



HAL
open science

État des lieux de l'activité de don de sperme au CHU de Caen à l'aube de la nouvelle loi de bioéthique

Olla Jouha

► **To cite this version:**

Olla Jouha. État des lieux de l'activité de don de sperme au CHU de Caen à l'aube de la nouvelle loi de bioéthique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03210872

HAL Id: dumas-03210872

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03210872v1>

Submitted on 28 Apr 2021

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

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

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 23 novembre 2020 à Caen

Par

Mme JOUHA Olla

Née le 27 septembre 1986 à Koweït

TITRE DE LA THÈSE :

**État des lieux de l'activité de don de sperme au CHU de Caen à l'aube de la
nouvelle loi de bioéthique**

Président : **Monsieur le Professeur Grégoire MOUTEL**

Membres : Madame le Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Madame le docteur Annie BENHAÏM

Madame le Docteur Marie-Ange CLAROTTI

Directeur de thèse : Dr Annie BENAÏM



Année Universitaire 2019/2020

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie

Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
M.	LAUNOY Guy	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie

Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M.	MAHE Marc-André	Cancérologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses

Mme VERNEUIL Laurence

Dermatologie

M. VIVIEN Denis

Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent

Neurologie

Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne

Dermatologie

M. GUILLAUME Cyril

Médecine palliative

M. LE BAS François

Médecine Générale

M. SABATIER Rémi

Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig

Anglais

PROFESSEURS EMERITES

M. HURAUT de LIGNY Bruno

Néphrologie

Mme KOTTLER Marie-Laure

Biochimie et biologie moléculaire

M. LE COUTOUR Xavier

Epidémiologie, économie de la santé et prévention

M. LEPORRIER Michel

Hématologie

M. VIADER Fausto

Neurologie



Année Universitaire 2019/2020

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique

M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M.	PITHON Anni	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme	SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	LEPORRIER Nathalie	Génétique



LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel Physiologie, Pharmacologie

BUREAU Ronan Biophysique, Chémoinformatique

COLLOT Valérie Pharmacognosie

DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie

LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N’DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Éducation thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

À Monsieur le Professeur Grégoire Moutel

Je vous suis reconnaissante de l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse.

Veillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

À Madame le Professeur Pascale Schumann-Bard

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

À Madame le Docteur Marie -Ange Clarotti

Tous mes remerciements pour ton soutien et tes conseils avisés. J'ai apprécié énormément ton aide et ton engagement dans ma formation.

À Madame le Docteur Annie Benhaïm

Je te remercie de ton accueil, tes conseils, le partage de ton expertise au quotidien, je te serai toujours reconnaissante de ton soutien dans les moments difficiles. Ton profond dévouement à ton travail est une source d'admiration et d'inspiration.

Walid

Quelques lignes ne suffiront certainement pas pour exprimer toute la mesure de ma gratitude et de mon amour. Tu es l'épaule sur laquelle je m'appui et je me repose. Tu as été à mon écoute dans mes périodes de doute et tu m'as toujours soutenu dans les moments les plus difficiles. Tu as été mon point de repère durant nos 12ans ensemble avec ton attitude positive, ta bonne humeur et ta confiance sans faille en moi. Ma thèse t'appartient aussi car si j'en suis la aujourd'hui, c'est grâce à toi. Je t'aime.

Léa et Lyne :

Mes princesses, merci d'avoir rempli ma vie d'amour et de joie. Vous êtes mon rayon de soleil. Je vous aime tellement.

Mes parents

Je vous remercie de votre amour et votre soutien. Votre encouragement m'a toujours donné la force pour persévérer et prospérer dans la vie. Cette thèse est le fruit de longues années d'études. Elle est dédiée à vous.

Hala et Michel

Pour toutes les merveilleuses années passées à vos côtés. Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire. Je vous adore.

Ma grande famille et mes amis en Syrie

Vous faites preuve de courage et de patience, votre joie de vivre malgré tout m'éblouit. C'est avant l'aube qu'il fait le plus sombre. Je vous aime.

Équipe BDR

La meilleure équipe du monde : Antoine, Sandrine, Caroline, Luce, Stéphanie, Aurélie, Marie, Florence (Flo Flo), Laurence et Joëlle. Merci de votre accueil chaleureux, de votre esprit d'équipe, de la bonne ambiance que vous semez dans le laboratoire. Cela a été un énorme plaisir de travailler avec vous. Vous m'avez appris beaucoup de chose que je vais garder pour toujours dans mon cœur.

Amélie

Pour tout le soutien que tu m'as apporté, ton amitié, ta bonne humeur, les séances de sport, les pique-niques au soleil et ton engagement dans ma formation. Je te remercie.

Marion

Je te remercie pour les bons moments que j'ai passé en ta compagnie. Tu as rendu mes deux années d'internat en BDR très agréables. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie personnelle et professionnelle.

Justine et Claire

Je suis très heureuse et très reconnaissante d'avoir fait votre connaissance. Merci pour les moments de bonheur inoubliables. Merci pour l'aide et le soutien. Merci d'être vous et d'être des amis pour moi.

Pour chaque personne qui m'a soutenu moralement pendant ces années d'étude, un grand merci.

Abréviations

AE : Accueil d'Embryon

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

CECOS : Centre d'Étude et de Conservation des Œufs et du Sperme

DP : Démarche Personnelle

FCR : Facteur Cumulatif de Risque

FIV : Fécondation In Vitro

FIVD : Fécondation In Vitro avec tiers donneur

GEU : Grossesse Extra Utérine

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

HFEA : Human Fertilisation and Embryology Authority

ICSI : Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïde

ICSID : Injection Intracytoplasmique de Spermatozoïde avec tiers donneur

IIU : Insémination Intra-Utérine

IIUD : Insémination Intra-Utérine avec tiers donneur

IMC : Indice de Masse Corporelle

NSMI : Nombre de Spermatozoïdes Mobiles Inséminés

NSMP : Nombre de Spermatozoïdes Mobiles par Paillette

NV : Naissance vivante

OATS : Oligozoospermie Asthénozoospermie Teratozoospermie sévère

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Figures

<i>Figure 1: Petite personne en miniature dans la tête des animalcules. (Essay de dioptrique / Nicolas Hartsoeker. 1694)</i>	<i>2</i>
Figure 2 Le testicule (Ressource unisciel, biologie, P2 /CHAP2)	5
Figure 3 Étapes de la spermatogenèse (biologie animale-umbb, TD2)	6
Figure 4 Spermatozoïde humaine (pierrot DCDL, autour du spermatozoïde, 2017).....	6
Figure 5 Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique	7
Figure 6 Valeurs références de spermogramme, OMS 2010	9
Figure 7 Distribution des donneurs selon le motif de leur don, DP : Démarche personnelle. .	32
Figure 8 Nombre de donneurs en fonction du nombre de grossesses et de naissances vivantes entre les années 2000-2018.	34
Figure 9 Comparaison des moyennes de la numération et de NSMP entre les deux groupes, grossesse et pas de grossesse.....	34
Figure 10 Nombre moyen de grossesses en fonction de l'année de don.....	36
Figure 1. Numération moyenne de spermatozoïdes (en million par ml) et nombre moyen de spermatozoïdes mobiles par paillette (en million) en fonction de l'année de don.....	36
Figure 12 Inventaire des paillettes des donneurs CHU de Caen	37
Figure 13 Grossesses et naissances vivantes en fonction du rang de tentative.	39
Figure 14 Taux de grossesses et de naissances vivantes par couple en IIUD de janvier 2014 à janvier 2020	40
Figure 15 Comparaison des moyennes de NSMI, groupe grossesse et groupe absence de grossesse	45
Figure 16 Distribution des receveuses en FIVD et ICSID de janvier 2014 a janvier 2018 selon la grossesse et la naissance vivante (NV).....	47

Figure 17 Suite de prise en charge des receveuses en FIVD et ICSID, AE : accueil embryon	49
Tableau 1. Causes de récusations des donneurs de sperme.....	31
Tableau 2. Caractéristiques des donneurs acceptés et inclus dans l'étude.	33
Tableau 3. Caractéristiques des donneurs avec 10 naissances vivantes et les donneurs avec absence de grossesse	35
Tableau 4. Les issues des tentatives d'IIUD par cycle, GEU : grossesse extra-utérine	38
Tableau 5. Nombre de tentatives d'IIUD pour un premier enfant en fonction de leur rang et leurs issues en termes de grossesse et naissance vivante	39
Tableau 6. . Caractéristiques des femmes receveuses en IIUD.....	41
Tableau 7a. Facteurs quantitatifs associés potentiellement a la survenue d'une grossesse en analyse univariée	42
Tableau 8. Taux de grossesse et naissance vivante par cycle selon le NSMI	45
Tableau 9. Issues des tentatives FIV et ICSI.....	46
Tableau 10. Caractéristiques cliniques des receveuses FIV, ICSI	48
Tableau 11. Grossesses et naissances vivantes en fonction des antécédents en IIUD	49

Sommaire

Introduction.....	1
I- Le spermatozoïde : historique.....	1
II- Fertilité masculine, spermogramme	4
III- L'Assistance Médicale à la Procréation.....	11
IV- Histoire du don de sperme en France.....	12
V- De l'éthique à la bioéthique	15
VI- Objectifs.....	16
Matériels et Méthodes.....	21
I- Recueil de données et population étudiée :	21
1- Critères d'inclusions	21
2- Recueil des données	21
II- Le parcours des donneurs :	22
III- Le parcours des couples receveurs.....	25
IV- L'attribution des paillettes	26
V- L'AMP	27
1- IUI.....	27
2- FIV classique	28
3- ICSI.....	29
4- Issue de la tentative et diagnostic de la grossesse	29
Statistiques.....	29
Résultats.....	31

I-	Les donneurs	31
I-1.	Sélection et motivations des donneurs.....	31
I-2.	Les caractéristiques du sperme des donneurs.....	32
I-3.	Grossesses et dons.....	33
II-	Les couples receveurs en insémination avec tiers donneur (IIUD).....	37
II-1.	Cycles IIUD et grossesses	37
II-1-a.	Grossesses par cycles d'insémination.....	37
II-1-b.	Grossesse par rang de tentative d'insémination	38
II-1-c.	Grossesses par couple	40
II-2.	Analyse des paramètres liés au couple selon l'obtention d'une grossesse	40
II-2-a.	Indication du don	40
II-2-b.	Caractéristiques des receveuses.....	41
II-2-c.	Analyse des résultats en fonction des caractéristiques cliniques et biologiques des patients	41
II-3.	Analyse des paramètres spermatiques de l'insémination.....	44
III-	Les couples receveurs et les cycles de FIV et ICSI avec tiers donneur (FIVD et ICSID)	46
III-1.	Cycles FIV D /ICSI D et grossesses.....	46
III-1-a.	Grossesses par cycles.....	46
III-1-b.	Grossesses par couples	46
III-2.	Analyse des paramètres liés au couple selon l'obtention d'une grossesse	47
III-2-a.	Indication du don	47
III-2-b.	Analyse des résultats en fonction des caractéristiques cliniques et biologiques des patients...	47
	47

<i>III-2-c. Analyse des résultats en fonction des antécédents du couple</i>	48
<i>IV- Devenir des couples</i>	49
<i>Discussion</i>	50
<i>I- Donneurs de sperme :</i>	50
<i>I-1. Nombre de donneurs et motivation</i>	50
<i>I-2. Facteurs pronostiques potentiels chez les donneurs</i>	55
<i>II- Couples receveurs de sperme</i>	57
<i>II-1. Receveuses et facteurs pronostiques en IIUD</i>	57
<i>II-2. Receveuses et facteurs pronostiques en FIVD et ICSID :</i>	60
<i>III- Après l'AMP</i>	61
<i>Conclusion</i>	61
<i>Bibliographie</i>	63

Introduction

I- Le spermatozoïde : historique

Le désir d'enfant s'inscrit dans l'histoire de l'Homme car un instinct naturel de survie assure la perpétuation de notre espèce. Ce désir, malgré les obstacles, a orienté l'action de l'être humain à travers les générations. Il peut générer des frustrations inacceptables s'il ne peut être réalisé. En effet, la fertilité du couple, laquelle désigne leur capacité à produire une descendance, peut être altérée voire impossible...

La fertilité humaine a été pendant longtemps une source de mythes et de théories imaginaires pour expliquer l'origine de l'homme avant que la découverte des spermatozoïdes en 1677 par Anton Van Leeuwenhoek ouvre la porte des mécanismes de cette fertilité.

Appelés animalcules, plusieurs savants de l'époque pensaient que ces spermatozoïdes étaient à l'origine de tout être humain en imaginant une petite personne en miniature dans leur tête (Figure 1).

Si la découverte des spermatozoïdes est une étape majeure de l'histoire de la compréhension de la reproduction animale, elle générera bien plus de questions que de réponses. Ainsi une des questions est de savoir, quel rôle jouent exactement ces petites cellules émises par l'homme dans la conception du fœtus et également comment elles arrivent dans le corps de l'homme.

De plus, ces questions sont d'autant plus importantes qu'elles sous-entendent celles du rôle de la femme dans la conception.

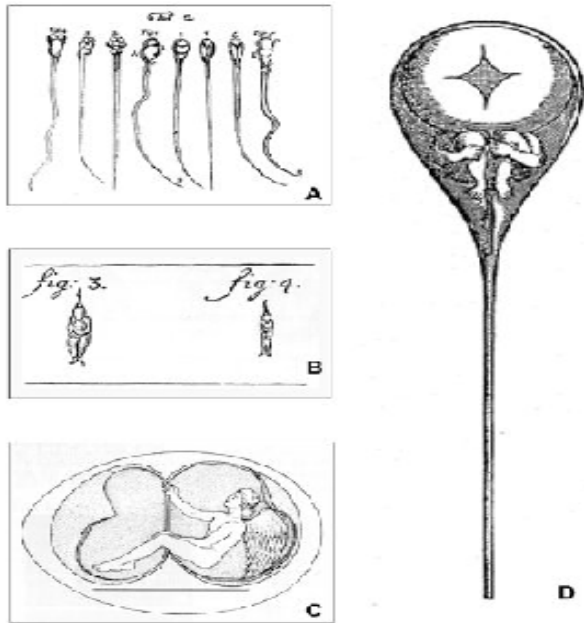


Figure 1. Petite personne en miniature dans la tête des animalcules. (*Essay de dioptrique* / Nicolas Hartsoecker. 1694)

Pendant longtemps les scientifiques considéraient la femme comme un simple réceptacle du fœtus résidant dans les spermatozoïdes. Avec l'évolution de la science et des théories sur la conception, il a été admis progressivement que les organes des êtres vivants, apparaissent graduellement au cours du développement. Il fallut attendre le XIX^e siècle pour qu'Albert Kölliker – anatomiste et physiologiste suisse – montre que les spermatozoïdes n'étaient autres que des cellules produites par les testicules et que ces cellules fécondaient les ovocytes. Ce fut ce même auteur qui décrivit plus tard, en 1868, la spermatogenèse. Il est alors démontré expérimentalement que la génération d'un nouvel être nécessite la rencontre des gamètes mâles et femelles.

En 1838, Schwann et Schleiden créent la théorie cellulaire, un concept original pour l'époque qui stipule que tous les êtres vivants sont composés de cellules et que chacune d'elles s'est formée à partir d'une cellule préexistante. L'ovule est une cellule typique, avec son noyau et son protoplasme, mais la nature cellulaire des animalcules reste discutée. Duvernoy, un

collaborateur de Cuvier les appelle spermatozoïdes dans un cours donné au Collège de France en 1841. Le spermatozoïde et l'ovocyte interagissent dans un phénomène de reconnaissance mutuelle qui déclenche plusieurs événements : une libération du calcium qui se propage dans tout l'ovocyte, le cortex de l'ovocyte réagit et bloque la pénétration de tout autre spermatozoïde, le cycle cellulaire reprend et l'ovule entreprend la fusion avec le spermatozoïde. La fécondation est aujourd'hui perçue comme le fruit d'une interaction entre cellules et l'ovocyte apparaît de moins en moins passif.

Au XIX^{ème} siècle, l'idée perçue alors du spermatozoïde reste encore très éloignée de nos idées connues aujourd'hui. Entre 1880 et 1886 sont décrits les chromosomes, la méiose, la mitose et le nombre fixe de chromosomes pour chaque cellule somatique. La preuve est alors apportée que la chromatine du noyau de la spermatide donne la tête du spermatozoïde et La Valette, qui a décrit les trois segments du spermatozoïde, pense que la queue provient du cytoplasme. En 1881 et 1887, l'acrosome et son origine sont identifiés. À la fin du siècle, la pièce intermédiaire fait l'objet de nombreuses études car le centrosome semble y jouer un rôle important dans la fécondation.(1). A partir de 1955, la microscopie électronique permet la connaissance de l'ultrastructure du gamète mâle(2). Pendant la première moitié du XX^e siècle, les spermatozoïdes sont peu étudiés, même si dès 1895, leur comptage avec une cellule, un hémocytomètre, a été réalisé par Alois Lode (3).

La découverte la plus importante de la première moitié du XX^{ème} siècle est la congélation de spermatozoïdes de poulet dans du glycérol leur permettant ainsi de garder leur potentiel de mobilité lors de la décongélation(4). La qualité des spermatozoïdes congelés est essentiellement liée à leur aptitude à garder leur mobilité après décongélation. Le système qui propulse le spermatozoïde vers l'ovocyte est le flagelle. Le mouvement du flagelle est provoqué par des microtubules, qui glissent les uns contre les autres en provoquant des battements.

L'amplitude, le rythme et l'orientation des battements des flagelles sont alors régulés. Dans certains cas de stérilité masculine, cette capacité de mouvement se voit altérée, entraînant un ralentissement voire une absence de mobilité des spermatozoïdes. La mise au point des techniques de cryoconservation de spermatozoïdes va permettre chez l'animal, notamment le taureau, un développement du progrès génétique dans les espèces domestiques tout au long du XXe siècle. Les applications à l'Homme conduisent à la création aux États Unis de la première banque de sperme humain en 1962. En France, le professeur Georges David crée le premier CECOS (centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme) en 1973. Les études sur le spermatozoïde se trouvent alors fortement stimulées par le développement de ces centres notamment la description d'anomalies structurales ou ultra structurales.

II- Fertilité masculine, spermogramme

La spermatogenèse et la spermiogénèse sont les processus cellulaires qui produisent des cellules sexuelles mâles matures. Ces processus ont lieu dans les tubes séminifères des testicules de l'homme pubère (Figure 2). La maturation épидидymaire qui se déroule lors du transit des spermatozoïdes dans l'épididyme, est indispensable pour l'obtention d'un gamète mature, physiologiquement fonctionnel. Les spermatozoïdes sont produits de façon continue dans les testicules à partir de la puberté.

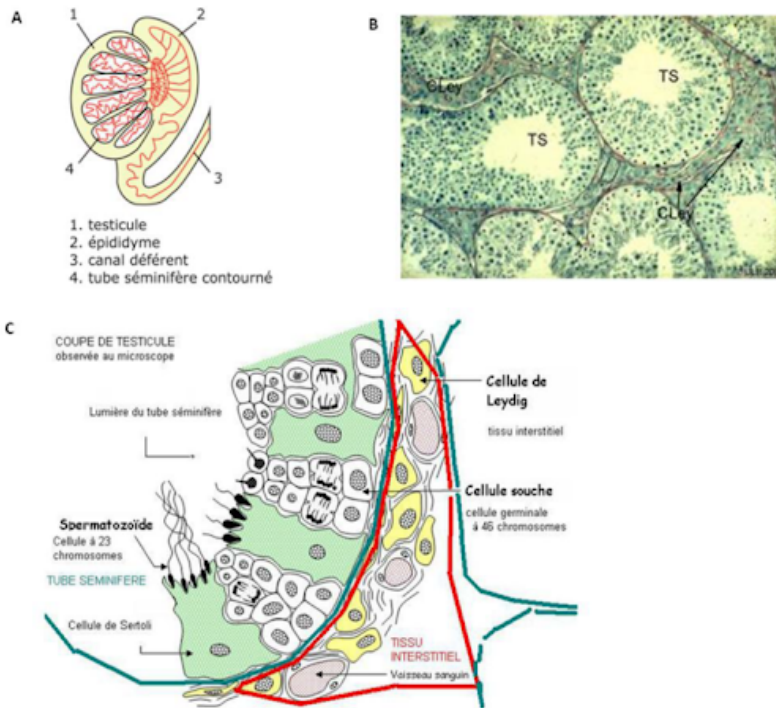


Figure 2. Le testicule (Ressource unisciel, biologie, P2 /CHAP2)

D'un point de vue fonctionnel, le testicule est divisé en deux compartiments : le compartiment tubulaire dans lequel se déroule la spermatogénèse et le compartiment interstitiel, entre les tubes séminifères, dont le rôle est endocrine.

La spermatogénèse regroupe plusieurs phases successives de multiplications cellulaires, de différenciation et de maturation, par lesquelles les spermatogonies (cellules souches germinales) se transforment progressivement en spermatozoïdes. La spermatogénèse comprend trois phases : la première étape correspond à la phase de division des spermatogonies et permet la continuité de la spermatogénèse chez l'adulte en maintenant le pool de cellules souches. La phase de méiose concerne les spermatocytes obtenus lors de la dernière mitose de la phase de division et permet la formation de cellules haploïdes et le brassage génétique. Enfin, la dernière étape appelée spermiogénèse est la phase de différenciation des spermatides, processus majeur aboutissant au spermatozoïde (Figure 3).

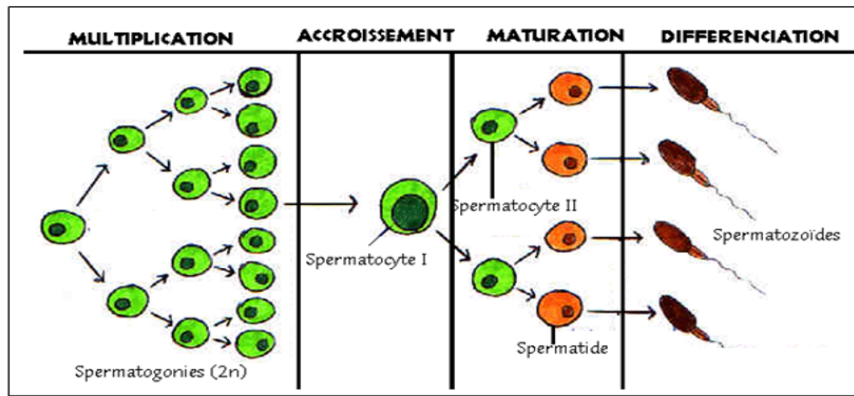


Figure 3. Étapes de la spermatogenèse (biologie animale-umbb, TD2)

Les spermatozoïdes sont ensuite libérés dans la lumière du tube séminifère et terminent leur maturation dans l'épididyme. Il est dès lors compréhensible qu'une altération de la physiologie épидидymaire, par un facteur environnemental, peut avoir des conséquences sur les fonctions du spermatozoïde notamment au cours du développement embryonnaire. Le spermatozoïde est une petite cellule (5 micromètres de diamètre) composée de 3 parties visibles au microscope optique : la tête, le col et le flagelle. La tête est ovoïde, constituée d'un noyau volumineux et coiffée d'un organite dérivant de l'appareil de Golgi, l'acrosome qui contient les enzymes qui serviront à digérer la membrane de l'ovule. Le col appelé la pièce intermédiaire relie la tête au flagelle lequel permet au spermatozoïde d'être mobile (Figure 4).

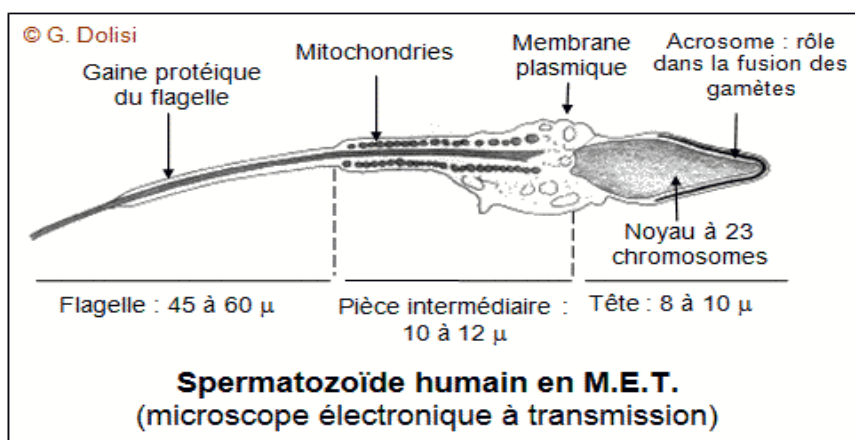


Figure 4. Spermatozoïde humaine (pierrot DCDL, autour du spermatozoïde, 2017).

Un cycle de spermatogénèse dure environ 74 jours soit environ 3 mois. La production de spermatozoïdes commence à la puberté et dure ensuite toute la vie avec toutefois un rendement de plus en plus réduit. La régulation de la spermatogénèse est multiple et variée. Elle nécessite une hypothermie physiologique et un fonctionnement optimal est obtenu, chez l'homme à une température testiculaire de 33-35°C. Le « chef d'orchestre » de la fonction testiculaire est la production pulsatile de GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) par des neurones de l'hypothalamus, production très augmentée à la période pubertaire, alors que s'installe la fonction testiculaire. La GnRH provoque la sécrétion hypophysaire, elle-même pulsatile, de deux hormones, la FSH et la LH. Schématiquement, la FSH, en association avec la testostérone, permet le développement des cellules de Sertoli et la spermatogénèse donc la fonction exocrine du testicule (production des spermatozoïdes) alors que la LH assure la multiplication des cellules de Leydig et la sécrétion de testostérone, fonction endocrine du testicule (Figure 5).

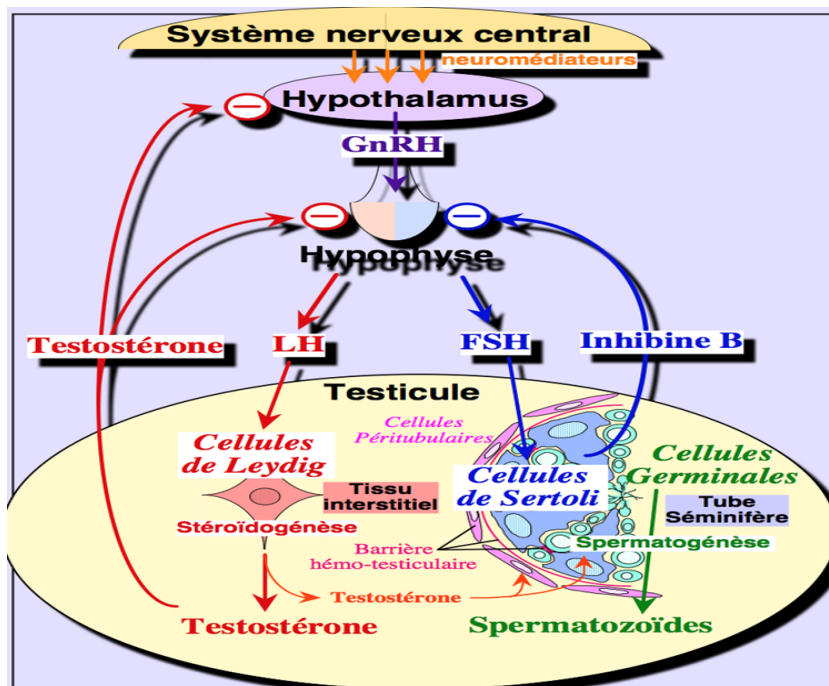


Figure 5. Axe hypothalamo-hypophysaire gonadique

Les spermatozoïdes produits suite au processus de la spermatogénèse sont stockés dans la queue de l'épididyme jusqu'à leur émission lors de l'éjaculation. L'éjaculation provoque le passage des spermatozoïdes concentrés dans le fluide épидидymaire dans les canaux déférents puis dans les canaux éjaculateurs et enfin dans l'urètre. Durant ce trajet, les spermatozoïdes vont être dilués dans les sécrétions produites par les glandes sexuelles (prostate, vésicules séminales, glandes de Cowper), l'ensemble constituant le sperme.

L'examen du sperme est un test de routine indispensable pour explorer la fertilité masculine (5). Il comprend, d'une part, le spermogramme qui s'intéresse à la contribution des glandes annexes dans la formation du plasma séminal (volume, pH, viscosité), à la numération, mobilité et vitalité des spermatozoïdes ainsi qu'à la présence de cellules associées (leucocytes et cellules germinales) et d'autre part, le spermocytogramme qui évalue la morphologie des spermatozoïdes dans l'éjaculat. Cette morphologie spermatique est la conséquence de processus complexes se déroulant lors de la spermatogénèse (méiose et spermiogénèse). Un cycle de spermatogénèse nécessitant 72 à 74 jours pour que les gamètes soient à maturation complète, il est recommandé de contrôler ces examens à trois mois d'intervalle en cas d'anomalies constatées sur un premier spermogramme/ spermocytogramme.

La qualité du sperme est considérée comme un indicateur de la fertilité masculine. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini chez l'homme des valeurs de références minimales obtenues par un spermogramme caractérisant un sperme de bonne qualité(6). Ces valeurs de référence ont été établies après l'analyse de quelques milliers d'éjaculats de sperme des hommes du monde entier dont la conjointe a été enceinte après moins d'un an de rapport sexuel. (Figure 6).

Valeurs de référence du spermogramme, OMS 2010

	Définition de l'anomalie	Normes OMS 2010		
		Limite basse	Médiane	Limite haute
Volume (mL)	< 1,5 : hypospermie	1,5	3,7	6,8
Concentration (M/mL)	0 : azoospermie < 15 : oligospermie	15	73	213
Mobilité totale (%)	< 40 : asthénospermie	40	61	78
Mobilité progressive a + b (%)	< 32 : asthénospermie	32	55	72
Vitalité (%)	< 58 : nécrospermie	58	79	91
Formes typiques (%)	< 4 : tératospermie	4	15	44

La mobilité totale à la première heure après l'éjaculation comprend la mobilité des spermatozoïdes en trajet rapide (type a), la mobilité lente (type b) et la mobilité sur place (type c). La mobilité progressive ne prend en compte que les types a et b.

Figure 6. Valeurs références de spermogramme, OMS 2010

Au cours des dernières quatre décennies, la qualité du sperme s'est dégradée. La concentration en spermatozoïdes dans l'éjaculat des hommes de la population générale a diminué de moitié (7). En France, une étude montre qu'entre 1989 et 2005, la concentration spermatique a chuté de manière significative d'environ 30%(8). De nombreux éléments peuvent jouer un rôle dans cette altération. Parmi eux, les nouveaux modes de vie accentuant la prévalence de l'obésité, du tabagisme, de la consommation de cannabis, d'alcool ou encore l'anxiété seraient responsables en partie de cette dégradation. Également, des théories suggèrent un impact de l'environnement sur la fertilité par le biais de la nourriture, des radiations, et des perturbateurs endocriniens. Ces altérations seraient provoquées principalement par des modifications épigénétiques affectant l' expression des gènes (9).

Les anomalies de qualité et de quantité des spermatozoïdes produits ainsi que des anomalies de l'émission du sperme peuvent induire une infertilité chez l'homme, qui pourrait être responsable de l'infertilité du couple. L'infertilité d'un couple est définie, par une période de 12 à 18 mois de rapports sexuels réguliers en l'absence de contraception, sans obtention de grossesse. La

cause de l'infertilité peut être féminine, masculine ou mixte. L'infertilité masculine représente un tiers des cas de l'infertilité.

En cas d'infertilité d'origine masculine, le recours aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) peut permettre au couple de procréer. Néanmoins, il reste des cas d'infertilité masculine où l'AMP intraconjugale n'est pas réalisable ou a échoué et dans ces cas le couple peut bénéficier d'un don de spermatozoïdes.

L'azoospermie fait partie des indications de recours des couples au don de sperme. Elle est définie par l'absence de spermatozoïdes dans le sperme éjaculé à l'état frais et après centrifugation sur deux recueils à 3 mois d'intervalle. Les causes de l'azoospermie se manifestent principalement en deux entités globales : l'azoospermie d'origine obstructive et l'azoospermie d'origine sécrétoire. Dans le cas de l'azoospermie sécrétoire, la spermatogénèse des spermatozoïdes est déficiente. Les principales étiologies en sont les troubles hormonaux (hypogonadisme hypo gonadotrope), les cryptorchidies (anomalie de la descente d'un ou deux testicules), les traitements toxiques (chimiothérapie, radiothérapie), les atteintes testiculaires (traumatisme, infections, varicocèle) et les pathologies génétiques (micro-délétion du chromosome Y). Dans le cas de l'azoospermie obstructive, la spermatogénèse s'effectue normalement mais il existe un obstacle sur les voies de transmission des spermatozoïdes. La cause peut être une agénésie des canaux déférents, une infection ou un traumatisme. Dans certains cas, il est possible d'extraire les spermatozoïdes produits dans les testicules par une biopsie testiculaire.

Les altérations des paramètres du sperme comme une diminution de nombre des spermatozoïdes, une altération de leur morphologie ou une altération de leur mobilité constituent également des indications au don de sperme. Dans un premier temps le couple pourra avoir recours aux techniques d'AMP intraconjugale comme l'injection

intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) puis en cas d'échec, un don de sperme pourra être proposé.

Les indications génétiques de don de spermatozoïdes regroupent les maladies génétiques graves transmissibles à la descendance ou en cas de présence d'une anomalie chromosomique au caryotype.

En général, il revient à l'équipe médicale qui suit le couple de poser l'indication pour un don de gamètes, lorsqu'il s'avère nécessaire. En France le parcours de don de sperme est médicalement et juridiquement encadré pour les donneurs et les couples receveurs.

III- L'Assistance Médicale à la Procréation

En 1929, Macomby et Saunders suggèrent que le nombre de spermatozoïdes influe sur la fertilité d'un couple. Cependant, les femmes restent considérées comme responsables de cette infertilité. La compréhension des deux rôles féminins et masculins dans la conception permettra d'établir une prise en charge médicalisée pour remédier à l'infertilité. (3).

En 1781, Lazzaro Spallanzani, biologiste italien, réussit la première insémination, sur un mammifère, sa petite chienne. Sachant le rôle de la température sur la vitalité des animalcules, il avait réchauffé au préalable la seringue inséminatrice. En 1790 la première expérience réussie d'une insémination artificielle des spermatozoïdes intra cervical chez l'homme a lieu grâce à un médecin anglais John Hunter (1728-1793). Tout au long du XIX^e siècle, des inséminations ont été pratiquées, avec succès parfois, alors que la période ovulatoire de la femme demeure ignorée. Dès le début de ce siècle, grâce à Thouret, le doyen de la faculté de médecine de Paris, la technique d'insémination a été précisée et a été reprise par plusieurs médecins. En 1897, le Vatican interdit les inséminations artificielles qui ne seront plus pratiquées en Europe durant de

nombreuses années. A partir de cette expérience, le développement technologique et social a conduit à l'émergence de l'AMP. (3).

L'AMP est définie dans la loi par les pratiques cliniques et biologiques comportant la manipulation des gamètes dans le but d'obtenir une grossesse chez un couple infertile. Ces techniques comprennent l'insémination intra utérine, la fécondation in vitro (FIV) avec ou sans micro-injection de spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI), le transfert d'embryon, qu'elles soient réalisées en intra conjugal ou à l'aide d'un tiers, donneur de gamètes. En 1978, Edwards réussit avec Steptoe la première FIV humaine montrant pour la première fois directement la qualité fécondante ou non des spermatozoïdes(10). L'attention se porte alors sur le nombre de spermatozoïdes mobiles pour le corrélérer au pronostic en AMP.

En France, l'AMP avec tiers donneur est encadrée par la loi depuis 1994. Les techniques d'AMP peuvent être réalisées avec le sperme frais ou congelé depuis le développement des techniques de congélation des gamètes humains, ce qui a contribué à l'organisation et au développement de l'activité de don de sperme.

IV- Histoire du don de sperme en France

Le don des spermatozoïdes est une pratique par laquelle un homme en faisant don de son sperme permet à un couple souffrant d'une infertilité d'origine masculine de procréer. En 1884, une première insémination avec sperme de donneur est réalisée aux États Unis à Philadelphie par le docteur William PANCOAST, le donneur étant le meilleur étudiant de sa promotion. Jusqu'au XXe siècle, cette pratique fut très peu utilisée en France car considérée comme une technique allant à l'encontre du respect de la société, de la famille et souvent assimilée à un adultère.

Dans les années 70, le professeur George DAVID, médecin ayant travaillé dans la transfusion sanguine va initier le développement du don de sperme en respectant des règles médicales et déontologiques précises. La maîtrise de la congélation des spermatozoïdes réalisée dans les années 1950 était un prérequis indispensable au développement du don afin de préserver au maximum le pouvoir fécondant des spermatozoïdes. Cette activité s'est organisée ensuite de façon institutionnelle par la création par le Pr David d'une structure associative, le CECOS en 1973 à l'hôpital Bicêtre. La première banque légale de sperme congelé destiné au don est ainsi créée. En janvier 1973 est arrivé le premier donneur et en décembre 1973 le premier bébé conçu par insémination artificielle avec un sperme de donneur est né à l'hôpital du Kremlin Bicêtre.

Très rapidement, plusieurs centres ont ouvert et ont commencé à se regrouper afin d'harmoniser leur activité. La plupart des CECOS ont débuté leur activité entre 1973 et 1983 (en 1979 au CHU de Caen par le Dr Agnès Sauvalle) sur la base de règles de fonctionnement médicales et éthiques qui avait été proposées par Georges David. Cela a conduit à la création de la fédération française de CECOS en 1981. Les CECOS sont actuellement des centres qui organisent l'activité de don des gamètes et d'embryons et la préservation de la fertilité masculine et féminine. Aujourd'hui, la gestion de la quasi-totalité du don de sperme est réalisée au sein des 29 CECOS répartis sur l'ensemble du territoire.

Les demandes de don de spermatozoïdes ont augmenté progressivement depuis la création du premier CECOS en 1973 jusqu'en 1983 liées à l'ouverture progressive de nouveaux centres puis sont restées stables jusqu'en 1993. A cette date, l'apparition puis le développement de la technique d'ICSI a entraîné une nette diminution des demandes de don jusqu'en 1997. La principale indication de recours au don de spermatozoïdes (75 % des demandes) est représentée par les couples dont l'homme présente une azoospermie qu'elle soit obstructive ou non obstructive et la seconde indication (15 % des demandes) correspond aux hommes de couples

infertiles présentant une oligozoospermie (moins de cinq millions de spermatozoïdes par millilitre dans l'éjaculat). En cas d'azoospermie, la demande est effectuée le plus souvent après la réalisation d'un prélèvement chirurgical testiculaire ou épидидymaire qui soit, s'est révélé négatif d'emblée, soit malgré sa positivité n'a pas permis après utilisation des spermatozoïdes en ICSI d'obtenir une naissance (11). Le don de sperme peut également relever de certaines indications génétiques.

A partir de 1994, l'ensemble des activités d'AMP en France dont l'activité de don de sperme a été encadré par la loi de bioéthique. Les praticiens devaient alors obtenir un agrément nominal pour ces activités et travailler au sein de centres autorisés pour ces activités. Lorsque l'agence de la biomédecine fut créée en 2004, les agréments furent délivrés par cette agence et les autorisations d'établissement par les directions régionales de santé (DRASS puis ARS). Aujourd'hui les agréments délivrés aux praticiens ont été remplacés par une habilitation par formation interne et externe. La révision régulière de la loi de bioéthique va permettre un meilleur suivi de l'activité d'AMP en général et particulièrement de l'activité de don des gamètes. L'Agence de la biomédecine est notamment chargée de promouvoir le don d'ovocytes et de spermatozoïdes, par l'organisation de campagnes d'information sur le don de gamètes et d'action de sensibilisation et de communication auprès du grand public. Les résultats actuels de l'AMP avec don de sperme permettent aux couples receveurs dont l'homme présente une infertilité, d'envisager de fonder une famille. A ce jour, 80000 enfants sont nés de don de sperme en France (12).

V-De l'éthique à la bioéthique

L'AMP est un des premiers sujets de réflexion bioéthique en France et la législation qui l'encadre reflète des choix politiques en raison de l'impact sur la personne, la famille et la filiation. C'est à ce titre qu'un mécanisme spécifique de révision a été conçu pour les lois dites de bioéthique, actuellement tous les sept ans, avec la tenue au préalable des États généraux suivie par la soumission de plusieurs avis et études. Ces révisions ne sont pas nécessairement en phase avec l'évolution des mentalités, rendant cette obligation législative un exercice délicat aussi bien pour les citoyens que pour les professionnels.

Dans le préambule à la constitution de l'OMS en 1946, la santé a été définie comme un état de complet bien-être physique, mental, et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. L'éthique représente les réflexions de l'homme concernant son attitude face à lui-même, aux autres et au monde. Ces réflexions ont été mises en visibilité dans le serment d'Hippocrate qui a fondé la base de la déontologie médicale. Cette association entre éthique et juridique n'a pas cessé d'évoluer en parallèle avec l'évolution scientifique.

En AMP, le développement biotechnique et l'évolution sociale avec l'augmentation de la demande ont créé la nécessité d'avoir une organisation, au moins au niveau national, de cette activité. La loi de bioéthique de 29 juillet 1994 révisée en août 2004 puis révisée une deuxième fois en juillet 2011 et enfin en 2020, organise le don, l'utilisation des éléments et produits de corps humain, l'assistance médicale à la procréation et le diagnostic prénatal. La révision régulière de cette loi permet une prise en charge optimale pour les couples infertiles, les donneurs, et les enfants issus du don en suivant le développement des techniques médicales et en respectant la dignité de l'être humain. En 1994, les CECOS ont été intégrés soit comme service hospitalier à part entière, soit comme unité fonctionnelle au sein des CHU. Ils ne fonctionneront plus selon les règles et principes d'une association de type loi 1901 mais selon

une structure publique à but donc non lucratif. Ce changement du statut juridique des CECOS aura un impact négatif sur la possibilité de promouvoir le don de spermatozoïdes puisque les campagnes d'informations sur le don de spermatozoïdes ne pourront être initiées que par la direction générale de la Santé.

Selon la loi de bioéthique en vigueur, l'AMP avec don de sperme est accessible en France aux couples formés d'un homme et d'une femme vivants, en âge de procréer et consentants, et pour lesquels l'indication médicale de recourir à ce type de prise en charge a été validée. Les conditions de recours au don des gamètes sont actuellement de remédier à l'infertilité du couple et /ou éviter la transmission d'une maladie d'une particulière gravité à l'enfant. Cela exclut du don de sperme les couples de femmes homosexuelles et les femmes célibataires.

L'AMP avec tiers donneur respecte pour le donneur de spermatozoïdes trois grands principes : « le volontariat, la gratuité et l'anonymat » (13). Le don de gamètes est considéré en France comme un acte de générosité et donc ne doit pas générer de bénéfices financiers ni pour le donneur ni pour celui qui organise les dons ou qui en effectue la distribution. L'anonymat concerne la non-connaissance par l'enfant de l'identité du donneur et du donneur de la destinée de son don. Ainsi, le donneur ne peut accéder à l'identité des couples receveurs, ni les receveurs à celles du donneur ou du couple donneur, il en est de même pour les enfants issus du don. Aucune filiation ne peut être établie entre le ou les enfants issus du don et le donneur de spermatozoïdes. L'enfant est celui du couple qui l'a désiré, sa famille est celle dans laquelle il est né et où il est élevé. Le couple qui, pour procréer, recourt à une assistance médicale nécessitant l'intervention d'un tiers donneur, doit préalablement donner leur consentement au juge ou au notaire, qui les informe des conséquences de leur acte au regard de la filiation. Il s'agit d'une déclaration conjointe devant le président d'un tribunal de grande instance ou d'un notaire.

Dès la création des CECOS, un double principe est exigé pour le donneur : premièrement, faire partie d'un couple et, deuxièmement, être père. Le don de sperme devient ainsi le don d'un couple fertile à un couple infertile. La loi de bioéthique révisée en 2011 ouvre le don de gamètes aux hommes ou femmes majeurs qui n'ont pas procréé. Le donneur de spermatozoïdes peut aujourd'hui bénéficier, s'il le souhaite, d'une conservation de ses gamètes au moment de sa démarche de don de spermatozoïdes. La loi de bioéthique de 2004 limite le nombre d'enfants issus d'un même donneur de spermatozoïdes à 10. Ceci pour minimiser le risque de consanguinité pour les générations futures, risque qui est ainsi considéré comme infime et comparable à la population générale (14).

De nombreuses interrogations sont encore présentes autour de ce mode de conception. Les plus fréquentes concernent les possibilités d'accès à cette procédure d'AMP aux couples homosexuels qui peuvent avoir recours actuellement au don de spermatozoïdes en dehors du territoire français (Belgique, Espagne) mais surtout la légitimité du maintien de l'anonymat dans le don de spermatozoïdes et plus largement dans le don de gamètes et l'accueil d'embryons. Cette question est débattue de manière récurrente depuis la création des CECOS en 1973 mais l'a été tout particulièrement pendant les débats qui ont précédé la révision de la loi de bioéthique en juillet 2011 puis de nouveau en 2018-2019.

Le nouveau projet de loi relatif à la bioéthique, a été présenté au Conseil des ministres du 24 juillet 2019. Il a été adopté par l'assemblée nationale en première lecture, puis largement remanié et voté au Sénat en janvier 2020. Une deuxième lecture du texte par l'assemblée a eu lieu en juillet 2020 et sera adopté par le sénat au premier semestre 2021. Le premier article de la nouvelle loi acte l'élargissement de l'AMP aux couples de femmes et aux femmes seules. Cet article fut le plus longuement discuté à l'Assemblée nationale puis au Sénat. Outre ce premier article, la loi acte une autre évolution importante : pour les enfants nés de dons, le droit

d'accéder, à leur majorité, à l'identité de leur donneur. Le Sénat contrairement à l'Assemblée nationale a souhaité laisser aux donneurs la possibilité de choisir s'ils souhaitent ou non que leur identité soit révélée aux enfants issus de leurs dons et adopter un amendement permettant aux donneurs de connaître le nombre d'enfants nés de leur don, « ainsi que leur sexe et leur année de naissance ». Les anciens donneurs devraient, eux, être recontactés pour fournir leur accord ou désaccord.

L'Assemblée s'était, elle, prononcée en première lecture pour la révélation systématique de l'identité des futurs géniteurs à la majorité de l'enfant. Les deux institutions approuvent en revanche le fait de transmettre aux enfants des éléments « non-identifiants », comme les antécédents médicaux. Par ailleurs, le remboursement par l'assurance maladie de l'AMP ouvert à tous (couples hétérosexuels, homosexuels et femmes seules) a été voté par l'Assemblée mais réfuté par le Sénat. Celui-ci a également réécrit les dispositions sur la filiation des enfants nés d'une AMP par un couple de femmes (en faisant intervenir l'adoption pour sécuriser juridiquement l'acte) et rejeté la levée systématique de l'anonymat des donneurs de gamètes dans le cadre du droit d'accès aux origines des enfants nés par AMP.

Afin de répondre aux situations de double infertilité dans les couples, le recours à un double don de gamètes (ovocyte et sperme) au cours d'une même tentative d'AMP a été voté par les deux assemblées. L'assemblée puis le sénat étudieront à nouveau ces questions en deuxième lecture à l'été 2020 et en janvier 2021.

Si l'article 3 mettant fin à l'anonymat total du don de gamètes est adopté, tout donneur de sperme, d'ovocytes ou d'embryon devra, avant son don, consentir à deux éléments : la communication à l'enfant issu de ce don de plusieurs informations "non identifiantes" le concernant, et son identité, si l'enfant en question souhaite connaître ses origines à sa majorité. La personne concernée ne pourra réaliser son don si elle accepte un élément mais refuse l'autre,

elle devra donc accepter que son identité soit révélée. Le projet de loi prévoit la constitution d'une "commission d'accès aux données non identifiantes et à l'identité du tiers donneur", liée au ministère des Solidarités et de la Santé. Cette instance recevra l'ensemble des demandes de personnes nées de dons et demandera à l'Agence de la biomédecine de communiquer ces informations.

Les informations "non identifiantes" auxquelles un adulte issu d'un don pourrait avoir accès sont variées. D'après le projet de loi, il s'agit de l'âge du donneur et son pays de naissance, mais également de "son état général tel qu'il le décrit au moment du don", de "ses caractéristiques physiques", de "sa situation familiale et professionnelle" et de ses motivations, "rédigées par ses soins". Ces données, ainsi que l'identité du donneur, seront conservées par l'Agence de la biomédecine pour une durée minimale de 80 ans. Les Français ayant réalisé un don avant l'adoption du projet de loi pourront également se rapprocher de cette commission s'ils sont d'accord pour communiquer leur identité aux personnes nées de leur don. Quant aux adultes conçus grâce à un don avant l'entrée en vigueur de ce changement législatif, ils pourront aussi prendre contact avec la commission afin d'accéder à leurs origines si leur donneur a donné son accord en amont.

VI- OBJECTIFS

A l'heure de l'ouverture des débats au Palais Bourbon pour l'examen en deuxième lecture de la loi de bioéthique, plusieurs questions, relatives aux modifications à venir de l'activité du don de sperme se posent.

Quelles seront les conséquences de la nouvelle loi sur les stocks de gamètes en France ? Ces changements, qui sont le produit naturel de l'évolution sociale, bien voulu et attendu,

pourraient-ils accentuer le problème de la pénurie des donneurs en France et induire un délai d'attente plus long pour la prise en charge des couples entraînant ainsi leur fuite vers l'étranger ?

La levée de l'anonymat entraînera la nécessité d'un renouvellement du stock actuel de gamètes, ce dernier étant régi par l'ancien cadre législatif, lequel assurait un anonymat total.

Ce travail a pour objectif principal, à l'aube d'une réforme en profondeur voire d'une révolution des pratiques du don en France, de dresser le bilan de l'activité du don de sperme au CHU de Caen durant les 20 dernières années. Nous analyserons les dossiers des donneurs s'étant présentés depuis 2000 ainsi que les dossiers des receveurs de don de sperme, qui ont été acceptés et traités depuis 2014 date de l'informatisation des données dans le service.

L'objectif secondaire sera de dégager les facteurs pronostiques à l'obtention d'une grossesse et d'une naissance vivante (NV) chez les couples receveurs.

Matériels et méthodes

I-Recueil de données et population étudiée :

Nous avons réalisé une étude analytique rétrospective dans le service d'AMP du CHU de Caen.

1- Critères d'inclusions

Les donneurs s'étant présentés entre 2000 et 2018 dans le centre ont été inclus, ainsi que les donneurs s'étant présenté et ayant été acceptés avant 2000 s'ils avaient été attribués au moins une fois entre 2014 et 2018, 236 donneurs ont été inclus.

Les couples receveurs dont la demande de don avait été acceptée et ayant réalisé au moins une tentative d'AMP entre le 01/01/2014 et le 10/01/2020 ont également été inclus, ce qui représente 163 couples receveurs en IIUD et 87 couples en FIVD et ICSID.

2- Recueil des données

Les données ont été recueillies à l'aide des registres du centre, des dossiers papiers ainsi que du logiciel Medifirst® pour les données postérieures à Janvier 2014.

Concernant les donneurs récusés, nous avons recueilli les motifs de refus.

Concernant les donneurs acceptés, nous avons recueilli les données suivantes :

- L'âge au moment du don
- Les motivations
- La fertilité antérieure
- Les paramètres du sperme : numération, mobilité, morphologie

- Le nombre de spermatozoïdes mobiles par paillette
- Le nombre de grossesses et naissance issues du don
- L'inventaire du stock de paillettes

Concernant les couples receveurs, nous avons recueilli les données suivantes :

- L'origine de l'infertilité : masculine ou mixte
- La réalisation ou non de tentatives d'AMP intraconjugales antérieures au don
- Le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité
- Chez la femme, les facteurs pouvant influencer sa fertilité : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), le tabagisme
- Pour chaque tentative avec sperme de donneur : le type d'AMP, le rang ainsi que l'issue de la tentative.

Les dossiers dont les données étaient manquantes ont été exclus de l'analyse. Pour les donneurs, 5 dossiers ont été exclus et pour les receveurs 6 dossiers ont été exclus.

II- Le parcours des donneurs :

Le donneur est un homme en bonne santé et devant être âgé entre 18 et 45 ans. Depuis la révision de la loi de bioéthique en 2011, il n'est plus obligatoire d'avoir un enfant pour effectuer un don de sperme. Chaque donneur est reçu en consultation par plusieurs professionnels : la biologiste, le psychologue et le généticien.

La consultation avec la biologiste a pour but d'informer le donneur sur les modalités du don, l'utilisation des paillettes ainsi que sur les dispositions législatives et réglementaires qui encadrent le don de gamètes. Au cours de cette consultation, les origines ethniques, les

caractéristiques physiques ainsi que le groupe sanguin du donneur sont recueillis. Les antécédents médicaux sont notés et seront approfondis à la consultation génétique. Au terme de cette consultation, le donneur signe un consentement au don de ses spermatozoïdes.

La consultation avec le généticien permet la réalisation d'un arbre généalogique du donneur afin d'identifier les facteurs de risque génétiques de transmission à l'enfant. Un caryotype est réalisé. Les donneurs faisant courir un risque génétique grave direct, c'est à dire par le seul fait de l'utilisation de leurs gamètes, sur leur descendance par don seront récusés. L'interrogatoire peut révéler également une pathologie héréditaire multifactorielle ou une prédisposition génétique à développer un type de maladie dans la famille du donneur. En fonction de la gravité de la pathologie retrouvée, les donneurs seront soit acceptés soit exclus mais, assez souvent, ils seront considérés comme étant porteur d'un facteur cumulatif de risque génétique (FCR).

Un entretien avec le psychologue référent du don est organisé afin d'identifier les motivations du donneur et permettre un questionnement du donneur par rapport à sa démarche et ses conséquences futures pour lui et sa propre famille.

Le donneur réalise une prise de sang pour vérifier les sérologies obligatoires (hépatite B, hépatite C, HIV, syphilis, CMV et HTLV) et éliminer tout risque de transmission d'une maladie virale.

Par la suite, une réunion de concertation pluridisciplinaire statue sur l'acceptation ou non du donneur.

Le donneur viendra ensuite effectuer 3 à 4 recueils de sperme au laboratoire afin d'évaluer les paramètres spermatiques d'une part, et de constituer un stock suffisant de paillettes d'autre part.

Si la qualité des paillettes ne permet qu'une utilisation en Fécondation in Vitro, le donneur viendra uniquement 2 fois.

Le nombre de paillettes congelées par recueil variera en fonction : du volume de l'éjaculat, de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes. Le nombre de spermatozoïdes mobiles par paillette (NSMP) sera ensuite évalué grâce au test de décongélation selon la formule suivante : concentration x mobilité progressive après décongélation x volume de sperme congelé / nombre de paillettes réalisées. Ainsi, des paillettes avec un NSMP \geq 3M seront utilisées préférentiellement pour les IIIU.

Les recueils se font par masturbation et ont lieu obligatoirement au laboratoire. Il est conseillé de respecter deux à sept jours de délai d'abstinence sexuelle avant le don. Une spermoculture avec notamment la recherche des agents infectieux Chlamydiae trachomatis et gonocoque est effectuée à chaque recueil.

Lorsque le donneur a effectué les recueils nécessaires à son don, une dernière prise de sang est effectuée pour quantifier les charges virales (hépatite B, hépatite C, HIV) et contrôler l'absence d'infection au CMV si le premier examen ne montrait pas d'immunité, conformément au guide de bonnes pratiques en AMP (15). Si les charges virales ne sont pas réalisées, une sérologie à 6 mois du dernier recueil doit être réalisée pour les virus cités précédemment.

Depuis le décret du 4 mars 2016 relatif à l'assistance médicale à la procréation, les hommes ayant autoconservés des spermatozoïdes dans le cadre d'une AMP ou d'une préservation de fertilité, peuvent faire le choix de céder leurs paillettes en vue d'un don. Dans ce cas, le donneur effectuera la même démarche que ci-dessus, sans réaliser les recueils de sperme. Les donneurs peuvent également depuis 2016 demander à ce qu'une partie de leur don soit conservé pour lui-même. Quand le dossier est finalisé et validé, celui-ci est anonymisé. Les paillettes sont alors prêtes à être attribuées aux couples en attente de don de spermatozoïdes.

III- Le parcours des couples receveurs

Le couple doit faire une demande écrite de don de spermatozoïdes, dont la date de réception marque le début du délai d'attente. Ce délai est actuellement de 6 à 12 mois.

Une première consultation avec un médecin gynécologue est réalisée pour valider l'indication médicale de don de sperme. A l'issue de cette consultation, le dossier du couple est discuté par l'équipe qui valide ou non la demande.

Un entretien avec le psychologue référent du don est également réalisé. Cette consultation représente un moment de réflexion où les grandes problématiques de don sont abordées : le deuil de l'infertilité, le secret et la filiation.

Une consultation avec un biologiste de la reproduction est nécessaire. Au cours de cette consultation, le biologiste informe le couple des dispositions législatives et réglementaires qui encadrent le don. Il les informe également sur le recrutement des donneurs, leurs parcours. Le biologiste recueille les caractéristiques morphologiques des deux membres du couple et les informe sur le mode d'attribution des paillettes et sur la transmission génétique.

Après une réunion pluridisciplinaire pour validation finale du dossier, les paillettes peuvent être attribuées au couple.

Durant cette démarche, le couple voit également les membres de l'équipe d'AMP pour le bilan féminin et le type d'AMP à réaliser. Des Insémination intra utérines seront réalisées en premier lieu si le bilan féminin le permet.

IV- L'attribution des paillettes

L'appariement se fait dans la mesure du possible selon le groupe sanguin rhésus du donneur et des receveurs. Les principales caractéristiques morphologiques des deux membres de couple (taille, poids, couleur de la peau, des cheveux, des yeux) sont également prises en compte afin d'éviter l'introduction d'un caractère héréditaire très apparent n'existant chez aucun des conjoints. Par ailleurs, un donneur présentant des facteurs cumulatifs de risque génétique ne sera pas attribué à un couple receveur dont la femme présenterait les mêmes facteurs de risques.

Un donneur est attribué pour une tentative. En cas d'échec, un autre donneur est choisi pour la tentative suivante afin d'optimiser les chances de grossesse.

Pour les premières tentatives d'inséminations intra-utérines, des donneurs qui n'ont pas encore été donnés sont en général attribués. Pour les tentatives de FIV ou d'ICSI, des donneurs qui ont déjà donné des grossesses sont en général attribués.

Dans le cas particulier de couples receveurs ayant des caractéristiques physiques particulières (peau noire par exemple), le manque de donneurs compatibles ne permet pas ce changement de donneur. Un même donneur est donc attribué pour l'ensemble des tentatives.

Si le couple receveur a déjà eu un enfant par don, un donneur différent de celui ayant abouti à la naissance du premier enfant est attribué pour cette nouvelle demande. Le but étant de ne pas créer une place à part entière du donneur au sein de la famille. Ce choix d'équipe a pu évoluer au cours du temps puisqu'avant 2016, si le couple le souhaitait et sous réserve que le stock de paillette le permette, les couples pouvaient se voir attribué le même donneur que pour leur premier enfant. Cette demande des couples se retrouve très fréquemment.

V- L'AMP

Tous les cycles d'AMP réalisés avec un sperme donneur entre janvier 2014 et janvier 2020 ont été analysés.

Les techniques d'AMP sont réalisées après une stimulation ovarienne par des gonadotrophines, le type de gonadotrophines utilisées et leur dose dépendent du bilan hormonal et échographique de chaque femme receveuse. Cela dépendra également de la technique utilisée.

Pendant la stimulation ovarienne, un monitoring est fait par échographie pelvienne endo-vaginale ainsi que par des dosages sériques hormonaux par dosage de l'œstradiol, de la LH et de la progestérone. Quand les critères sont atteints, un déclenchement de l'ovulation est réalisé. La tentative d'AMP est réalisée 36 à 38h après cette injection.

1- IUI

L'insémination intra utérine est la technique la plus réalisée en AMP dans le cadre de don de sperme si le bilan féminin le permet. Les receveuses ont un monitoring de la stimulation par échographie, le but étant d'obtenir le développement d'un ou deux follicules ovariens. Le jour de l'insémination, les couples receveurs viennent signer l'accord pour l'utilisation des paillettes de donneur ainsi que l'accord pour la réalisation de l'insémination. Les paillettes de donneur sont préparées au laboratoire sous hotte stérile. Après décongélation, les spermatozoïdes sont sélectionnés par gradient de densité et centrifugation. Les spermatozoïdes obtenus après une deuxième étape de rinçage sont récupérés dans un volume de 300 µL de milieu de culture. La numération et la mobilité sont estimées afin de calculer le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés. La préparation spermatique est montée dans un cathéter souple. Après vérification de l'identité, le gynécologue réalise l'insémination.

2- FIV classique

La fécondation in vitro classique est réalisée en cas d'échec des inséminations ou d'emblée si le bilan féminin ne permet pas de réaliser des inséminations. La stimulation a pour but d'obtenir un nombre important de follicules afin de récupérer un nombre suffisant d'ovocytes pour optimiser les chances de grossesse. Le jour de la tentative (J0), la ponction des ovaires est réalisée au bloc opératoire sous anesthésie locale. Les liquides folliculaires contenant les ovocytes sont acheminés au laboratoire dans une mallette thermostatée dédiée afin de garder une température de 37°C. Les complexes cumulo-ovocytaires sont ensuite récupérés sous la loupe binoculaire et mis dans des gouttes de milieu de culture spécifique. Les paillettes de donneur sont préparées au laboratoire sous hotte stérile. Après décongélation, les spermatozoïdes sont sélectionnés par gradient de densité et centrifugation. Les spermatozoïdes obtenus après une deuxième étape de rinçage sont récupérés. Un nombre précis de spermatozoïdes (25000) est déposé dans des gouttes de 100 µL de milieux de culture contenant chacune 3 complexes cumulo-ovocytaires. Les boîtes de cultures sont ensuite incubées à 37°C +/-0.5 sous 5% de CO₂. 15 à 22h (J1) plus tard, les signes de fécondation sont observés après une étape de dénudation des ovocytes permettant d'enlever les cellules du cumulus.

Les embryons sont observés les matins de J2, J3 et J5 en cas de culture prolongée et typés selon la classification nationale des BLEFCO (association des Biologistes des Laboratoires d'Étude de la Fécondation et de la Conservation de l'œuf) qui prend en compte : le nombre de blastomères, leur aspect typique ou atypique, le pourcentage de fragments et la cinétique d'évolution des embryons. Les embryons sont transférés dans l'utérus à J2, J3, ou laissés évoluer en culture prolongée puis transférés au stade blastocyste à J5. Le nombre d'embryons transférés peut varier entre 1 et 2 selon leur qualité, leur nombre, l'âge de la patiente, les résultats des précédentes tentatives et en fonction du dossier clinique et de la cause d'infertilité.

En général, un seul embryon était transféré si les critères suivants étaient présents : âge < 36ans ; ≥ 2 top embryons dans la cohorte (type A) ; ≤ 2 tentatives.

3- ICSI

Cette technique est utilisée en cas de pauci fécondation en FIV classique. Après récupération des complexes cumulo-ovocytaires, les ovocytes sont décoronisés. La décoronisation consiste à retirer les cellules du cumulus afin de pouvoir injecter les ovocytes. Seuls les ovocytes en métaphase II (c'est-à-dire ayant expulsé le premier globule polaire) sont injectés. Les étapes suivantes sont identiques à celles de la FIV classique.

4- Issue de la tentative et diagnostic de la grossesse

Une supplémentation de la phase lutéale par progestérone (voie vaginale ou voie orale) est réalisée. Un dosage d'HCG est ensuite réalisé 14 jours après le transfert embryonnaire. Si le taux est significatif, la grossesse est ensuite confirmée par échographie (observation d'un sac gestationnel et présence de battements cardiaques) à 5-7 semaines.

Les issues des tentatives réalisées en don de sperme sont classées en plusieurs groupes : absence de grossesse, grossesse évolutive en cours, naissance vivante, fausse couche et grossesse extra-utérine.

Statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel JASP 0,13. Les variables qualitatives ont été décrites par des fréquences et des pourcentages. Les variables quantitatives

ont été exprimées en termes de médiane (5^{ème}-95^{ème}). La normalité de la distribution d'un paramètre quantitatif a été vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk. Les variables qualitatives ont été comparées entre elles grâce au test de student. Les variables quantitatives ont été comparées entre elles à l'aide de test de Chi2. Les résultats étaient considérés comme significatifs en cas de risque alpha $p < 0,05$. Un test de régression a été réalisé pour les données avec une influence significative sur la grossesse et la naissance vivante.

Résultats

I- Les donneurs

I-1. Sélection et motivations des donneurs

Entre l'année 2000 et l'année 2018, 236 hommes se sont présentés au CHU de Caen pour donner leur sperme, 64% de ces donneurs ont été acceptés (n=152) et 36% ont été récusés (n=84). Les causes de récusations des donneurs sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1. Causes de récusations des donneurs de sperme.

Cause de récusation	Effectif	Pourcentage
Abandon	34	40,47%
Génétique	21	25,00%
Sperme	17	20,23%
Médicale	8	9,52%
Donneur autre centre	3	3,57%
Age	1	1,19%
Total	84	100,00

Parmi les causes médicales de refus nous pouvons citer l'infection virale active et les antécédents d'une pathologie maligne. Nous notons que 3 donneurs avaient effectué la démarche de don dans d'autres centres. Ils ont donc été refusés, le suivi des grossesses issues d'un même donneur étant trop difficile à mettre en œuvre. 17 donneurs ont été refusés à cause de la qualité médiocre de leur sperme.

Parmi les donneurs acceptés, 147 ont été inclus dans l'étude et 5 donneurs ont été exclus à cause de données manquantes. 88% des donneurs inclus avaient un enfant au moment de don spermatozoïdes (n=130) contre 12% des donneurs sans enfant (n=17). Parmi les 147 donneurs acceptés, 88% (n=129) des donneurs ont été attribués à un couple receveur au moins une fois alors que 12% ne l'ont pas encore été (n=18).

Les différentes motivations des donneurs pour donner leur sperme sont représentées dans la figure 7. La plupart des donneurs se sont présentés par une démarche personnelle de leur part, soit parce qu'ils avaient été sensibilisés par un couple pris en charge en AMP, soit parce qu'ils avaient été orientés par un médecin. 26% des donneurs ont congelés leur sperme pour préservation de la fertilité avant vasectomie et ont donné les paillettes congelées soit lors de leur préservation de la fertilité (une partie des paillettes), soit dans un deuxième temps.

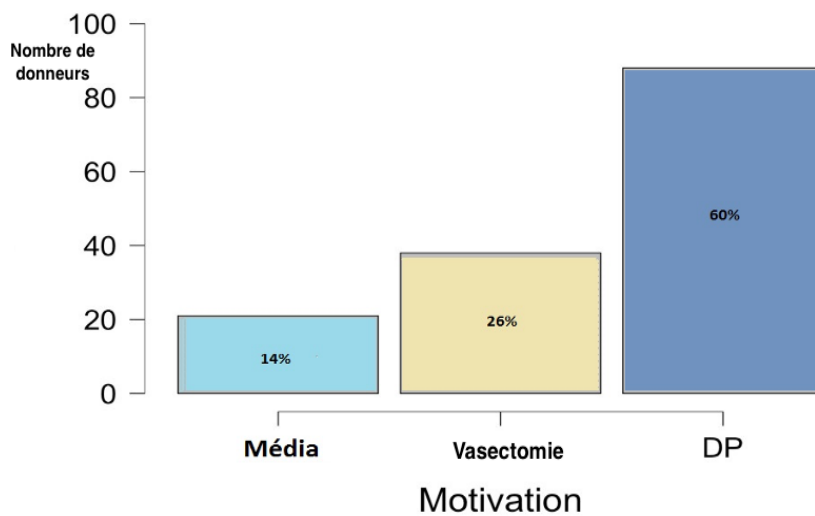


Figure 7. Distribution des donneurs selon le motif de leur don, DP : Démarche personnelle.

I-2. Les caractéristiques du sperme des donneurs

Les caractéristiques des donneurs acceptés et inclus dans l'étude sont présentées dans le tableau 2. Nous avons noté l'âge du donneur au moment de don, les paramètres de son sperme :

la numération, la mobilité, la morphologie de spermatozoïdes et le nombre de spermatozoïdes mobile par paillette congelée (NSMP).

Tableau 2. Caractéristiques des donneurs acceptés et inclus dans l'étude.

Caractéristiques	Médiane	(5ème -95ème)
Age (années)	36	(26-44)
Numération (M/ml)	80	(25-297)
Mobilité (%)	50	(20-70)
NSMP (million de spz)	6,2	(1,4-14,9)
Morphologie	Effectif	Pourcentage
Morphologie dans les valeurs de référence <ul style="list-style-type: none"> - Kruger :>4% - David modifié :>23% - David : >15% 	84	57%
Altération modérée de la morphologie <ul style="list-style-type: none"> - Kruger :2-3% - David modifié :18-22% - David : 10-14% 	56	39%
Altération importante de la morphologie <ul style="list-style-type: none"> - Kruger : <2% - David modifié :<18% - David : <10% 	7	4%

I-3. Grossesses et dons

78% des donneurs attribués ont donné au moins une grossesse (n=101) et 22% n'ont donné aucune grossesse (n=28). Les nombres de donneurs ayant été attribués en fonction du nombre de grossesses et de naissances vivantes issue du don de leur sperme sont représentés dans la figure 8.

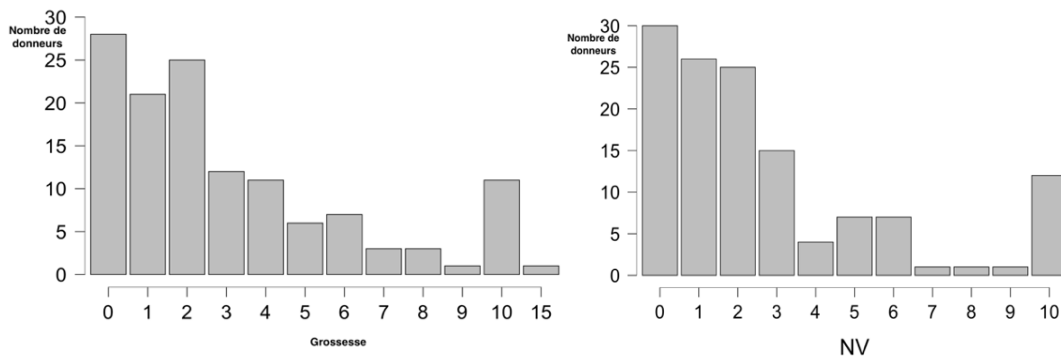


Figure 8 Nombre de donneurs en fonction du nombre de grossesses et de naissances vivantes entre les années 2000-2018.

Les spermés de donneurs ayant donné au moins une grossesse ont une moyenne de numération initiale de spermatozoïdes et de NSMP significativement plus élevée que les spermés de donneurs qui n'ont donné aucune grossesse (Figure 9). Les autres facteurs comme la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes n'ont pas montré d'effets significatifs sur l'obtention d'une grossesse.

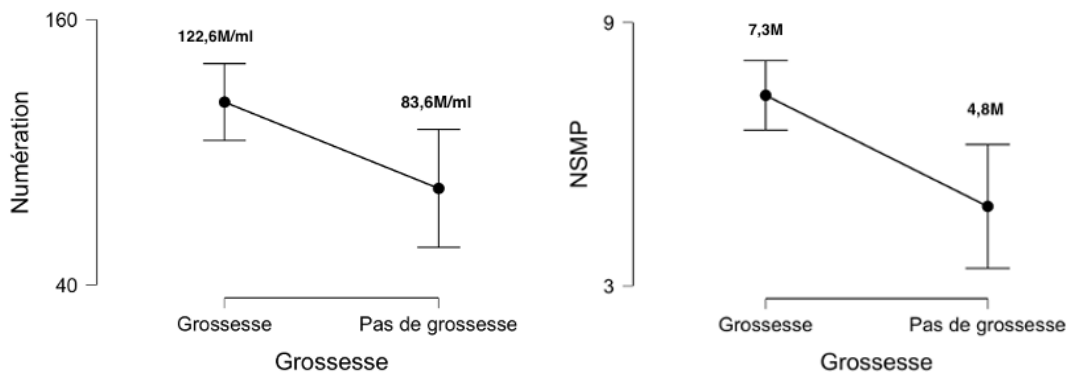


Figure 9. Comparaison des moyennes de la numération et de NSMP entre les deux groupes, grossesse et pas de grossesse

Entre les années 2000 et 2018, 28 spermés de donneurs n'ont donné aucune grossesse et 12 donneurs ont donné 10 naissances vivantes chacun dont un seul a vu son stock de paillettes

épuisé. Pour ces donneurs nous avons congelé 92 paillettes et réutilisé 59 paillettes en moyenne par donneur. Le nombre de 10 naissances vivantes a donc été atteint alors que 36 % du stock des paillettes étaient encore disponibles.

Nous avons comparé les moyennes d'âge et les caractéristiques du sperme des donneurs ayant donné 10 naissances vivantes et ceux n'ayant donné aucune grossesse (Tableau 3). Les caractéristiques qui ont été analysées sont l'âge au moment de don, la numération, la mobilité, et également la NSMP. Les donneurs avec 10 naissances vivantes avaient une moyenne d'âge significativement plus basse que les donneurs avec aucune grossesse ($p=0,04$). Ils avaient également une moyenne de numération et de NSMP plus élevée avec des valeurs de p respectivement ($p=0,02$ et $< 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la mobilité des spermatozoïdes ($p= 0,4$).

Tableau 3. Caractéristiques des donneurs avec 10 naissances vivantes et les donneurs avec absence de grossesse

Caractéristiques des donneurs 10 naissances vivantes	Caractéristiques des donneurs 10 naissances vivantes		Caractéristiques des donneurs 0 grossesse		p
	Médian	(5 ^{ème} -95 ^{ème})	Médian	(5 ^{ème} -95 ^{ème})	
Age (années)	34	(23-40)	40	(30-44)	0,04
Numération (M/ml)	144,5	(60,7-316,2)	76,6	(25,1-350,8)	0,02
Mobilité (%)	50	(40-65)	48	(23-66)	0,4
NSMP (M)	10,9	(6-15)	5,9	(2,2-11,9)	<0,001

L'analyse du nombre moyen des grossesses en fonction de l'année de don est représenté en figure 10. Cette analyse montre que le nombre moyen de grossesses obtenue par donneur selon l'année de don a décliné entre 2000 et 2018 avec depuis 2015 en moyenne une grossesse par sperme de donneur attribué.

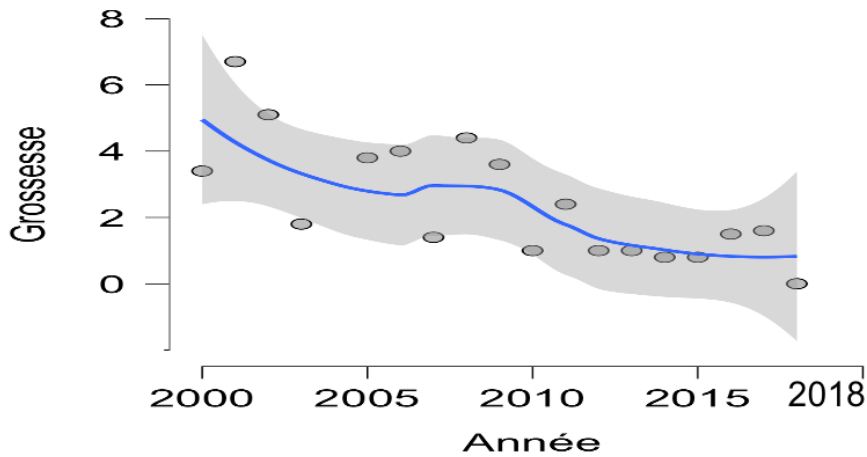


Figure 10. Nombre moyen de grossesses en fonction de l'année de don

L'analyse des moyennes de la numération de spermatozoïdes et de NSMP en fonction de l'année de don est représentée en figure 11. Cette analyse montre que la moyenne de la numération et de NSMP ont décliné entre 2000 et 2018 en parallèle avec la diminution de nombre moyen de grossesse obtenu par donneur en fonction de l'année de don.

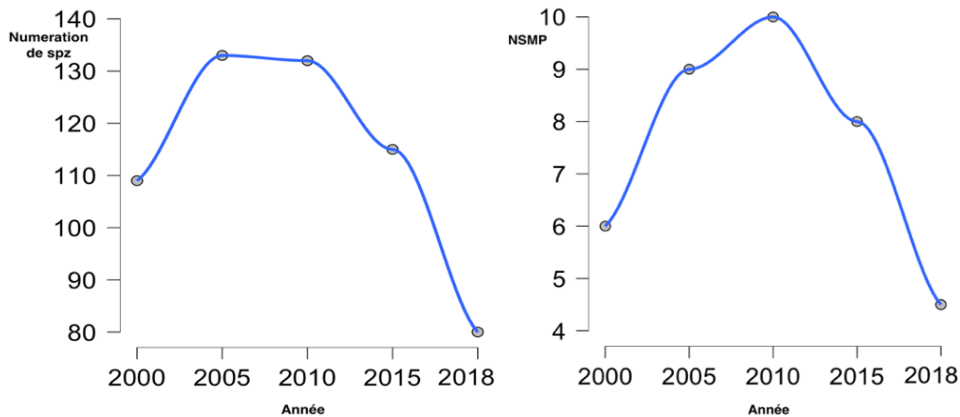


Figure 11. Numération moyenne de spermatozoïdes (en million par ml) et nombre moyen de spermatozoïdes mobiles par paillette (en million) en fonction de l'année de don.

Concernant le devenir des paillettes de nos donneurs, pour 18% des donneurs attribués (n=27) le stock de paillettes est épuisé par les attributions successives alors que pour 15%

(n=22) des donneurs, le stock est épuisé par destruction des paillettes par le centre. Ces destructions sont dues, soit, parce que le nombre de 10 naissances vivantes par donneur est atteint, soit par la survenue d'une naissance d'un enfant atteint d'une pathologie grave. Au total, 67% (n=98) des donneurs acceptés entre les années 2000 et 2018 ont encore des paillettes à attribuer (Figure 12).

Au CHU de Caen, nous avons chaque année en moyenne 30,8 demandes de prise en charge en AMP pour 8,4 donneurs acceptés. Nous utilisons en moyenne 48 donneurs et 196 paillettes par an pour les tentatives de don de sperme avec les trois techniques d'AMP.

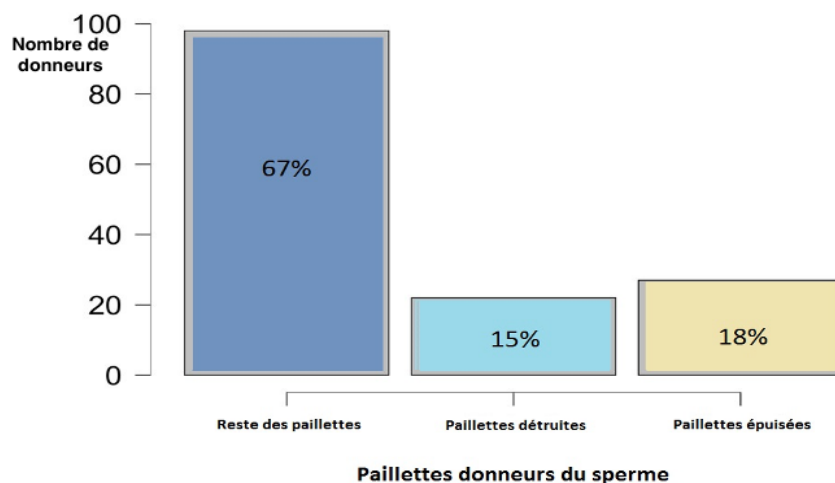


Figure 12 Inventaire des paillettes des donneurs CHU de Caen

II- Les couples receveurs en insémination avec tiers donneur (IIUD)

II-1. Cycles IIUD et grossesses

II-1-a. Grossesses par cycles d'insémination

Nous avons pris en charge entre janvier 2014 et janvier 2020 au CHU de Caen 163 couples receveurs en IIUD.

Nous avons réalisé chez ces couples 431 cycles d'IIUD dont 350 cycles pour un premier enfant, 74 cycles pour un deuxième enfant et 7 cycles pour un troisième enfant.

105 cycles ont permis d'obtenir une grossesse clinique soit un taux de grossesse par cycle de 24,3%. Parmi ces cycles, 82 ont abouti à une naissance vivante soit un taux de naissance vivante par cycle de 19%.

Les issues par cycle, des tentatives d'insémination avec sperme de donneur sont représentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Les issues des tentatives d'IIUD par cycle, GEU : grossesse extra-utérine

Issues tentatives IIUD	Fréquence	Pourcentage
Naissance vivante	82	19%
Grossesse clinique en cours	5	1%
Fausse couche	18	4%
GEU	2	1%
Pas de grossesse	324	75%
Total	431	100%

II-1-b. Grossesse par rang de tentative d'insémination

Nous avons analysé les grossesses et naissances vivantes en fonction du rang de la tentative d'insémination avec sperme donneur (tableau 5).

Nous avons pris en compte que les tentatives pour un premier enfant (350 tentatives).

Tableau 5. Nombre de tentatives d'IIUD pour un premier enfant en fonction de leur rang et leurs issues en termes de grossesse et naissance vivante

Rang tentative	Nombre	Pourcentage	Grossesse	Taux de grossesse/cycle	Naissance vivante	Taux de NV/cycle
1	132	38%	37	28%	29	22%
2	102	29%	19	19%	15	15%
3	69	19%	20	28%	18	26%
4	34	10%	6	17%	3	8%
5	10	3%	4	40%	4	40%
6	3	1%	1	33%	1	33%
Total	350	100	87		70	

Au total nous avons obtenu 87 grossesses et 70 naissances vivantes en IIUD pour les cycles réalisés pour un premier enfant tout rang de tentatives confondu. Nous pouvons noter une diminution du nombre de grossesses et naissances vivantes après la 3eme tentative, diminution due au faible nombre de tentative réalisées en 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} rang. Dans notre centre comme dans la plupart des centres d'AMP, nous proposons souvent de passer à la technique de FIVD ou ICSID en cas d'échec de trois tentatives IIUD (Figure 13).

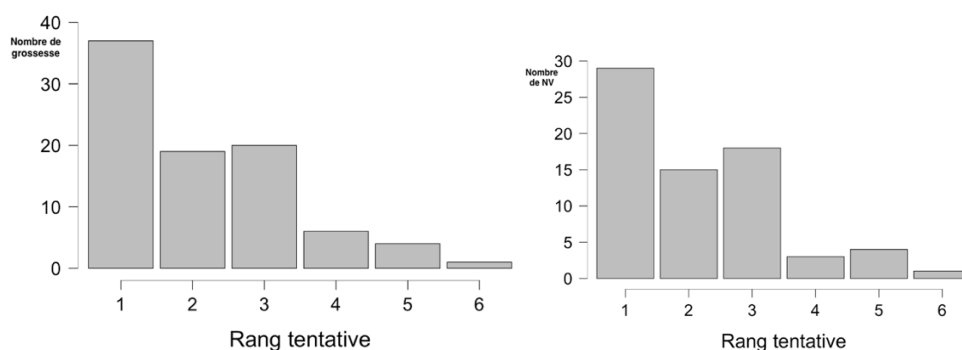


Figure 13. Grossesses et naissances vivantes en fonction du rang de tentative.

II-1-c. Grossesses par couple

En termes de grossesse par couple, 50% (n=82) des couples pris en charge en IIUD entre 2014 et 2018 ont obtenu une grossesse et 46% (n=75) ont obtenu une naissance vivante tous rangs de tentative confondus (figure 14).

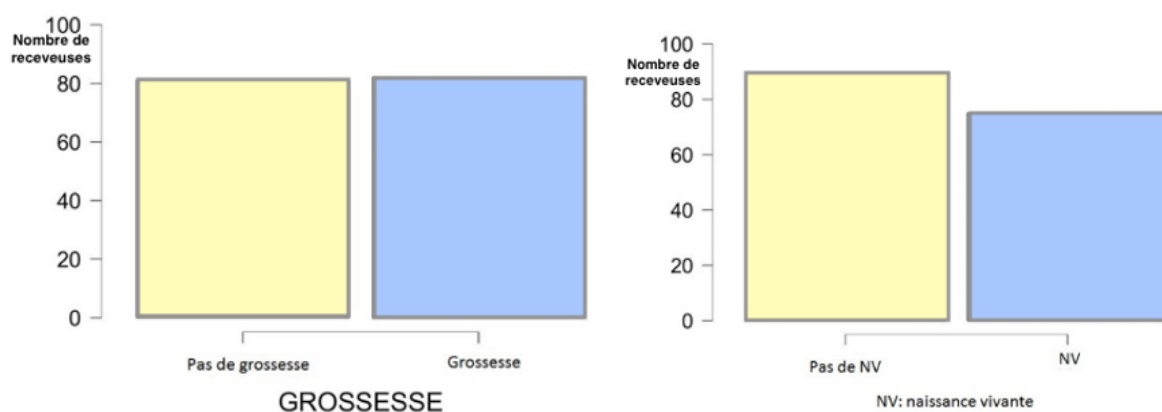


Figure 14. Taux de grossesses et de naissances vivantes par couple en IIUD de janvier 2014 à janvier 2020

II-2. Analyse des paramètres liés au couple selon l'obtention d'une grossesse

II-2-a. Indication du don

Dans notre série, dans 67% (n=110) des cas, l'indication de don était une pathologie purement masculine et dans 33% (n=53) des couples, l'indication de don de sperme était un problème d'infertilité mixte, masculine et féminine. Les couples ont été adressés pour azoospermie dans 80% des cas (n=130), cryptozoospermie dans 6%(n=10), OATS dans 7%(n=11), transsexuel 3%(n=5), cause génétique 2%(n=4) et une pathologie maligne ne permettant pas l'utilisation de spermatozoïdes du conjoint dans 2% des cas (n=3).

II-2-b. Caractéristiques des receveuses

163 couples receveurs ont été pris en charge en AMP dans notre centre entre janvier 2014 et janvier 2020. Les caractéristiques des femmes receveuses sont présentées en tableau 6.

Tableau 6. . Caractéristiques des femmes receveuses en IIUD

Caractéristiques de la receveuse	Médian	(5 ^{ème} -95 ^{ème})
Age (année)	32	(26-39)
IMC	24.6	(19-36.7)
Caractéristique	Effectif	Pourcentage
Consommation du tabac		
- Oui au moment de tentative	- 42	- 26%
- Non	- 121	- 74%
Type d'infertilité		
- Primaire	- 122	- 75%
- Secondaire	- 41	- 25%
Origine d'infertilité		
- Mixte	- 53	- 33%
- Masculine	- 110	- 67%
Antécédents d'AMP intraconjugale		
- Oui	- 22	- 13%
- Non	- 141	- 87%

II-2-c. Analyse des résultats en fonction des caractéristiques cliniques et biologiques des patients

Nous avons recherché des facteurs pouvant influencer l'obtention d'une grossesse et naissance vivante chez les receveuses. Nous avons comparé deux groupes de receveuses en fonction des grossesses et des naissances vivantes obtenues ou non obtenues.

Les facteurs étudiés sont les items du tableau 6, c'est-à-dire l'âge de la receveuse, l'IMC, le NSMI, la consommation de tabac, le type de l'infertilité (primaire ou secondaire), l'indication de don (masculine ou mixte), et les antécédents d'AMP intra conjugal.

Parmi les facteurs quantitatifs, seuls, l'âge de la femme et le NSMI ont montré un effet pour l'obtention d'une grossesse et d'une naissance vivante (NV) (tableau 7a).

Concernant les facteurs qualitatifs représentés dans le tableau 7b, seul, l'origine mixte de l'infertilité a montré un impact significatif sur la survenue d'une grossesse ($p = 0,01$) et d'une naissance vivante (0,03). 57% des couples présentant une infertilité d'origine purement masculine ont obtenu une grossesse versus 36% quand l'infertilité est d'origine mixte.

Le type de l'infertilité, primaire ou secondaire, la consommation du tabac par la receveuse et la présence des tentatives intraconjugale d'AMP avant le recours aux inséminations avec don ne semblait pas influencer l'obtention d'une grossesse ou d'une naissance vivante dans notre série.

Tableau 7a. Facteurs quantitatifs associés potentiellement à la survenue d'une grossesse en analyse univariée

	Grossesse	Pas de grossesse	<i>p</i>	NV	Pas de NV	<i>p</i>
Age(année)	30,9±3,8	32,9±3,9	0,003	30,9±3,6	32,7±4	0,003
IMC	26,1±5,2	25,8±5,8	0,4	26,1±5,2	25,7±5,7	0,6
NSMI(M)	5,2±3,4	4,1±2,7	0,04	5,2±3,3	4,1±2,9	0,002

La répartition des femmes en trois classes d'âge <30 ans, 30- 35 ans et >35 ans a montré une baisse non significative du taux de grossesse et de naissance vivantes à partir de 35 ans.

Tableau 7 b. Facteurs qualitatifs associés potentiellement à la survenue d'une grossesse en analyse uni variée

Données qualitatives	Grossesse (%)	Pas de grossesse (%)	p
Tabac			
- Oui	- 50%	- 50%	0,7
- Non	- 52%	- 48%	
Type d'infertilité			
- Primaire	- 48%	- 52%	0,3
- Secondaire	- 56%	- 44%	
Origine de l'infertilité			
- Mixte	- 36%	- 64%	0,01
- Masculine	- 57%	- 43%	
ATCD AMP Intraconjugal			
- Oui	- 50%	- 50%	0,9
- Non	- 51%	- 49%	
Données qualitatives	NV (%)	Pas de NV (%)	p
Tabac			
- Oui	- 48%	- 52%	0,9
- Non	- 45%	- 55%	
Type d'infertilité			
- Primaire	- 44%	- 66%	0,4
- Secondaire	- 51%	- 49%	
Origine de l'infertilité			
- Mixte	- 34%	- 66%	0,03
- Masculine	- 52%	- 48%	
ATCD AMP Intraconjugal			
- Oui	- 45%	- 55%	0,9
- Non	- 46%	- 54%	

Une analyse de régression a été réalisée incluant les trois facteurs significatifs des tableaux 7a. et 7b. ayant une influence significative sur le taux de grossesses et de naissances vivantes.

Les chances d'obtenir une grossesse étaient multipliées par 1,12 (1,04-1,20 ; $p=0,001$) lorsque le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés était plus élevé. L'âge et l'origine mixte de l'infertilité avaient un effet péjoratif sur les chances d'obtenir une grossesse. L'origine mixte de l'infertilité diminue les chances de grossesse avec un Odds Ratio à 0,4 (IC 95% 0,21-0,82 ; $p = 0,01$ et l'âge avec un Odds Ratio à 0,8 (IC 95% 0,8-0,95 ; $p = 0,003$).

En termes de naissance, l'origine mixte de l'infertilité et l'âge ont montré une influence péjorative significative. Les chances d'obtenir une naissance vivante en cas d'origine mixte de l'infertilité sont diminuées avec un Odds Ratio à 0,4 (IC 95% 0,24-0,94 ; $p=0,03$). L'âge de la receveuse diminue les chances de naissance vivante avec un Odds Ratio à 0,8 (IC 95% 0,8-0,96 ; $p=0,004$). Les chances d'obtenir une naissance vivante étaient multipliées par 1,12 (IC 95% 1-1,2 ; $p=0,005$.) lorsque le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés était plus élevé.

II-3. Analyse des paramètres spermatiques de l'insémination

Nous avons mis en évidence un lien significatif entre la survenue d'une grossesse et le NSMI (tableau 7a.). Lors des cycles d'IIUD, 114 donneurs différents ont été attribués aux couples et le nombre moyen de spermatozoïdes mobiles inséminés par cycle (NSMI) était de 4M. La plus basse valeur de NSMI ayant donné une grossesse était de 0,5M. Les cycles d'IIUD qui ont abouti à une grossesse, ont une moyenne de NSMI significativement plus élevée que les cycles avec zéro grossesse ($p = 0,001$) (Figure 15).

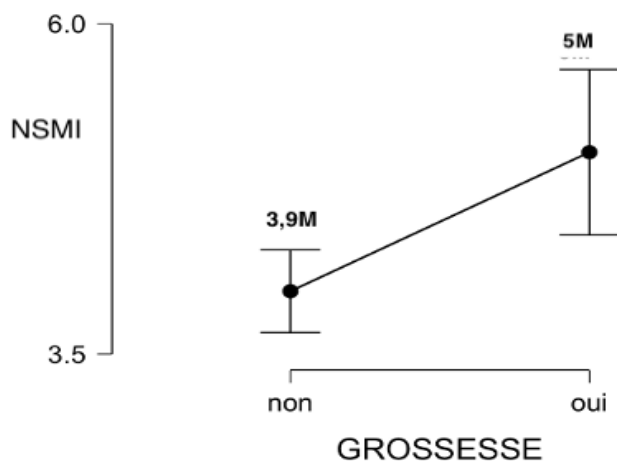


Figure 15. Comparaison des moyennes de NSMI, groupe grossesse et groupe absence de grossesse

Afin de faire une analyse plus fine de l'impact du NSMI sur le taux de grossesses, nous avons répartis les cycles en six groupes (Tableau 5). Nous avons trouvé une différence significative en termes de grossesse ($p=0.03$) mais pas en termes de naissance ($p=0.06$) entre les six groupes de NSMI. Le meilleur taux de grossesse a été obtenu en cas d'insémination de plus de 5M de spermatozoïdes mobiles par cycle.

Tableau 8. Taux de grossesse et naissance vivante par cycle selon le NSMI

NSMI	Nombre	Pourcentage	Taux de grossesse par cycle	Taux de naissance par cycle
<1M	26	6%	19%	19%
1-2M	76	18%	14%	8%
2-3M	73	17%	24%	18%
3-4M	71	16%	20%	18%
4-5M	51	12%	29%	20%
>5M	134	31%	33%	26%

III- Les couples receveurs et les cycles de FIV et ICSI avec tiers donneur (FIVD et ICSID)

III-1. Cycles FIV D /ICSI D et grossesses

III-1-a. Grossesses par cycles

Nous avons réalisé 151 cycles de FIV et ICSI avec don de sperme entre janvier 2014 et janvier 2020 dans notre centre. Ces cycles ont été réalisés chez 87 couples receveurs, 56 cycles ont permis d'obtenir une grossesse soit un taux de grossesse par cycle de 37%, 45 cycles ont donné une naissance vivante soit un taux de naissance de 30% par cycle. Les issues des cycles de fécondation in vitro sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9. Issues des tentatives FIV et ICSI

Issues des tentatives FIV et ICSI	Fréquence	Pourcentage
Naissance vivante	45	30%
Grossesse clinique en cours	2	1%
IMG avant 22SA	1	1%
GEU	3	2%
FCS	8	5%
Pas de grossesse	67	44%
Pas de transfert	25	17%
Total	151	100%

III-1-b. Grossesses par couples

Au total, 57% (n=49) des couples pris en charge entre 2014 et 2020, ont eu une grossesse et 51% (n=44) ont eu une naissance vivante tous rangs de tentative confondus (figure 16).

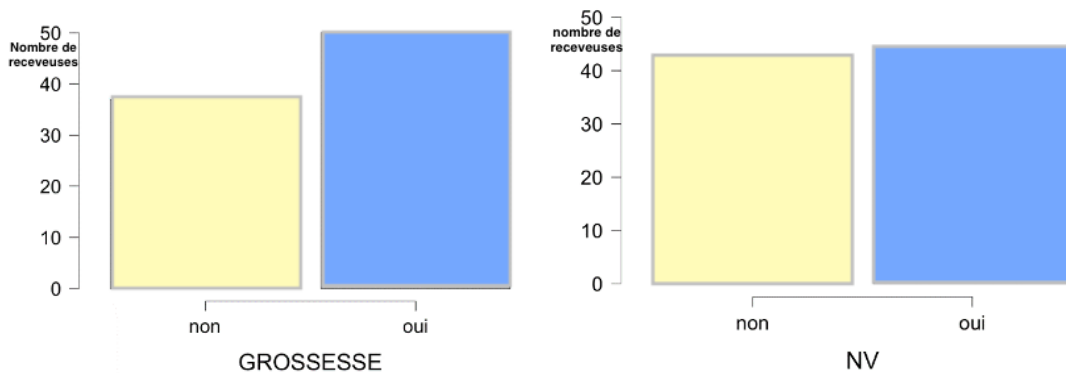


Figure 16 Distribution des receveuses en FIVD et ICSID de janvier 2014 à janvier 2018 selon la grossesse et la naissance vivante (NV)

III-2. Analyse des paramètres liés au couple selon l'obtention d'une grossesse

III-2-a. Indication du don

Chez 52% des couples l'indication de don de sperme était une pathologie mixte et pour 48% des couples, une indication purement masculine. Les couples ont été adressés pour azoospermie dans 89% des cas, cryptozoospermie 5%, OATS 2%, génétique 2% et transsexuel 2% des cas.

III-2-b. Analyse des résultats en fonction des caractéristiques cliniques et biologiques des patients

Ces cycles ont été réalisés dans 78% des cas chez des femmes qui n'ont pas eu d'enfant auparavant (infertilité primaire) et dans 22% des cas chez des femmes qui ont au moins un enfant (infertilité secondaire). 29% des femmes consommaient du tabac pendant les tentatives de FIV alors que 71% des femmes ne fumaient pas. 6% des couples avaient eu des tentatives

d'AMP intraconjugales avant le recours au don de sperme et 94% avaient bénéficié directement d'un don de sperme. Nous n'avons pas trouvé de facteur prédictif de l'obtention d'une grossesse ou d'une naissance vivante en FIVD et ICSID. Les caractéristiques cliniques des receveuses sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10. Caractéristiques cliniques des receveuses FIV, ICSI

Caractéristiques	Médian	(5^{ème} -95^{ème})
Age (année)	34	(28-41)
BMI	24,5	(19-39)
Caractéristiques	Effectif	Pourcentage
Consommation du tabac		
- Oui au moment de don	- 25	- 29%
- Non	- 62	- 71%
Type d'infertilité		
- Primaire	- 68	- 78%
- Secondaire	- 19	- 22%
Origine d'infertilité		
- Mixte	- 45	- 52%
- Masculine	- 42	- 48%
Antécédents d'AMP intraconjugale		
- Oui	- 5	- 6%
- Non	- 82	- 94%

III-2-c. Analyse des résultats en fonction des antécédents du couple

Nous avons noté également les antécédents des tentatives en insémination intra-utérine avec sperme de donneur chez ces couples pris en charge en FIVD ou ICSID. 68% (n=59) des couples ont été pris en charge auparavant en IIUD dans notre centre ou dans un autre centre

avant de passer en FIVD/ICSID. 32% (n=28) ont bénéficié d'une prise en charge directe en FIVD. En termes de grossesse et naissance vivante, il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes de receveurs, $p = 0,6$ et $p = 0,5$ respectivement (Tableau 11).

Tableau 11. Grossesses et naissances vivantes en fonction des antécédents en IIUD

Antécédents IIUD	Effectif	Grossesse(n)	Taux de grossesse	NV(n)	Taux de naissance vivante
Antécédents IIUD avant FIVD	59	35	59%	31	52%
FIVD directement	28	15	54%	13	46%

IV- Devenir des couples

La suite de la prise en charge pour les couples avec échec des tentatives de FIVD et d'ICSID est présentée dans la figure 17. Nous avons proposé l'accueil d'embryon (AE) chez 30% des couples, 8% des couples ont pris la décision d'arrêter le parcours d'AMP et de s'orienter vers l'adoption, nous avons perdu de vue 19% des couples et 5% ont changé de centre, Nous avons encore 24% des couples en cours de prise en charge et nous avons arrêté la prise en charge de 14% des couples sans proposition d'AE.

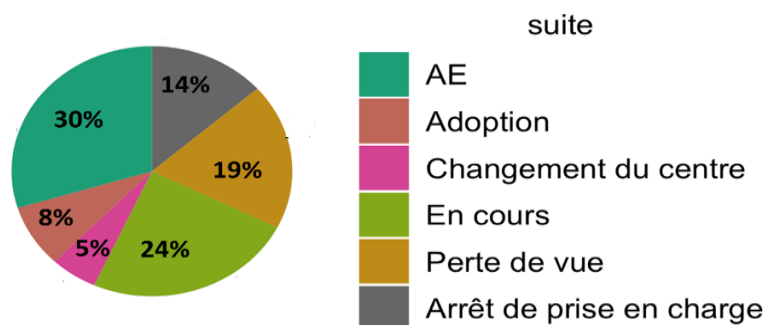


Figure 17. Suite de prise en charge des receveuses en FIVD et ICSID, AE : accueil embryon

Discussion

Notre étude montre que dans notre centre, 50 % des couples bénéficiant d'une prise en charge en assistance médicale à la procréation avec sperme de donneur bénéficieront d'au moins une naissance vivante. A titre de comparaison, la probabilité pour une femme d'être enceinte naturellement lors d'un cycle est de 25% à 25 ans, 12% à 35 ans et 6 % à 40 ans.

I-Donneurs de sperme :

I-1. Nombre de donneurs et motivation

Dans notre centre 147 donneurs ont été acceptés entre 2000 et 2018 dont 19 donneurs en 2018. En 2018, selon l'agence de biomédecine, 386 hommes ont fait un don de sperme, 2019 demandes d'AMP avec sperme de donneur ont été enregistrées et 1872 couples ont bénéficié d'au moins une tentative de don au cours de cette année. Nous avons, chaque année, environ 4 demandes d'AMP pour un donneur, ce qui est un ratio inférieur aux données nationale (rapport de l'agence de la biomédecine) (16) qui sont de l'ordre de 9,9 demandes par donneur jusqu'en 2015, chiffre qui est descendu à 5,8 à partir de 2016 puis 5,2 depuis 2018. Ce chiffre de 4 demandes pour un donneur à Caen peut s'expliquer par un bassin de population inférieur à certains centres notamment le CECOS du CHU de Rouen et donc un nombre de demandes moins importantes. De plus nous effectuons chaque année des campagnes locales d'information sur le don de gamètes (la Rochambelle, l'université) nous permettant un recrutement suffisant pour répondre aux demandes. A l'heure actuelle, la situation nationale est juste équilibrée pour les dons de sperme, selon une étude d'impact réalisée pour le projet de loi. Ces dons, 363 en 2016, d'après l'Agence de la biomédecine couvrent la demande, mais l'attente pour y accéder est en moyenne de 12 mois, voire de 18 mois (donnée des Cecos). Les seuils nécessaires devront

être relevés pour prendre en compte les besoins de femmes seules et de couples de femmes accédant à l'AMP. Cela représenterait 2 000 demandes supplémentaires, d'après le gouvernement.

Alors que le don de sperme est une activité qui nécessite une procédure de prélèvement relativement simple et que tout homme majeur âgé de moins de 45 ans pourrait être considéré comme un potentiel donneur, l'activité reste modeste. Un des freins au don de sperme apparus récemment sont les inquiétudes et les incertitudes qui entourent l'activité de don de sperme depuis le début des discussions politiques et sociales concernant la levée de l'anonymat et l'ouverture de l'AMP aux couples de femmes et femmes célibataires. Les inquiétudes concernant la levée de l'anonymat naissent de la crainte pour les donneurs de la confusion possible chez l'enfant issue du don, entre le père membre du couple receveur et le donneur de sperme. De plus, ces derniers pourraient être inquiets de l'impact sur leur vie privée de la révélation de leur identité à la majorité de l'enfant issue du don de son sperme. Dans l'article de J. Guibert et E. Azria, les auteures considèrent l'anonymat du don de sperme comme une pratique héritée plus qu'un principe de protection de l'homme et que le droit d'accès à l'origine génétique s'inscrit dans l'histoire des droits de l'homme (17). La levée de l'anonymat est intervenue au Royaume-Uni en 2005. Depuis cette date, Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), autorité de contrôle indépendante chargée de tenir un fichier sur les personnes traitées contre la stérilité, sur les naissances permises par ces traitements et sur les donneurs de gamètes, a le devoir de révéler à tout enfant majeur qui le souhaite l'identité de son bienfaiteur. La loi n'étant pas rétroactive, il faudra attendre 2023 pour que les premières demandes (émanant d'enfants nés en 2005) soient enregistrées. Par contre, il faut noter que le nombre de donneurs n'est plus suffisant pour répondre à la demande et oblige le pays à importer du sperme danois notamment, amplifiant ce que la *BBC* appelle le "phénomène des bébés

vikings". La demande est elle aussi en baisse du fait de la crainte des couples de voir arriver dans leur vie 20 ans plus tard, le donneur.

L'ouverture de l'AMP pour les couples de femmes et les femmes célibataires pourrait faire craindre également une pénurie de donneurs de sperme par le fait, d'une part, de l'augmentation de la demande et d'autre part, de la perte d'une partie des donneurs qui sont attachés à un modèle social précis de la famille avec un père et une mère. Actuellement en France les couples de femmes qui désirent avoir un enfant peuvent se diriger à l'étranger pour bénéficier de l'AMP avec don de sperme, la loi permettant à la conjointe mariée d'adopter l'enfant conçu par AMP à l'étranger. Ces procédures engendrent des inégalités concernant le cout financier et le risque sanitaire parfois encouru par le couple. L'activité de don est soumise à une réglementation différente selon le pays. Le don gratuit ou rémunéré, pour des femmes célibataires ou des couples hétérosexuels, mais également les conditions pour accepter ou refuser les donneurs comme l'âge ou la parentalité par exemple diffèrent selon les pays même au sein de l'union européenne. Une autre crainte exprimée par les donneurs est le risque d'unions entre les descendants issus du don et les enfants du donneur. En France, chacun des CECOS utilise les gamètes recueillis sur son territoire pour des couples issus du même territoire. En Espagne, il a été montré que seulement 6 % des unions consanguines étaient dues à une union entre descendants du même donneur de sperme, la quasi-totalité de ces unions consanguines étant causée par des erreurs de paternité (18).

Pour pallier le manque de donneurs, une proposition était d'augmenter le seuil de 10 naissances vivantes par donneur. Cette solution n'est pas acceptable tant que ne sera pas organisé un brassage des paillettes de sperme entre les régions, du fait d'un risque de consanguinité supérieur à celui de la population générale. Nous pourrions également raisonner

par famille comme cela a été suggéré par Janssens et al. en 2018 (19) et limiter le nombre de grossesses par donneur à 10 familles et non à 10 grossesses.

Dans notre étude seulement 12 donneurs parmi les 152 acceptés entre 2000 et 2018 ont donné 10 naissances vivantes dont un seul a son stock épuisé. Nous n'avons utilisé en moyenne qu'un peu plus de la moitié des paillettes stockées avant d'atteindre ce seuil légal de 10 naissances par donneur. Ces chiffres conformes aux données nationales sont plutôt rassurants et devraient lever les inquiétudes de pouvoir répondre à la demande après l'ouverture de l'AMP aux couples de femmes et aux femmes célibataires. Certes il y aura une augmentation de la demande mais une bonne partie des tentatives de don n'aboutit pas à une naissance vivante et le seuil de 10 naissances vivantes n'est que rarement atteint.

Les modifications attendues de la loi de Bioéthique jouent un rôle essentiel dans les démarches et la promotion de don. Le nombre de donneurs se présentant chaque année, le nombre de couples demandeurs et les indications de don sont affectés de façon directe ou indirecte par ces lois.

Dans notre étude, la plupart des donneurs (60%) ont fait leur don suite à une démarche personnelle dont le motif principal était un acte de solidarité. C'est l'empathie pour un proche touché par un problème d'infertilité qui les a conduits à vouloir donner. D'autres sont des donneurs dits (universels), c'est-à-dire des hommes qui donnent déjà leur sang, leur moelle, par exemple. Il faut remarquer que beaucoup de ces donneurs disent également y avoir été incité par le médecin traitant, montrant ainsi l'importance de l'information à destination des médecins généralistes. Dans la littérature, les avis concernant les principales motivations des hommes pour donner leurs spermies sont diversifiés. L'étude de Riggs et Russel en 2010 (20) suggère comme dans notre étude que le facteur le plus significatif motivant le don de sperme était l'altruisme et l'envie d'aider les autres alors que pour Sauer et al (21) la motivation principale

était financière. Le don en France est un acte de générosité, il est gratuit. Une des solutions suggérées afin d'anticiper une pénurie potentielle était la rémunération des donneurs comme c'est le cas dans des pays voisins ou aux États Unis. Cette proposition a été écartée par la crainte de dérive commerciale. Un couple motivé pour donner ses gamètes est un couple qui a été sensibilisé sur l'importance du don. De ce fait, il est essentiel d'inciter les couples receveurs en AMP à parler du don dans leur entourage ou dans leur famille. Dans notre centre comme dans la plupart des centres, lorsqu'un couple fait appel à un don de gamètes (ovocytes ou spermatozoïdes), nous sensibilisons l'autre membre du couple à venir donner ses gamètes après qu'une grossesse soit obtenue. Dans le cas des couples receveurs d'ovocytes (40 à 50 par an), bien que l'incitation au don de sperme du conjoint masculin soit systématiquement réalisée, il s'avère qu'en 7 ans, seuls deux hommes se sont présentés pour donner leur sperme. Le recrutement de donneurs passe également par la diffusion de la connaissance de cette activité dans la population générale. Le déploiement de campagnes sur le sujet, aussi bien locales que nationales permet cette diffusion comme cela peut être fait pour le don d'organes par exemple. Le rôle des media est essentiel dans ce processus en améliorant l'image sociale du don. L'agence de la biomédecine est mandatée officiellement pour faire la promotion des dons et organise au mois de novembre de chaque année une campagne de promotion du don. Le recrutement des donneurs par les médias n'a occupé que 14% des motifs de don dans notre série. C'est pourquoi, il est important que ces campagnes nationales soient toujours relayées par des actions locales au plus près du public.

L'abandon de parcours de don a représenté la cause essentielle de refus des donneurs dans notre étude. Dans notre série l'abandon sous-entend un dossier de don incomplet. La cause essentielle d'abandon était la non-réalisation de l'analyse obligatoire des sérologies 6 mois après le don. Cette obligation n'ayant plus cours depuis 2015 permet ainsi de diminuer le

nombre d'abandon. Nous pouvons également remarquer que 25% des donneurs sont récusés pour des causes génétiques. En effet, dans notre centre, nous suivons les recommandations des CECOS qui ont édité une grille regroupant les pathologies excluant du don. Cette grille est parfois controversée car elle peut paraître parfois trop stricte concernant certaines pathologies et amener à récuser des donneurs par excès de prudence. Cette grille est régulièrement remise à jour par les CECOS, à la lumière des avancées dans les différents domaines médicaux. Parfois l'impossibilité pour le donneur de fournir des informations précises sur une pathologie particulière d'un membre de sa famille le fait exclure du don. Cela peut être un frein non négligeable et une source d'abandon dans la mesure où certains donneurs ne souhaitent pas informer leur famille de leur démarche, ni avoir de contact avec certains membres de leur famille.

I-2. Facteurs pronostiques potentiels chez les donneurs

Dans notre étude les donneurs qui ont donné au moins une grossesse ont une numération et un nombre de spermatozoïdes mobiles par paillettes (NSMP) significativement plus élevé que les donneurs qui n'ont donné aucune grossesse contrairement à ce qui était rapporté concernant le NSMP, en 2012 par l'étude de Boulouard et al (22). Nous avons également retrouvé les mêmes résultats en comparant les donneurs de 10 naissances vivantes avec les donneurs sans grossesse. Le NSMP nous oriente vers la technique d'AMP la plus adaptée à l'utilisation des paillettes. Bien que l'impact de ce NSMP soit plus important en IIU qu'en ICSI, ce chiffre peut être aussi considéré comme un indicateur de la qualité du sperme. En effet, le NSMP est déterminé après décongélation d'une paillette de sperme congelé et il dépend des paramètres initiaux de sperme comme la numération et la mobilité mais également de la capacité des spermatozoïdes à résister à la congélation /décongélation.

Dans notre étude, nous observons que les donneurs qui ont permis 10 naissances vivantes ont un âge significativement plus bas que les donneurs qui n'ont donné aucune grossesse. Contrairement à la femme, l'âge de l'homme a peu d'effet sur la fertilité. Théoriquement les hommes peuvent être pères jusqu'à un âge très avancé mais les données scientifiques confirment la baisse de la fertilité avec l'âge masculin parallèlement à une augmentation du risque, pour la descendance, de pathologies telles que l'autisme, la schizophrénie. Cette baisse de la fertilité est probablement le produit de la dégradation des paramètres spermatiques avec l'âge comme la numération et la mobilité des spermatozoïdes mais également l'augmentation de la fragmentation de l'ADN (23) et (24). L'étude de Belloc et al (25) a montré, sur les chances de succès des tentatives d'IIU, les effets délétères de l'âge de l'homme au-dessus de 45 ans. L'âge limite pour donner son sperme est fixé en France à 45ans.

La grande majorité des donneurs ayant donné des grossesses avaient des enfants. Il nous est difficile de conclure sur cette donnée étant donné que le changement de loi permettant aux hommes sans enfant d'être donneur n'est appliqué qu'en 2016.

Le nombre moyen des grossesses obtenus selon l'année de don a décliné dans notre série. Il est difficile d'expliquer ce résultat du fait que les donneurs les plus anciens ont été plus attribués que les donneurs les plus récents. Néanmoins, nos résultats montrent également une diminution au cours des années de la concentration des spermatozoïdes ainsi que du NSMP. Il est maintenant bien établi depuis l'étude de P.Jouannet en 1995 (26) que le nombre et la mobilité des spermatozoïdes diminuent année après année ce qui pourrait expliquer pourquoi les donneurs les plus anciens ont donné en moyenne plus de grossesses que les donneurs les plus récents. Les raisons de la dégradation de la qualité du sperme ne sont pas bien établies, mais certaines associations suggèrent une relation causale, par exemple, avec le tabagisme maternel

pendant la grossesse. Le rôle des expositions chimiques entraînant des perturbations endocriniennes a aussi été mis en cause (27).

II- Couples receveurs de sperme

II-1. Receveuses et facteurs pronostiques en IIUD

Dans notre série le taux de grossesse par cycle d'insémination avec don de sperme était de 24,3% et le taux de naissance par cycle étaient de 19%. Ces résultats sont légèrement supérieurs en termes de taux de grossesse aux données nationales de l'agence de la biomédecine de 2019 (taux de grossesses et naissances vivantes par cycle, 21,2% et 20,5% respectivement) mais inférieurs à ceux de Boulard et al. en 2013 qui rapportaient un taux de grossesse débutante par cycle de 27,9% mais un taux d'accouchement de 20,4%. (22). Il faut noter qu'il s'agissait dans cet article de grossesses débutantes et non cliniques ainsi que d'un taux d'accouchement et non de naissances vivantes. À l'opposé, Mokdad et al. (28), sur 551 cycles entre 2000 et 2010, constataient des taux de grossesses cliniques de 19,8% et un taux de naissances vivantes de 16,7%., alors que dans l'étude de Guerif et al. sur 3119 cycles le taux de naissance vivante par cycle étaient 10,9% (29).

Dans notre étude, le nombre moyen de spermatozoïdes mobiles inséminés (NSMI) par cycle était de 4M. La plus basse valeur qui a donné une grossesse était 0,5M de spermatozoïdes inséminés. Le NSMI était un facteur pronostique pour obtenir une grossesse et une naissance vivante dans notre série, le meilleur taux de grossesse étant obtenu pour des taux supérieur à 5M. Les données de la littérature sur ce sujet sont contradictoires. Le Lannou et al (30) n'observaient pas d'effet du NSMI sur le taux de grossesse mais aucun des 678 cycles inclus n'avaient été réalisé avec un NSMI inférieur à 2 millions. Au contraire, Achard et al montre

dans une étude portant sur 249 cycles, une valeur seuil de 2,2 M de NMSI pour l'obtention d'une grossesse (31). De même, Wainer et al obtiennent des meilleures chances de grossesses au-delà d'un seuil de 1,5 million de spermatozoïdes inséminées (32) L'OMS recommande un NSMI de 1 million minimum ce qui correspond à 94% de nos tentatives d'IIUD.

Concernant l'âge de la femme receveuse, nous observons que les patientes ayant eu une grossesse et une naissance vivante étaient en moyenne significativement plus jeune que les femmes n'obtenant pas de grossesses. L'âge de la femme est un facteur pronostic majeur en termes de grossesse qu'il s'agisse de fertilité naturelle ou d'AMP. Le déclin de la fertilité est dû à un ensemble de phénomènes physiologiques : diminution progressive de la quantité de follicules et de la qualité des ovocytes, baisse de la réceptivité endométriale. (33)

L'influence de l'âge des femmes sur les taux de succès en IIUD a largement été rapportée dans la littérature. De nombreuses études ont établi la valeur seuil de l'âge féminin à 38 ans quant à la chute de la fertilité. En effet, De Brucker et al. (34) rapportaient en 2009, dans une large étude rétrospective portant sur 1654 femmes et 6630 cycles d'IIUD, une baisse des taux de grossesse à partir de 38 ans.

Dans notre étude, l'origine mixte de l'infertilité avec donc, une étiologie féminine additionnelle au problème masculin a un effet délétère sur les chances de grossesse. Nous observons des taux de grossesse et de naissance significativement plus basés en cas d'infertilité d'origine mixte que lors d'une infertilité strictement masculine. Nous n'avons pas, dans notre étude, recherché d'une manière exhaustive les paramètres féminins impliqués dans la diminution du taux de grossesse en IIUD. Dans l'étude de Jansen et al. (35) et Toma et al. (36) les résultats montraient des taux de grossesse par cycle inférieur en cas d'endométriose de stade I ou II versus sans endométriose. Une étude plus récente de l'équipe de Maruyama. M et al. (37) a montré que seule l'endométriose de stade 4 diminue les taux de grossesse intraconjugale.

De même, il a été montré que la qualité de la stimulation ovarienne, notamment le nombre de follicules sélectionnés étaient des facteurs pronostics du taux de grossesse en IIUD.(28).

Nous n'observons pas d'effet des antécédents en AMP intra conjugale avant le passage en IIUD, sur l'obtention d'une grossesse mais le nombre de patientes avec des antécédents en AMP intraconjugale était faible dans notre série (13% ; n=22). Dans l'étude de Mokdad et al. (28), les chances d'obtention de grossesse en IIUD étaient significativement plus basses suite aux échecs d'ICSI intraconjugale. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'effet sélectif des échecs d'ICSI intra conjugale qui serait dû à des facteurs féminins associés aux facteurs masculins, les ICSI intra conjugales sans facteurs féminins associés aboutissant à une grossesse.

Le tabac est un facteur péjoratif connu sur la fertilité féminine (38). Cependant, dans notre série nous n'avons pas trouvé un effet significatif de la consommation du tabac sur les issues de l'IIUD. Dans une étude de 2017 portant sur 1264 cycles d'IUD et incluant 402 femmes Thijssen A et al. ont trouvé un effet néfaste de la consommation du tabac sur les taux des grossesse en cas de tabagisme active a plus de 15 cigarettes par jour (39).

Enfin, le type d'infertilité, primaire ou secondaire, n'est pas un facteur prédictif des chances de grossesse. Le fait d'avoir déjà eu une grossesse en IIUD exclut des causes médicales féminines associées au problème masculin mais l'âge plus avancé des femmes pour une deuxième grossesse semble contrebalancer ce fait. Cela rejoint l'étude de Williams et al. (40), alors que l'étude de Mokdad et al. en 2013 (28) montrait que le succès lors d'une précédente tentative d'IIUD était un facteur prédictif de réussite ultérieure. Certains centres attribuent le même donneur que celui qui a donné la première grossesse lors de la deuxième demande. Ce fait peut expliquer les discordances de la littérature car l'attribution d'un donneur qui a donné des grossesses précédemment donne plus de chances que l'attribution d'un donneur qui n'a pas encore donné de grossesses.

II-2. Receveuses et facteurs pronostiques en FIVD et ICSID :

Dans notre étude 151 cycles de FIV et ICSI ont été réalisés chez 87 femmes dont la moyenne d'âge était de 34 ans donc un peu plus élevée que l'âge moyen des femmes en IIUD. Cela est dû probablement au parcours préalable des femmes comme par exemple des antécédents en IIUD ou en AMP intra conjugale. Le taux de grossesse par cycle était de 37% et le taux de naissance vivante était de 30% dans notre série. Ces taux sont plus élevés que les taux au niveau national rapporté par le dernier rapport annuel de l'agence de la biomédecine publié en 2019 et qui étaient respectivement de 25% et 20,5%. Le taux de fausses couches et de grossesses extra utérines s'élève à 15% en ICSID au niveau national et seulement à 7% dans notre série. L'indication principale de recours à la fécondation in vitro avec un sperme de donneur était l'azoospermie ce qui correspond à l'indication principale de demande de don de sperme dans la littérature suivie par l'échec des tentatives en AMP intraconjugale. Il n'y avait pas de différence significative en termes de grossesses ou naissances vivantes selon les antécédents en IIUD ou pas. Les couples avec une infertilité d'origine mixte sont souvent orientés d'emblée en FIVD ou ICSID et les couples où l'infertilité est d'origine masculine pure sont orientés en première intention, en IIUD. Les échecs d'IIUD peuvent être dus à une pathologie sous-jacente non diagnostiquée chez la femme. Cela remet en question le nombre de tentative en IIUD à réaliser avant d'orienter le couple en FIVD ou ICSID. Il est admis qu'il est souhaitable de changer la technique d'AMP après échec de trois à quatre tentatives d'insémination intra-utérine. De plus les inséminations nécessitant un nombre de spermatozoïdes beaucoup plus important que pour une FIV ou une ICSI, il est nécessaire d'être pragmatique dans le but de préserver les stocks de paillettes.

III- Après l'AMP

Dans notre centre, les couples en échec d'AMP avec don de sperme sont orientés vers l'accueil d'embryon même si le facteur féminin sous-jacent à l'échec n'est pas clairement identifié. Dans cette étude, 30% de nos couples receveurs d'un don de sperme sont orientés en accueil d'embryons. Les couples qui disposent d'embryons conservés sans désir de poursuite d'un projet parental, peuvent consentir à ce que ces embryons soient accueillis par un autre couple. Selon le rapport de l'agence de la biomédecine en 2018, 576 couples ont proposé que leurs embryons (1566 embryons) soient accueillis par un autre couple, alors que seuls, les embryons de 145 couples ont été utilisés. Il existe, en effet, plusieurs freins au développement de cette activité comme la complexité de la procédure administrative. Le don d'embryon ne concerne que les couples avec une infertilité d'origine mixte.

Conclusion :

Dans notre étude, nous avons fait un état des lieux de l'activité de don de sperme au CHU de Caen sur les vingt dernières années. Nous avons revu les motivations et les limites de l'activité de don de sperme, activité qui est au seuil d'une révolution réglementaire. Les résultats de notre étude sont rassurants concernant le stock des donneurs mais l'évaluation de l'impact réel de l'évolution de la loi de la bioéthique avec la levée d'anonymat et l'ouverture de l'AMP pour les couples de femmes et femmes célibataires est difficilement mesurable. Cet impact devra être réévalué après quelques années de pratique.

Notre travail met en avant les facteurs pouvant influencer l'obtention d'une grossesse et d'une naissance vivante comme l'âge au moment du don et le NSMP chez les donneurs de sperme. De même l'âge de la receveuse, le NSMI et l'origine mixte de l'infertilité des couples sont des facteurs à prendre en compte lors des inséminations alors qu'aucun facteurs pronostics

de la réussite d'une FIVD ou d'une ICSID n'a pu être relevé. Notre étude n'a pas exploré de manière exhaustive tous les paramètres féminins pouvant influencer sur l'obtention d'une grossesse en AMP avec tiers donneur tel que le profil hormonal et les caractéristiques de la stimulation ovarienne notamment. De ce fait, une étude plus large avec une analyse multivariée intégrant des facteurs pronostiques chez le donneur et explorant plus profondément le profil féminin pourrait être effectuée.

Avec l'évolution scientifique et sociale rapide qui marque notre siècle, la question se posera bientôt de l'utilité des donneurs de sperme. Faudra-t-il encore un spermatozoïde d'origine testiculaire pour concevoir un enfant dans quelques décennies ? Certaines publications inciteraient à en douter. Des cellules somatiques peuvent être transformées en cellules haploïdes. L'obtention, in vitro, de spermatozoïdes matures a été réalisée chez la souris à partir de spermatogonies (41). L'utilisation de cellules souches IPS (cellules souches pluripotentes induites) issus du patient et reprogrammées pour donner un spermatozoïde ne relève plus de l'utopie et permettra dans quelques années de pouvoir permettre la paternité sans faire appel à des donneurs de sperme (42)

Bibliographie

1. Gonzalès J. Histoire du spermatozoïde et mobilité des idées. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 sept 2006;34(9):819-26.
2. Fawcett DW. The mammalian spermatozoon. *Dev Biol.* 1 juin 1975;44(2):394-436.
3. Gonzalès J. Histoire naturelle et artificielle de la procréation. Bordas; 1996 .
4. Polge C, Smith AU, Parkes AS. Revival of Spermatozoa after Vitrification and Dehydration at Low Temperatures. *Nature.* oct 1949;164(4172):666-666.
5. WHO LABORATORY MANUAL FOR THE EXAMINATION OF HUMAN SEMEN AND SPERM-CERVICAL MUCUS INTERACTION. *Int J Androl.* juin 1996;19(3):149-149.
6. World Health Organization, éditeur. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. 271 p.
7. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 12 sept 1992;305(6854):609-13.
8. Rolland M, Le Moal J, Wagner V, Royère D, De Mouzon J. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2013;28(2):462-70.
9. Lamothe S, Kerlan V, Christin-Maitre S. Qualité du sperme et fertilité : rôle de l'environnement et de la santé. *Ann Endocrinol.* 1 sept 2018;79:S1-9.
10. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet Lond Engl.* 12 août 1978;2(8085):366.
11. Rives N, Sibert L, Perdrix A, Hennebicq S, Julliard J-C. Assistance médicale à la procréation avec don de spermatozoïdes. *Prog En Urol.* 1 sept 2012;22(10):561-7.
12. CECOS | Bienvenue sur le site des CECOS ! [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cecocos.org/>
13. Don de spermatozoïdes - Le site d'information de référence [Internet]. Don de spermatozoïdes. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.dondespermatozoides.fr/>

14. Serre J-L, Leutenegger A-L, Bernheim A, Fellous M, Rouen A, Siffroi J-P. Does anonymous sperm donation increase the risk for unions between relatives and the incidence of autosomal recessive diseases due to consanguinity? *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2014;29(3):394-9.
15. Décret n° 2016-273 du 4 mars 2016 relatif à l'assistance médicale à la procréation - Légifrance [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000032155827/2019-07-14/>
16. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/don-de-spermatozoides-0>
17. Guibert J, Azria E. Anonymat du don de gamètes: protection d'un modèle social ou atteinte aux droits de l'homme? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 juin 2007;36(4):360-8.
18. Sánchez-Castelló IM, Gonzalvo MC, Clavero A, López-Regalado ML, Mozas J, Martínez-Granados L, et al. Maximum number of children per sperm donor based on false paternity rate. *J Assist Reprod Genet.* mars 2017;34(3):345-8.
19. Janssens PMW, Thorn P, Castilla JA, Frith L, Crawshaw M, Mochtar M, et al. Evolving minimum standards in responsible international sperm donor offspring quota. *Reprod Biomed Online.* juin 2015;30(6):568-80.
20. Riggs DW, Russell L. Characteristics of men willing to act as sperm donors in the context of identity-release legislation. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 2011;26(1):266-72.
21. Sauer MV, Gorrill MJ, Zeffer KB, Bustillo M. Attitudinal survey of sperm donors to an artificial insemination clinic. *J Reprod Med.* mai 1989;34(5):362-4.
22. Boulard V, Charbit B, Brasseur F, Lourdel E, Copin H, Merviel P. [Prognostic factors of pregnancy in intra-uterine insemination with sperm of donor: a review of 535 cycles over 7 years]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* févr 2013;42(1):40-8.
23. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* janv 2015;19:22-33.
24. Stone BA, Alex A, Werlin LB, Marrs RP. Age thresholds for changes in semen

parameters in men. *Fertil Steril*. oct 2013;100(4):952-8.

25. Belloc S, Hazout A, Zini A, Merviel P, Cabry R, Chahine H, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas*. mai 2014;78(1):22-9.
26. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 2 févr 1995;332(5):281-5.
27. Virtanen HE, Jørgensen N, Toppari J. Semen quality in the 21st century. *Nat Rev Urol*. févr 2017;14(2):120-30.
28. Mokdad C, Clavier B, Perdrix A, Roman H, Marpeau L, Rives N. [Prognosis factors in donor semen insemination: a 10-years follow-up study of 188 patients]. *Gynecol Obstet Fertil*. févr 2013;41(2):96-104.
29. Guerif F, Fourquet F, Marret H, Sausseureau M-H, Barthelemy C, Lecomte C, et al. Cohort follow-up of couples with primary infertility in an ART programme using frozen donor semen. *Hum Reprod Oxf Engl*. juin 2002;17(6):1525-31.
30. Le Lannou D. [Artificial insemination with donor frozen sperm]. *Gynecol Obstet Fertil*. oct 2004;32(10):894-7.
31. Achard V, Perrin J, Saias-Magnan J, Noizet A, Grillo J-M, Paulmyer-Lacroix O. [Optimization of artificial inseminations with donor semen: a four-year experience]. *Gynecol Obstet Fertil*. nov 2005;33(11):877-83.
32. Wainer R, Fagnani F. [Can donor insemination be optimised?]. *Gynecol Obstet Fertil*. févr 2001;29(2):93-9.
33. Hughes EG, Robertson DM, Handelsman DJ, Hayward S, Healy DL, de Kretser DM. Inhibin and estradiol responses to ovarian hyperstimulation: effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 1990;70(2):358-64.
34. De Brucker M, Haentjens P, Evenepoel J, Devroey P, Collins J, Tournaye H. Cumulative delivery rates in different age groups after artificial insemination with donor sperm. *Hum Reprod Oxf Engl*. août 2009;24(8):1891-9.
35. Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril*. juill 1986;46(1):141-3.

36. Toma SK, Stovall DW, Hammond MG. The effect of laparoscopic ablation or danocrine on pregnancy rates in patients with stage I or II endometriosis undergoing donor insemination. *Obstet Gynecol.* août 1992;80(2):253-6.
37. Maruyama M, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Pregnancy rates after laparoscopic treatment. Differences related to tubal status and presence of endometriosis. *J Reprod Med.* févr 2000;45(2):89-93.
38. Berthiller J, Sasco A-J. [Smoking (active or passive) in relation to fertility, medically assisted procreation and pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* avr 2005;34 Spec No 1:3S47-54.
39. Thijssen A, Creemers A, Van der Elst W, Creemers E, Vandormael E, Dhont N, et al. Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination with frozen donor semen: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online.* juin 2017;34(6):590-7.
40. Williams RS, Alderman J. Predictors of success with the use of donor sperm. *Am J Obstet Gynecol.* août 2001;185(2):332-7.
41. Galdon G, Atala A, Sadri-Ardekani H. In Vitro Spermatogenesis: How Far from Clinical Application? *Curr Urol Rep.* juill 2016;17(7):49.
42. Master Z. Embryonic stem-cell gametes: the new frontier in human reproduction. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2006;21(4):857-63.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse
Professeur Grégoire MOUTEL

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019/2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : **JOUHA Olla**

TITRE DE LA THESE EN FRANÇAIS :

État des lieux de l'activité de don de sperme au CHU de Caen à l'aube de la nouvelle loi de bioéthique.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : Dans l'attente de la nouvelle loi de bioéthique régissant l'activité de don de sperme, l'objectif principal de cette étude était de dresser le bilan de cette activité au CHU de Caen durant les 20 dernières années. L'objectif secondaire était de dégager les facteurs pronostiques à l'obtention d'une grossesse et d'une naissance vivante chez les couples receveurs. Méthodes : Une étude analytique rétrospective a été réalisée. Nous avons analysé les dossiers des donneurs depuis 2000 ainsi que les dossiers des receveurs depuis 2014. Les données ont été recueillies à l'aide des registres, des dossiers papiers ainsi que du logiciel Medifirst®. Résultats : Entre 2000 et 2018, 236 hommes se sont présentés pour donner leurs spermatozoïdes, 152 ont été acceptés dont 147 inclus dans notre étude et 84 ont été récusés. 98 donneurs acceptés ont encore des paillettes à attribuer. 12 donneurs ont donné 10 naissances vivantes et 28 n'ont donné aucune grossesse. La qualité du sperme ainsi que le nombre de grossesses par donneur semblent décliner depuis l'an 2000. Entre 2014 et 2020, 431 cycles d'IIU et 151 cycles FIV/ICSI ont été réalisés, les taux de grossesse et naissance vivante par cycle étaient respectivement 24,3% et 19% en IIU et 37% et 30% en FIV/ICSI. Les facteurs déterminants chez les receveuses en IIU étaient l'âge, le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés et l'origine mixte de l'infertilité. Discussion et conclusion : Les résultats dans notre étude sont rassurants concernant le stock des donneurs mais l'évaluation de l'impact de l'évolution de la loi de bioéthique sur le nombre de donneurs et le nombre de demandes de couples receveurs, est à estimer après son application effective.

MOTS CLES : Don de sperme ; Insémination artificielle ; Fécondation in vitro ; Loi de bioéthique ; Insémination intra-utérine ; État des lieux

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

The current situation of sperm donation activity at the university college of Caen hospital at the dawn of the new bioethics law.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: While awaiting for the new bioethics law covering the activity of sperm donation, the main objective of this study was to perform an evaluation of this activity at the university college of Caen hospital over the past 20 years. The secondary objective was to identify prognostic factors for pregnancy and live birth in beneficiary couples. Methods: A retrospective analytical study was performed. We have analyzed donor files since 2000 as well as beneficiary files since 2014. Data was collected using registers, paper records as well as Medifirst® software. Results: Between 2000 and 2018, 236 men presented themselves to donate their sperm, 152 were accepted of which 147 were included in our study and 84 were rejected. 98 accepted donors still have semen straws to allocate. 12 donors gave 10 live births and 28 didn't give any pregnancy. The quality of sperm as well as the number of pregnancies per donor appear to have declined since 2000. Between 2014 and 2020, 431 cycles of IUI and 151 cycles IVF / ICSI were performed, the pregnancy and live birth rates per cycle were respectively 24.3% and 19% in IUI and 37% and 30% in IVF / ICSI. The determining factors in IUI beneficiary couples were the female age, the number of motile inseminated sperm, and the infertility of mixed origin. Discussion and conclusion: The results in our study are reassuring concerning the stock of donors, but the evaluation of the impact of bioethics law evolution on the number of donors and the number of requests for beneficiary couples, is to be estimated after its effective application.

KEY WORDS: Sperm donation; Artificial insemination; In vitro fertilization; Bioethics law; Intrauterine insemination; Inventory.