femmes ( $p < 0.005$ ). Il n'y avait pas de variations significatives en fonction de l'âge ou du lieu d'exercice.

Population	Payant	Remboursé	Pour dans tous les cas	Contre	NSP sur le remboursement	NR	p
Femme	70,1%	6,3%	1,5%	4,0%	17,7%	0,4%	0,005
Homme	66,9%	9,2%	4,6%	10,8%	8,4%	0,0%	
Moins de 50 ans	73,9%	7,4%	2,0%	4,5%	12,2%	0,0%	0,07
Plus de 50 ans	61,6%	6,9%	3,1%	8,8%	18,9%	0,6%	
Biologiste	70,8%	3,5%	2,0%	13,9%	9,7%	0,0%	0,0001
Clinicien	68,3%	9,3%	2,7%	1,9%	17,3%	0,4%	
Public	69,9%	6,9%	1,4%	6,5%	15,3%	0,0%	0,6
Privé	67,9%	7,5%	3,7%	5,9%	14,4%	0,5%	

Tableau 4. Avis concernant la préservation de la fertilité sociétale en fonction des caractéristiques de la population (NSP : ne se prononce pas ; NR : non répondu à la question).

### 3. Age limite de prise en charge pour les hommes

Concernant l'âge limite de prise en charge pour les hommes, les professionnels de l'AMP étaient favorables à établir une limite d'âge :

- 48,2% des participants souhaitaient une limite à 60 ans (n=196),
- 24,1% à 55 ans (n=98),
- 12,3% à 65 ans (n=50),
- 2,2% à 70 ans (n=9),
- 1,2% à 45 ans (n=5),
- 1% à 50 ans (n=4).

En revanche, 7,6% ne souhaitaient pas imposer de limite d'âge (n=31), 1,2% proposaient une limite d'âge au cas par cas (n=5) et 1,5% ne se sont pas prononcés (n=6).

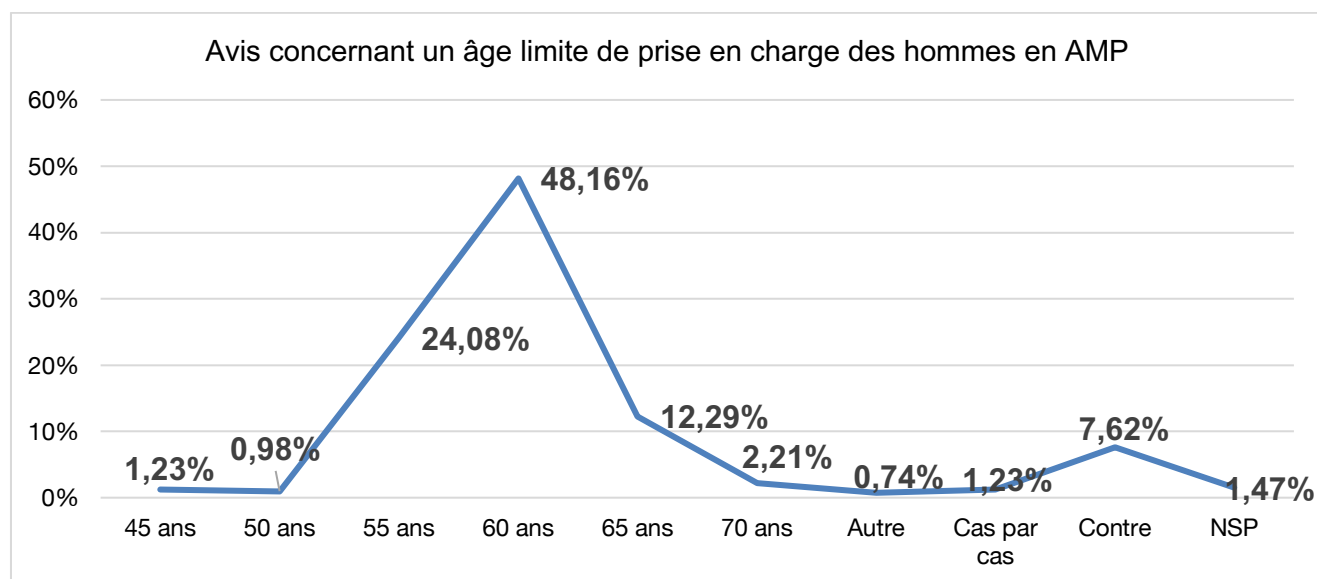


Figure 8. Avis concernant un âge limite de prise en charge des hommes en AMP (AMP : aide médicale à la procréation ; NSP : ne se prononce pas)

Lorsque l'on s'intéresse à la réponse en fonction du sexe, 12,9% des hommes étaient contre le fait d'établir une limite de prise en charge contre 3,6% des femmes qui ont majoritairement voté pour une limite à 60 ans (52,5%),  $p < 0.001$ . La variation des résultats en fonction des autres paramètres n'était pas significative.

Sexe	45 ans	50 ans	55 ans	60 ans	65 ans	70 ans	Autre	Cas par cas	Contre	NSP	p
Homme	3,1%	0,7%	28%	38,4%	12,5%	4%	0,4%	0%	12,9%	0%	<0,001
Femme	0,2%	1,8%	23,8%	52,6%	11,7%	1,6%	0,9%	1,4%	3,7%	2,3%	

Tableau 5. Avis concernant un âge limite de prise en charge des hommes en AMP en fonction du sexe des participants (NSP : ne se prononce pas)

#### 4. Prise en charge des hommes quelque soit leur état de santé

Au-delà de l'âge, 57% (n=232) des participants n'étaient pas favorables à une prise en charge en AMP des hommes quel que soit leur état de santé (sous-entendu même si l'état de santé de l'homme était très précaire).

A l'inverse :

- 28,5% étaient pour (n=116),
- 8,1% proposaient une prise en charge au cas par cas en fonction de l'ensemble des éléments du dossier (n=33),
- 3,93% ont émis une autre proposition (n=16) et 2,46% (n=10) ne se sont pas prononcés.

Concernant les autres propositions, plusieurs ont proposé l'avis d'un comité d'éthique afin de valider ou non la prise en charge. Il a également été souligné la notion de l'importance de l'espérance de vie dans la décision et le devenir de l'enfant à naître.

L'analyse en fonction des caractéristiques des médecins ne retrouvait pas de différence significative.

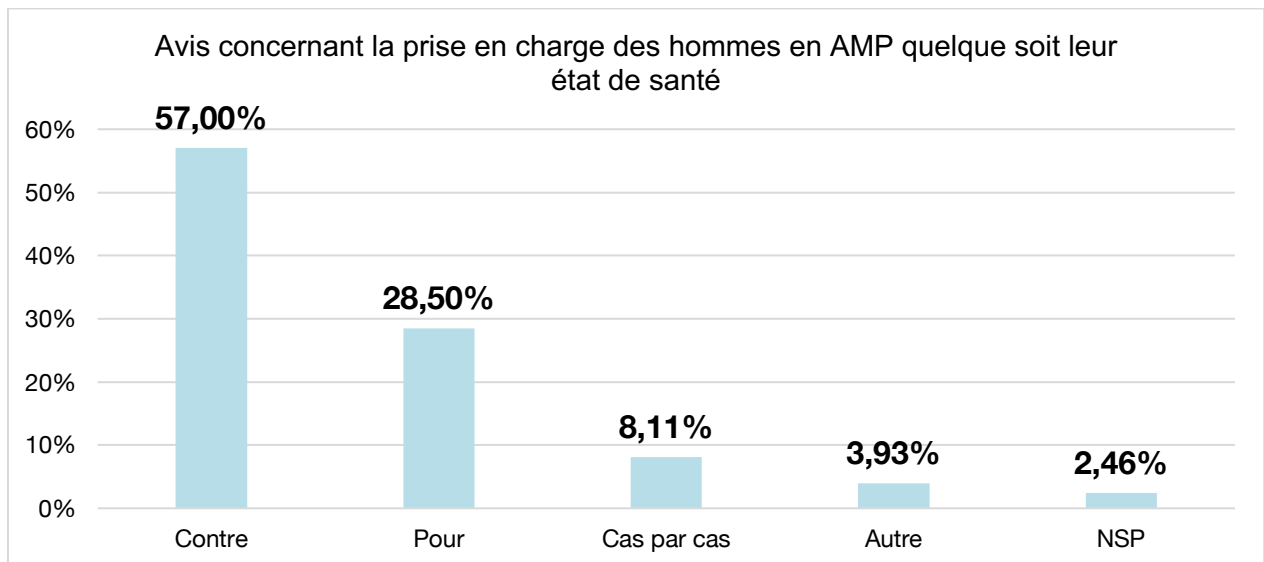


Figure 9. Avis sur la prise de charge de l'homme en AMP quel que soit l'état de santé (NSP : ne se prononce pas ; AMP : aide médicale à la procréation)

## 5. Age limite de prise en charge des femmes

### a. En intra-conjugal

En ce qui concerne la prise en charge des femmes en AMP après 43 ans en intraconjugal, 57,5% étaient favorables :

- 40,5% seulement si les tentatives étaient aux frais des patients (n=165)
- 4,7% si les tentatives étaient remboursées par la sécurité sociale (n=19)
- 11,6% ne se sont pas prononcés pas sur le remboursement (n=47) et ont seulement émis un avis sur l'âge de prise en charge.

Au contraire, 42% (n=171) étaient contre la prise en charge au delà de 43 ans.

Sur les 126 médecins s'étant prononcés sur un âge limite pour la femme, 94,4% proposaient 45 ans (n=119) et 5,6% 50 ans (n=7).

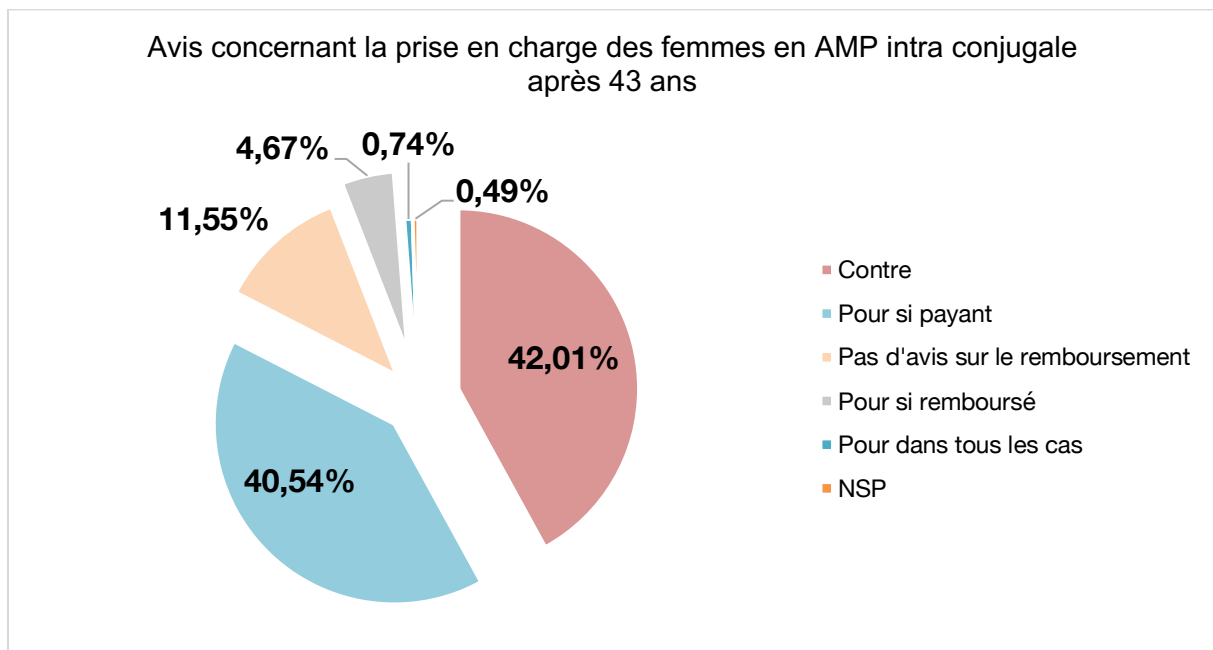


Figure 10. Avis concernant la prise en charge des femmes en AMP intra conjugale après 43 ans (AMP : aide médicale à la procréation, NSP : ne se prononce pas)

Il existait une différence significative lorsque l'on comparait en fonction du sexe et du lieu d'exercice des participants.

Population	Payant	Remboursé	Pour dans tous les cas	Contre	NSP sur le remboursement	NR	p
Femme	36,9%	3,7%	0%	46,5%	12,2%	0,7%	0,05
Homme	47,7%	6,7%	2,31%	33,1%	10,8%	0,0%	
Moins de 50 ans	39,8%	3,8%	0,5%	45,8%	9,9%	0,3%	0,1
Plus de 50 ans	42,5%	5,4%	1,4%	37,9%	11,9%	1%	
Biologiste	46,5%	2,8%	0,7%	37,5%	12,5%	0,0%	0,08
Clinicien	37,2%	5,8%	0,8%	44,4%	11,1%	0,8%	
Public	32,7%	3,2%	1,2%	52,6%	9,9%	1,2%	0,6
Privé	49,8%	6%	0,5%	31,2%	11,8%	0,9%	

Tableau 6. Avis concernant la prise en charge des femmes en AMP intra conjugale après 43 ans en fonction des caractéristiques de la population (NSP : ne se prononce pas ; NR : non répondu à la question).

#### b. En don d'ovocyte

L'accès au don d'ovocyte après 43 ans était souhaité par 74,4% des médecins :

- avec un accès payant dans 40,8% des cas (n= 166),
- remboursé par la sécurité sociale dans 11,3% des cas (n=46),
- 21,4% (n=87), avaient seulement voté pour une nouvelle limite d'âge sans se prononcer sur le remboursement.

En revanche, 24,3% étaient contre l'accès au don d'ovocyte au-delà de 43 ans (n=99). Ici aussi, les médecins ne s'étant pas prononcés sur le remboursement ont seulement émis un avis sur l'âge limite de prise en charge.

Parmi les 196 participants s'exprimant sur l'âge limite de prise en charge, 90,1% souhaitaient une limite à 45 ans (n=176) et 9,9% à 50 ans (n=20).

Il n'y avait pas de différence significative en fonction des différentes caractéristiques de la population.

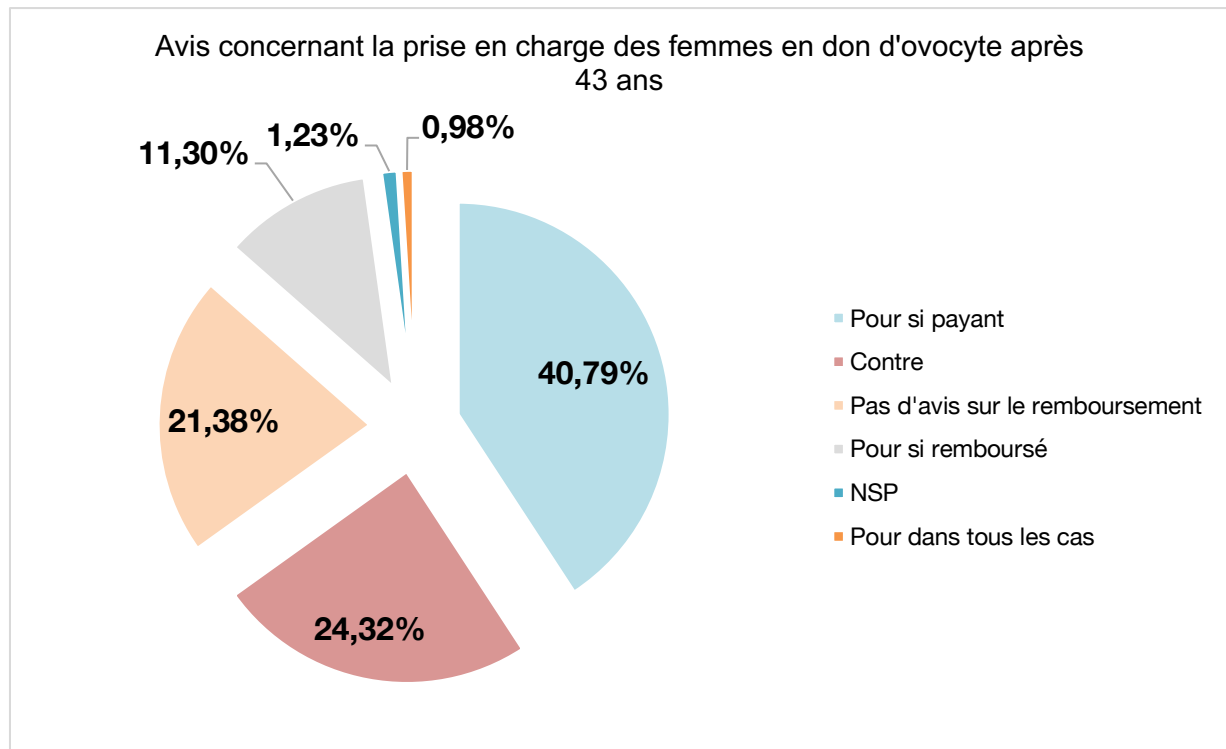


Figure 11. Avis concernant la prise en charge des femmes en don d'ovocyte après 43 ans (NSP : ne se prononce pas)

## 6. Le don de gamètes

### a. Le dédommagement

Concernant le dédommagement des donneurs, 77,4% (n=319) des médecins étaient favorables à un dédommagement des donneurs, alors que 21,8% étaient contre (n=81), et 0,8% (n=8) ne se sont pas prononcés.

Il y avait une différence significative lors de la comparaison en fonction du lieu d'exercice, les médecins du public étaient statistiquement plus nombreux à s'y opposer (24,1%) en comparaison avec les médecins du privé (15%), p=0,04.



Il n'y avait pas de différence significative lors de la comparaison des réponses en fonction:

- de l'âge : 27,6% des plus de 50 ans et 17,8% des moins de 50 ans étaient contre,  $p=0,13$  ;
- de la spécialité : 25,7% de biologistes et 16,6% de cliniciens étaient contre,  $p=0,08$  ;
- du sexe : 19,2% des femmes et 21,5% des hommes,  $p=0,52$ .

#### b. L'anonymat

92% (n=372) souhaitaient conserver l'anonymat lors du don, 6,4% (n= 26) s'y opposaient et 1,6% (n=9) ne se prononçaient pas.

#### c. Le don dirigé

80,9% (n= 326) étaient contre le don dirigé en intra familial ou pour une connaissance proche, 17,8% (n=73) étaient contre et 1,3% (n=8) ne souhaitaient pas se prononcer.

Pour ces deux questions il n'y avait pas de différence significative en comparant en fonction des caractéristiques des participants.

### 7. La gestation pour autrui (GPA)

Concernant la gestation pour autrui (GPA), 55,1% (n=221) des praticiens spécialisés en AMP étaient favorables à sa légalisation, alors que 41,7% (n=167) étaient contre son autorisation en France.

Parmi les médecins ayant souhaité son autorisation :

- 83,3% (n=182) souhaitaient une indication réservée uniquement aux femmes ayant une impossibilité ou une contre-indication à la gestation,
- 18,3% (n=40) souhaitaient élargir l'indication aux couples d'hommes homosexuels,
- 3,6% (n=8) aux hommes seuls.

Les praticiens ayant choisi la réponse « autre » (n=11) n'avaient pas d'avis sur la question ou ne souhaitaient pas se prononcer.

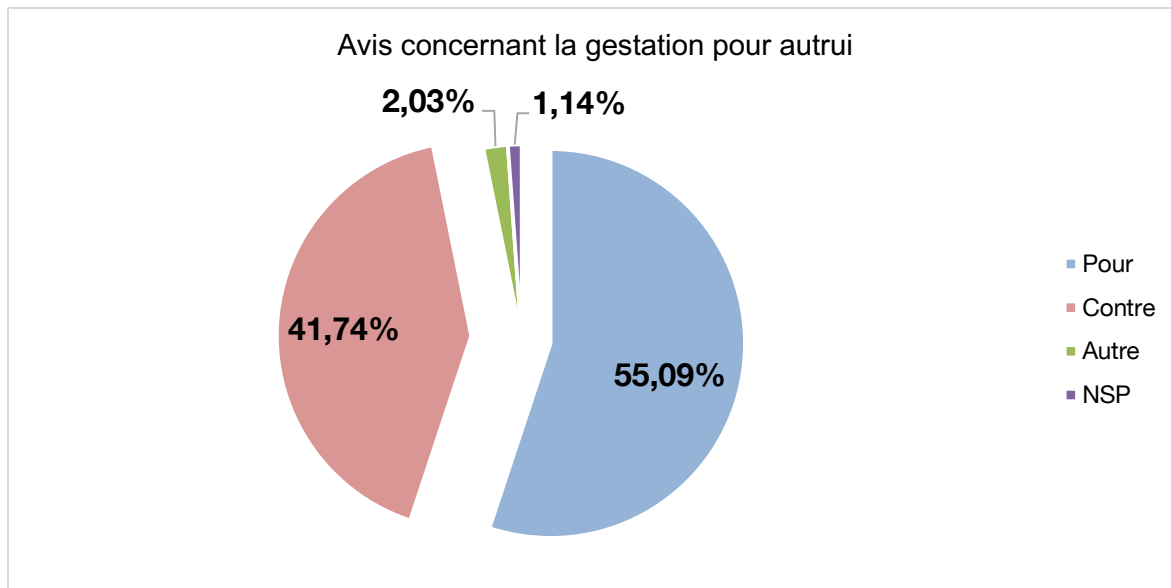


Figure 12. Avis concernant la gestation pour autrui (NSP : ne se prononce pas)

La seule différence significative concernait l'analyse en fonction de la spécialité ( $p=0,03$ ).

- 50% des biologistes étaient contre la GPA versus 36,3% des cliniciens ;
- 46,5% des biologistes étaient favorables à la GPA versus 58,7% des cliniciens ;
- 2,8% des biologistes avaient émis un autre avis versus 2,3% des cliniciens ;
- 0,7% des biologistes ne se sont pas prononcés versus 2,7% des cliniciens.

#### 8. L'AMP pour les femmes seules et les couples de femmes

Concernant l'accès de l'AMP aux femmes seules, 63,4% des participants étaient favorables :

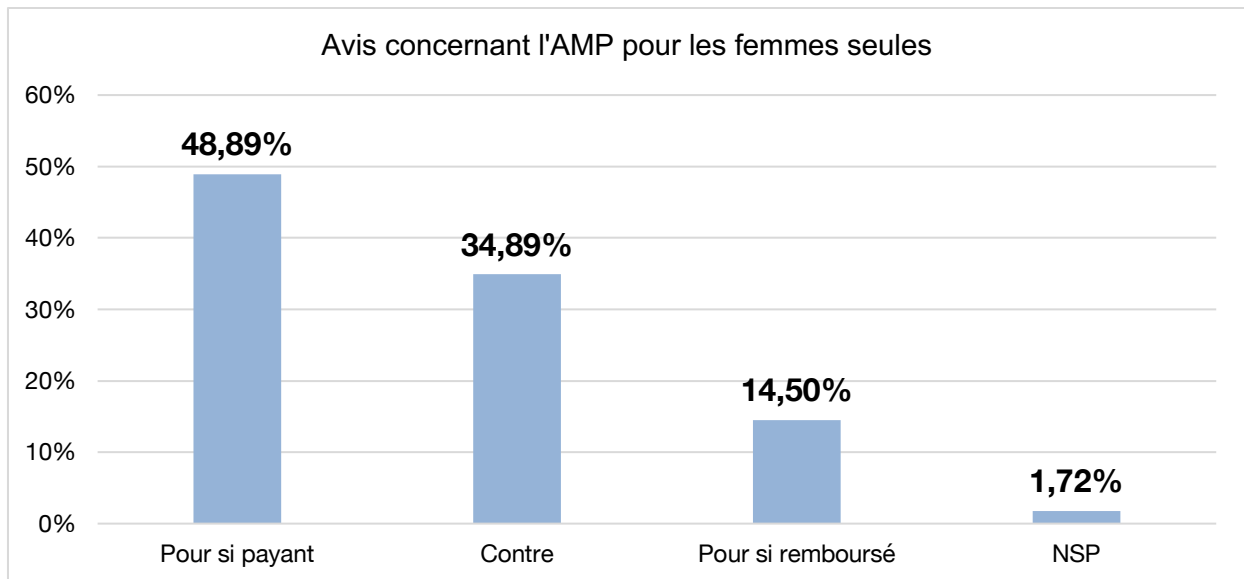
- 48,9% (n=199) sous réserve d'un accès payant
- 14,5% (n=59) avec un remboursement.

A l'inverse, 34,9% (n=142) étaient contre son autorisation.

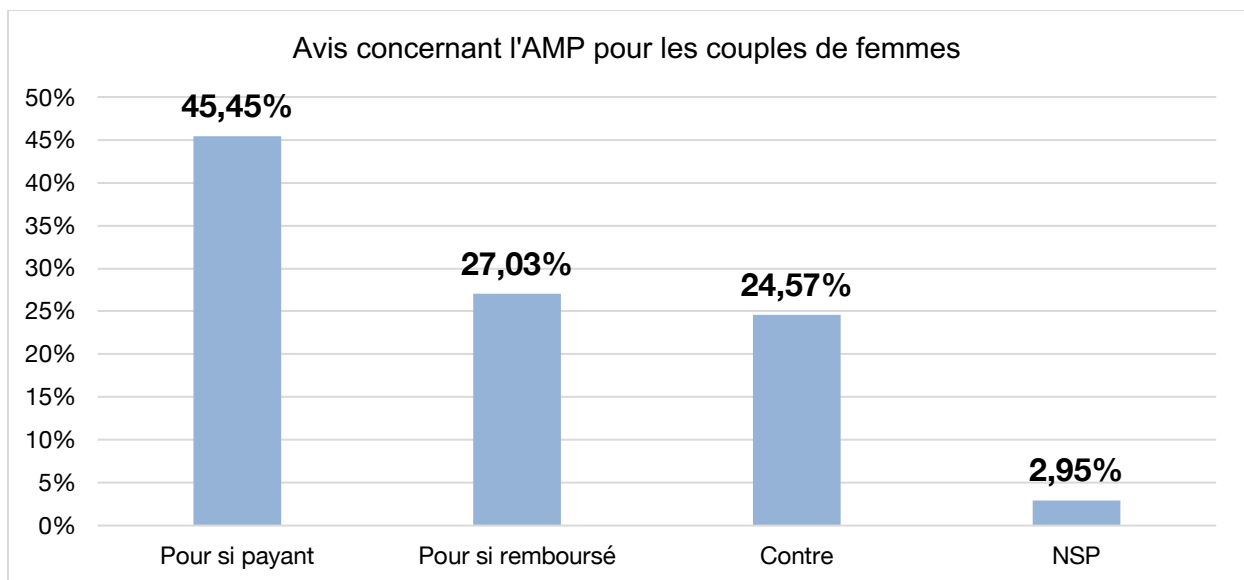
Pour les couples de femmes homosexuelles, 69,8% des participants y étaient favorables :

- 27% (n=110) sous réserve d'un accès payant
- 45,5% sans remboursement (n= 185).

On retrouvait 24,6% (n=100) des participants ayant voté contre.



Figures 13. Avis concernant l'AMP chez les femmes seules (AMP : aide médicale à la procréation ; NSP : ne se prononce pas)



Figures 14. Avis concernant l'AMP pour les couples de femmes (AMP : aide médicale à la procréation ; NSP : ne se prononce pas)

Les résultats étaient significativement différents lorsque l'on comparait en fonction du sexe et de la spécialité chez les femmes seules et les couples de femmes.

Population	Payant	Remboursé	Contre	NSP	p
Femme	55%	12,2%	31%	1,8%	0,00016
Homme	34,6%	20%	43,9%	1,5%	
Moins de 50 ans	52,2%	12,20%	35,10%	0,41%	0,016
Plus de 50 ans	43,4%	18,20%	34,60%	3,80%	
Biologiste	34,7%	13,7%	50,8%	0,8%	0,00008
Clinicien	50,1%	17%	32,1%	0,8%	
Public	42,3%	13,3%	43,9%	0,5%	0,18
Privé	48,2%	19%	31,8%	1%	

Tableau 7. Avis concernant l'accès à l'AMP chez les femmes seules en fonction des caractéristiques de la population à l'étude (AMP : aide médicale à la procréation ; NSP : ne se prononce pas)

Population	Payant	Remboursé	Contre	NSP	p
Femme	51,3%	24,0%	21,8%	3,0%	0,005
Homme	33,0%	33,9%	30,8%	2,3%	
Moins de 50 ans	49,0%	22,9%	26,0%	2,0%	0,05
Plus de 50 ans	40,2%	34,0%	22,0%	3,8%	
Biologiste	40,3%	20,8%	36,1%	2,8%	0,0008
Clinicien	48,3%	30,9%	18,2%	2,7%	
Public	46,3%	25,5%	24,0%	4,2%	0,25
Privé	44,9%	28,9%	25,1%	1,0%	

Tableau 8. Avis concernant l'accès à l'AMP chez les couples de femmes en fonction des caractéristiques de la population à l'étude (AMP : aide médicale à la procréation ; NSP : ne se prononce pas)

## 9. Encadrement des pratiques actuelles

### a. Le transfert d'embryon unique

En revenant sur les indications actuelles de l'AMP, les praticiens souhaitent à 58,4% conserver le choix dans le nombre d'embryons à transférer (n=238) et ne pas légiférer sur un nombre limite afin de limiter les grossesses multiples.

A l'inverse, 40,3% (n=164) étaient pour légiférer sur le nombre d'embryons à transférer et 1,2% (n=5) ne se sont pas prononcés.

Il n'y avait pas de différence significative selon les caractéristiques des médecins.

### b. La participation financière des couples en aide médicale à la procréation

Concernant le remboursement des techniques d'aide médicale à la procréation, 52,6% (n=214) seraient favorables à la participation financière des couples dans certains cas et 33,9% (n=138) dans tous les cas (soit au total 86,5%, n=352), 1 participant ne s'est pas prononcé.

A l'inverse, 13,3% (n=54), ne souhaitent pas que la prise en charge en aide médicale à la procréation implique une participation financière même minime.

Parmi ceux qui souhaitent une participation financière des couples, les médecins pouvaient choisir plusieurs réponses, 214 ont proposé les indications suivantes (les participants pouvaient voter plusieurs fois) :

- la ligature des trompes dans le couple pour 76% d'entre eux (n=164)
- la ligature des trompes dans un autre couple pour 50% d'entre eux (n=103)
- la demande de 3<sup>ème</sup> enfant pour 67% d'entre eux (n=145)

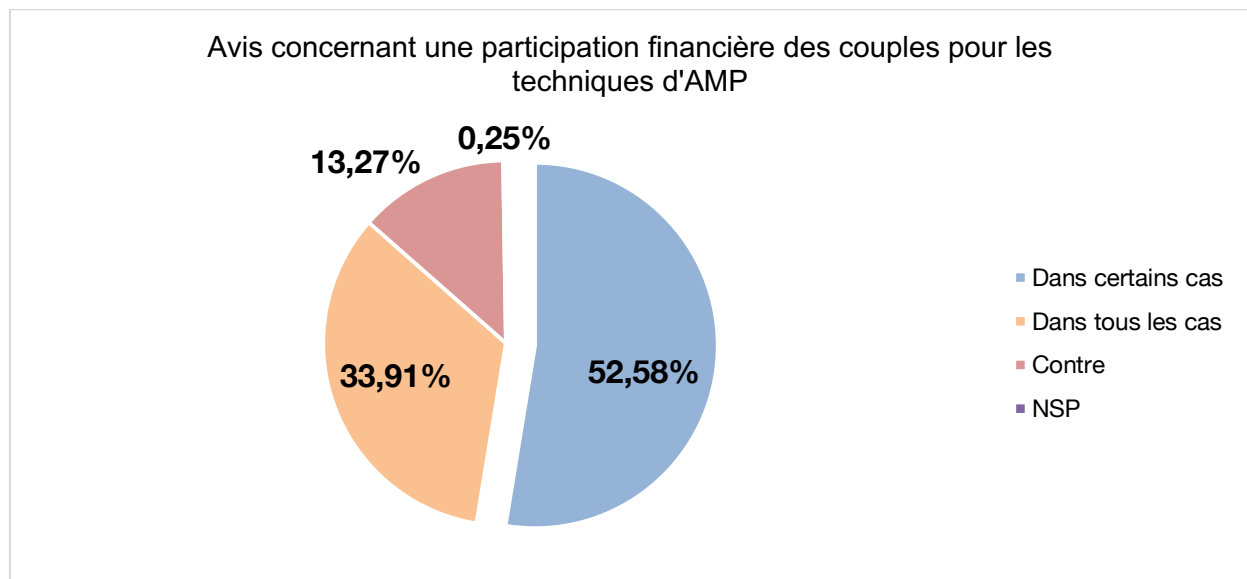


Figure 15. Avis concernant la participation financière des couples pour les techniques d'AMP (AMP : aide médicale à la procréation ; NSP : ne se prononce pas)

Par ailleurs, 12% (n=28) ont proposé leurs propres indications, soit principalement :

- en cas d'utilisation de techniques particulières (exemple : Timelaps),
- en cas de vasectomie,
- systématique, mais avec un niveau de participation à adapter aux revenus des patients, pour demande d'un 2<sup>ème</sup> enfant.

Une différence significative était retrouvée en comparant les avis en fonction du sexe et de la spécialité.

Population	Dans certains cas	Dans tous les cas	Contre	NSP	p
Femme	59%	29,9%	10,7%	0,4%	0,005
Homme	38,5%	43,1%	18,7%	0%	
Moins de 50 ans	58%	31,8%	10,2%	0%	0,08
Plus de 50 ans	44,7%	37,1%	17,6%	0,6%	
Biologiste	43,1%	42,4%	14,6%	0%	0,05
Clinicien	57,9%	29,3%	12,4%	0,4%	
Public	53,7%	31,5%	14,8%	0%	0,3
Privé	51,9%	36,4%	11,2%	0,5%	

Tableau 9. Avis concernant la nécessité d'une participation financière des couples en AMP (AMP : aide médicale à la procréation, NSP : ne se prononce pas)

#### 10. Accompagnement des français à l'étranger

Dans les cas où des démarches à l'étranger devraient être entreprises par des couples, 58,5% des médecins (n=238) seraient d'accord pour les accompagner à condition qu'aucune prise en charge en France ne soit possible et 25,6%(n=104) seraient d'accord pour un accompagnement dans tous les cas. En revanche, 14,5% (n=59) ne seraient pas favorables à cette démarche et 1,5% (n=6) ne se sont prononcés.

Il existait une différence significative lorsqu'on comparait en fonction de la spécialité ( $p < 0,0001$ ).

- 23,9% des biologistes étaient contre, alors 9,8% des cliniciens s'y opposaient,
- 60,2% des biologistes et 64,1% des cliniciens souhaitaient accompagner les couples dans leurs démarches mais uniquement lorsque la prise en charge en France était impossible,
- 14,8% des biologistes et 26,2% des cliniciens étaient favorables dans tous les cas,
- 1,1% des biologistes et 0,1% des cliniciens n'avaient pas répondu.

La comparaison en fonction des autres critères ne retrouvait pas de différence significative.

## DISCUSSION

Dans le cadre de la prochaine révision des lois de bioéthique, il paraissait intéressant de connaître la position des médecins spécialisés en infertilité qui seront les premiers confrontés à la mise en application de ces nouvelles indications au quotidien. L'avis des médecins reste subjectif, car comme pour toute personne, il est influencé par des convictions personnelles. L'intérêt de limiter ce questionnaire aux médecins spécialisés en infertilité était aussi de s'appuyer sur leurs connaissances techniques dans ce domaine tant sur le plan biologique que médical.

L'étude a avant tout mis en évidence le grand intérêt suscité par ce sujet dans le domaine médical puisque le taux de participation a été de 62,6% et le nombre de participants ne s'étant pas prononcé à chaque question a toujours été très faible (entre 0 et 2,5%).

Dans cette discussion, les thématiques vont être abordées et discutées les unes après les autres.

### I. Le screening génétique pré-implantatoire

Dans notre étude, 80,1% des participants étaient favorables à l'élargissement des indications du diagnostic génétique pré-implantatoire en France (pour fausse-couches à répétition, échec d'implantation, âge féminin avancé...). Cette technique est pourtant un sujet polémique dans la littérature scientifique. L'avis largement favorable des médecins français spécialisés en AMP est justifié par le résultat des études récentes comme la méta analyse de Dahdou et al. (14) qui ont démontré un intérêt en réduisant le taux de transfert « inutile » tout en apportant une réduction de taux de fausse couche et de diminution du nombre de grossesse gémellaire et cela en maintenant un taux de grossesse en FIV satisfaisant.

#### 1. Population cible

Il faudra rappeler que les études ayant démontré un intérêt s'intéressent à des femmes de bon pronostic comme précédemment décrit. Il existe peu de données concernant la mise en application chez des femmes plus à risque d'aneuploïdie ayant des échecs d'implantation, des fausses couches à répétition ou un âge avancé.

Il a été démontré que les méthodes de sélection des embryons ne sont généralement pas bénéfiques pour ces patientes chez qui peu de blastocystes pourront être obtenus (96).



D'autre part, la prise en charge s'arrêtant à 43 ans en France, ces patientes n'auront pour la plupart pas le temps de réaliser plusieurs cycles de stimulation.

Seule une minorité des participants se sont opposés à une autorisation pour ces indications (9,3%). Les biologistes, principaux concernés par cette technique, étaient d'ailleurs statistiquement plus nombreux à s'y opposer (13,9%) en comparaison avec les cliniciens (6,6%) ;  $p=0,005$ .

## 2. Le coût

Les avis concernant le remboursement restent partagés dans notre étude. Il s'agit d'une technique lourde et le principal problème reste le coût et l'accessibilité avec la nécessité technique et pratique pour les laboratoires de réaliser des cultures prolongées et des biopsies de trophectoderme sans altérer la qualité des blastocystes.

Aussi comme cela a été souligné dans les commentaires recueillis, il n'existe que 4 centres spécialisés dans le DPI en France, ce qui ne semble pas suffisant pour faire face à une telle demande, si toutefois cette technique était autorisée

D'autre part, Il est aussi intéressant de rappeler que parmi les médecins ayant voté pour l'élargissement des indications, seulement 50,6% souhaitaient que cela soit remboursé pour les femmes de moins bon pronostic. Il apparaît en effet discutable de rembourser cette technique chez toutes les patientes puisque les bénéfices observés sont applicables à un groupe de patientes bien restreint. En effet devant le caractère invasif et coûteux, le screening devrait pour certains apporter un avantage au traitement de FIV et non y être équivalent. Il faudra rappeler que les principaux travaux comme ceux de Dahdou et al. (14) et de Forman et al. (18) étaient des études de non infériorité, et comparaient le transfert de deux embryons non testés au transfert d'un seul embryon testé sans tenir compte des résultats cumulés des transferts des embryons congelés. Il serait alors pertinent de connaître le potentiel reproductif cumulé de chaque cycle de stimulation.

Cela rejoint l'avis de Scriven et al. (97), qui décrit cette technique comme un moyen coûteux de réduire le risque de fausse couche clinique et de raccourcir la durée de traitement, susceptible de bénéficier seulement à une minorité de femme sans pour autant garantir une grossesse clinique.

Cette notion de rentabilité pourrait être illustrée dans cette étude, car bien que les opposants étaient systématiquement minoritaires, le plus faible taux d'opposition était pour les médecins exerçant dans le privé (3,7%) contre 13,9% des médecins exerçant en secteur public ( $p=0,004$ ).

### 3. La mosaïque embryonnaire

Une des autres problématiques suscitant de nombreux débats dans la littérature et soulignée par seulement 3 participants concerne la mosaïque embryonnaire, à savoir la présence dans le même embryon de cellules avec différents caryotypes en raison d'une erreur mitotique survenant après la fécondation. Le mosaïsme est secondaire à divers mécanismes, principalement le retard à l'anaphase, mais aussi la non-disjonction des chromosomes ou l'endoréplication (98).

Le sauvetage d'une erreur méiotique très tôt, conduira généralement à une mosaïque générale (cellules embryonnaires et placentaires) alors qu'une erreur mitotique à un point de lignée cellulaire spécifique conduit généralement à une mosaïque confinée. Ainsi, lors de la découverte d'une aneuploïdie au niveau du trophoctoderme, il n'est pas possible de connaître le statut du bouton embryonnaire à l'origine du développement embryonnaire. Des études récentes, rassurantes, retrouvaient une discordance entre anomalies placentaires et embryonnaires faibles de l'ordre de 1 à 2% (99). Bien que la mosaïque embryonnaire pourrait avoir une incidence sur la fiabilité du diagnostic en raison de faux positifs, il n'existe aucune preuve indiquant qu'il s'agit d'un problème majeur pour la mise en application. Des auteurs comme Capalbo et al. (100) et Vaiarelli et al. (12) estimaient que le taux de mosaïque estimé entre 0 et 16% serait largement tolérable, compte tenu du faible taux de faux positifs avec les nouvelles techniques de PCR.

De plus, les conséquences cliniques de la mosaïque sont uniques pour chaque événement (101) et le taux de mosaïque au stade blastocyste contraste nettement avec la vraie mosaïque fœtale qui est observée dans moins de 0,5% des cas. (102). Ces observations soulèvent la possibilité de réparation secondaire de l'ADN. En pratique, même s'il s'agit de petits effectifs, Greco et al. retrouvaient dans leur étude chez 18 femmes ayant des embryons étiquetés aneuploïdes, 6 grossesses à terme avec des enfants à caryotype normal et deux fausses couches (103).

Ainsi, certains auteurs comme Gleicher et al. et certains des médecins de l'étude, souhaiteraient des études d'un plus haut niveau de preuve, avant de mettre en pratique le screening génétique pour l'ensemble des patients (96).

### 4. Questions éthiques

Au delà de la remise en question du réel intérêt en pratique clinique et de la difficulté de mise en application, le screening génétique soulève des problèmes éthiques. En effet, si les progrès techniques en génétique ont permis de détecter des anomalies dès les premiers jours de

développement, les conséquences cliniques sont variables en fonction du chromosome atteint.

Certaines anomalies sont bien connues comme pourvoyeuses de fausse couche ou peuvent, en cas de diagnostic plus tardif, justifier d'une interruption médicale de grossesse (trisomie 21, 18). L'absence de transfert de ces embryons semblerait donc justifiée.

Cependant d'autres anomalies chromosomiques ne sont pas létales (syndrome de Turner, Klinefelter) ou bien les conséquences en pratique clinique sont variables ou mal connues (translocations). Le devenir de ces embryons est mal défini en pratique et cela soulève d'importantes considérations éthiques rejoignant pour certains la problématique de micro eugénisme et de prédéterminisme génétique (« bébés à la carte »).

Ainsi, ces différentes données pourraient expliquer les avis encore partagés des médecins interrogés.

## II. Age limite de prise en charge des hommes

Dans notre étude, la plupart des participants souhaitaient fixer une limite à l'âge à 60 ans (48,2%) ce qui va dans le sens de la décision du comité d'éthique. Aussi, 26,3% souhaitaient un arrêt de la prise en charge bien avant (55, 50 ou 45 ans), et seulement 14,5% une prise en charge plus tardive.

Les principales raisons justifiant une limite de prise en charge seraient l'impact sur la fertilité et la santé des enfants mais aussi des questions d'ordre éthique.

### 1. Justifications médicales

Dans un premier temps, fixer une limite de prise en charge en se basant uniquement sur les données médicales semble complexe.

Si les caractéristiques spermatiques s'altèrent avec l'âge du fait du vieillissement des tissus, la plupart des études sont rétrospectives et s'intéressent rarement aux hommes de plus de 60 ans (31). De plus, Eskenazi et al. ont analysé les paramètres du sperme chez les hommes à différents âges dans le but de déterminer une définition du seuil auquel l'âge paternel présente des risques accrus pour leurs enfants. Ils ont constaté que les paramètres du sperme, en particulier le nombre total, la motilité et la morphologie du spermatozoïde, diminuent linéairement avec l'âge, sans aucun point significatif pour lequel le risque augmente soudainement (104).

Par ailleurs, ce seuil de 60 ans n'est pas retrouvé dans les études. Il est en effet démontré que l'apparition de pathologies infantiles, l'augmentation du taux de fausses couches, l'allongement du délai de conception, et les taux diminués de grossesse en AMP apparaissent en général à partir de 50 ans, donc 10 ans plus tôt (30,31,32,34).

Ce seuil de 50 ans n'a été retenu ni par le comité d'éthique, ni majoritairement par les participants de cette études (seuil à 50 ans fixé par 1% des participants).

D'autre part, les études comme celle de De La Rochebrochard et al. (34) montraient que le risque d'infertilité masculine lié à l'âge est directement corrélé et indissociable de l'âge de la femme. Si le risque est réellement augmenté, la part propre à l'homme est difficile à évaluer. Dans cette étude, le risque (OR) d'échec de conception chez les hommes de plus de 40 ans était de 2,00 (IC95% 1,10-3,61) lorsque la femme avait 35-37 ans, de 2,03 (IC 95%: 1,12-3,68) pour des femmes de 38-40 ans, et de 5,74 (IC 95%: 2,16, 15,23) pour des femmes de 41 ans et plus.

Un des risques indépendants de l'âge de la femme reste la survenue de pathologies infantiles, en dehors des trisomies. Cependant, même si la majorité des études semblent là aussi indiquer un seuil à risque de 50 ans (32), l'âge « à risque » est variable pour les différentes pathologies étudiées. Ainsi, une définition appropriée de l'âge paternel avancé pour le risque de développer certaines maladies autosomiques chez les enfants peut ne pas être une définition appropriée pour prédire le risque d'autres pathologies résultant d'une autre cause génétique.

Ainsi, par exemple au Canada, il est recommandé d'informer les hommes de plus de 40 ans du risque de fausses couches, de maladies chromosomiques dominantes, de pathologies psychiatriques et du spectre autistique (32).

## 2. Justifications éthiques

Même s'il existe une diminution des capacités à procréer et une augmentation du risque pour l'enfant, il n'existe pas chez l'homme d'arrêt de la fonction reproductive nette comme chez la femme. La problématique semble donc plus d'ordre éthique. Ces questions concernent l'acceptation d'aider à concevoir en connaissant les risques plus importants de survenue de pathologie grave, et le taux d'échec plus importants, mais aussi la notion de durée de vie du père et de l'intérêt de l'enfant à naître. Cela rejoint la problématique de réaliser des techniques d'AMP dans les couples où l'homme est atteint d'une maladie grave.

Ce problème reste très subjectif, ce qui est bien reflété dans notre étude. Les hommes étaient trois fois plus nombreux à s'opposer à une limite légale de prise en charge (12,9% vs 3,6% de femmes ;  $p < 0,0001$ ) et leur avis était nettement moins tranché que celui des femmes.

En effet, 52,6% des femmes souhaitaient une limite à 60 ans. Parmi les hommes seulement 38,4% souhaitaient une limite à 60 ans et 28% souhaitaient une limite à 55 ans (contre 23,8% des femmes).

Plusieurs études se sont intéressées au bien-être et au développement des enfants conçus par des parents plus âgés. En raison de différences méthodologiques, la recherche donne souvent des résultats contradictoires sur les effets de la parentalité tardive sur la relation parent-enfant et sur le bien-être général. Une conclusion générale est que la parentalité différée n'est pas associée à des résultats systématiquement négatifs pour le bien-être psychologique et émotionnel des enfants (43).

Compte tenu de l'espérance de vie dans nos pays, si l'enfant a été conçu à l'âge de 45 ans, 5,5 % des femmes et 12,1% des hommes seront décédés avant que l'enfant soit âgé de 18 ans (43). Cette notion d'espérance de vie est également importante lorsque l'on discute de prendre en charge les hommes quel que soit leur état de santé. La majorité des participants y étaient défavorables (58,7%) et ce, quelque soit leurs caractéristiques. En revanche, c'est à ce sujet que les participants ont été les plus nombreux à émettre un avis (12,6%), dont 7,7% souhaitaient une prise en charge au cas par cas, suite à un comité d'éthique.

Schmidt et al. (43) souligne dans son étude que si la paternité restait fréquente après 40 ans (environ 10%), elle devenait beaucoup plus rare après 50 ans. En 2007, la proportion de pères de 50 ans et plus était de 0,8% au Danemark et de 1,3% en Angleterre et au Pays de Galles. Aussi, les demandes au delà de 50 ans restent quand même peu fréquentes en pratique.

### III. Age limite de prise en charge pour les femmes

Les spécialistes de la médecine de la reproduction sont de plus en plus confrontés à une infertilité liée à l'âge, tandis que les obstétriciens doivent gérer des grossesses rendues souvent compliquées par l'âge de la future mère et les comorbidités.

Face à ce phénomène, cette étude s'intéressait à l'avis des professionnels concernant une possible extension de la limite de prise en charge pour les femmes, qui serait une solution pour limiter les départs de ces patientes à l'étranger et les dérives qui s'en suivent avec notamment le développement d'un marché autour du don d'ovocyte (105).

La majorité des médecins interrogés semblaient majoritairement favorables pour repousser cette limite de prise en charge chez la femme à 45 ans et ce, particulièrement en don d'ovocyte.

### 1. En intra conjugal

Il s'agit d'un réel problème de santé publique. Aux Etats Unis, de 1996 à 2013, le nombre total de cycles de FIV chez les femmes de 40 ans et plus est passé de 8672 à 28 883 ( $p < 0,0001$ ). Ils représentaient 16% de tous les cycles en 1996 et 21% en 2013 ( $p < 0,0001$ ) (42).

Pour les femmes d'âge avancé présentant une insuffisance ovarienne liée à l'âge, la prise en charge en AMP représente souvent une procédure coûteuse avec un faible taux de réussite, dont le bénéfice par rapport aux chances de grossesse spontanée est discuté (45). Ainsi, si une majorité de praticiens spécialisés en AMP étaient pour une extension de la prise en charge au-delà de 43 ans (57,2%), les avis étaient tout de même partagés puisque 42,3% des participants s'opposaient à cette idée.

Dans notre enquête, seulement 7 médecins souhaitaient une autorisation de l'AMP après l'âge de 50 ans. La globale opposition à la prise en charge en AMP au-delà de 45 ans est justifiée par les mauvais résultats décrits dans la littérature chez ces patientes. Par exemple, aux Etats-Unis, Spandorfer et al. (106) se sont intéressés aux résultats de la FIV chez des femmes de 45 à 49 ans. Ils rapportaient 30% d'annulation pour mauvaise réponse. Chez les femmes de 45 ans, le taux de grossesse clinique par ponction était de 12,9%, avec seulement 4,3% d'accouchements chez celles de 46 ans. Au total, le taux de grossesse biochimique et de fausse-couche spontanée représentait 85,2% des grossesses.

Aussi, sur le plan financier la prise en charge par la collectivité d'une technique aux mauvais résultats se discute. Cela explique probablement que peu de praticiens souhaitaient rembourser cette indication (4,7%). En revanche, on doit reconnaître que l'efficacité ne peut pas être un critère absolu en médecine. Sur le plan médical, il faut mettre en balance les faibles résultats et l'étiologie de l'infertilité. Il existerait plus d'infertilité inexpiquée chez les femmes de plus de 35 ans (107), mais si les causes de l'infertilité sont réelles (tubaire, masculine...), l'AMP pourrait être préférable à l'abstention. Ainsi 40,5% des participants qui seraient favorables, mais à la condition que les soins soient à la charge du couple.

## 2. Le don d'ovocytes

La majorité des médecins étaient favorables à une extension de l'âge légal de prise en charge en don d'ovocytes (72,9%). Parmi ceux s'étant prononcé sur l'âge limite, 90,1% souhaitaient fixer cette limite à 45 ans et seulement 9,9% souhaitaient autoriser le don jusqu'à l'âge de 50 ans.

Il est vrai que les résultats retrouvés chez les receveuses de plus de 40 ans sont satisfaisants dans la littérature, avec par exemple dans l'étude de Yeh et al. un taux d'implantation de 16,5% (contre 7,5% dans la même tranche d'âge pour les femmes ayant utilisé leurs propres ovocytes) (108). La qualité des ovocytes transférés semble être un des éléments principaux responsable de ce taux de réussite (63). Ces résultats sont donc directement en lien avec l'âge de la donneuse. Pour des receveuses de 40 ans d'âge moyen, Yeh et al. retrouvaient des taux de naissance de plus de 50% pour 2 embryons transférés, avec des ovocytes de femmes de 25 ans d'âge moyen (108).

Ainsi, le succès rapporté du don d'ovocytes chez des femmes plus âgées rend la grossesse réalisable chez pratiquement toutes les femmes ayant un utérus normal, indépendamment de l'âge ou de l'absence d'ovaires et/ou de la fonction ovarienne (109). En 2016, tout en reconnaissant le risque de complications obstétricales et périnatales, l'ASRM a validé le don d'ovocyte et d'embryon jusqu'à l'âge de 55 ans (110).

### a. Questions éthiques

Dans cette étude, seulement une minorité de participants rejoignaient ces recommandations.

En effet, au delà des possibilités techniques, le recours au don au-delà d'un certain âge soulève des questions éthiques en lien avec les limites naturelles à la reproduction, les préoccupations concernant l'éducation des enfants, la longévité et les risques médicaux (111).

Ainsi, puisque le don d'ovocyte peut techniquement permettre une grossesse à une femme tant que son utérus est fonctionnel, les études à l'étranger (principalement aux Etats-Unis) décrivent même des « grossesses post ménopausiques » (112).

A partir de 45 ans, une femme entre fréquemment en période pré-ménopausique. L'âge moyen de la ménopause étant de 51 ans, programmer une grossesse grâce au don au-delà des limites physiologiques de la période d'activité génitale revient donc à étendre artificiellement l'âge de procréation physiologique. Le recours au don d'ovocyte chez des femmes qui ne pourraient concevoir naturellement du fait de leur âge reste problématique.

## b. Cadre légal

Aussi, au-delà de ces préoccupations éthiques, une extension de l'âge légal pour le don d'ovocyte au-delà de 43 ans augmenterait probablement considérablement le nombre de femmes en attente de don puisqu'il s'agit de la prise en charge la plus efficace de l'infertilité liée à l'âge.

Ainsi les praticiens dans notre enquête étaient majoritairement favorables à un accès payant au don (40,7%) et seulement 12,8% souhaitaient un remboursement. Cela pourrait permettre de limiter le nombre de demandes. Cependant parmi les femmes de plus de 40 ans en attente de don il y a différentes catégories : celles qui ont retardé leur maternité et souffrent d'une infertilité simplement liée à l'âge et celles qui ont eu un long parcours de soin en infertilité et basculent dans le circuit du don après des années de prise en charge en AMP intraconjugale infructueuses. Ces deux indications sont à distinguer en pratique.

Une augmentation du nombre de femmes en attente de don remettrait en question, comme pour le don de sperme, la nécessité de dédommager différemment les donneuses afin d'en recruter un plus grand nombre.

## 3. Complications obstétricales

Au-delà des points détaillés ci-dessus, un des points principaux expliquant l'hétérogénéité des réponses concernant l'âge limite de prise en charge des femmes concerne aussi le risque de complications obstétricales, autant en intra conjugal qu'en don d'ovocyte. L'âge est le principal facteur de risque de complications obstétricales maternelles et fœtales.

Dans les études, il apparaît que le risque d'avoir des complications obstétricales est présent dès l'âge de 35 ans mais largement majoré après 45 ans, cette notion est à prendre en compte afin d'estimer les bénéfices et les risques lors du transfert d'embryon chez une patiente âgée et sera, dans certains cas, une limite médicale à l'extension des indications d'AMP au-delà de 43 voire de 45 ans. Ces femmes sont plus à risque de césarienne, de diabète gestationnel, de pré-éclampsie, de décollement placentaire, de retard de croissance intra-utérin, de mort fœtale in utero, de macrosomie, de rupture prématurée des membranes, de placenta praevia et d'hémorragie du post-partum (113,114,115,116). Le risque de pathologies maternelles est également augmenté après 45 ans (transfusion, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, pneumonie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, septicémie et insuffisance rénale aiguë) (115). De plus, même si le risque de mortalité maternelle reste rare, il est nettement augmenté chez les femmes de plus de 45 ans en comparaison avec les femmes de moins de 35 ans. L'étude de Grotegut et al. retrouvait respectivement : OR 9,90,



(IC95% 5,60-15,98) et OR 2,07, (IC95%1,78-2,40)  $p < 0,0001$  (117). Koshnood et al. estimaient que ce risque serait multiplié par 20 à 45 ans par rapport à une femme de 30 ans (113).

Il existerait une majoration du risque d'hypertension artérielle gravidique lors du recours au don d'ovocyte. Si l'âge apparaît comme un facteur confondant, l'hypothèse serait alors une anomalie de la placentation (liée à l'âge) et un trouble de la tolérance immunitaire lors du recours au don d'ovocyte. En 2011, la méta-analyse de Pecks et al. (118) estimait qu'une hypertension artérielle gravidique serait présente chez 22,6% des receveuses indépendamment de l'âge avec un RR de 2,57 (IC95%, 1,91-3,47) par rapport aux grossesses en AMP intra conjugale et un RR de 6,60 (IC95%, 4,55-9,57) par rapport aux grossesses spontanées ( $p=0,477$ ).

En revanche, le risque de fausse couche ne semble pas augmenté lors du recours au don d'ovocyte (68). Il serait cependant important de prendre en compte la présence d'une anomalie utérine ainsi que l'âge du père. Les études menées chez les patientes de plus de 50 ans retrouvent un risque de complication qui reste élevé mais identiques à celui des patientes entre 45 et 49 ans (mis à part le RCIU et l'hypertension artérielle gravidique) (110).

Ainsi, si ces nombreuses études s'intéressent aux grossesses chez les femmes d'âge avancé et montrent que malgré de nombreuses complications la grossesse reste possible notamment grâce au recours au don d'ovocyte, l'autorisation de l'AMP au-delà de 43 ans devrait se faire après évaluation du risque obstétrical au cas par cas.

#### IV. La préservation de fertilité sociétale

Devant le recul de l'âge de la première grossesse et l'amélioration des résultats de la vitrification ovocytaire, les indications de la préservation de la fertilité sont actuellement rediscutées.

La grande majorité des médecins étaient en faveur d'une possibilité d'autoconservation « sociétale ». Il s'agit d'une technique récente, mais dont les résultats sont rassurants et prometteurs. Bien que le nombre de naissances résultant de l'utilisation d'ovocytes vitrifiés soit relativement faible et que les données de suivi à long terme ne soient pas encore disponibles, les données actuelles n'indiquent pas un risque accru d'anomalies congénitales ou d'anomalies du développement parmi les descendants (119,120).

Cependant, à l'inverse des résultats retrouvés dans cette étude, le CCNE a conclu à ce sujet que « proposer l'autoconservation ovocytaire à toutes les femmes jeunes, en vue d'une éventuelle utilisation ultérieure, est difficilement défendable ».

Les risques liés à la ponction principalement, l'hyperstimulation ovarienne (0,1 à 2%), l'infection, l'hémorragie sont bien connues et leur incidence reste faible (121). Il s'agit plus de définir l'intérêt réel d'une telle intervention concernant le bénéfice en termes de grossesse pour chaque patiente.

### 1. Période optimale de préservation

La première problématique sera de savoir à qui sera profitable la préservation de fertilité. Il apparaît important de définir des limites de prise en charge afin de ne pas faire courir de risques inutiles aux patientes chez qui cette technique n'apporterait pas de résultat satisfaisant.

L'ASRM incite à la prudence concernant l'autoconservation d'ovocytes en vue de fertilité future par peur d'être pourvoyeur de faux espoirs. Même avec un nombre d'ovocytes recueillis satisfaisant, cette technique ne pourra pas garantir l'obtention d'une grossesse et il faudra toujours en informer les patientes (122).

Les recommandations les plus récentes prônent une congélation idéalement avant 35 ans voire 32 ans (122). De la même manière, Mesen et al. (123) s'intéressaient dans leur étude à la période optimale pour réaliser la préservation et concluaient que la cryoconservation des ovocytes apportait une amélioration de la probabilité de naissance vivante par rapport à l'absence d'action (51,6% contre 21,9%) lorsqu'elle a été réalisée à l'âge de 37 ans, avec un maximum d'efficacité en terme de taux de naissance vivante à 34 ans (57%) qui diminue progressivement avec l'âge (26,2% à 40 ans).

De plus, au delà des faibles chances de réussite, plus l'âge avance :

- moins la qualité ovocytaire sera satisfaisante
- plus il faudra multiplier le nombre de tentatives pour obtenir un nombre d'ovocyte jugé suffisant
- plus la grossesse sera tardive et à risque de complications.

Le Collège national des gynécologues-obstétriciens français (CNGOF) recommande d'envisager la réutilisation des gamètes conservés avant 43 ans pour éviter les risques inhérents aux grossesses tardives. Ainsi, plus une femme préserve ses ovocytes tard, moins elle aura de temps pour les utiliser.

En termes de coût pour la société, Devine et al. (124) estimaient que le recours à la vitrification ovocytaire serait moins coûteux s'il était réalisé avant 38 ans pour des femmes voulant décaler leur grossesse après l'âge de 40 ans et si 49% des patientes n'ayant pas de grossesse spontanée utilisaient leurs ovocytes. Aux coûts liés à la préservation, il faudra ajouter celui de la prise en charge des complications obstétricales, plus nombreuses à un âge avancé.

En pratique, ces recommandations ne sont pas réellement respectées. Dans les pays où la préservation sociétale est autorisée sans réel cadre légal, la plupart des patientes qui ont recours à une préservation pour des raisons sociétales ont souvent plus de 38 ans (36.7 ans d'âge moyen dans l'étude de Baldwin et al. en Grande Bretagne, dont 61% plus de 36 ans et 13% de plus de 43 ans) (125).

Ainsi, si la préservation sociétale était largement soutenue par les spécialistes de l'infertilité en France, le cadre de mise en application reste à définir afin d'en limiter les dérives. L'autorisation de la préservation de la fertilité sociétale non remboursée ou sans cadre légal prédéfini pourrait, comme à l'étranger, se développer chez des patientes pour lesquelles la balance bénéfique / risque est donc discutable.

En effet, d'après les données recueillies dans la littérature, la préservation n'aura pas le même intérêt chez toutes les patientes, en fonction du nombre d'ovocyte recueillis. Goldmann et al. proposaient dans leur étude un test prédictif permettant d'estimer les chances de grossesse pour chaque patiente (126).

## 2. Le remboursement

Le deuxième questionnement concerne le remboursement et ramène à la définition de la préservation sociétale : est-ce un soin de « confort » ou une réelle indication médicale.

La majorité des participants (69%) ne souhaitent pas autoriser le remboursement par la sécurité sociale de la préservation sociétale ce qui la rattache à la première définition au même titre que la médecine esthétique par exemple.

L'utilisation du terme « cryoconservation d'ovocytes » sociétale a été critiquée par des auteurs tels que Stoop et al. (127) qui suggéraient que l'utilisation du terme « social » indiquerait l'absence d'indication médicale. Il s'agirait pour eux plutôt d'une intervention médicale préventive pouvant être une solution face au recul de l'âge de la première grossesse. Ils insistaient donc sur les limites de la définition du domaine de la « santé » en citant les exemples de la stérilisation ou bien des avortements.

Pour les défenseurs de cette pratique cela permettrait le respect de l'autonomie de la reproduction et ainsi la liberté de décider avec qui et quand avoir des enfants, ce qui est perçu comme une valeur importante dans la société actuelle. Cela apporterait une part d'équité avec les hommes qui peuvent se reproduire jusqu'à bien plus tard dans la vie et pour qui l'accès à la préservation de fertilité est plus facile.

Ceux qui s'y opposent pensent que l'AMP devrait se limiter à la prise en charge des couples ou des femmes ayant des problèmes médicaux avérés. Il paraît en effet difficilement défendable de rembourser cette pratique chez des femmes chez qui l'on sait que l'on ne pourra offrir que de faibles chances de grossesse parfois équivalentes à leurs possibilités de grossesse spontanée.

L'indication médicale de la préservation de fertilité est parfois plus complexe. En effet, même si l'on sait que l'AMH n'est pas le reflet des chances de grossesse spontanée, une femme célibataire peut choisir de faire réaliser son bilan de réserve ovarienne et, si celui-ci montre une réserve jugée inférieure à celle d'une population témoin du même âge, elle pourrait éventuellement être autorisée à préserver sa fertilité pour raisons médicales et donc les frais seraient remboursés. Tal et al. publiaient en 2017 qu'une AMH abaissée serait préoccupante si le taux était inférieur à 0,5 ng / mL à 45 ans, 1 ng/mL à 40 ans, 1,5 ng/mL à 35 ans, 2,5 ng/mL à 30 ans et 3,0 ng/mL à 25 ans (128).

### 3. Devenir des ovocytes

L'étude de Stoop et al. en 2015 (129) donnait un aperçu de l'aspect psychologique important de la réassurance associée à la vitrification d'ovocytes préventive, exprimée par une forte satisfaction après l'intervention. Mais cela était combiné avec une intention réduite d'utiliser les ovocytes puisque 50,8% des femmes pensaient utiliser les ovocytes à un moment donné, tandis que 29,2% indiquaient qu'elles considéraient actuellement que l'utilisation d'ovocytes congelés était moins probable que prévue. D'ailleurs, dans notre enquête, les médecins de sexe féminin étaient proportionnellement plus nombreuses à soutenir cette technique. En effet, seulement 4% des femmes étaient contre, alors que 10,7% des hommes s'y opposaient ( $p=0,005$ ).

La question de l'utilisation des ovocytes est donc essentielle puisque dans les études, seulement une minorité de patientes vont réutiliser leurs ovocytes : 2,9% dans l'étude de Garcia-Velasco et al. (57), 9.3% dans l'étude de Cobo et al. (64) et 12% dans l'étude de Devine et al (124). Le rapport de l'ABM en France pour la préservation de la fertilité pour des

indications médicales rapportait que seulement 36 patientes ont réutilisé leurs ovocytes en 2015 (soit 2%) avec un taux d'accouchement de 16%.

En cas d'absence d'utilisation, les options comprennent la destruction des ovocytes ou bien leur don à la recherche ou à un couple infertile. Dans ce questionnaire, 40,3% des médecins souhaitaient que les ovocytes non utilisés soient basculés dans le circuit du don. Cela pourrait apparaître aussi comme une alternative à la pénurie de donneuses d'ovocytes. En effet, certaines femmes peuvent finalement choisir de ne pas utiliser leurs ovocytes, ou se retrouver dans l'incapacité de les utiliser (femmes célibataires, âge trop avancé). La mise à disposition ou le devenir des ovocytes vitrifiés devrait donc être discuté avant le traitement, et les préférences devraient être notées dans le formulaire de consentement.

#### 4. Alternatives

L'ensemble des recommandations et le comité d'éthique souligne l'intérêt primordial de l'information des femmes jeunes sur l'évolution naturelle de la fertilité. Ces dernières ayant tendance à placer l'AMP comme une solution pouvant remédier à la baisse de leur fertilité liée à l'âge. Il est alors essentiel d'éduquer les patientes afin que les limites de la cryoconservation ovocytaire et de la FIV soient bien comprises.

L'ASRM en 2013 soulignait d'ailleurs l'importance de l'éducation et de la sensibilisation des jeunes femmes sur l'effet négatif de l'âge sur la fertilité. Ces éléments sont essentiels pour conseiller la patiente qui désirerait une grossesse et ce dès l'âge de 30 ans (122).

Compte tenu du déclin anticipé de la fécondité lié à l'âge et du risque accru de fausse couche, il est recommandé pour les femmes de plus de 35 ans de pouvoir bénéficier d'une évaluation rapide de leur réserve ovarienne et de pouvoir débuter un traitement au bout de 6 mois sans grossesse.

La préservation de la fertilité apparaît comme une alternative proposée aux femmes souhaitant différer leur première grossesse et limiter ainsi le recours à l'AMP à un âge avancé où les taux de réussite sont plus faibles. Cependant en pratique, de nombreuses questions persistent telles que :

- sa réelle utilité, dans la mesure où la grande majorité des femmes pourront avoir des enfants par des méthodes naturelles,
- l'absence de garantie de résultat pour celles qui y auraient finalement recours, puisque son taux de réussite ne dépasse pas 60%,
- la limite temporelle de l'utilisation des ovocytes,

- le devenir des ovocytes non utilisés,
- les coûts médicaux, techniques, médicamenteux, et financiers non négligeables.

## V. Le don de gamètes

Cette étude s'intéressait à trois questions concernant le don de gamètes : le dédommagement des donneurs, le respect de l'anonymat, et le don dirigé.

Concernant les donneurs et donneuses, de nombreuses études se sont intéressées à leurs caractéristiques et à leurs motivations comme Van Den Broeck et al. (130), qui reprenaient dans leur revue l'ensemble des études réalisées dans ce domaine.

En général, quatre catégories de motivation à donner peuvent être distinguées : l'altruisme, la compensation financière, le désir de procréation génétique et enfin, le besoin d'être rassurés sur leur propre fertilité.

### 1. L'anonymat

Dans notre étude, les participants ne semblaient pas en faveur d'un changement du cadre légal puisque 92% s'opposaient à la levée d'anonymat ainsi qu'à la légalisation du don dirigé (80,9% contre).

Les arguments dans la littérature justifiant le maintien de l'anonymat sont nombreux.

La principale problématique de l'anonymat est celle du respect de l'accès aux origines pour les enfants issus du don et leur droit de connaître leur double filiation biologique (131). La demande croissante d'enfants nés de dons d'avoir accès à leur origine remet en question la situation actuelle.

Bien qu'il soit difficile d'en envisager un nombre exact, le nombre de ces enfants serait encore plus important en cas d'ouverture de l'AMP aux femmes seules et homosexuelles.

La convention internationale sur les droits de l'enfant du 20 novembre 1989, précisait que «l'enfant est enregistré aussitôt à sa naissance et a dès celle-ci le droit à un nom, le droit d'acquérir une nationalité et, dans la mesure du possible, le droit de connaître ses parents et être élevé par eux». Cet article souvent cité par les partisans de la levée de l'anonymat ne parle pas des origines si ce n'est des « parents ».

Des équipes françaises comme Bujan et al. et Merviel et al. se sont intéressées à l'intérêt de préserver ces principes en France (131,132) et soulignent la filiation sociale plus que

génétique puisqu'en France la mère est celle qui accouche de l'enfant et le père celui qui le reconnaît.

Si quelques-uns des enfants issus du don témoignent de leur souffrance, la majorité se manifeste peu (133). Il serait souhaitable de mener des études sur les adultes conçus avec gamètes de donneur notamment sur la connaissance de leur histoire, leur vécu, leur position face à la question de l'anonymat.

Pour certains auteurs, la levée de l'anonymat pourrait ouvrir des perspectives de marchandisation des produits du corps humain comme c'est actuellement le cas au Danemark, mais aussi remettre en cause le système de santé français basé sur des principes altruistes (70,134).

L'avis des donneurs est également primordial et les études s'intéressant à leurs préférences sont très nombreuses mais les résultats semblent très variables en fonction des pays et des caractéristiques des donneurs (les donneurs hétérosexuels avec enfants préfèrent garder l'anonymat alors que les donneurs homosexuels semblent être plutôt contre) (135).

Dans l'étude de Brett et al. (136), 50% des participants ne donneraient pas de gamètes si l'anonymat était levé. Godman et al. (137) retrouvaient eux dans leur étude menée en Australie qu'environ 40% des donneurs potentiels ne donneraient pas sans garantie d'anonymat. Cependant, plus de 75% de ces donneurs potentiels seraient positifs à l'idée de divulguer des informations non identifiantes.

Au total, si plusieurs pays ont aujourd'hui adopté le principe d'une levée de l'anonymat dans l'idée d'offrir aux enfants une véritable transparence sur leurs origines, ce concept ne se trouve pas vraiment validé dans la pratique, notamment par les couples demandeurs, les donneurs et les médecins spécialistes.

## 2. Le dédommagement

A la différence de l'anonymat, la rémunération était souhaitée par la plupart des médecins (77,4%). Si elle est strictement interdite en France, elle est autorisée et pratiquée dans de nombreux pays, en particulier pour le don d'ovocytes (République tchèque, Grèce, Espagne, certains États des États-Unis) (131).

A l'étranger, on observe que la rémunération permet le recrutement de donneuses plus jeunes qu'en France et surtout plus nombreuses (70). Les donneuses perçoivent une indemnité compensatoire allant de 600 à 800 euros pour la Grèce et jusqu'à 900 à 1000 euros pour l'Espagne. Cette somme est considérable, parfois supérieure ou équivalente à leur salaire, ce

qui conduit ainsi de nombreuses femmes, parfois très jeunes, à recourir de façon régulière au don, au risque de présenter des complications liées aux stimulations ovariennes multiples.

Ce départ à l'étranger pose pour certain un réel problème éthique. Aux états-unis, il existe par exemple un réel business autour du don d'ovocytes ou les achats sur internet sont possibles sans réglementation (105).

Si en Europe le don d'ovocyte reste plus ou moins encadré par les centres spécialisés il existe un réel commerce autour du don de sperme. Il est possible, en dehors de tout contrôle par les centres spécialisés de vendre et d'acheter des échantillons de sperme sur internet comme le décrivaient Freeman et al. dans leur étude (135).

Afin d'améliorer l'offre de don en France et particulièrement le don d'ovocyte, l'Igas avait proposé des recommandations visant à améliorer l'accompagnement et le suivi médical des donneuses et la compensation financière de leurs dépenses, comme une alternative à la rémunération (69). Il s'agit par exemple d'augmenter l'accessibilité géographique des centres agréés, d'instaurer une véritable politique d'information et de promotion du don d'ovocytes auprès des professionnels et du grand public, ainsi qu'un soutien financier aux structures réalisant du don d'ovocytes. D'après cette étude, ces mesures ne semblent pas suffisantes pour la grande majorité des médecins.

### 3. Le don dirigé

Le don dirigé est une forme particulière de perte de l'anonymat qui soulève de nombreuses préoccupations éthiques telles que la pression subie par l'entourage afin de les inciter à donner à leur proches et les possibilités de don contre rémunération. Ainsi au même titre que la levée d'anonymat la majorité (80,9%) y étaient opposés.

Le principal problème reste probablement le lien entre l'enfant à naître et le ou la donneuse, lorsque l'identité de ce dernier est révélée.

Dans ce contexte, il est aussi important de différencier le don intra générationnel et inter générationnel, ce dernier pouvant avoir des conséquences sérieuses en entraînant une confusion dans les relations familiales.

## VI. Ouverture de l'AMP aux femmes seules et aux couples homosexuels

Concernant cette question, l'avis des médecins interrogés rejoint celui du comité d'éthique, puisque dans notre enquête 63,4% souhaitaient une ouverture de l'accès à l'AMP pour les



femmes seules et 72,5% pour les femmes homosexuelles. La seule divergence reste, comme pour les autres indications sociétales, le remboursement par la sécurité sociale.

Des couples de femmes ou des femmes célibataires désireuses de fonder une famille ne renoncent pas à leur désir d'enfant parce qu'elles n'ont pas accès à l'AMP. Elles ont recours à différentes techniques artisanales ou se rendent à l'étranger (70,138).

Ainsi, la légalisation de ces pratiques en France permettrait que ces naissances aient lieu dans les meilleures conditions possibles, aussi bien en termes de sécurité sanitaire que juridique. En effet, si les opposants ont peur d'un bouleversement des normes de la société, à l'inverse les partisans de cette loi pensent que l'ouverture de l'AMP à toutes les femmes ne fera qu'encadrer des situations qui, comme c'est souvent le cas, précèdent la loi.

Les défenseurs de cette idée dénoncent l'injustice de la situation et le comité d'éthique soutient le principe d'égalité et le respect de l'autonomie des femmes.

Dans la littérature, le débat à ce sujet est centré sur trois problématiques : les conséquences pour l'enfant, les conditions de faisabilité et le risque de marchandisation du corps humain en lien avec une remise en question des principes de gratuité et d'anonymat encadrant le don (139).

#### 1. Trouble du développement de l'enfant

L'ouverture de l'AMP aux couples homosexuels reste un sujet pour le moins complexe car en réalité ce ne sont pas les couples homosexuels en tant que tels qui posent question, mais bien l'avenir de l'enfant. L'évaluation du développement et de la qualité de vie des enfants est à considérer en priorité dans toute démarche d'AMP, notamment en cas de conception avec un tiers donneur. Les préoccupations sont encore plus nombreuses quand le projet parental est conduit par une femme seule ou un couple de femmes.

Dans l'étude, la notion de couple et d'unité familiale semble jouer un rôle. Les praticiens étaient plus nombreux à s'opposer au concept de famille monoparentale puisque 34,9% étaient contre l'accès pour les femmes seules alors qu'ils étaient seulement 24,6% à s'y opposer pour les couples de femmes.

Les médecins de sexe masculin étaient eux de manière générale, plus nombreux à s'opposer à ces deux indications comparativement aux femmes (43,9% d'hommes contre vs 31% de femmes contre pour les femmes seules  $p=0,00016$  et 30,8% d'hommes contre vs 21,8% de femmes contre pour les couples de femmes  $p=0,005$ ).

Au-delà des préoccupations liées au droit des enfants de connaître leurs origines et aux troubles que cela pourrait occasionner, le développement des enfants issus d'une famille homoparentale a été longuement étudié dans des centaines d'études au cours de ces 10 dernières années. Ces études se centrent principalement sur la redéfinition du modèle familial (140). Ces publications sont certes très nombreuses mais hétérogènes. Cependant les arguments éthiques soutenant le refus d'accès à l'AMP sur la base de l'état matrimonial ou de l'orientation sexuelle ne semblent pas justifiées par les données actuelles, comme le souligne le rapport de l'ASRM en 2014 (141). En effet malgré leur hétérogénéité, et parfois leurs faiblesses méthodologiques, la plupart de ces travaux aboutissent à des conclusions similaires et n'ont pas mis en évidence de différence significative des critères analysés entre les enfants vivant dans des couples de même sexe et les autres que ce soit en matière de performances scolaires, de comportements, d'interactions enfants-parents, de dépression, d'anxiété, de relations sociales et de délinquance (141).

Une étude réalisée par Regnerus et al. en 2012 (142) retrouvait plus de difficulté sociale pour ces enfants. Elle a suscité une vive polémique. Les résultats ont par la suite été critiqués du fait des nombreux biais gênant l'interprétation des résultats (143).

S'il est actuellement admis l'absence d'arguments montrant que les enfants élevés par des couples de même sexe subissaient un préjudice, le comité d'éthique lors de sa réunion en 2017 envisageait cette problématique comme un « point de butée » et recommandait alors une certaine prudence. Il était alors souligné l'importance de poursuivre ces études avec une meilleure rigueur méthodologique et plus d'objectivité dans les interprétations.

## 2. Prise en charge

Ici aussi on rejoint la problématique de définition de la place de l'AMP qui dans ce contexte ne sera plus un traitement de l'infertilité diagnostiquée médicalement, mais devra s'ouvrir à des indications sociétales.

Dans notre enquête, si la majorité des participants semblaient favorables à un élargissement des indications aux couples homosexuels et aux femmes seules, la plus grande partie ne se prononçait pas en faveur d'une prise en charge à 100% comme pour les couples hétérosexuels. Seulement 14,5% souhaitaient un remboursement des tentatives pour les femmes seules. Pour les couples de femmes, la proportion était minoritaire mais relativement plus importante (27%).

Concernant le remboursement de la prise en charge dans ces indications dites « sociétales », il est difficile de prendre exemple sur les autres pays européens ; la France étant en effet un

des rares pays à exercer un remboursement des techniques d'AMP. De plus, si l'ouverture de ces droits se base sur un désir d'égalité comme le décrit le CCNE, il sera difficilement défendable de ne pas prendre en charge ces patientes de la même manière.

Si le CCNE a émis un avis favorable, un autre des problèmes soulevés reste les conditions d'accès au don face à la pénurie actuelle de donneurs et de donneuses. La possible ouverture de l'AMP aux femmes seules et aux couples de femmes homosexuelles, pourrait selon certains également mettre en péril les principes altruistes d'anonymat et de gratuité qui encadrent actuellement le don, pour faire face à la probable augmentation de demandes de don comme cela a été le cas dans les autres pays. (139)

C'est possiblement pour cette raison que l'on retrouvait des résultats significativement différents entre l'avis des biologistes et des cliniciens dans cette étude (50,1% de biologistes contre vs 32,1% de cliniciens contre chez les femmes seules  $p=0,000008$  et 36% de biologistes contre vs 18,2% de cliniciens contre chez les couples de femmes  $p=0,0008$ ). Les biologistes dans les CECOS, gèrent le stock de gamètes et sont donc plus directement confrontés à la pénurie de donneurs.

## VII. La Gestation pour autrui

La gestation pour autrui est actuellement la plus controversée des techniques d'AMP. C'est une des techniques de procréation les plus complexes en termes éthique et psychologique. Ainsi, les pays l'autorisant sont peu nombreux.

Notre enquête retrouvait que 55,1% des participants étaient favorables à l'autorisation de la GPA en France. Pour la majorité, soit 182 participants, la GPA devrait être réservée aux femmes ayant une contre-indication ou une impossibilité de gestation, considérant donc la GPA comme une autre alternative pour accéder à la maternité, lorsqu'il existe un problème médical avéré.

En revanche, les médecins étaient moins favorables à l'ouverture de la GPA pour des indications sociétales c'est à dire, comme c'est le cas dans d'autres pays, comme un moyen d'offrir la parentalité à des hommes seuls ou en couple. En effet seulement 40 participants sur les 407 (9,8%) souhaitaient ouvrir la GPA aux couples d'hommes et 8 (2%) aux hommes seuls. De la même manière dans le reste du monde, les pays autorisant la GPA pour les couples d'hommes ou les hommes seuls sont peu nombreux, principalement représentés par les Etats Unis et le Canada.

A l'inverse des résultats de notre étude, le comité d'éthique avait déjà rendu un avis négatif en 2010 évoquant que cette technique portait atteinte à l'intégrité des femmes.

Au delà des considérations éthiques, l'observation du développement de la GPA à l'étranger met surtout en évidence une hétérogénéité importante du cadre légal et alerte sur le risque de dérives qui s'en suivent (144). Il existe un réel tourisme procréatif autour de la GPA. Certains pays interdisent l'accès aux étrangers, d'autres autorisent la GPA seulement si la mère porteuse ne reçoit aucune rémunération (Australie, Canada, certains états des Etats Unis, Royaume-Uni, Pays Bas, Danemark, Hongrie, Portugal...). Mais pour certains pays, il existe un réel business autour de la GPA puisqu'aucun cadre légal n'encadre cette pratique et les mères porteuses sont rémunérées (145,146).

Certains pays qui autorisent la GPA ont fermé leurs portes aux étrangers afin de limiter les dérives liées à la marchandisation du corps humain. Le problème se pose particulièrement en Asie du Sud-Est où un réel commerce existe actuellement entraînant un afflux touristique procréatif et les dérives associées. Ces pays ferment alors progressivement leurs portes aux étrangers comme la Thaïlande, l'Inde, le Népal et le Cambodge (147,148). La motivation principale des mères porteuses apparaît être l'attrait financier, au risque de subir des complications médicales.

Devant le développement du marché de la GPA à l'étranger, dans des pays développés (Etats Unis) ou non (Inde), le comité d'éthique « souhaite le renforcement des moyens de prohibition au niveau national et international, estimant qu'il ne peut y avoir de GPA éthique ».

Ainsi la légalisation de la GPA divise, comme cela a été démontré dans notre enquête. Sa mise en application est plutôt souhaitée pour des indications médicales. Le développement d'une GPA altruiste impliquerait un cadre législatif bien défini afin d'éviter tout risque d'exploitation du corps des femmes, en faisant en sorte que la motivation des mères porteuses ne soit pas économique.

Pour les couples en grande difficulté procréative, la GPA apparaît pourtant comme une alternative mieux plébiscitée que l'adoption. D'une part puisqu'ils pourront transmettre leur patrimoine génétique et ainsi avoir des enfants biologiques malgré leur incapacité à la gestation (149). D'autre part, parce que la GPA leur offre la possibilité de participer au déroulement de la grossesse et de s'occuper de leur enfant dès la naissance. De la même manière, il s'agit du seul moyen pour les hommes seuls ou homosexuels, d'obtenir une paternité génétique (150).

## VIII. Le transfert d'embryon unique

### 1. Evolution des pratiques

La majorité des participants ne souhaitent pas légiférer sur le nombre d'embryons à transférer. Selon le rapport de l'ABM de 2015, le nombre d'embryons transférés par transfert

continue de diminuer progressivement, reflet d'une politique de transfert embryonnaire plus prudente en dehors de tout cadre légal.

La dimension éthique de sujet concerne la place de la politique dans les décisions médicales. La question est ici de savoir si le nombre d'embryons à transférer doit être imposée aux médecins ou si ce choix doit être remis à leur appréciation personnelle pour chaque indication.

Dans certains pays, les techniques d'AMP sont remboursées seulement si la loi du transfert d'embryon unique est respectée afin de limiter les grossesses multiples (151). En France, aucun cadre légal ne gère ces pratiques.

On note d'après l'ABM un taux plus important de transferts mono-embryonnaires après FIV ou ICSI, passant de 34% en 2012 à 42,3% en 2015 et en TEC où 63,6% des transferts concernent un seul embryon en 2015 contre 53,2% en 2012. Si le taux d'accouchement varie peu, le taux des accouchements multiples est parallèlement en constante diminution avec 13,8% d'accouchement gémellaire en 2015 contre 16,2% en 2012 en FIV ou ICSI. Le pourcentage d'accouchement gémellaire est stable en TEC (8,4%).

En 2015, 21,7% (5 398 enfants) sont issus d'une congélation embryonnaire. Ce nombre en constante augmentation (18,6% en 2014, 16% en 2013, 14,5% en 2012) témoignant de la diminution du nombre d'embryons transférés et de la place croissante des transferts différés d'embryons dans la stratégie de prise en charge des couples en AMP. Cette évolution peut s'expliquer par les données rassurantes concernant la vitrification tant sur le taux de grossesse (59) que sur le déroulement de la grossesse et la mortalité périnatale (152).

En pratique, plusieurs études se sont intéressées à la mise en application pratique de cette technique. Déjà en 2003, De Sutter et al. (153) retrouvaient des taux de grossesse clinique par transfert équivalent (35% vs 34%,  $p < 0,005$ ) alors que le transfert d'embryon unique avait augmenté de 1,4% des tentatives en 1997 à 17,5% en 2002. Le taux de grossesse multiple était en revanche beaucoup plus bas (de 30% à 21%,  $p < 0,005$ ). Ces résultats ont été décrits par d'autres équipes comme par exemple en Belgique (154), aux Etats unis (155) et en Grande Bretagne (156), mais il s'agissait alors du taux de grossesse cumulé par cycle.

La mise en application de cette technique de transfert monoembryonnaire reste encore discutée. Comme cela a été soulevé par certains participants dans cette étude, les limites de son utilisation comprennent l'éducation des patients, les considérations financières, la possibilité de sélection et de vitrification des embryons en lien avec la qualité embryonnaire.

## 2. Problèmes éthiques

Les études démontrent un taux de grossesse cumulé identique au transfert de plusieurs embryons mais uniquement lorsque le transfert mono-embryonnaire est répété. Cela implique alors un délai de conception plus long pour les couples surtout s'il s'agit de deux cycles de stimulation pour FIV si aucun embryon congelé n'a été obtenu. Si les médecins doivent suivre les recommandations, il semble compliqué d'imposer aux patients une technique avec laquelle leurs chances de grossesse sont moins bonnes. Dans leur étude, Mersereau et al. (155) avaient démontré une baisse de 10% de taux de naissance par cycle lors du transfert d'embryon unique par rapport au transfert de deux embryons frais.

Une femme de moins de 38 ans aura environ 23% de risque de grossesse gémellaire suite au transfert de deux embryons (157). Cependant, les arguments médicaux soutenant le transfert d'embryon unique sont souvent opposés à ceux qui supportent l'autonomie des patients.

Il a en effet été démontré dans plusieurs études que ce qui importe le plus pour les patients est la rapidité de conception (158). Même les patients bien éduqués semblent préférer prendre le risque d'une grossesse gémellaire (159). Après information claire sur les risques obstétricaux et néonataux de la grossesse gémellaire, la majorité des patients acceptent le principe du transfert monoembryonnaire (160).

Pour Gleicher et al. (159), la survenue d'une grossesse gémellaire n'est pas forcément un aléa de l'aide médicale à la procréation et les patientes devraient avoir le choix. Lorsqu'une femme souhaite avoir deux enfants, et qu'elle ne présente aucune contre indication apparente à une grossesse gémellaire, le transfert répété d'un embryon ne lui offre pas de chances supérieures de grossesse, mais l'oblige à avoir deux grossesses consécutives au lieu d'une.

## 3. Le coût

Selon l'ASRM une grossesse multiple coûterait quatre fois plus à la société qu'une grossesse simple (85). Au delà de l'intérêt pour les patientes, certains pays justifient également la promotion du transfert d'embryon unique, lorsque les tentatives sont prises en charge par la sécurité sociale, en se basant sur des études comme celles de Crawford et al. où le transfert d'un embryon unique permettait une durée et un coût de traitement moins important mais aussi une baisse des coûts médicaux associés à la grossesse et à la prise en charge des nourrissons (161). Ainsi, certains pays comme la Belgique, offrent le remboursement des dépenses de laboratoire pour six cycles de FIV en contrepartie des restrictions sur le nombre d'embryons transférés. Dans ce cas là, la politique du pays décide des droits des patients et non plus les professionnels de santé.

## IX. Remboursement des techniques d'AMP :

Pour chacune des questions, les avis concernant le remboursement des techniques d'AMP sociétales étaient divisés, mais pour ces indications dites « sociétales », la majorité des praticiens en AMP semblaient souhaiter une participation financière des patients. La différence la plus marquée concernait la préservation de fertilité sociétale, qui apparaît donc comme un soin de « confort », et serait à considérer comme une option pour les femmes, si du fait d'un choix personnel, elles décidaient de retarder leur maternité.

A l'inverse, la majorité des participants souhaitaient plutôt un remboursement du screening génétique pré-implantatoire. Il ne s'agit pas ici d'une indication sociétale mais d'une possibilité technique qui s'ajoute aux techniques de sélection déjà utilisées dont les avantages et inconvénients ont déjà été discutés. Ce remboursement pourrait être justifié par les résultats satisfaisants retrouvés chez les patientes de bon pronostic, au même titre que le DPI et l'utilisation de nouvelles techniques comme le Timelaps.

Indications	Pour si payant	Pour si remboursé	Contre	NSP sur le remboursement
Screening génétique pré-implantatoire	25,8%	50,6%	9,3 %	2,5 %

Préservation de fertilité	69%	7,1%	6,1 %	15%
AMP après 43 ans en intra conjugal	40,5%	4,7%	42 %	11,6%
DO après 43 ans	40,8%	11,3%	24,3 %	21,4%
AMP chez les femmes seules	48,9%	14,5%	34,9 %	1,7 %
AMP chez les couples de femmes	45,5%	27%	24,6 %	2,9 %

Tableau 10. Comparaison des préférences de prise en charge en fonction des indications. (NSP : ne se prononce pas, NA : non applicable, DO : don d'ovocyte, AMP : aide médicale à la procréation)

Les médecins interrogés dans cette étude semblaient également partagés concernant le remboursement pour les indications médicales, déjà autorisées. Dans notre étude seulement 13,4% étaient favorables à une prise en charge complète de l'AMP par la sécurité sociale, alors que 33,8% souhaitaient une participation financière des couples de manière systématique.

La plus grande proportion (52,8%) souhaitait que les couples même hétérosexuels ou en âge de procréer participent financièrement pour certaines indications. La première indication retenue a été la ligature des trompes en intra conjugal (164 participants soit 40,5%), suivie de la demande d'un troisième enfant (145 participants soit 35,8%) et de la ligature des trompes dans un autre couple (103 participants soit 25,4%). Certains participants proposaient aussi les cas de vasectomie et de demande de deuxième enfant.

Pour la majorité des participants il semblerait donc que la prise en charge de l'AMP par la sécurité sociale devrait se limiter aux cas où l'infertilité serait secondaire à une réelle pathologie, c'est-à-dire où l'infertilité serait comme le décrit l'OMS un réel handicap. Ainsi, il aurait été intéressant d'interroger les médecins sur la prise en charge de l'infertilité inexplicite qui représente une part non négligeable de la patientèle en AMP.

Si les médecins français semblent globalement favorables à une extension des indications de l'AMP, une révision des indications actuellement remboursées par la sécurité sociale, pourrait alors à l'inverse, limiter l'accès à ces techniques au plus grand nombre. A l'étranger, par



exemple en Allemagne, depuis la restriction financière de la prise en charge en 2004, le nombre de naissances par procréation médicalement assistée a fortement chuté.

## X. Départ à l'étranger

La disparité du cadre légal dans le monde entraîne un tourisme procréatif, c'est à dire une prise en charge en AMP transfrontalière qui permet aux personnes ayant un problème de fertilité d'avoir une descendance grâce aux techniques de procréation d'un autre pays. Ce phénomène, largement étudié dans la littérature, est lié à l'interdiction de certaines techniques ou au fait que les conditions d'accès ne s'appliquent pas à tous les modèles familiaux actuels (162). Dans cette enquête, on retrouvait que 84,8% des participants souhaitaient soutenir les démarches des français à l'étranger. Seulement, la grande majorité (62,5%) n'acceptaient que si aucune prise en charge en France n'était possible. Ces résultats rejoignent ceux de Rozée-Gomez et al. qui retrouvait que dans 86% des cas les patients étaient accompagnés par des gynécologues français en plus des équipes étrangères (163). Cependant, ce double suivi peut être problématique pour les patients puisque les protocoles de soin ne sont pas forcément identiques d'un pays à l'autre.

L'étude de Shenfield et al. (3) étudiait ce phénomène sur 6 pays européens et démontre l'ampleur de ce phénomène. Les recours transnationaux de l'AMP concernaient entre 11 000 et 14000 patients provenant de 49 pays, essentiellement d'Allemagne, d'Italie, des Pays-Bas et de France. La Belgique apparaît comme la principale destination européenne où se rendraient des résidents de 86 nationalités différentes, surtout des Français, des Hollandais, des Italiens et des Allemands. Les destinations privilégiées par les Français seraient la Belgique, le Danemark, l'Espagne et la Grèce (139).

Les principales motivations de ce passage transfrontalier seraient : (163)

- une prise en charge jugée plus rapide, ou plus performante avec l'utilisation de techniques plus précises non autorisées en France (screening génétique pré-implantatoire), même pour les couples éligibles en France,
- une prise en charge au-delà de l'âge recommandé pour la femme de 43 ans,
- la demande de recours au don de gamètes (ovocytes surtout) : pour les couples homosexuels, les femmes seules, les couples hétérosexuels ne correspondant pas aux critères de prise en charge en France ou pour lesquels le délai d'attente est trop long,
- l'accès à la gestation pour autrui,

- le recours à la vitrification ovocytaire pour préservation de fertilité.

Pour tous ces domaines, au delà de soutenir les patients dans leurs démarches à l'étranger, les médecins biologistes et cliniciens semblaient vouloir une évolution du cadre légal afin de rejoindre les pratiques de nos pays voisins.

## XI. Forces et faiblesses de l'étude

### 1. Points forts

L'objectif du questionnaire était de recueillir l'avis du plus grand nombre de médecins, il fallait pour cela envisager un questionnaire rapide avec des questions courtes, ce qui a permis d'atteindre un taux de participation satisfaisant, et un taux d'abstention faible pour chaque question.

Cette étude ne regroupe pas la totalité des médecins exerçant dans le domaine de l'infertilité en France. Cependant l'échantillon étudié ici paraît représentatif puisque les médecins sont répartis sur l'ensemble du territoire français, et exercent de manière quasiment équivalente en domaine public (53,3%) et privé (46,1%). Les deux spécialités (cliniciens et biologistes) ainsi que toutes les générations ont également été représentées.

### 2. Limites

Il aurait été intéressant pour certaines thématiques de développer des nuances, comme par exemple détailler les modalités de mise en application du screening génétique préimplantatoire ou les conditions d'accessibilité à la préservation de fertilité sociétale. Cela n'était pas réalisable puisque nous avons choisi de ne réaliser qu'une seule question par thématique.

Le choix d'un questionnaire à choix multiple permettait pour certaines questions comme les indications de la GPA d'émettre plusieurs avis concernant les indications. Cependant, pour les questions concernant la préservation de fertilité sociétale, et l'âge limite de prise en charge des femmes en intra conjugal ou en don d'ovocyte, certains médecins n'ont répondu qu'à une seule partie de la question et ne se sont pas prononcés sur les modalités de remboursement. Cela réduisait alors le nombre de réponses à analyser pour chaque partie de la question.

Cette étude avait pour but d'illustrer la possible évolution du cadre légal, si l'avis des médecins était intéressant à recueillir, comme cela a été détaillé, il s'agit principalement de

questionnements éthiques et parfois politiques qui visent à redéfinir l'objectif et la place de l'aide médicale à la procréation.

## CONCLUSION

La vocation de l'AMP est par définition la prise en charge des couples avec une infertilité médicalement diagnostiquée. Les modèles de société actuels ont vu apparaître de nouveaux modes de parentalité ainsi que de nombreuses avancées technologiques. L'enfant n'est plus un désir mais un droit. Ce droit est revendiqué chez les femmes seules, les couples de femmes, les hommes seuls ou en couple à travers la GPA, mais aussi pour les couples hétérosexuels d'âge avancé, pour qui la parentalité ne serait pas possible naturellement.

A la veille de la future révision des lois de bioéthique, l'intérêt des spécialistes français de l'infertilité pour les questions d'ordre sociétal est mis en perspective par le fort taux de participation à ce questionnaire.

Les médecins spécialistes de l'infertilité semblent plutôt favorables concernant l'ouverture pour les femmes seules et les femmes homosexuelles. Cela rejoint l'avis du comité d'éthique. Il s'agirait donc d'un moyen d'offrir une égalité d'accès aux soins en AMP pour toutes les femmes et ainsi limiter les prises en charge à l'étranger. Les médecins interrogés étaient également largement favorables aux indications novatrices en infertilité comme le screening génétique pré-implantatoire et la préservation de fertilité sociale ; cette dernière indication étant considérée comme une solution au recul de l'âge de la maternité. Les participants étaient en revanche plus largement opposés à une évolution de la législation encadrant le don de gamètes, notamment la levée d'anonymat et le don dirigé. Cela rejoint aussi l'avis des donneurs potentiels ; le risque serait une chute du nombre de candidats au don en cas de levée de l'anonymat. Néanmoins, une majorité souhaitait un dédommagement des donneurs, probablement dans le but d'attirer un plus grand nombre de donneurs et donneuses. Cela impliquerait alors l'abandon de l'altruisme encadrant le don. Le dédommagement est largement critiqué dans la littérature notamment à cause du danger de marchandisation du corps humain qui en découle. En revanche, les avis s'avèrent moins tranchés concernant la GPA, et l'âge limite de prise en charge autant pour les hommes que les femmes. Ouvrir ces indications, à la différence des autres points étudiés, permettrait d'offrir la parentalité à des âges ou dans des situations où celle-ci serait naturellement impossible. Ainsi dans ces cas-là, le recours à l'AMP dépasserait largement les indications médicales et de nombreux exemples de dérives ont été retrouvés à l'étranger (grossesses post ménopausiques, marchandisation du corps de la femme...).

L'autre problématique qui semble diviser les médecins est la prise en charge par la sécurité sociale de l'AMP dans ces indications sociétales. Ils vont même jusqu'à remettre en question pour certains le remboursement intégral de l'AMP pour les hétérosexuels. Si les défenseurs de ces indications sociétales réclament l'égalité entre les couples et les personnes, la prise en

charge par la sécurité sociale française pour des indications non médicales est encore très discutée.

Ainsi, les progrès techniques constants permettent à l'heure actuelle d'offrir la parentalité à des personnes non « médicalement » infertiles. Dans ces indications, nous assistons à une redéfinition du rôle de l'AMP qui peut alors être considérée comme un soin de « confort ».

## BIBLIOGRAPHIE

1. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016. Disponible sur : [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)
2. Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2011 Feb;31(2):233-48.
3. Shenfield F, de Mouzon J, Pennings G, et al. Cross border reproductive care in six European countries. *Hum Reprod.* 2010 Jun;25(6):1361-8.
4. Résumé de l'avis 126 du CCNE du 15 juin 2017 sur les demandes sociétales de recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) | Comité Consultatif National d'Ethique
5. Harton G, Braude P, Lashwood A, Schmutzler A et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Hum Reprod.* 2011 Jan;26(1):14-24.
6. Zaragoza MV, Jacobs PA, James RS, et al. Nondisjunction of human acrocentric chromosomes: studies of 432 trisomic fetuses and liveborns. *Hum Genet.* 1994 Oct;94(4):411-7.
7. Warburton D. Biological aging and the etiology of aneuploidy. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3-4):266-72.
8. Verlinsky Y, Cieslak J, Freidline M. Pregnancies following pre-conception diagnosis of common aneuploidies by fluorescent in-situ hybridization. *Hum Reprod.* 1995 Jul;10(7):1923-7.
9. Scott RT, Upham KM, Forman EJ, et al. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not : a randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril.* 2013 Sept;100(3):624-30.
10. Fiorentino F, Bono S, Biricik A et al. Application of next-generation sequencing technology for comprehensive aneuploidy screening of blastocysts in clinical preimplantation genetic screening cycles. *Hum Reprod.* Dec 2014;29(12):2802-13.
11. Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F, Genetics Committee. Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 May;37(5):451-63

12. Vaiarelli A, Cimadomo D, Capalbo A, et al. Pre-implantation genetic testing in ART: who will benefit and what is the evidence? *J Assist Reprod Genet* 2016 Aug;10815-016-0785-2
13. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Hum Reprod.* 2014 Jun;29(6):1173-81.
14. Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA. Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2015 Dec;104(6):1503-12.
15. Chen M, Wei S, Hu J, et al. Can comprehensive chromosome screening technology improve IVF/ICSI outcomes? a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140779.
16. Lee E, Illingworth P, Wilton L, Chambers GM. The clinical effectiveness of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in all 24 chromosomes (PGD-A): systematic review. *Hum Reprod.* 2015;30(2):473–83.
17. Ubaldi FM, Capalbo A, Colamaria S et al. Reduction of multiple pregnancies in the advanced maternal age population after implementation of an elective single embryo transfer policy coupled with enhanced embryo selection: pre- and post-intervention study. *Hum Reprod.* 2015 Sept;30(9):2097-106.
18. Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013 Jul;100(1):100-107.e1.
19. Chang J, Boulet SL, Jeng G, Flowers L, et al. Outcomes of in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis: an analysis of the United States Assisted Reproductive Technology Surveillance Data, 2011-2012. *Fertil Steril.* 2016 Feb; 105(2):394-400.
20. Liu J, Wang W, Sun X, Liu L. DNA microarray reveals that high proportions of human blastocysts from women of advanced maternal age are aneuploid and mosaic. *Biol Reprod.* 2012 Jun;87(6):148.
21. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD et al. The nature of aneuploidy with Increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014 Mar;101(3):656-663.e1.
22. Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update.* 2004 Jul;10(4):327-39.

23. Gray PB, Singh AB, Woodhouse LJ et al. Dose-dependent effects of testosterone on sexual function, mood, and visuospatial cognition in older men. *J Clin Endocrinol Metab.*2005 Jul;90(7):3838-46.
24. Hassan MAM, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertility and Sterility.*2003 Jun;79:1520-7.
25. Hellstrom WJG, Overstreet JW, Sikka SC. Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older. *J Androl.* 2006 Jun;27(3):421-8.
26. Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006 Jun;103(25):9601-6.
27. Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature.*2012 Aug;488(7412):471-5.
28. Simon L, Murphy K, Shamsi MB, et al. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Human Reproduction.* 2014 Nov;29(11):2402-12.
29. López G, Lafuente R, Checa MA, Carreras R, et al. Diagnostic value of sperm DNA fragmentation and sperm high-magnification for predicting outcome of assisted reproduction treatment. *Asian J Androl.* 2013 Nov;15(6):790-4
30. García-Ferreyra J, Luna D, Villegas L, et al. High Aneuploidy Rates Observed in Embryos Derived from Donated Oocytes are Related to Male Aging and High Percentages of Sperm DNA Fragmentation. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2015;9:21-7.
31. De la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod.* 2002 Jun;17(6):1649-56.
32. Ramasamy R, Chiba K, Butler P, Lamb DJ. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril.* 2015 Jun;103(6):1402-6. 29.
33. Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, et al. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2008 Jul;90(1):97-103. 25.



34. La Rochebrochard E, de Mouzon J, Thépot F, Thonneau P, French National IVF Registry (FIVNAT) Association. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertil Steril*. 2006 May;85(5):1420-4
35. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod* 2005;20:3173-762.
36. Lowe X, Eskenazi B, Nelson DO, et al. Frequency of XY sperm increases with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001 Nov;69(5):1046-54. 34.
37. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004 Jul;364(9430):273-83.
38. Feinberg JL, Bakulski KM, Jaffe AE, Tryggvadottir R, et al. Paternal sperm DNA methylation associated with early signs of autism risk in an autism-enriched cohort. *Int J Epidemiol*. 2015 Aug;44(4):1199-210.
39. Malaspina D. Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophr Bull*. 2001;27(3):379-93.
40. Malaspina D, Dracxler R, Walsh-Messinger J, et al. Telomere length, family history, and paternal age in schizophrenia. *Mol Genet Genomic Med*. 2014 Jul;2(4):326-31
41. Agence de la biomedicine. Age de procréer. Jun 2017. Disponible sur : [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2017-co-18\\_age\\_de\\_procre\\_er\\_version\\_finale\\_14\\_juin\\_2017.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2017-co-18_age_de_procre_er_version_finale_14_juin_2017.pdf)
42. Hipp H, Crawford S, Kawwass JF, et al. National trends and outcomes of autologous in vitro fertilization cycles among women ages 40 years and older. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Jul;34(7):885-94.
43. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A, ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update*. 2012 Feb;18(1):29-43.
44. Larsen U, Yan S. The age pattern of fecundability: an analysis of French Canadian and Hutterite birth histories. *Soc Biol*. Spring-Summer 2000;47(1-2):34-50
45. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Human Reproduction*. 2004 Jul;19(7):1548-53.

46. Mac Dougall K, Beyene Y, Nachtigall RD. Age shock: misperceptions of the impact of age on fertility before and after IVF in women who conceived after age 40. *Hum Reprod.* 2013 Feb;28(2):350-6.
47. Tatone C, Amicarelli F, Carbone MC, et al. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Hum Reprod Update.* 2008 Apr;14(2):131-42.
48. Broekmans FJ, Knauff EAH, te Velde ER, et al. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab.* 2007 Mar;18(2):58-65.
49. Pellestor F, Andréo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet.* 2003 Feb;112(2):195-203.
50. Volarcik K, Sheean L, Goldfarb J, Woods L, et al. The meiotic competence of in-vitro matured human oocytes is influenced by donor age: evidence that folliculogenesis is compromised in the reproductively aged ovary. *Hum Reprod.* 1998 Jan;13(1):154-60.
51. Mihalas BP, Redgrove KA, McLaughlin EA, et al. Molecular Mechanisms Responsible for Increased Vulnerability of the Ageing Oocyte to Oxidative Damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:4015874.
52. Shi L, Zhang J, Lai Z, Tian Yet al. Long-Term Moderate Oxidative Stress Decreased Ovarian Reproductive Function by Reducing Follicle Quality and Progesterone Production. *PLoS ONE.* 2016;11(9):0162194.
53. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update.* 2013 Feb;19(1):26-36.
54. Streuli I, de Mouzon J, Paccolat C, Chapron C. AMH concentration is not related to effective time to pregnancy in women who conceive naturally. *Reprod Biomed Online.* 2014 Feb;28(2):216-24. 40. 41. 42. 43. 44.
55. Bhide P, Gudi A, Shah A, et al. Anti-Müllerian hormone as a predictor of pregnancy following IVF. *Reprod Biomed Online.* 2013 Mar;26(3):247-52.
56. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011 Jul;26(7):1616-24

57. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, et al. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril*. 2013 Jun;99(7):1994-9.
58. Stoop D, Nekkebroeck J, Devroey P. A survey on the intentions and attitudes towards oocyte cryopreservation for non-medical reasons among women of reproductive age. *Hum Reprod*. 2011 Mar;26(3):655-61.
59. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar;23(2):139-55.
60. Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, et al. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertility and Sterility*. 2016 Feb;105(2):459-466.e2.
61. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod*. 2012 Jun;27(6):1606-12.
62. Solé M, Santaló J, Boada M, Clua E, Rodríguez I. How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes. *Hum Reprod*. 2013 Aug;28(8):2087-92.
63. Navot D, Bergh PA, Williams MA, Garrisi GJ. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet*. 1991 Jun;337(8754):1375-7.
64. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):755-764.e8.
65. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril*. 2014 Jun;101(6):1574-1581.e1-2.

66. Chang C-C, Elliott TA, Wright G, Shapiro DB. Prospective controlled study to evaluate laboratory and clinical outcomes of oocyte vitrification obtained in in vitro fertilization patients aged 30 to 39 years. *Fertil Steril*.2013 Jun;99(7):1891-7.
67. Rozée-Gomez V. Assisted reproductive technologies beyond our borders: statement of opportunities and practices. *La Lettre du Gynécologue* • n° 371 avril 2012
68. Zegers-Hochschild F, Masoli D, Schwarze J-E, et al. Reproductive performance in oocyte donors and their recipients: comparative analysis from implantation to birth and lactation. *Fertility and Sterility*. 2010 May;93(7):2210-5.
69. Etat des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France. Inspection générale des affaires sociales RM2011-024P
70. Taboulet F. Don d'ovocytes et tourisme procréatif: comment sortir de l'impasse ?*Médecine & droit*.Volume 2014, 10.1016/j.meddro.2014.01.001
71. Merlet F, Sénémaud B. Prise en charge du don d'ovocytes: réglementation du don, la face cachée du tourisme procréatif. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. Vol 38, 2010 Jan, 10.1016/2009.11.008
72. Vilska S, Tiitinen A, Hydén-Granskog C, Hovatta O. Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum Reprod*.1999 Sept;14(9):2392-5.
73. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):901-3.
74. Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. ESHRE Campus Course Report. *Hum Reprod*. 2001 Apr;16(4):790-800.
75. Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes: The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Obstet Gynecol*. 2016 Apr;127(4):631-41.
76. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U-B, Bergh C. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. *Fertil Steril*. 2013 Mar;99(3):731-7. 84.

77. La Sala GB, Morini D, Gizzo S, Nicoli A, Palomba S. Two consecutive singleton pregnancies versus one twins pregnancy as preferred outcome of in vitro fertilization for mothers and infants: a retrospective case-control study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(4):687-92.
78. Stone J, Eddleman K, Lynch L, Berkowitz RL et al. A single center experience with 1000 consecutive cases of multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Nov;187(5):1163-7.
79. McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ.* 2010 Dec;341:c6945.
80. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul;(7):CD003416.
81. López Regalado ML, Clavero A, Gonzalvo MC. Cumulative live birth rate after two single frozen embryo transfers (eSFET) versus a double frozen embryo transfer (DFET) with cleavage stage embryos: a retrospective cohort study. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Dec;31(12):1621-7.
82. Mancuso AC, Boulet SL, Duran E, Munch E, Kissin DM, Voorhis BJ. Elective single embryo transfer in women less than age 38 years reduces multiple birth rates, but not live birth rates, in United States fertility clinics. *Fertility and Sterility.* 2016 Oct;106(5):1107-14.
83. Monteleone PAA, Mirisola RJ, Gonçalves SP, Baracat EC, Serafini PC. Outcomes of elective cryopreserved single or double embryo transfers following failure to conceive after fresh single embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2016 Aug;33(2):161-7.
84. Kissin DM, Kulkarni AD, Mneimneh A, Warner L, Boulet SL et al. Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology: an opportunity for prevention. *Fertil Steril.* 2015 Apr;103(4):954-61.
85. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Elective single-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2012 Apr;97(4):835-42.

86. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Fossum G. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2017 Apr;107(4):901-3.
87. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jun;(6):CD002118.
88. Papanikolaou EG, Camus M, Kolibianakis EM, Van Landuyt L, Van Steirteghem A, Devroey P. In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos. *N Engl J Med*. 2006 Mar;354(11):1139-46.
89. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2004 Dec;351(23):2392-402.
90. Wright VC, Chang J, Jeng G, Macaluso M. Assisted reproductive technology surveillance-United states, 2005 MMRWR Surveill Summ 2008,57:1-23
91. Tannus S, Cohen Y, Son W-Y, Shavit T, Dahan M-H. Cumulative live birth rate following elective single blastocyst transfer compared with double blastocyst transfer in women aged 40 years and over. *Reprod Biomed Online*. 2017 Dec;35(6):733-8.
92. Tannus S, Son W-Y, Dahan MH et al. Elective single blastocyst transfer in advanced maternal age. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Jun;34(6):741-8.
93. Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Comprehensive chromosome screening of trophoctoderm with vitrification facilitates elective single-embryo transfer for infertile women with advanced maternal age. *Fertil Steril*. 2013 Sept;100(3):615-9
94. Min JK, Hughes E, Young D, Joint sogc-cfas clinical practice guidelines committee, reproductive endocrinology and infertility committee. Elective single embryo transfer following in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Apr;32(4):363-77107.
95. Ruhlmann C, Molina L, Tessari G, Ruhlmann FI. Optimizing the number of embryos to transfer on day 5: two should be the limit. *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(1):7-10.
96. Gleicher N, Orvieto R. Is the hypothesis of preimplantation genetic screening (PGS) still supportable? A review. *J Ovarian Res*. 2017 Mar;10(1):21.

97. Scriven PN. Towards a better understanding of preimplantation genetic screening for aneuploidy: insights from a virtual trial for women under the age of 40 when transferring embryos one at a time. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Jun 30 10.1186/s12958-017-0269-y.112.
98. Van Echten-Arends J, Mastenbroek S, Sikkema-Raddatz B, Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011 Oct;17(5):620-7.
99. Johnson DS, Cinnioglu C, Ross R, Filby A et al. Comprehensive analysis of karyotypic mosaicism between trophoctoderm and inner cell mass. *Mol Hum Reprod*. déc 2010;16(12):944-9.
100. Capalbo A, Ubaldi FM, Rienzi L, Scott R, Treff N et al. Detecting mosaicism in trophoctoderm biopsies: current challenges and future possibilities. *Hum Reprod*. 2017 Mar;32(3):492-8.
101. Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, Crain JL, Wilson JM, Griffin DK. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update*. 2014 Aug;20(4):571-81.
102. Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Pompilli E, Izzi C. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenat Diagn*. 2015 Nov ;35(11):1117-27.
103. Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov;373(21):2089-90.
104. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E et al. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod*. 2003 Feb;18(2):447-54.
105. Klitzman R. Buying and selling human eggs: infertility providers' ethical and other concerns regarding egg donor agencies. *BMC Med Ethics*. 2016 Aug;17(1):71.
106. Spandorfer SD, Bendikson K, Dragisic K, Schattman G, Davis OK, Rosenwaks Z. Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. *Fertility and Sterility*. 2007 Jan;87(1):74-6.
107. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod*. 2008 Mar;23(3):538-42.

108. Yeh JS, Steward RG, Dude AM, Shah AA, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertility and Sterility*. 2014 Aug;102(2):399-404.
109. Korth DH, Gosselin G, Choi JM. Pregnancy after age 50 : defining risks for mother and child. *AM J Perinatol* 2012 Apr ;29(4) :245-50
110. Daar J, Benward J, Collins L, Davis J, Francis. Oocyte or embryo donation to women of advanced reproductive age: an Ethics Committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2016 Oct;106(5):e3-7.
111. Lombart M, Cabry R, Boulard V, Lourdel E. Jusqu'ou peut-on aller en don d'ovocytes ? Réflexions sur les risques des grossesses tardives. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2013 Nov;41(11):672-7.
112. Cutas D, Smajdor A. Postmenopausal Motherhood Reloaded: Advanced Age and In Vitro Derived Gametes. *Hypatia*. 2015 May;30(2):386-402.
113. Khoshnood B, Bouvier-Colle M-H, Leridon H, Blondel B. Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008 Dec;37(8):733-47.
114. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1136-43.
115. Hoffman MC, Jeffers S, Carter J, Duthely L, Cotter A, González-Quintero VH. Pregnancy at or beyond age 40 years is associated with an increased risk of fetal death and other adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 May;196(5):e11-13.
116. Vincent-Rohfritsch A, Le Ray C, Anselem O, Cabrol D, Goffinet F. Pregnancy in women aged 43 years or older: maternal and perinatal risks. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012 Sept;41(5):468-75.
117. Grotegut CA, Chisholm CA, Johnson LNC, Brown HL, Heine RP, James AH. Medical and Obstetric Complications among Pregnant Women Aged 45 and Older. *PLoS One* 2014; 9(4): e96237



118. Pecks U, Maass N, Neulen J. Oocyte donation: a risk factor for pregnancy-induced hypertension: a meta-analysis and case series. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 Jan;108(3):23-31.
119. Forman EJ, Li X, Ferry KM, Scott K, Treff NR, Scott RT et al. Oocyte vitrification does not increase the risk of embryonic aneuploidy or diminish the implantation potential of blastocysts created after intracytoplasmic sperm injection: a novel, paired randomized controlled trial using DNA fingerprinting. *Fertil Steril.* 2012 Sept;98(3):644-9.
120. Chian R-C, Wang Y, Li Y-R. Oocyte vitrification: advances, progress and future goals. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Apr;31(4):411-20.
121. Shmorgun D, Claman P, Joint sogc-cfas clinical practice guidelines committee. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Nov;33(11):1156-62.
122. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):37-43.
123. Mesen TB, Mersereau JE, Kane JB, Steiner AZ et al. Optimal timing for elective egg freezing. *Fertil Steril.* 2015 Jun;103(6):1551-1556.e1-4.
124. Devine K, Mumford SL, Goldman KN. Baby budgeting: oocyte cryopreservation in women delaying reproduction can reduce cost per live birth. *Fertil Steril.* 2015 Jun;103(6):1446-1453.e1-2.
125. Baldwin K, Culley L, Hudson N, Mitchell H, Lavery S. Oocyte cryopreservation for social reasons: demographic profile and disposal intentions of UK users. *Reprod Biomed Online.* 2015 Aug;31(2):239-45.
126. Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Hum Reprod.* 2017 Jan;32(4):853-9.
127. Stoop D, Nekkebroeck J, Devroey P. A survey on the intentions and attitudes towards oocyte cryopreservation for non-medical reasons among women of reproductive age. *Hum Reprod.* 2011 Mar;26(3):655-61.

128. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129-40.
129. Stoop D, Maes E, Polyzos NP, Verheyen G, Tournaye H, Nekkebroeck J. Does oocyte banking for anticipated gamete exhaustion influence future relational and reproductive choices? A follow-up of bankers and non-bankers. *Hum Reprod.* 2015 Feb;30(2):338-44.
130. Van den Broeck U, Vandermeeren M, Vanderschueren D, Enzlin P, Demyttenaere K, D'Hooghe T. A systematic review of sperm donors: demographic characteristics, attitudes, motives and experiences of the process of sperm donation. *Hum Reprod Update.* 2013 Feb;19(1):37-51.
131. Bujan L, Le Lannou D, Kunstmann J-M. Anonymat du don de gamètes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2012 Aug;40:8-15.
132. Merviel P, Cabry R, Lourdel E, Brzakowski M. Faut-il vraiment lever l'anonymat des dons de gamètes en France ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 2011 Feb;39(2):67-9.
133. Jadvá V, Freeman T, Kramer W, Golombok S et al. The experiences of adolescents and adults conceived by sperm donation: comparisons by age of disclosure and family type. *Hum Reprod.* 2009 Aug;24(8):1909-19.
134. Keehn J, Howell E, Sauer MV, Klitzman R. How Agencies Market Egg Donation on the Internet: A Qualitative Study. *J Law Med Ethics.* 2015 Sept;43(3):610-8.
135. Freeman T, Jadvá V, Tranfield E, Golombok S. Online sperm donation: a survey of the demographic characteristics, motivations, preferences and experiences of sperm donors on a connection website. *Hum Reprod.* 2016 Sept;31(9):2082-9.
136. Brett S, Sacranie RR, Thomas GE, Rajkhowa R et al. Can we improve recruitment of oocyte donors with loss of donor anonymity? A hospital-based survey. *Human Fertility.* 2008 Jan;11(2):101-7.
137. Godman KM, Sanders K, Rosenberg M, Burton P. Potential sperm donors', recipients' and their partners' opinions towards the release of identifying information in Western Australia. *Hum Reprod.* 2006 Nov;21(11):3022-6.

138. Jouannet P, Spira A. Requests for assisted reproduction formulated by same-sex couples consulting physicians in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*.2014 Aug;62(4):268-72.
139. Jouannet P. Ouverture de l'assistance médicale à la procréation avec sperme de donneur (AMPD) à des indications non médicales. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2014, 198, nos 4-5, 951-971.
140. Moore R, Stambolis-Ruhstorfer M. LGBT Sexuality and Families at the Start of the Twenty-First Century. *Annual Review of Sociology* Vol. 39:491-507.10.1146/annurev-soc-071312-145643.
141. Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Access to fertility treatment by gays, lesbians, and unmarried persons: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1524-7.
142. Regnerus M. Parental same-sex relationships, family instability, and subsequent life outcomes for adult children: Answering critics of the new family structures study with additional analyses. *Social Science Research*. 2012 Nov;41(6):1367-77.
143. Osborne C. Further comments on the papers by Marks and Regnerus. *Soc Sci Res*. 2012 Jul;41(4):779-83.
144. Mulligan A. Identity Rights and Sensitive Ethical Questions: The European Convention on Human Rights and the Regulation of Surrogacy Arrangements. *Med Law Rev*. 2018 Feb 5. 10.1093.
145. Gezinski LB, Karandikar S, Levitt A. »We want to offer you peace of mind": Marketing of transnational commercial surrogacy services to intended parents. *Health Mark Q*. 2017 Oct-Dec;34(4):302-314.
146. Martens S. The global reproductive health market: U.S. media framings and public discourses about transnational surrogacy. *Soc Sci Med*. 2012 Jun;74(11):1745-53.
147. Hibino Y. Non-commercial surrogacy among close relatives in Vietnam: policy and ethical implications. *Hum Fertil (Camb)*. 2018 Apr 19:1-4.10.1080.
148. Timms O. Ending commercial surrogacy in India: significance of the Surrogacy (Regulation) Bill, 2016. *Indian J Med Ethics*. 2018 Apr-Jun;3(2):99-102.10.20529.

149. Riggs DW, Due C. Gay fathers' reproductive journeys and parenting experiences: a review of research. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2014 Oct;40(4):289-93.
150. Carone N, Baiocco R, Lingardi V. Single fathers by choice using surrogacy: why men decide to have a child as a single parent. *Hum Reprod*. 2017 Sep 1;32(9):1871-1879
151. Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Is it time for a paradigm shift in understanding embryo selection? *Reprod Biol Endocrinol* 2015 Jan 11. 10.1186/1477-7827-13-3
152. Zhao J, Xu B, Zhang Q, Li YP. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Aug 30 ; 14(1) : 51.
153. De Sutter P, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M. Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI: a 5-year appraisal. *Reprod Biomed Online*. 2003 Jun;6(4):464-9.
154. Van Landuyt L, Verheyen G, Tournaye H, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. New Belgian embryo transfer policy leads to sharp decrease in multiple pregnancy rate. *Reprod Biomed Online*. 2006 Dec;13(6):765-71.
155. Mersereau, J., Stanhiser, J., Coddington, C. Patient and cycle characteristics predicting high pregnancy rates with single embryo transfer: an analysis of the SART outcomes between 2004–2013. *Fertil Steril*. 2017; 108: 750–756110.
156. Gelbaya TA, Tsoumpou I, Nardo LG. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):936-45.
157. Brad Van Voorhis, M.D., Rachel B. Mejia. Single-embryo transfer point—it is the way forward. *Fertil Steril* 2017 Nov. 2017.08.030
158. Ryan GL, Zhang SH, Dokras A, Syrop CH, Van Voorhis BJ. The desire of infertile patients for multiple births. *Fertil Steril*. 2004 Mar;81(3):500-4.
159. Gleicher N, Barad D. Twin pregnancy, contrary to consensus, is a desirable outcome in infertility. *Fertility and Sterility*. 2009 Jun;91(6):2426-31.
160. Coetzee K, Stewart B, Peek J, Hutton JD. Acceptance of single-embryo transfer by patients. *Fertility and Sterility*. 2007 Jan;87(1):207-9.

161. Crawford S, Boulet SL, Mneimneh AS et al. Costs of achieving live birth from assisted reproductive technology: a comparison of sequential single and double embryo transfer approaches. *Fertility and Sterility*. 2016 Feb;105(2):444-50

## Annexe 1 : Questionnaire adressé aux médecins

Rubrique 1 : En France, quelle est votre opinion concernant :

- 1) 1. L'élargissement des indications de diagnostic préimplantatoire (DPI) (ex : fausses-couches à répétition, échec d'implantation, âge féminin avancé... si autre : précisez)
  - a. Pour si payant
  - b. Pour, et remboursé par la sécurité sociale
  - c. Contre
  - d. Autre
  
- 2) La préservation de la fertilité sociétale? (Choix multiples)
  - a. Pour, si aux frais de la patiente
  - b. Pour, et remboursé par la sécurité sociale
  - c. Pour si possibilité de récupérer les ovocytes non utilisés pour le circuit du don d'ovocytes
  - d. Contre
  
- 3) Une limite d'âge pour l'homme ? (si autre : précisez)
  - a. Pour, jusqu'à 55 ans
  - b. Pour, jusqu'à 60 ans
  - c. Pour, jusqu'à 65 ans
  - d. Pour, jusqu'à 70 ans
  - e. Contre
  - f. Autre

- 4) L'AMP quel que soit l'état de santé de l'homme, du moment que le couple est conscient des conséquences possibles pour l'enfant à naître ? (si autre : précisez)
- a. Pour
  - b. Contre
  - c. Autre
- 5) L'AMP en intraconjugal chez les femmes de plus de 43 ans ? (choix multiples)
- a. Pour si payant
  - b. Pour, et remboursé par la sécurité sociale
  - c. Pour jusqu'à 45 ans
  - d. Pour jusqu'à 50 ans
  - e. Contre
- 6) Le don d'ovocyte (DO) chez les femmes de plus de 43 ans ? (choix multiples)
- a. Pour si payant
  - b. Pour, et remboursé par la sécurité sociale
  - c. Pour jusqu'à 45 ans
  - d. Pour jusqu'à 50 ans
  - e. Contre
- 7) Le dédommagement des donneurs de gamètes
- a. Pour
  - b. Contre
- 8) Le principe d'anonymat du don de gamètes ?
- a. Pour
  - b. Contre

- 9) Le don de gamètes dirigé en intra-familial ou connaissance proche ?
- a. Pour
  - b. Contre
- 10) L'autorisation réglementée de la grossesse pour autrui (GPA)? (choix multiples, si autre : précisez)
- a. Pour, uniquement en cas d'impossibilité ou de contre-indication à la gestation
  - b. Pour les couples d'hommes homosexuels (avec don d'ovocytes)
  - c. Pour les hommes seuls (avec don d'ovocytes)
  - d. Contre
  - e. Autre
- 11) L'AMP pour les femmes seules?
- a. Pour si payant
  - b. Pour, et remboursé par la sécurité sociale
  - c. Contre
- 12) L'AMP pour les couples de femmes homosexuelles?
- a. Pour si payant
  - b. Pour, et remboursé par la sécurité sociale
  - c. Contre
- 13) Légiférer sur le nombre d'embryons à transférer afin de limiter les grossesses multiples?
- a. Pour
  - b. Contre



14) Une participation financière des couples à l'AMP? (choix multiples, si autre : précisez)

- a. Pour, dans tous les cas
- b. Pour, après ligature des trompes en intra-conjugal
- c. Pour, après ligature des trompes dans un autre couple
- d. Pour demande d'un 3ème enfant ou plus dans le couple
- e. Contre
- f. Autre

15) L'accompagnement des patients français dans leurs démarches d'AMP à l'étranger ?

- a. Pour, dans tous les cas
- b. Pour, uniquement si aucune prise en charge en France n'est possible
- c. Contre

Rubrique 2 : Pour mieux vous connaître :

1) Dans quelle région exercez-vous?

2) Travaillez-vous :

- a. En établissement public
- b. En établissement privé

3) Quelle est votre spécialité ?

- a. Clinicien
- b. Biologiste

4) Etes-vous :

- a. Un homme

*b.* Une femme

5) Quelle est votre tranche d'âge?

*a.* 20-29 ans

*b.* 30-39 ans

*c.* 40-49 ans

*d.* 50-59 ans

*e.* Plus de 60 ans

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

