



HAL
open science

L'assistance médicale à la procréation (AMP) en France, soins de reproduction transfrontaliers : état des lieux en Europe

Stéphanie Ollivier

► To cite this version:

Stéphanie Ollivier. L'assistance médicale à la procréation (AMP) en France, soins de reproduction transfrontaliers : état des lieux en Europe. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03526596

HAL Id: dumas-03526596

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03526596>

Submitted on 14 Jun 2022

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par

Stéphanie Ollivier

**L'assistance médicale
à la procréation (AMP)
en France ;**

**Soins de reproduction
transfrontaliers : état
des lieux en Europe**

Thèse soutenue à Rennes

le 11 Mars 2021

devant le jury composé de :

Joël BOUSTIE

Professeur, Université Rennes 1/ Président du jury

Laurence BUNETEL

Maitre de Conférences, Université Rennes 1/
Directrice de thèse

Guytaine MARTINEAU

Docteur en Pharmacie / *Membre du jury*



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Stéphanie Ollivier

**L'assistance médicale à
la procréation (AMP) en
France ;**

**Soins de reproduction
transfrontaliers : état
des lieux en Europe**

Thèse soutenue à Rennes

Le 11 Mars 2021

devant le jury composé de :

Joël BOUSTIE

Professeur, Université Rennes 1/ Président du jury

Laurence BUNETEL

Maitre de Conférences, Université Rennes 1/
Directrice de thèse

Guylaine MARTINEAU

Docteur en Pharmacie / *Membre du jury*

ANNEE 2020-2021
Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BOUSTIE	Joël	X	HDR		
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X	
FAILI	Ahmad		HDR		X
FARDEL	Olivier	X	HDR	X	
FELDEN	Brice	X	HDR		X
GAMBAROTA	Giulio		HDR		
GOUGEON	Anne	X	HDR		
LAGENTE	Vincent	X	HDR		X
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR		
MOREL	Isabelle	X	HDR	X	
PORÉE	François-Hugues	X	HDR		X
SERGENT	Odile	X	HDR		X
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR		
TOMASI	Sophie	X	HDR		X
VERNHET	Laurent	X	HDR		

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BUREAU	Loïc	X			
DAVOUST	Noëlle	X			X

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
GUILLOUZO	André		HDR		
URIAC	Philippe	X	HDR		X

MAITRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence				
ANINAT	Caroline	X	HDR		
AUGAGNEUR	Yoann		HDR		
BACLE	Astrid	X		X	X
BEGRICHE	Karima				
BOUSARGHIN	Latifa		HDR		
BRANDHONNEUR	Noiwenn				X
BRUYERE	Arnaud	X			X
BUNETEL	Laurence	X			
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X			
COLLIN	Xavier	X			X
DELALANDE	Olivier				X
DELMAIL	David		HDR		
DION	Sarah	X			
DOLLO	Gilles	X	HDR	X	X
GADAIS	Charlène				
GICQUEL	Thomas	X	HDR	X	
GILOT	David		HDR		
GOUAULT	Nicolas		HDR		X
HITTI	Eric				X
JEAN	Mickaël	X			X
JOANNES	Audrey				
LEUREUR	Valérie		HDR		
LE FERREC	Eric	X	HDR		
LE GALL-DAVID	Sandrine				
LE PABIC	Hélène				X
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice				
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR		
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR		
NOURY	Fanny				
PINEL-MARIE	Marie-Laure				
PODECHARD	Normand				X
POTIN	Sophie	X		X	
RENAULT	Jacques	X	HDR		X
ROUILLON	Astrid		HDR		X

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AUTIER	Brice	X		X	X
LE DARÉ	Brendan	X		X	X
MENARD	Guillaume	X		X	X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
KOWOUI	Koffi	X			

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AFONSO	Damien				
BELLAMRI	Nessrine	X			
FONTANEL	Didier	X			

Remerciements

Je tiens à remercier Pr Joël Boustie de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci également de m'avoir donné goût à la mycologie.

Je remercie chaleureusement Dr Laurence Bunetel pour avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre grande disponibilité, votre patience et vos conseils.

Merci à Dr Guylaine Martineau de faire partie du jury de ma thèse et de m'avoir formée au métier de pharmacien. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je remercie par ailleurs le reste de l'équipe de la pharmacie Guennec-Martineau. Cela a été un réel plaisir de travailler à vos côtés. Merci au Dr Valérie Guennec, à Amandine, Adeline, Marie-Pascale, Alicia, Sylvie et Dr Isabelle Schaeffer. Merci pour les connaissances que vous avez su me transmettre.

Mes remerciements s'adressent aussi au Dr Christel Delys et à Elisabeth.

Merci à tous les enseignants de la faculté de pharmacie de Rennes 1 qui nous ont apporté leurs savoirs.

Merci à tous mes amis. Ceux que j'ai rencontrés à la faculté de pharmacie : Charles, Mélanie, Morgane, Anne-Sophie, Pierre-Olivier, Gaëlle. Merci pour tous ces bons moments passés sur les bancs de la faculté. Vous avez rendu mes années d'études très belles par votre sympathie, votre bonne humeur et vos rires. Je remercie profondément Gaëlle pour son soutien sans faille. Et ceux de longues dates qui sont toujours là pour m'épauler : Guillaume, Enora, Marie, Maëva, Hélène et Hélène. Nous sommes devenus adultes ensemble. Merci également à Amandine et Adeline.

Merci à ma belle-famille de m'avoir si bien acceptée. Merci tout particulièrement à Sylvie pour son extrême gentillesse et sa bienveillance.

Merci à ma famille, mes oncles et tantes, cousins et cousines.

Merci à mon frère Anthony pour tous ces merveilleux moments partagés depuis notre enfance. Tu es toujours là pour moi et je serai toujours là pour toi. Merci à Sandra.

Merci à mon compagnon, Corentin de m'avoir encouragée et aidée quand je perdais confiance en moi. Merci de m'avoir soutenue dans les moments difficiles. Et surtout merci pour tout le bonheur que tu m'apportes.

Enfin je remercie mes parents. Je n'ai pas les mots qu'il faut pour vous exprimer tout mon amour et ma gratitude.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



TABLES DES MATIERES

TABLES DES MATIERES.....	6
LISTES DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	15
PARTIE 1 – LES ASPECTS TECHNIQUES ET MEDICAUX DE L’ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION.....	16
I- Les techniques d’assistance médicale à la procréation.....	17
1.1. L’insémination intra-utérine (1–6).....	17
1.1.1 Définition.....	17
1.1.2. Indications (1–4).....	18
1.1.3. Déroulement.....	19
1.2. La fécondation <i>in vitro</i> classique.....	22
1.2.1. Historique (10).....	22
1.2.2. Indications.....	22
1.2.3. Déroulement (1,12).....	24
1.3. La fécondation <i>in vitro</i> avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde.....	33
1.3.1. Historique.....	33
1.3.2. Indications (1).....	33
1.3.3. Déroulement.....	34
II- La Stimulation de l’ovulation.....	36
2.1. La folliculogénèse (26–28).....	38
2.2. La physiologie du cycle menstruel (6,30).....	40
2.2.1. La phase folliculaire :.....	41
2.2.2. La phase péri-ovulatoire :.....	41
2.2.3. La phase lutéale :.....	43

2.3. La stimulation de l'ovulation et fécondation <i>in vitro</i> (31,32).....	44
2.3.1. Les protocoles agonistes longs.....	44
2.3.2. Le protocole agoniste « court ».....	54
2.3.3. Les protocoles antagonistes.....	56
III- Les chiffres de l'assistance médicale à la procréation en France.....	60
3.1. L'activité d'assistance médicale à la procréation en France.....	60
3.2. Les taux de grossesse et d'accouchement en fonction de la technique d'AMP.....	62
3.3. L'aspect financier de l'assistance médicale à la procréation :.....	64
3.4. L'AMP vigilance (41).....	65
PARTIE 2 – LE CADRE LEGAL DE L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION EN FRANCE ET SON EVOLUTION.....	69
I- Historique (10,44–49).....	70
II- Le cadre légal de l'assistance médicale à la procréation en France.....	72
2.1. Définition.....	72
2.2. Conditions d'accès.....	73
2.2.1. La notion d'infertilité.....	75
2.2.2. La notion de couple composé d'un homme et d'une femme.....	76
2.2.3. La notion d'âge limite.....	77
2.3. L'assistance médicale à la procréation avec tiers donneur.....	77
2.3.1. Les principes généraux du don.....	77
2.3.2. Les principes inhérents aux dons de gamètes.....	78
2.3.3. Le don de sperme (80,81).....	80
2.3.3.1. Indications.....	80
2.3.3.2. Conditions relatives aux donneurs.....	80
2.3.4. Le don d'ovocytes (82,84).....	82
2.3.4.1. Indications.....	84
2.3.4.2. Conditions relative aux donneuses.....	84
2.3.4.3. Déroulement.....	86

2.3.5. Le don d'embryon (86,87).....	87
2.3.5.1. Conditions relatives au couple receveur.....	87
2.3.5.2. Conditions relatives au couple donneur.....	87
2.3.5.3. Déroulement.....	88
2.4. La procédure de mise en œuvre de l'assistance médicale à la procréation.....	90
III- La révision de la loi de bioéthique.....	91
PARTIE 3 – LA LEGISLATION DE L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION EN UNION EUROPEENNE.....	96
I- Le droit communautaire.....	97
II- Les éléments de législation comparée.....	98
2.1. L'accès aux traitements d'assistance médicale à la procréation selon le statut matrimonial et l'orientation sexuelle.....	98
2.1.1. Les pays autorisant l'AMP aux couples hétérosexuels, aux couples de femmes et aux femmes seules.....	99
2.1.2. Les pays autorisant l'AMP aux couples hétérosexuels et aux couples de femmes mais pas aux femmes seuls.....	99
2.1.3. Les pays autorisant l'AMP aux couples hétérosexuels et aux femmes seules mais pas aux couples de femmes.....	99
2.1.4. Les pays réservant l'AMP aux couples hétérosexuels.....	101
2.2 L'assistance médicale à la procréation avec tiers donneurs.....	103
2.2.1. Le don de gamètes.....	103
2.2.1.1. Le don de spermatozoïdes :.....	103
2.2.1.2. Le don d'ovocytes :.....	106
2.2.2. Le don d'embryon.....	106
PARTIE 4 – LES SOINS DE REPRODUCTION TRANSFRONTALIERS EN EUROPE.....	109
I- Définition.....	110
II- La prévalence.....	112
III- Les principaux motifs.....	113
3.1. Les restrictions légales.....	113

3.2. L'évitement des listes d'attente.....	114
3.3. La recherche de soins de meilleure qualité.....	115
3.4. Le coût élevé dans le pays d'origine.....	115
3.5. Les souhaits personnels.....	115
IV- Les pays de destination et les conséquences des soins reproductifs transfrontaliers en Europe sur les activités d'assistance médicale à la procréation et de dons de gamètes (39).....	116
V- Les principaux risques.....	117
5.1. Un manque d' informations et de transparence (107,108).....	117
5.2. Une augmentation des risques de complications maternelles et fœtales (108).....	118
5.3. Un recours difficile en cas de dommage (107).....	118
5.4. Des problèmes de droits parentaux, de filiation et de citoyenneté (107).....	118
5.5. Un risque d'exploitation des donneurs (108).....	119
5.6. Des risques juridiques pour les médecins.....	119
VI- Le recours aux soins de reproduction transfrontaliers des français.....	121
6.1. Le déroulement et l'évaluation du phénomène.....	121
6.1.1. Les soins de reproduction transfrontaliers remboursés par l'Assurance Maladie (122).....	121
6.1.2. Les soins de reproduction transfrontaliers non remboursés.....	124
6.1.2.2. L' étude préliminaire « Cap AMP » (2018) pour le projet « AMP-sans-frontières II » (126,127).....	125
6.2. Les attentes de la société française en terme d'assistance médicale à la procréation.....	127
6.2.1. Optimiser les résultats de la fécondation in vitro.....	127
6.2.2. Dynamiser le don de gamètes.....	130
6.2.3. Ouvrir l'autoconservation ovocytaire pour raisons sociétales ?.....	131
6.2.4. Ouvrir l'accès aux couples de femmes et aux femmes seules ?.....	135
6.2.4.1. Les couples de femmes et femmes seules vont à l'étranger pour une AMP.....	135

6.2.4.2. L'ouverture de l'AMP pour toutes au cœur du débat public.....	136
CONCLUSION.....	139
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	141
ANNEXE : Législations des pays de l'UE, du Royaume-Uni, de la Suisse et de la Norvège en matière d'AMP en 2020.....	152

LISTES DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Schéma d'une IUI (11).....	21
Figure 2 : Schéma d'une ponction ovocytaire (13).....	23
Figure 3 : Photographie d'un zygote avec ses pronucléi (PN) et ses globules polaire (GP) (15).....	26
Figure 4 : Classification des zygotes (Z-Score) (18).....	26
Figure 5 : Taux de fragmentation des embryons (19).....	28
Figure 6 : Schéma d'un blastocyste (22).....	30
Figure 7 : Evolution embryonnaire <i>in vitro</i> (15).....	30
Figure 8 : Fécondation par micro-injection (1).....	35
Figure 9 : Les différents stades de la folliculogénèse (28).....	37
Figure 10 : Folliculogénèse ovarienne : représentation schématique de la croissance folliculaire du follicule primordial au follicule préovulatoire (27).....	39
Figure 11 : Le cycle menstruel et ovarien (30).....	42
Figure 12 : Protocole agoniste long (35)	53
Figure 13 : Protocole court agoniste.....	53
Figure 14 : Protocole antagoniste court (35).....	57
Figure 15 : Evolution de la proportion d'enfants conçus par AMP en France (38).....	59
Figure 16 : Part des enfants nés après AMP en 2018 selon les techniques d'AMP (N=25 120) (36).....	59
Figure 17 : Nombre d'enfants conçus en France grâce au don de sperme (39).....	61
Figure 18 : Taux d'accouchement par tentative d'AMP selon le type de technique et l'origine des gamètes en 2018 (N= nombre de tentatives) (36).....	61
Figure 19 : Taux cumulés observé et théorique de succès sur 1 à 4 tentatives de FIV (40).....	63
Figure 20 : Nombre de déclarations d'effets indésirables par niveau de gravité (G1 à G5) en 2019 (41).....	66
Figure 21 : Origine de l'infertilité au sein du couple (64)	74
Figure 22 : Parcours du candidat au don de spermatozoïdes (80).....	81
Figure 23 : Parcours de la candidate au don d'ovocytes (84).....	83
Figure 24 : Cycle du don d'ovocyte (84).....	85
Figure 25 : Procédure de mise en œuvre d'une AMP.....	89
Figure 26 : Accès à l'AMP en UE, Royaume-Uni, Norvège et Suisse en 2020.....	100

Figure 27 : Anonymat du don de spermatozoïdes dans les pays de l'UE, au Royaume-Uni, en Norvège et en Suisse en 2020.....	102
Figure 28 : Anonymat du don d'ovocytes dans les pays de l'UE, au Royaume-Uni, en Norvège et en Suisse en 2020.....	105
Figure 29 : Législation sur le don d'embryon dans les pays de l'UE, au Royaume-Uni, en Norvège et en Suisse en 2020.....	107
Figure 30 : Soins de reproduction transfrontaliers (108).....	111
Figure 31 : Demande d'AMP avec don d'ovocytes entre 2010 et 2016 (122).....	120
Figure 32 : Techniques d'AMP en Europe (122).....	128
Figure 33 : Résultats de la FIV en Europe en 2016 (122).....	128
Tableau 1 : Les principaux agonistes de la GnRH utilisés dans les protocoles agonistes pour le blocage hypothalamo-hypophysaire (31–34).....	45
Tableau 2 : Les principales gonadotrophines utilisées pour la stimulation de l'ovulation (31–34).....	47
Tableau 3 : Spécialité utilisée pour le déclenchement de l'ovulation (31–34).....	51
Tableau 4 : Traitements utilisés pour le support en phase lutéale (32–34).....	53
Tableau 5 : Antagonistes de la GnRH utilisés pour le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire (31–34).....	55
Tableau 6 : Classification des effets indésirables selon l'Agence de la Biomédecine (41).....	66
Tableau 7 : Comparatif entre la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique et le projet de loi n°474 relatif à la bioéthique.....	

LISTE DES ABREVIATIONS

ABCD : Agénésie Bilatérale des Canaux Déférents

AMP : Assistance Médicale à la procréation

ARNr : Acide Ribonucléique ribosomique

ARS : Agences Régionales de Santé

BLEFCO : Biologistes des Laboratoires d'Etude de la Fécondation et de la Conservation de l'Oeuf

CCNE : Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé

CCO : Complexe Cumulo-Ovocytaire

CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme Humains

CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CNSE : Centre National des Soins à l'Etranger

CSP : Code de la Santé Publique

DPI : Diagnostic préimplantatoire

eSET: elective Single Embryo Transfer

FIV: Fécondation *In Vitro*

FSH: Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH : *Gonadotropin Releasing Hormone*

GPA: Gestation Pour Autrui

hCG : Hormone Chorionique Gonadotrope Humaine

HSG : Hystérosalpingographie

HyCoSy : Hystérosalpingo-Contrasto-Sonography

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

ILGA-Europe : European Region of the International Lesbian and Gay Association

IIU : Insémination Intra-Utérine

IMSI: Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IST : Infection Sexuellement Transmissible

LH : Hormone Lutéinisante

PMA : Procréation Médicalement Assistée

PVP : Polyvinylpyrrolidone

TEC : Transfert d'Embryons Congelés

TSH : Hormone Thyroïdostimulante

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

INTRODUCTION

L'assistance médicale à la procréation (AMP) est un ensemble de techniques médicales permettant d'aider à démarrer une grossesse. Le cadre légal de l'AMP évolue en France et en Europe du fait des mutations sociétales. Sa législation au sein de l'Union Européenne est très variable. En France, la loi est en cours de modification et va subir de profondes modifications.

L'AMP est l'une des techniques médicales entraînant les plus de recours transnationaux. Ce phénomène est nommé « soins de reproduction transfrontaliers ». Bien que peu de données existent à ce sujet, de nombreux français franchissent les frontières pour effectuer des traitements d'AMP. Pourquoi des français se tournent vers l'étranger pour effectuer des traitements d'AMP? Est-ce parce que les taux de réussite sont plus élevés à l'étranger ? Est-ce pour contourner la loi en vigueur ? Est-ce pour accéder à des techniques qui ne se pratiquent pas en France ? Quel est le nombre de français partant à l'étranger pour effectuer un traitement d'AMP ? Quelles sont leurs caractéristiques ? Où se rendent-ils ? Quelles sont les conséquences de ces voyages reproductifs sur les activités d'AMP et de dons en Europe ? Quels sont les risques encourus par les patients ?

Pour tenter de répondre à ces questions nous allons tout d'abord définir ce qu'est l'AMP et en décrire les différentes techniques. Puis, nous allons analyser le cadre légal de l'AMP en France et le comparer avec les législations des pays européens.

Dans un second temps, nous allons définir la notion de soins de reproduction transfrontaliers et en expliquer les principales caractéristiques, risques et raisons en Europe puis en France.

L'analyse de ces voyages reproductifs transfrontaliers permet par ailleurs de révéler les besoins actuels de la société française en matière d'AMP. Dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique, l'AMP est actuellement au cœur du débat public en France. L'analyse de ce phénomène permet d'amener quelques éléments de discussions autour du projet de loi de bioéthique.

PARTIE 1 –

LES ASPECTS TECHNIQUES ET MEDICAUX DE

L'ASSISTANCE MEDICALE A LA

PROCREATION

I- Les techniques d'assistance médicale à la procréation

L'AMP comprend :

- L'insémination intra-utérine (IIU)
- La fécondation *in vitro* (FIV)
- La FIV avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) (Intra Cytoplasmic Sperm Injection)
- Le transfert d'embryons congelés (TEC)

La simple stimulation de l'ovulation non suivie d'IIU n'en fait pas partie mais est soumise à des règles de bonnes pratiques (1).

Les techniques d'AMP peuvent être utilisées avec ou sans tiers donneur.

1.1. L'insémination intra-utérine (1–6)

1.1.1 Définition

L'IIU a pour but de faciliter la rencontre des spermatozoïdes et des ovocytes au niveau de l'appareil génital féminin. Elle permet de contourner l'obstacle cervical et d'assurer la présence dans les trompes d'un nombre important de spermatozoïdes au moment précis de l'ovulation, augmentant ainsi les chances de fécondation. Il s'agit d'une fécondation *in vivo*.

L'IIU peut être réalisée avec le sperme du conjoint ou avec du sperme provenant d'un donneur. L'IIU avec sperme du conjoint est la plus simple, la moins coûteuse et la plus ancienne des techniques d'AMP (2). Dans la majorité des cas, la préparation du sperme à partir du sperme de conjoint est réalisée sur du sperme frais. Pour l'IIU avec sperme de donneur et dans des cas particuliers d'IIU avec sperme du conjoint, la préparation du sperme est réalisée à partir de sperme congelé.

Elle ne nécessite pas d'hospitalisation et se réalise en ambulatoire. Des consultations sont programmées afin de surveiller la stimulation ovarienne par des dosages hormonaux et des échographies (1).

L'IIU n'est pas obligatoirement la première étape obligatoire de la prise en charge : si la stérilité est sévère ou ancienne, il est préférable de programmer d'emblée une FIV ou une FIV-ICSI (1).

1.1.2. Indications (1–4)

Les indications des IUI sont variées et mal définies. Celles actuellement décrites sont :

- l'infertilité cervicale par absence de glaire ou présence d'une glaire hostile
- les troubles de l'ovulation après échec de stimulations simples de l'ovulation
- l'hypofertilité masculine mineure : pour réaliser une insémination artificielle avec le sperme du conjoint, l'altération du sperme doit être modérée puisqu'il est nécessaire de disposer d'au moins 300 000 spermatozoïdes/ml.
- les troubles empêchant les rapports sexuels tels que le vaginisme, des malformations, des troubles neurologiques et autres troubles sexologiques
- les troubles de l'éjaculation
- les infertilités inexplicables
- l'endométriose modérée

Cette technique nécessite une bonne perméabilité tubaire. Elle doit avoir été vérifiée préalablement.

Exploration des fonctions tubaires: (7,8)

L'hystérosalpingographie (HSG) est l'examen de référence pour l'exploration des fonctions tubaires. Elle consiste à injecter dans la cavité utérine un produit de contraste radiologique et de suivre par radiographie son trajet dans l'utérus, les trompes et la cavité pelvienne. Il faut rechercher au préalable un antécédent d'infections sexuellement transmissibles (IST) notamment à *Chlamydiae trachomatis*. Une échographie est réalisée en complément.

La coéloscopie diagnostique est également un examen de référence mais compte tenu de son caractère invasif, elle n'est proposée en première intention que si l'on suspecte d'emblée une pathologie tubo-péritonéale telle qu'un antécédent de chirurgie pelvienne, une clinique évocatrice d'endométriose, une séropositivité à *Chlamydia trachomatis*...

Une technique récente est apparue : l'hystérosonographie (Hystérosalpingo-Contrasto-Sonography : HyCoSy). Elle permet d'apprécier la perméabilité tubaire par l'utilisation d'un produit de contraste intra-cavitaire échogène. Son avantage réside dans l'absence d'irradiation. Cet examen est encore en cours d'évaluation mais est prometteur et pourra surement remplacer un jour l'HSG.

1.1.3. Déroulement

L'IIU se divise en plusieurs étapes :

- **La stimulation de l'ovulation :**

Théoriquement, les IIU peuvent être réalisées en cycle spontané si les cycles sont réguliers, c'est-à-dire en cas de stérilité cervicale vraie. Mais le plus souvent une stimulation de l'ovulation par le biais de gonadotrophines est réalisée pour permettre de synchroniser l'arrivée des spermatozoïdes au niveau du site de fécondation et l'ovulation.

La stimulation ovarienne dans le cadre de l'IIU vise au recrutement d'un à trois follicules ovariens. On parle de stimulation mono- ou pauci-folliculaire.

- **Le recueil du sperme** (en cas d'utilisation du sperme du conjoint) :

Le sperme est généralement recueilli le jour de l'IIU par masturbation dans le laboratoire d'AMP agréé. Le recueil est fait dans une pièce prévue à cet effet seul ou avec la conjointe si le couple le désire. Si pour des raisons médicales, culturelles ou personnelles, le recueil par masturbation n'est pas possible le jour de la tentative, il est possible de réaliser une congélation des spermatozoïdes avant la tentative pour une utilisation ultérieure. Pour éviter une contamination bactérienne du prélèvement, le conjoint devra avoir bu au moins 1,5 litre d'eau la veille, uriner juste avant le recueil et se laver soigneusement la verge et les mains à l'eau et au savon.

Une abstinence sexuelle de deux à cinq jours avant l'IIU est recommandée afin d'éviter tout risque d'infection bactérienne lors du prélèvement. En revanche les rapports après l'IIU ne sont pas contre-indiqués.

En cas d'anéjaculation, des moyens physiques (vibromassage, électrostimulation) ou pharmacologiques peuvent être utilisés afin de provoquer une éjaculation. En cas d'éjaculation rétrograde, le sperme peut être recueilli dans les urines. Et en cas d'anéjaculation rebelle à la thérapeutique ou d'azoospermie¹, le sperme peut être recueilli chirurgicalement (6).

¹ Absence totale de spermatozoïdes dans le sperme

- **La préparation du sperme** : (3,6,9)

La préparation du sperme a pour but d'éliminer le plasma séminal qui est un inhibiteur de la fécondation, les débris ainsi que les bactéries et leucocytes. Elle permet également de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles. Elle vise à reproduire l'étape de capacitation *in vivo* lors du passage naturel du sperme dans la glaire cervicale et les sécrétions utéro-tubaires.

Après le recueil, il faut respecter un temps de liquéfaction de trente minutes à température ambiante avant de pouvoir traiter le sperme. Il existe diverses techniques de préparation. Le choix de la technique est déterminé en fonction de la qualité du sperme évaluée par un examen standard après liquéfaction.

○ Le lavage et la migration ascendante (swim-up)

L'éjaculat est dilué dans 10mL d'un liquide physiologique à pH neutre ou légèrement alcalin et d'osmolarité proche de 300 mOsmoles puis centrifugé pendant une dizaine de minutes à faible vitesse. Le culot isolé va ensuite être traité de la même façon. Après élimination du surnageant, le second culot va être recouvert d'un millimètre de milieu de culture dans lequel les spermatozoïdes mobiles vont remonter. Cette technique est utilisée en cas de sperme de bonne qualité

○ La centrifugation sur un gradient de densité :

La sélection utilise des suspensions de particules de polyvinyle recouvertes de silice (Percoll), réparties dans un tube en phase de densité croissante de haut en bas. L'éjaculat constitué de 4ml de sperme maximum est placé en haut de la colonne de gradient. Après centrifugation pendant 20 minutes, les spermatozoïdes mobiles vont se retrouver dans la phase la plus concentrée en bas du tube. La fraction la plus concentrée est recueillie, puis diluée et centrifugée afin d'éliminer le Percoll. Puis le culot est suspendu dans le milieu d'insémination. Cette technique donne de meilleurs résultats sur les spermatozoïdes anormaux par rapport à la migration ascendante.

○ Lavage simple et centrifugation :

Le culot contenant les spermatozoïdes est obtenu par simple lavage et centrifugation douce. Cette technique est utilisée en cas de sperme de très mauvaise qualité.

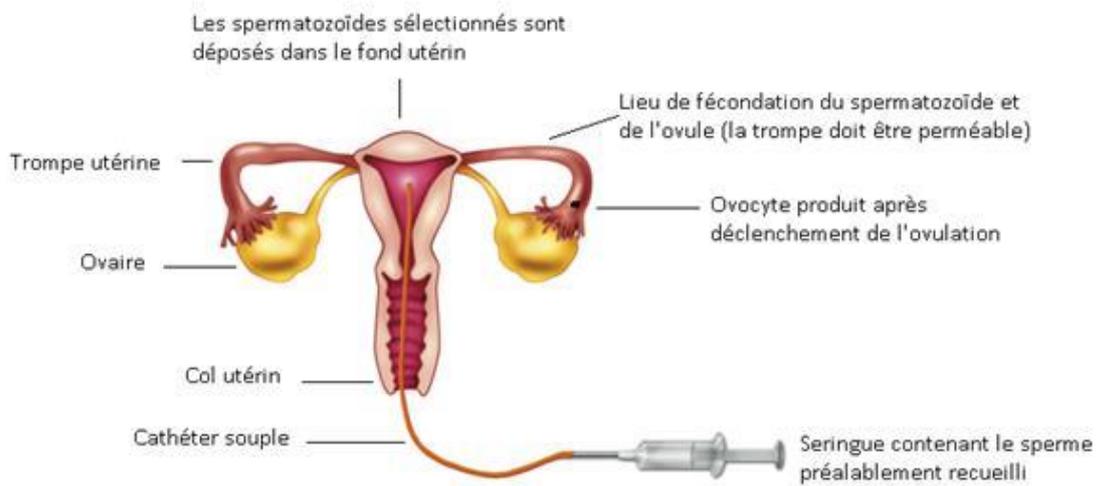


Figure 1 : Schéma d'une IUI (11)

Une fois la sélection des spermatozoïdes réalisée, le prélèvement est conservé à 37°C pendant au moins une heure. La quantité minimale de spermatozoïdes mobiles à déposer dans la cavité utérine varie selon les auteurs de 1 à 2 millions et jusqu'à 10 millions (3).

- **L'insémination :**

Elle est programmée dès que les follicules sont matures, souvent 32 à 37 heures après le pic d'hormone lutéinisante (LH) ou l'injection de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) utilisée pour le déclenchement de l'ovulation.

Le sperme après avoir été préparé est déposé à l'intérieur de l'utérus à l'aide d'un fin cathéter à usage unique qui franchit le col et l'isthme (Figure 1 ci-contre). Le volume déposé est de l'ordre de 0,2 à 0,5 ml. Ce geste dure quelques secondes et ne nécessite aucune anesthésie. La femme doit ensuite rester allongée 10 à 20 minutes. Les spermatozoïdes vont migrer vers les trompes en quelques minutes.

1.2. La fécondation *in vitro* classique

La fécondation se produit à l'extérieur du corps de la femme : on parle donc de fécondation *in vitro*. Elle consiste à reproduire en laboratoire ce qui se passe normalement dans les trompes de la femme lors de la première semaine de développement embryonnaire.

1.2.1. Historique (10)

La FIV est une technique beaucoup plus récente que l'IIU. Les travaux du biologiste Robert Edwards et de son collègue gynécologue Patrick Steptoe, ont permis de donner naissance le 25 juillet 1978 au Royaume-Uni à Louise Joy Brown, le premier bébé conçu par FIV. On parle de « bébé éprouvette ». A l'époque, une partie de la communauté scientifique était hostile à cette technique.

En 2010, Robert Edwards reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine pour le développement de la FIV.

En France, le premier « bébé éprouvette », Amandine, nait en 1982 grâce à la technique de la FIV effectuée par l'équipe du Dr Jacques Testart et du Pr René Frydman.

1.2.2. Indications

La FIV peut être indiquée dans les cas suivants :

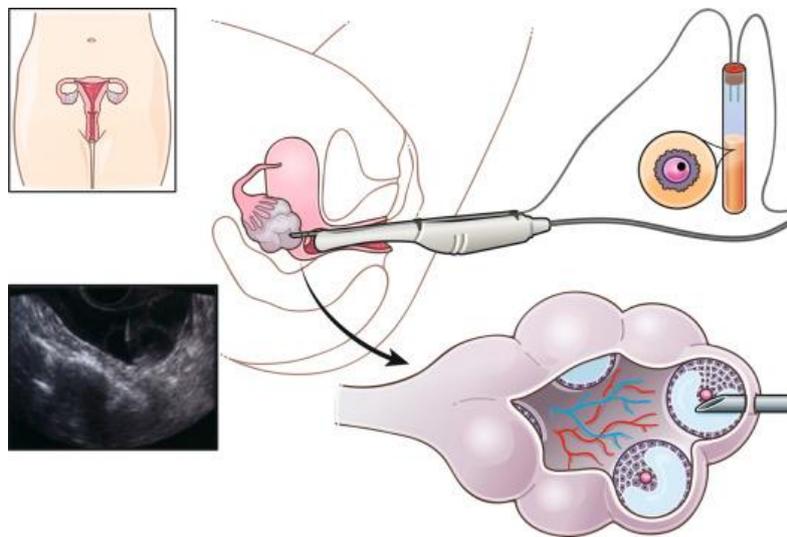


Figure 2 : Schéma d'une ponction ovocytaire (13)

- infertilité féminine d'origine tubaire (antécédents de salpingites, de grossesses extra-utérines, lésions d'endométriase...),
- infertilité masculine par anomalies du sperme,
- infertilité inexplicée ou d'origine multifactorielle.

1.2.3. Déroulement (1,12)

La FIV se déroule en plusieurs étapes :

- **La stimulation de l'ovulation :**

La stimulation de l'ovulation vise à recruter une dizaine de follicules matures et non plus 1 à 3 comme pour l'IIU. On parle de stimulation pluri-folliculaire. Le nombre de follicules peut cependant varier en fonction de l'âge de la patiente, son poids et sa réserve ovarienne. La maturation des follicules est obtenue par l'intermédiaire de gonadotrophines et/ou d'anti-œstrogènes. Leur recrutement et développement sont surveillés par des dosages hormonaux (dosages d'oestradiol, de progestérone et de LH) et des échographies permettant d'adapter le traitement dans le temps.

- **Le déclenchement de l'ovulation :**

Lorsque les follicules sont arrivés à maturité une injection sous cutanée d'hCG est réalisée pour déclencher l'ovulation, c'est-à-dire la rupture du follicule 37 à 40 heures après. Cette injection doit être réalisée à une heure précise (généralement tard dans la soirée) en fonction de l'heure programmée pour la ponction qui a lieu classiquement 36 heures après.

- **La ponction folliculaire :** (13)

Le prélèvement des follicules est réalisé au bloc opératoire par voie vaginale, sous anesthésie locale ou générale au cours d'une hospitalisation de quelques heures. Il a lieu juste avant l'ovulation. Les follicules sont ponctionnés grâce à une aiguille introduite dans un guide aiguille fixé à la sonde endovaginale (Figure 2 ci-contre). L'intervention est monitorée par échographie. Le contenu de chaque follicule (constitué de l'ovocyte, entouré de quelques cellules du *Cumulus oophorus* et du liquide folliculaire) est aspiré.

L'amélioration des appareils d'échographie et l'apport de matériel performant (aiguille fine, appareil d'aspiration en continu...) permettent de récupérer la grande majorité des ovocytes dans les follicules sans les abîmer. Il existe une corrélation positive entre la taille du follicule et la maturité ovocytaire. On considère ainsi que les follicules de plus de 12 mm auront de meilleurs résultats en termes de fécondation.

Ce geste peut être douloureux et les risques hémorragiques et infectieux bien que rares sont possibles. Les jours suivant l'intervention, la patiente peut ressentir des ballonnements ainsi que des douleurs abdominales mineures. Des pertes de sang vaginales peuvent également survenir. Des antalgiques sont alors habituellement prescrits. Il faut être vigilant en cas de saignement important ou de fièvre, possibles signes de complications liées à la ponction.

Le soir de la ponction, en raison de l'insuffisance lutéale induite par la stimulation de l'ovulation, un soutien de la phase lutéale est nécessaire par l'administration par voie vaginale d'ovules de progestérone. Ce traitement devra être poursuivi au moins jusqu'au test de grossesse, soit deux semaines après le transfert embryonnaire.

- **La préparation des ovocytes :**

Les follicules aspirés sont ensuite observés sous microscope afin de trouver les ovocytes matures. Ils doivent être maintenus à une température de 37 °C. Tous les follicules ne contiennent pas d'ovocyte, et tous les ovocytes ne sont pas nécessairement fécondables. Les complexes cumulo-ovocytaires (CCO) sélectionnés sont rincés et placés quelques heures dans un milieu adapté à 37°C et sous atmosphère enrichie en dioxyde de carbone (CO₂). Dans le cas d'une FIV classique, les cellules du cumulus sont conservées.

- **Le recueil du sperme et la préparation du sperme :**

Le sperme est recueilli le jour de la ponction ovarienne et préparé selon les mêmes modalités que pour l'IUI.

- **La mise en fécondation :**

Les spermatozoïdes et les ovocytes sont mis en contact dans un milieu nutritif et placé dans un incubateur à 37°C. Les spermatozoïdes mobiles vont spontanément traverser le cumulus, s'attacher à la zone pellucide² de l'ovule et généralement un seul va pouvoir le féconder. Le succès de la fécondation dépend de la qualité des ovocytes et des spermatozoïdes.

² La **zone pellucide** est une matrice extra-cellulaire glycoprotéique sulfatée qui entoure l'ovocyte. Elle est censée éviter le polyspermie (fécondation d'un ovule par plus d'un spermatozoïde).



Figure 3 : Photographie d'un zygote avec ses pronucléi (PN) et ses globules polaire (GP)
(15)

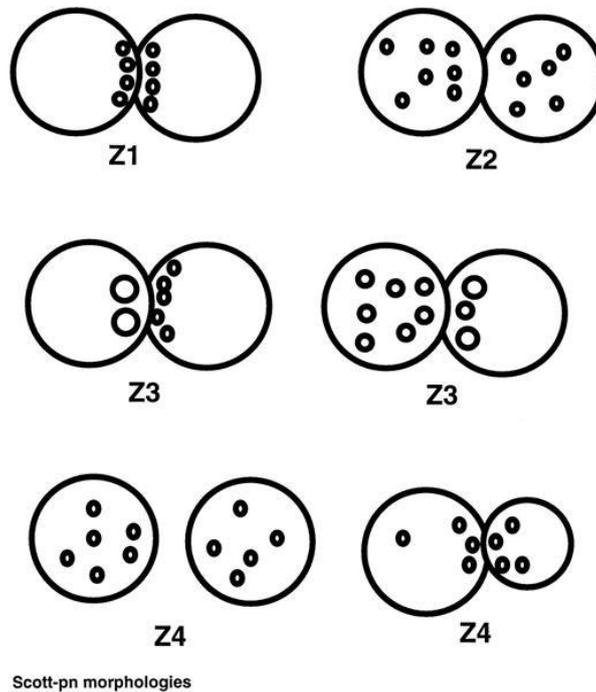


Figure 4 : Classification des zygotes (Z-Score)(18)

Z1 et Z2 : Les pronucléi sont synchrones : le nombre et la répartition des précurseurs nucléaires sont semblables. Z3 : Les pronucléi sont asynchrones. Z4 : Les pronucléi ne sont pas accolés ou sont de taille inégale.

Le développement embryonnaire, l'observation et la sélection des embryons : (4,14–16)

Le lendemain de la ponction, les ovocytes fécondés sont identifiés par la présence de deux noyaux appelés pronucléi et de deux globules polaires³. L'un des noyaux provient du spermatozoïde et l'autre de l'ovocyte. Le résultat de cette fusion est nommé zygote (Figure 3 ci-contre).

○ Evaluation du zygote à J1 (14) :

Le zygote est observé le matin de J1 soit 17 à 18 heures après la mise en contact des gamètes.

Le Z-score :

Une classification des zygotes reposant sur l'observation des organisateurs nucléolaires au sein des pronucléi a été initialement élaborée par Scott et Smith en 1998 (17). Le nucléole, petite structure sphérique, présent dans le noyau de la cellule et en charge de la synthèse des acides ribonucléiques ribosomiques (ARNr) se forme à partir des organisateurs nucléolaires. D'abord nombreux, petits et répartis au hasard, les organisateurs nucléolaires fusionnent puis grossissent et viennent s'aligner dans la zone d'accolement des pronucléi. Plus le volume est gros, plus l'activité cellulaire est intense.

Cette classification a permis l'élaboration du score zygotique (Z-score).

Divers critères sont observés pour pouvoir le déterminer (Figure 4 ci-contre) (15) :

- la migration des deux pronucléi au centre de l'œuf et leur accolement qui signent un bon fonctionnement du centriole⁴ ;
- la différence de taille entre les pronucléi qui peut révéler des anomalies chromosomiques si elle est trop importante ;
- la taille, le nombre et la répartition des organisateurs nucléolaires dans chaque pronucléus : les embryons qui auront par la suite une meilleure capacité d'implantation sont ceux issus de zygote dont les pronucléi sont synchrones. C'est-à-dire dont le nombre et la répartition des organisateurs nucléolaires entre chaque pronucléus sont semblables.

³ Les **globules polaires** sont formés au cours de la méiose de l'ovocyte. Le premier globule polaire est expulsé à la fin de la première division (la division réductionnelle) et contient un chromosome de chaque paire. Le deuxième est expulsé à la fin de la deuxième division méiotique (la division équationnelle), mais celle-ci n'est possible que si l'ovocyte est fécondé par le spermatozoïde. Il contient alors une chromatide de chaque chromosome restant.

⁴ Le centriole est un organite apporté par le spermatozoïde. Il est nécessaire à la formation du fuseau de microtubules, donc à la division cellulaire.

- **Degrés 1** : les fragments occupent moins de 10 % de l'espace libre entre les cellules. **ILLUSTRATION A.**
- **Degrés 2** : les fragments occupent entre 10 % et 25 %. **ILLUSTRATION B.**
- **Degrés 3** : les fragments occupent entre 25 % et 35 %. **ILLUSTRATION C.**
- **Degrés 4** : les fragments occupent plus de 35 % de l'espace libre entre les cellules. **ILLUSTRATION D.**

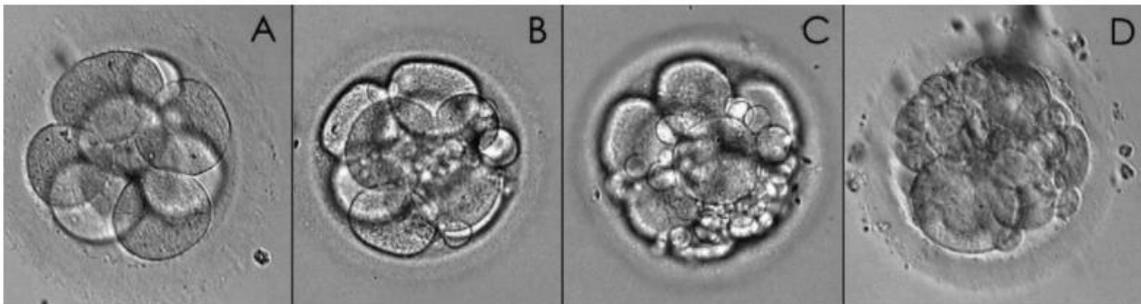


Figure 5 : Taux de fragmentation des embryons (19)

En cas de polyspermie, les zygotes comportent plus de deux pronucléi. Ces zygotes sont éliminés rapidement car bien que non viables, ils peuvent se diviser normalement et devenir par la suite impossible à différencier des embryons normaux (6).

L'observation du clivage précoce :

Les zygotes déjà divisés à J1 donnent des taux de grossesses et d'implantation beaucoup plus élevés que ceux qui se divisent plus tardivement. La première division mitotique, nommée clivage précoce, survenant avant 28 heures pour une FIV est donc corrélée à de meilleures chances d'implantation.

○ Classification des embryons au stade précoce (J2-J3) :

Les zygotes deviennent des embryons de deux à quatre cellules (blastomères) par clivage en 24 heures (J2) puis de six à huit cellules 24 heures plus tard (J3).

Au 2^{ème} et 3^{ème} jour post-fécondation, divers critères sont utilisés pour classer les embryons :

- le nombre de blastomères (4 cellules à J2, 8 cellules à J3 ...)
- l'homogénéité de la taille des blastomères : les blastomères sont considérés de taille inégale si leur différence de taille est supérieure à un tiers ;
- la symétrie des clivages ;
- le taux de fragmentation⁵ (Figure 5 ci-contre) : un taux supérieur à 35% est de mauvais pronostic et signe très souvent une anomalie chromosomique;
- la mononucléisation des blastomères : la présence de plus d'un noyau dans au moins un blastomère suffit à dire que l'embryon est multinucléé. La multinucléation est associée à un très faible taux d'implantation.

○ Classification des morulas (J4) et des blastocystes (J5) :

Au 4^{ème} jour post-fécondation, l'embryon passe au stade de **morula** : les limites cellulaires s'effacent et l'embryon se compacte. Si la compaction est incomplète (moins de la moitié des blastomères), le développement ultérieur sera compromis.

⁵ La fragmentation embryonnaire est un phénomène qui se produit dans la grande majorité des embryons et son origine n'est pas tout à fait claire. Un fragment embryonnaire est une structure cytoplasmique sans noyau.

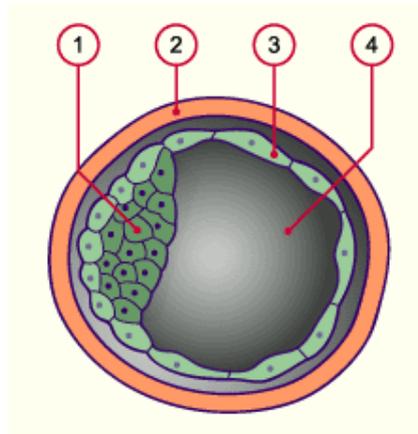


Figure 6 : Schéma d'un blastocyste (22)

1 : Bouton embryonnaire ; 2 : Zone pellucide ; 3 : Trophoblaste ; 4 : Blastocèle

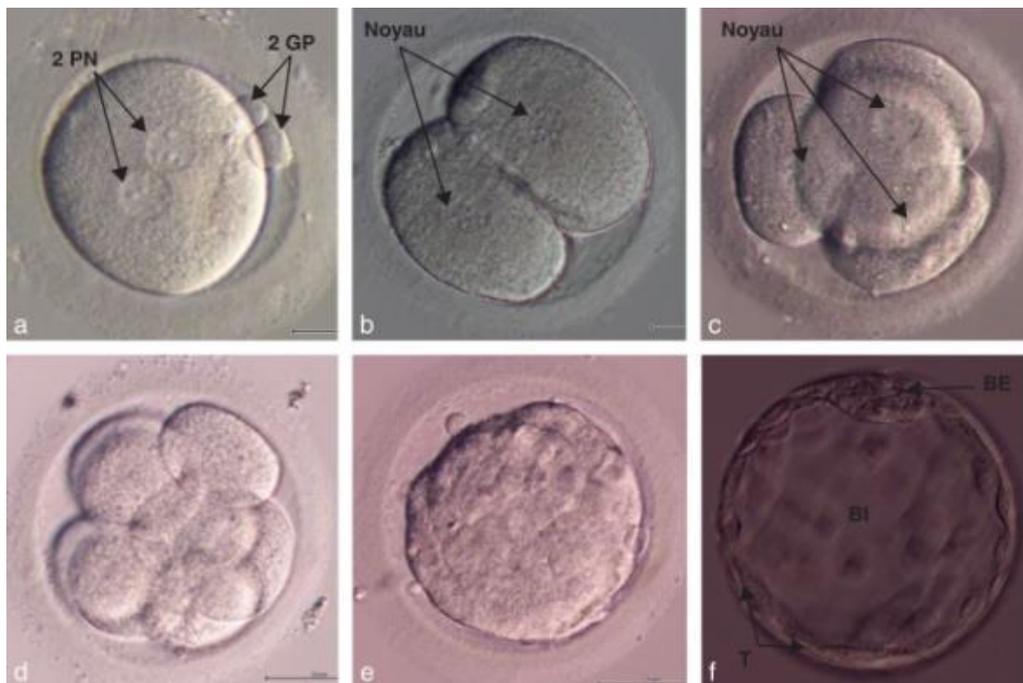


Figure 7 : Evolution embryonnaire *in vitro* (15)

a : deux pro nuclei (PN) et deux globules polaires (GP). b : Clivage précoce à J1, embryon typique à deux cellules mononucléées. c : Embryon typique à quatre cellules à J2. d : Embryon typique à huit cellules à J3. e : Embryon au stade de morula compactée à J4, avec disparition des limites cellulaires. f : Embryon au stade blastocyste à J5. BE : bouton embryonnaire; T : trophoctoderme; BI : blastocèle

L'embryon évolue en **blastocyste** au 5^{ème} jour ou 6^{ème} jour post-fécondation. La caractérisation des blastocystes est complexe et a été définie selon un score alphanumérique par Gardner *et al.* Elle prend en compte la taille du blastocèle, l'évolution du bouton embryonnaire et la structure du trophoctoderme. Le blastocèle est la cavité qui apparaît entre les blastomères et le trophoctoderme et la couche cellulaire externe du blastocyste (Figure 6 ci-contre).

L'évolution embryonnaire *in vitro* est récapitulée Figure 7 ci-contre.

- **Le transfert *in utéro* du ou des embryons obtenus**

Dans la majorité des cas, les embryons sont transférés dans l'utérus deux à trois jours après la ponction. Dans certains cas, la culture des embryons *in vitro* peut être prolongée jusqu'aux stades de blastocystes, soit 5 à 6 jours après la ponction. On parle alors de « culture prolongée ».

La culture prolongée a montré des bénéfices en matière de sélection et de viabilité des embryons. Elle permet de meilleurs taux d'implantation et de grossesse. Mais peu de laboratoires d'AMP proposent cette technique car elle exige un équipement performant et coûteux ainsi qu'un protocole rigoureux (20). De plus cette technique entraîne une perte importante du nombre d'embryons pour le couple car seuls 40 à 50% des embryons clivés atteignent le stade de blastocyste (21).

Le transfert s'effectue à l'aide d'un cathéter inséré dans le col de l'utérus par voie vaginale. Il s'agit d'un geste simple et indolore qui ne nécessite pas d'anesthésie générale. Un contrôle par échographie est réalisé en cas de difficulté à franchir le col de l'utérus. A la suite du transfert, la patiente doit rester allongée une trentaine de minutes.

Le nombre d'embryons à transférer dépend de l'âge de la patiente, de ses antécédents, de la qualité des embryons et des souhaits du couple. Il faut trouver un compromis entre deux exigences : maximiser les chances d'obtenir une grossesse et réduire la probabilité de grossesse multiple. En France, le nombre d'embryons transférés est habituellement de 1 ou 2. Dans la perspective de réduire le taux de grossesses multiples, le transfert d'un embryon unique (elective single embryo transfer [eSET]) est de plus en plus répandu.

Selon les recommandations 2017 de l'American Society of Reproductive Medicine, chez les patientes de bon pronostic, c'est à dire âgées de moins de 37 ans et ayant une possibilité de congélation des embryons et/ou ayant un antécédent de naissance par FIV, le nombre d'embryon transféré doit être limité à un seul dans le but de limiter les risques de grossesses multiples.

Ainsi, en France, le taux de transferts mono-embryonnaires après FIV ou FIV-ICSI est de plus en plus important, passant de 35,9 % en 2013 à 46,3% en 2016 (23).

- **La congélation embryonnaire :**

Les embryons surnuméraires de bonne qualité non transférés sont congelés.

Si la tentative a été fructueuse, ils peuvent être conservés en vue d'agrandir la famille plus tard. Le couple peut également décider de donner les embryons surnuméraires à un autre couple infertile.

En cas d'échec de la tentative de FIV, un nouveau transfert pourra avoir lieu avec les embryons surnuméraires. Le transfert s'effectue généralement en cycle substitué (c'est-à-dire avec une séquence oestro-progestative) ou en cycle naturel. Le transfert d'embryon congelé (TEC) n'est pas comptabilisé comme une tentative par l'Assurance Maladie, car il est rattaché à la ponction qui lui est associée.

La congélation peut parfois s'effectuer sur la totalité des embryons obtenus. Il n'y a donc pas de transfert juste après la ponction. Cela peut se produire si les conditions optimales pour un transfert immédiat ne sont pas réunies notamment en cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne, d'un endomètre inadapté ou de présence de polype... Cette pratique est nommée freeze-all.

- **Le dosage d'hCG (24)**

Lors de la grossesse, les cellules trophoblastiques secrètent l'hCG quelques jours après la fécondation de l'ovocyte.

L'hCG est détectable dès le 10^{ème} jour après l'ovulation si l'œuf fécondé s'implante dans l'endomètre. La concentration en hCG augmente ensuite rapidement jusqu'aux environs de la 13^{ème} semaine d'aménorrhée pour redescendre progressivement jusqu'à la 20^{ème} semaine et rester en plateau jusqu'à la fin de la grossesse. La fonction de l'hCG est essentiellement le maintien du corps jaune qui est responsable de la sécrétion de progestérone et d'oestrogène les premiers mois de grossesse.

Un dosage de l'hCG est systématiquement prescrit environ 14 jours après la ponction pour savoir si la tentative a réussi. Un dosage réalisé plus tôt est inutile car des traces d'hCG thérapeutique peuvent être reconnues rendant le test ininterprétable.

1.3. La fécondation *in vitro* avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde

1.3.1. Historique

En 1994 naît Audrey, le premier bébé français issu d'une FIV avec ICSI.

1.3.2. Indications (1)

L'FIV-ICSI a révolutionné le traitement des stérilités masculines.

La FIV-ICSI est indiquée dans les cas suivant :

- atteinte sévère du sperme telle qu'une oligoasthénospermie¹⁰ ou une azoospermie
- présence d'anticorps antispermatozoïdes
- prélèvement chirurgical du sperme
- échec connu de la fécondation lors de la FIV classique

Il n'existe pas d'indication féminine à la FIV-ICSI.

Les anomalies chromosomiques sont fréquentes en cas d'atteinte sévère du sperme. Une consultation génétique est donc nécessaire avant toute réalisation de FIV-ICSI en cas d'azoospermie ou d'oligoasthénospermie.

Par exemple, en cas d'agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD), une recherche de mutations du gène *CFTR* (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) est recommandée. En effet, depuis les années 1990, l'ABCD a été identifiée comme une forme mineure de mucoviscidose en raison de la fréquence des anomalies du gène *CFTR* retrouvée. Si des mutations dans le gène *CFTR* sont présentes chez l'homme, cette même recherche de mutations du gène *CFTR* doit être proposée à la conjointe afin d'éliminer le risque de transmettre une mucoviscidose à l'enfant à venir (25).

¹⁰ Désigne à la fois une faible quantité de spermatozoïdes dans le sperme ainsi que des spermatozoïdes peu mobiles.

1.3.3. Déroulement

L'ICSI nécessite une préparation spécifique des ovocytes et des spermatozoïdes.

Elle se déroule selon les étapes suivantes :

- **La stimulation de l'ovulation**
- **Le déclenchement de l'ovulation**
- **La ponction des ovocytes**

Ces trois premières étapes sont les mêmes que pour la FIV classique.

- **La préparation des ovocytes**

Les cellules du cumulus sont retirées par l'action enzymatique de la hyaluronidase qui clive les ponts d'acide hyaluronique entre les cellules : c'est la décoronisation.

Lors de cette étape, le stade de maturation nucléaire des ovocytes est évalué.

Les ovocytes recueillis peuvent être :

- au stade de prophase I, c'est à dire au stade de vésicule germinative,
- au stade de métaphase I : la vésicule germinative est rompue mais le premier globule polaire n'est pas expulsé
- ou au stade de métaphase II : lorsque le premier globule polaire est expulsé.

Seuls les ovocytes en métaphase II seront sélectionnés.

- **Le recueil du sperme et la préparation du sperme**

Le sperme est recueilli sur un éjaculat ou sur un prélèvement chirurgical épидидymaire ou testiculaire en cas d'azoospermie. Le prélèvement peut avoir lieu le jour de la ponction (ICSI synchrone) ou avant (ICSI asynchrone). Dans le cas d'une ICSI asynchrone, les spermatozoïdes seront congelés.

Les spermatozoïdes sont déposés dans un milieu visqueux contenant de la polyvinylpyrrolidone (PVP) afin de les ralentir.

Une sélection des spermatozoïdes les plus mobiles et de morphologie favorable est réalisée.

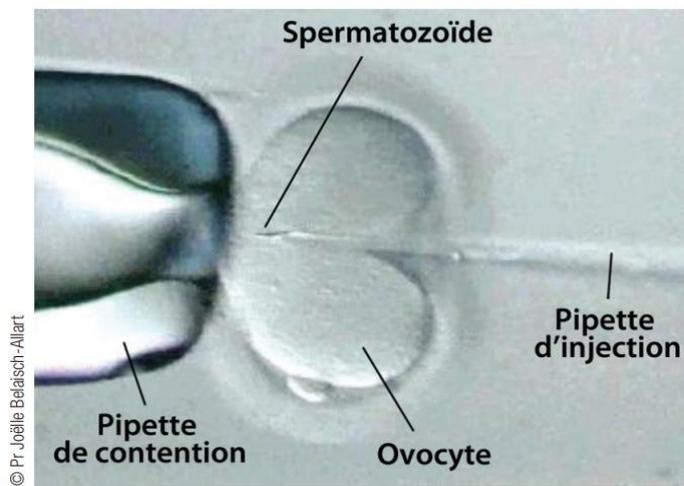


Figure 8 : Fécondation par micro-injection (1)

Les microscopes classiques utilisés en ICSI ont un grossissement de 400 et permettent d'observer les principales anomalies morphologiques. Cependant, une analyse fine des spermatozoïdes à ce grossissement est impossible. Dans le but d'optimiser la technique, les spermatozoïdes peuvent être observés à très fort grossissement (x 1000). Il s'agit de l'Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI). Mais, la technique de l'IMSI à ce jour n'a pas montré un meilleur taux de réussite et est controversée (20).

- **La fécondation :**

Dans le cas d'une FIV-ICSI, la fécondation ne se déroule pas de façon naturelle. Sous observation microscopique, l'opérateur va injecter le spermatozoïde sélectionné dans le cytoplasme de l'ovocyte. L'ovocyte est maintenu par une pipette maintien ou de contention et le spermatozoïde est injecté à l'aide d'une pipette d'injection en verre (Figure 8 ci-contre). La FIV-ICSI permet d'éliminer les étapes de la fécondation pendant lesquelles le spermatozoïde traverse le *Cumulus oophorus* et la zone pellucide entourant l'ovocyte.

- **La mise en culture, le développement embryonnaire et la sélection des embryons:**

Les ovocytes fécondés sont placés dans une boîte de culture et mis dans un incubateur à 37°C.

La sélection des embryons se fait selon les mêmes modalités que pour la FIV classique.

- **Le transfert in utéro du ou des embryons obtenus**
- **La congélation embryonnaire**

Ces dernières étapes sont identiques à celles de la FIV classique.

II- La Stimulation de l'ovulation

Les premières FIV se faisaient sans stimulation hormonale: un seul ovocyte était prélevé, et les chances de succès étaient infimes. Puis, le principe de la stimulation d'ovulation a été imaginé. Il a permis d'obtenir plusieurs ovocytes au lieu d'un seul et de multiplier alors les chances d'obtenir une grossesse.

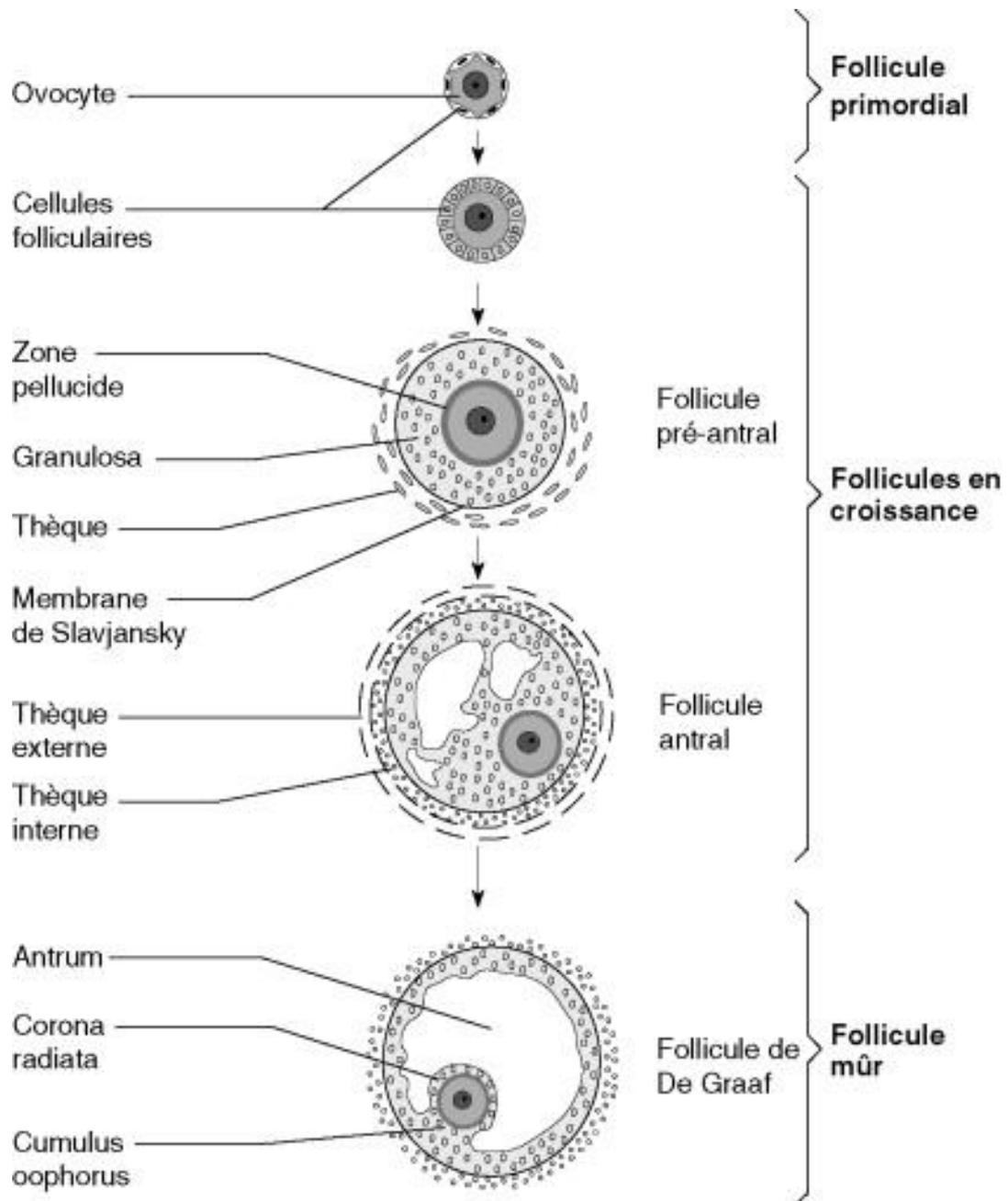


Figure 9 : Les différents stades de la folliculogénèse (28)

2.1. La folliculogénèse (26–28)

Les gonocytes primordiaux ou cellules germinales primordiales se transforment en ovogonies quand elles entrent dans les ovaires au cours du développement embryonnaire. Ce sont des cellules diploïdes¹². Vers la fin du 4^{ème} mois ou le début du 5^{ème} mois de développement fœtal, les ovogonies entrent en méiose et se transforment en ovocytes. Les ovocytes sont entourés de structures cellulaires complexes dénommé follicules. Les ovocytes restent bloqués au stade de prophase de première division méiotique jusqu'à la puberté.

Le nombre de follicules ovariens est de 6 à 7 millions au 5^{ème} mois de vie fœtale. Il en reste 1 millions à la naissance du fait d'une apoptose spontanée et 0.4 millions à la puberté (29).

Les follicules sont évolutifs et changent d'aspect en fonction du degré de maturation. De manière chronologique, nous allons retrouver (Figure 9 et 10 ci-contre) :

- Les follicules primordiaux :

Ces follicules sont petits (40 à 50 µm). L'ovocyte bloqué en prophase I est entouré d'une seule couche de quelques cellules folliculaires aplaties provenant de l'épithélium ovarien. Ces cellules sont appelées cellule de la *granulosa*. Elles sont entourées d'une membrane basale dénommée membrane de Slavjanski.

- Les follicules primaires :

Les cellules de la *granulosa* initialement aplaties vont devenir cuboïdes mais ne forment toujours qu'une seule couche. La taille du follicule grossit légèrement (60 à 80 µm).

- Les follicules secondaires ou pré-antraux :

La *granulosa* va former plusieurs couches cellulaires autour de l'ovocyte I. Les cellules de la *granulosa* vont établir des jonctions communicantes avec l'ovocyte. L'ovocyte va s'entourer d'une enveloppe glycoprotéique dénommée zone pellucide.

Autour de la membrane de Slavjanski, les cellules du stroma ovarien vont se différencier en deux couches cellulaires :

- la thèque interne : très vascularisée et riche en lipides, elle secrète les précurseurs des œstrogènes
- la thèque externe, un simple tissu conjonctif.

¹² Cellules contenant deux paires de chromosomes homologues

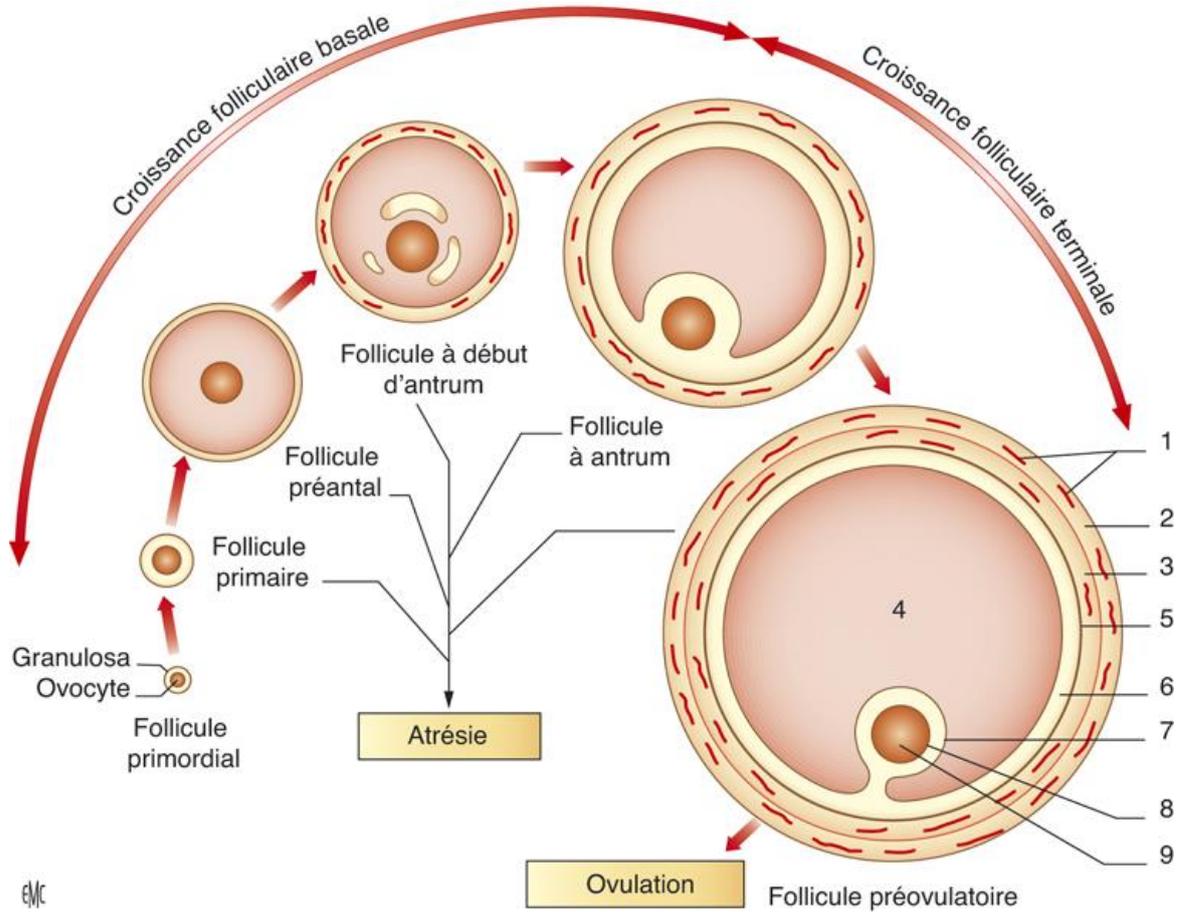


Figure 10 : Folliculogénèse ovarienne : représentation schématique de la croissance folliculaire du follicule primordial au follicule préovulatoire (27)

1. *Vascularisation thécale* ; 2. *thèque externe* ; 3. *thèque interne* ; 4. *antrum* ; 5. *membrane basale* 6. *granulosa* ; 7. *cumulus oophorus* ; 8. *zone pellucide* ; 9. *ovocyte*.

Des récepteurs de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de la LH vont apparaître sur les cellules de la *granulosa* et de la thèque interne. Ils mesurent entre 200 à 400 μm .

- Les follicules tertiaires ou antraux :

Les cellules de la *granulosa* sécrètent des petites cavités dénommées corps de Call et Exner. Ces cavités vont finir par confluer entre elles pour former une cavité unique, l'*antrum*. L'*antrum* contient du liquide folliculaire.

- Les follicules de De Graaf ou préovulatoires ou mûrs :

Le follicule de De Graaf mesure 20 mm de diamètre et l'ovocyte I, 120 μm . Le follicule exprime très fortement le récepteur de la LH au sein des cellules de la *granulosa*, ce qui lui permet de répondre au pic de LH. Sous l'action de la décharge plasmatique de FSH et de LH, le follicule fait saillie à la surface de l'ovaire qu'il déforme et amincit au niveau d'une petite plage translucide, le *stigma*.

Le pic de LH engendre une cascade d'événements aboutissant à la reprise de la méiose de l'ovocyte jusqu'ici bloqué en prophase I. La première division méiotique est excentrique, aboutissant à deux cellules de taille largement inégale : l'ovocyte II et le globule polaire.

Typiquement, au quatorzième jour du cycle menstruel, le follicule éclate et libère l'ovocyte mûri, devenu ovule. L'ovule quitte l'ovaire et est expulsé dans la trompe.

Le processus de la deuxième division méiotique débute mais se bloque en métaphase II. Ce n'est qu'après la fécondation, que l'ovule terminera cette deuxième division.

2.2. La physiologie du cycle menstruel (6,30)

De façon typique et approximative, un cycle menstruel dure 28 jours. Il commence au premier jour des menstruations qui durent en moyenne 5 jours. L'ovulation se produit au 14^{ème} jour du cycle.

L'hypothalamus sécrète de façon pulsatile de la *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH). Cette GnRH libérée dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire provoque la sécrétion hypophysaire de deux hormones gonadotropes : la FSH et la LH. Ces deux hormones vont agir au niveau des ovaires. L'hypothalamus, l'hypophyse et l'ovaire (appelé axe gonadotrope) sont liés par un système de rétrocontrôle négatif ou positif.

Le cycle menstruel est constitué de trois phases : la phase folliculaire, la phase péri-ovulatoire et la phase lutéale.

2.2.1. La phase folliculaire :

Lors de la phase folliculaire de J1 à J14 du cycle, la FSH et la LH vont assurer le développement des follicules ovariens.

De J1 à J7 quelques follicules commencent à se développer. Les follicules recrutés sont ceux qui possèdent un seuil de sensibilité suffisant à la FSH, ce sont les follicules dits « privilégiés ». La FSH agit au niveau des cellules de la *granulosa* des follicules en induisant leur multiplication. Ces follicules sécrètent des hormones oestrogéniques dans la circulation sanguine pour préparer l'intérieur de l'utérus à une éventuelle grossesse. Aux environs du 7^{ème} jour, tous les follicules arrêtent leur développement et régressent excepté l'un d'entre eux qui est le plus sensible à la FSH. Ce follicule va mûrir et devenir un follicule de De Graaf.

Profil hormonal :

Au début de la phase folliculaire (J1 à J5), le taux de FSH est élevé et le taux d'œstradiol est bas (inférieur à 50 pg/mL). Puis, le taux d'œstradiol va s'élever progressivement, ce qui va entraîner une diminution de la sécrétion de FSH par rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypophyse. On parle de feed-back négatif. Cette diminution du taux de FSH va permettre la sélection du follicule dominant, plus sensible à la FSH.

Le taux de LH pendant cette phase reste bas et stable mais sa présence est indispensable à la synthèse d'androgènes par la thèque interne. Les androgènes servent de précurseurs pour la synthèse des œstrogènes par les cellules de la granulosa.

Le taux de progestérone est infime (inférieur à 1.1 ng/ml).

2.2.2. La phase péri-ovulatoire :

Au 12^{ème} jour, le follicule sélectionné va sécréter une grande quantité d'œstradiol dans le sang. Juste avant l'ovulation, le taux d'œstradiol est de 300 pg/mL. Lorsque ce pic d'œstradiol est ressenti au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus, la partie antérieure de l'hypophyse va libérer une forte quantité de FSH et surtout de LH dans le sang. On parle de feed-back positif. Juste avant et pendant le pic de LH, le taux d'œstradiol chute brutalement.

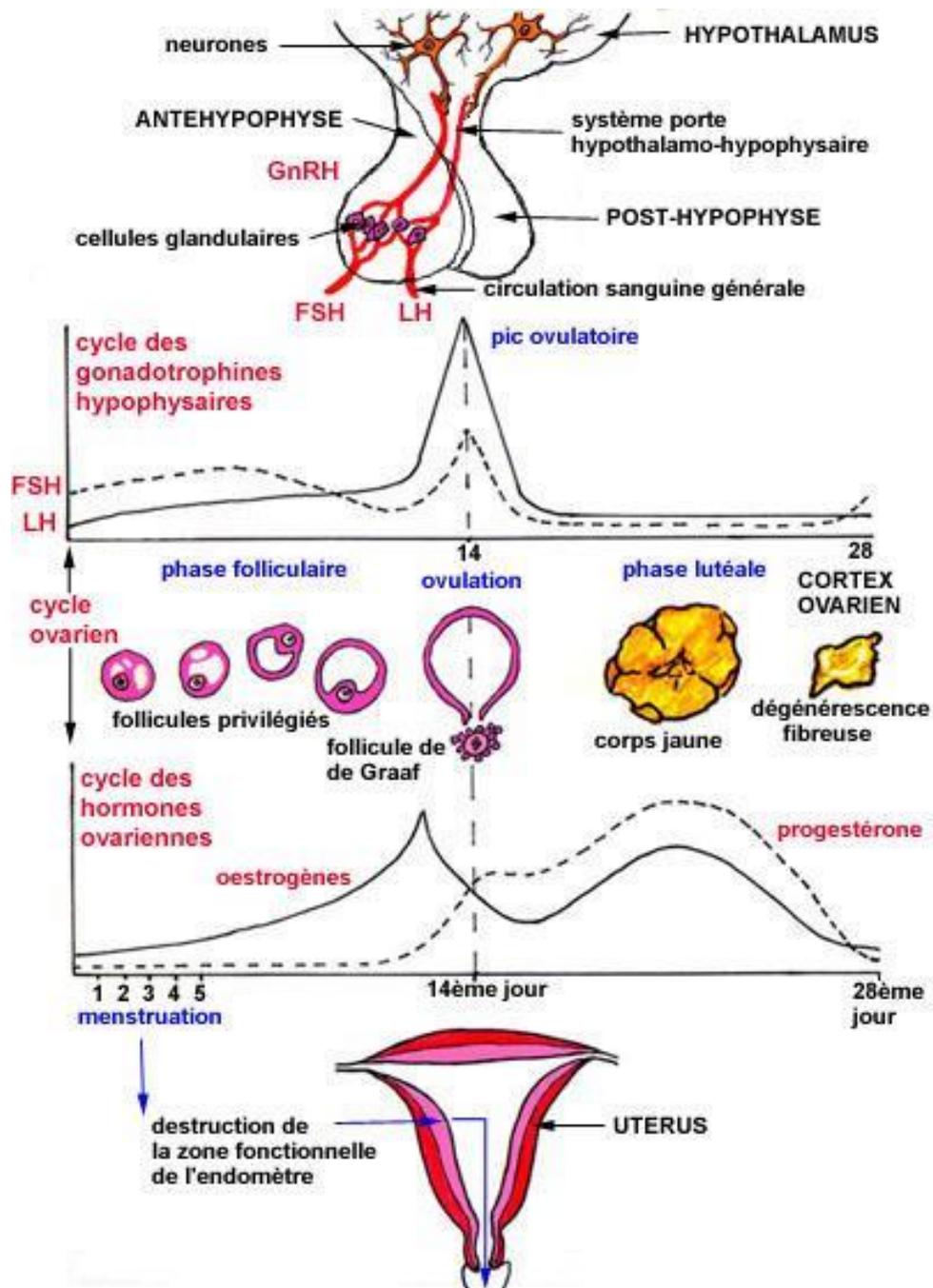


Figure 11 : Le cycle menstruel et ovarien (30)

L'œstrogène exerce un rétrocontrôle positif à forte dose pour l'ovulation et un rétrocontrôle négatif à faible dose lors de la phase folliculaire.

Le pic de LH va entraîner au 14^{ème} jour un développement soudain du follicule et sa rupture. L'ovocyte mûri, devenu ovule, va être ainsi libéré du follicule et va sortir de l'ovaire : il s'agit de l'ovulation. L'ovule va migrer à l'intérieur des trompes de Fallope puis dans l'utérus.

Après l'ovulation, les taux de LH et de FSH chutent brutalement.

2.2.3. La phase lutéale :

- En l'absence de nidation : corps jaune cyclique

En l'absence de nidation, le follicule de De Graaf vidé de son contenu va se transformer en corps jaune. Le corps jaune dure 14 jours (de J14 à J28). Ce corps jaune sécrète de la progestérone sous contrôle de la LH. La progestérone a pour rôle le maintien et la densification de la muqueuse utérine et le développement de la vascularisation de l'endomètre afin que l'utérus soit en capacité d'accueillir un embryon.

L'absence d'implantation signifie au corps jaune sa fin de vie. Ainsi, il entre dans un processus de dégénérescence. Puis, la chute de la sécrétion de progestérone provoque l'apparition des règles correspondant au début d'un nouveau cycle.

Profil hormonal : Le taux de progestérone est maximal à la moitié de la phase lutéale (15 à 25 ng/mL). Le taux d'œstradiol s'élève également jusqu'à la moitié de la phase lutéale mais moins que lors du pic pré-ovulatoire. Le taux de LH reste stable et est nécessaire au fonctionnement du corps jaune. Le taux de FSH remonte à la fin de la phase lutéale environ 4 jours avant le début des menstruations permettant ainsi le début du recrutement folliculaire.

- Si nidation : corps jaune gravidique

S'il y a grossesse, l'embryon sécrète de la hCG vers le 10^{ème} jour de la phase lutéale. L'hCG permet au corps jaune de rester en place afin de sécréter entre autres de la progestérone. Le taux de progestérone qui commençait à diminuer, remonte. Le corps jaune reste en place jusqu'au 3^{ème} ou 4^{ème} mois et disparaît lorsque le placenta acquiert une autonomie suffisante.

Le profil hormonal et la maturation folliculaire durant le cycle menstruel sont schématisés sur la Figure 11 ci-contre.

2.3. La stimulation de l'ovulation et fécondation *in vitro* (31,32)

La stimulation de l'ovulation dans le cas d'une FIV est multifolliculaire : elle vise à recruter une dizaine de follicules afin d'obtenir plusieurs ovules fécondables.

Il existe autant de protocoles que de praticiens. Mais quel que soit le protocole d'AMP choisi, la stimulation de l'ovulation se déroule selon ces étapes :

- une **phase de stimulation de l'ovulation** proprement dite permettant la maturation des follicules ovariens:
 - o La maturation des follicules est obtenue par l'intermédiaire de gonadotrophines (FSH associé ou non à de la LH) et/ou d'anti-œstrogènes (citrate de clomifène). Les gonadotrophines entraînent de meilleurs taux de grossesse. Le citrate de clomifène ne doit être prescrit que chez la patiente présentant un trouble de l'ovulation notamment en que de syndrome des ovaires polykystiques.
- le **déclenchement de l'ovulation**
 - o Lorsque les follicules sont arrivés à maturité une injection d'hCG est réalisée pour déclencher l'ovulation. Dans certain cas, il peut être effectué grâce aux agonistes de la GnRH.
- un **soutien en phase lutéale** pour favoriser l'implantation de l'embryon.

Il est également nécessaire de **désensibiliser l'axe hypothalamo-hypophysaire** afin de diminuer le risque d'ovulation spontanée avant le déclenchement de l'ovulation. Différents protocoles existent:

- les protocoles agonistes longs ou courts où des agonistes de la GnRH sont utilisés
- les protocoles antagonistes où des antagonistes de la GnRH sont utilisés.

Le choix du protocole et la posologie des traitements utilisés dépendent des caractéristiques de la patiente telles que l'âge, le poids ou la réserve ovarienne, des réponses précédentes aux stimulations et de l'indication de l'AMP (4).

2.3.1. Les protocoles agonistes longs

L'instauration de la désensibilisation hypophysaire complète se fait avant stimulation de l'ovulation.

Tableau 1 : Les principaux agonistes de la GnRH utilisés dans les protocoles agonistes pour le blocage hypothalamo-hypophysaire (31–34)

	Spécialités et mode d'administration	Conditionnement	Matériel à fournir	Conditions de conservation
AGONISTES DE LA GnRH				
Triptoréline	Décapeptyl® 0,1 mg Ipsen Pharma Injection sous-cutanée	Boîte de 7 flacons de poudre unidoses + 7 ampoule de solvant <u>A reconstituer</u>	7 aiguilles pour la reconstitution + 7 aiguilles pour l'injection SC + 7 seringues de 1 ou 2 mL	Pas de précaution particulière
	Décapeptyl® LP 3mg Ipsen Pharma Injection intra-musculaire	Flacon de poudre unidose + ampoule de solvant + seringue + 2 aiguilles (une pour la reconstitution + une pour l'injection) <u>A reconstituer</u>	Aucun	Utilisation immédiate après reconstitution
Nafaréline	Synarel® 0,2 mg/dose Pfizer Pulvérisation nasale	Flacon de 60 pulvérisations <u>Prêt à l'emploi</u>	Aucun	A température ambiante

- **Etape 1 : Désensibilisation hypophysaire**

La désensibilisation hypophysaire est obtenue par l'administration d'un agoniste de la GnRH (Tableau 1 ci-contre). L'obtention de la désensibilisation nécessite plusieurs jours.

Tout d'abord, l'administration de l'agoniste de la GnRH va entraîner une libération transitoire et puissante de LH et de FSH dans l'hypophyse (effet *flare-up*). Puis après saturation des récepteurs, la poursuite de l'administration de l'agoniste de la GnRH entraîne une chute des taux de FSH et de LH, et le blocage de l'axe gonadotrope.

Il existe deux protocoles agonistes longs :

- le protocole forme retard :

Dans le cas du protocole forme retard, une dose unique d'analogue à la GnRH est injectée.

L'injection doit se faire préférentiellement pendant la phase lutéale du cycle précédent ou au début des règles. Débuter à J20 du cycle précédant permet de synchroniser les pertes sanguines des règles avec les pertes sanguines dues à la chute de LH et FSH. Débuter en première partie de cycle permet d'éviter la formation de kyste fonctionnel.

Ce protocole a l'avantage d'être simple mais il peut entraîner des métrorragies transitoires ainsi que des signes d'hypo-oestrogénie. Ces signes vont s'estomper lors de l'administration des gonadotrophines.

- le protocole forme quotidienne :

Pour le protocole forme quotidienne, l'administration de l'agoniste à la GnRH est répétée tous les jours. Elle est mise en place vers le milieu de la phase lutéale du cycle précédant ou dès le début des règles et jusqu'au déclenchement volontaire de l'ovulation. Le freinage obtenu sera moins durable et prononcé que pour le protocole forme retard.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : des bouffées de chaleur (70 %), des céphalées (34 %), une diminution de la libido (30 %), une prise de poids (22 %), une sécheresse vaginale (20 %), des troubles de l'humeur, de l'asthénie, des arthralgies et une diminution de la densité osseuse. Ces effets indésirables sont liés à la carence oestrogénique.

Tableau 2 : Les principales gonadotrophines utilisées pour la stimulation de l'ovulation (31–34)

	Spécialités et mode d'administration	Conditionnement	Matériel à fournir	Conditions de conservation
Gonadotrophines urinaires d'origine humaine				
Activité FSH				
Urofollitropine	Fostimonkit® 75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI Genevrier Injection SC	Boîte de 1 à 5 kit(s) contenant chacun 1 flacon de poudre unidose + 1 seringue préremplie de solvant + 2 aiguilles (1 pour la reconstitution, 1 pour l'injection) <u>A reconstituer</u>	Aucun	Utilisation immédiate après reconstitution
Activité FSH/LH				
Ménotropine	Menopur® 75 UI Ferring Injection SC ou IM	Boîte de 5 flacons de poudre unidoses + 5 ampoules de solvant de 1 mL <u>A reconstituer</u>	5 aiguilles pour la reconstitution + 5 aiguilles pour l'injection + 5 seringues de 1 à 2 mL	Utilisation immédiate après reconstitution
	Menopur® 600 UI Ferring Injection SC	Flacon de poudre multidose + 1 seringue prérempli de solvant + 1 aiguille pour la reconstitution + 9 seringues munies d'aiguilles pour l'injection <u>A reconstituer</u>	Aucun	Réfrigérateur (2 à 8°C) avant ouverture, 28 jours à température < 25°C après reconstitution

	Fertistarkit® 75 UI, 150 UI Genevrier Injection SC ou IM	Boîte de 5 ou 10 kits contenant chacun 1 flacon de poudre unidose + 1 seringue préremplie de solvant + 1 aiguille pour la reconstitution et l'injection IM + 1 aiguilles pour l'injection SC <u>A reconstituer</u>	Aucun	Utilisation immédiate après reconstitution
--	---	---	-------	--

Gonadotrophines recombinantes

Activité FSH

Follitrophine alpha	Gonal-F® 75 UI Merck Serono Injection SC	Flacon de poudre unidose + seringue prérempli de 1 mL de solvant <u>A reconstituer</u>	Aiguille pour la reconstitution + aiguille pour l'injection	Utilisation immédiate après reconstitution
	Gonal-F® 1050 UI Merck Serono Injection SC	Flacon de poudre multidose + seringue prérempli de solvant + 15 seringues avec aiguilles pour injection <u>A reconstituer</u>	Aucun	28 jours à température < 25°C après reconstitution
	Gonal F® 300 UI, 450 UI, 900 UI Merck Serono Injection SC	Stylo multidose prêt à l'emploi + 8 (300 UI) + 12 (450 UI) + 20 (900 UI) aiguilles pour injection	Aucun	Réfrigérateur (2 à 8°C) ou 3 mois à température < 25°C avant ouverture, 28 jours après ouverture
	Bemfola® 75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI, 450 UI Biotech Injection SC	Stylo prérempli unidose + aiguille pour injection SC	Aucun	Réfrigérateur (2 à 8°C) ou 3 mois à température < 25°C avant ouverture
	Ovaleap® 300 UI, 450 UI, 900 UI Teva Injection SC	Cartouche multidoses + 10 (300 UI, 450 UI) ou 20 (900 UI) aiguilles pour injection SC	Stylo injecteur Ovaleap Pen, délivré gratuitement sur prescription, sans limitation de quantité	Réfrigérateur (2 à 8°C) ou 3 mois à température < 25°C avant ouverture, 28 jours après ouverture

Follitrophine bêta	Puregon® 50 UI, 75 UI Schering-Plough Injection IM ou SC	Boîte de 5 flacons unidoses prêt à l'emploi	5 aiguilles pour le prélèvement + 5 aiguilles pour l'injection + 5 seringues de 1 ou 2 mL	Réfrigérateur (2 à 8°C) ou 3 mois à température < 25°C avant ouverture
	Puregon 300 UI, 600 UI, 900 UI Schering-Plough Injection SC	Cartouche multidose + 6 (300 UI, 600 UI) ou 9 (900 UI) aiguilles pour injection	Stylo injecteur Puregon Pen, un stylo remboursé tous les 2 ans	Réfrigérateur (2 à 8°C) ou 3 mois à température < 25°C avant ouverture, 28 jours après ouverture
Corifollitrophine alpha (libération prolongée sur 7 jours)	Elonva® 100 ug, 150 ug Merck Serono Injection SC	Seringue prérempli + aiguille pour injection	Aucun	Réfrigérateur (2 à 8°C) ou 1 mois à température < 25°C avant ouverture
Activité LH				
Lutrophine alpha	Luveris® 75 UI Merck Serono Injection SC	Boite de 1 ou 3 flacon(s) de poudre unidose(s)+ 1 ou 3 flacon(s) <u>A reconstituer</u>	1 ou 3 aiguille(s) pour la reconstitution + 1 à 3 aiguilles pour l'injection + 1 à 3 seringue(s) de 1 à 2 ml	Utilisation immédiate après reconstitution
Activité FSH/LH				
Follitrophine alpha + Lutrophine alpha	Pergoveris® Merck Serono Injection SC	Boîte de 1 ou 10 flacon(s) de poudre unidose(s) + 1 ou 10 flacon(s) de solvant de 1 mL <u>A reconstituer</u>	1 ou 10 aiguille(s) pour la reconstitution + 1 ou 10 aiguilles pour l'injection + 1 ou 3 seringue(s) de 1 à 2 ml	Utilisation immédiate après reconstitution

- **Etape 2 : Stimulation de la fonction ovarienne**

La stimulation ovarienne ne devra être débutée que si :

- les taux circulant de LH et d'œstradiol sont effondrés,
- l'endomètre est fin,
- les règles sont apparues, voire terminées
- et en l'absence de kystes ovariens.

La stimulation proprement dite est réalisée par l'administration de gonadotrophines (Tableau 2 ci-contre) pendant une durée de 10 à 12 jours. Cette durée est variable selon la réponse à la stimulation de la patiente et du protocole.

L'administration se fait dans la majorité des cas de façon quotidienne. Elle doit être réalisée à heure fixe.

La stimulation est toujours réalisée par l'administration de FSH qui peut être ou non associée à de la LH. Les gonadotrophines utilisées sont soit d'origine humaine purifiées à partir d'urine de femmes ou d'origine recombinante produites par génie génétique.

Les principaux effets indésirables sont des accidents d'hyperstimulation ovarienne (1 à 2 %) caractérisés notamment par une augmentation de la taille des ovaires et une prise de poids (et parfois douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée), une élévation trop importante du taux d'œstradiol plasmatique, une vasodilatation artérielle (entraînant une fuite de liquide extravasculaire et donc une possible hypovolémie) et de façon exceptionnelle des thrombose veineuse profondes ou superficielle liés à un surdosage. Il existe un risque de choc allergique.

Tableau 3 : Spécialité utilisée pour le déclenchement de l'ovulation (31–34)

	Spécialité	Conditionnement	Matériel à fournir	Conservation
GONADOTROPHINE CHORIONIQUE				
Choriogonadotropine alpha	Ovitrelle® Merck Serono	Cartouche en stylo pré rempli + aiguille pour l'injection SC	Aucun	Au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) Utilisation immédiate après sortie du réfrigérateur

- **Etape 3 : Déclenchement de l'ovulation**

L'ovulation est déclenchée par l'administration d'hCG (Tableau 3 ci-contre). La détermination du moment optimal pour le déclenchement de l'ovulation est primordiale pour permettre l'obtention du nombre le plus élevé possible d'ovocytes matures, tout en évitant une ovulation spontanée.

Il n'existe pas de consensus sur les critères de déclenchement qui sont propres à chaque centre. Mais le déclenchement est généralement réalisé quand le taux d'œstradiol est d'environ de 250 pg/ml par follicule mature, au moins trois follicules ont un diamètre supérieur ou égal à 16-18 mm et quand l'endomètre mesure plus de 7 mm d'épaisseur.

Il faut respecter l'horaire donné par le médecin pour réaliser l'injection d'hCG car l'heure de la ponction est déterminée par l'heure de l'injection.

Les principaux effets indésirables sont : syndrome d'hyperstimulation ovarienne léger ou modéré, fatigue, réaction au site d'injection, vomissements, nausées, douleur abdominale, céphalée, très rare thromboembolisme (associé au non à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne).

- **Etape 4 : Ponction folliculaire**

La rupture du follicule aura lieu 37 à 40 heures après l'injection d'hCG. La ponction devra être réalisée environ 36 heures après cette l'injection.

- **Etape 5 : Mise en fécondation**

- **Etape 6 : Transfert embryonnaire**

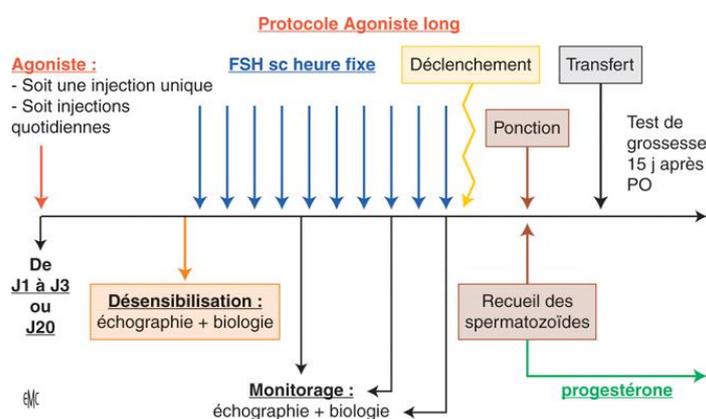
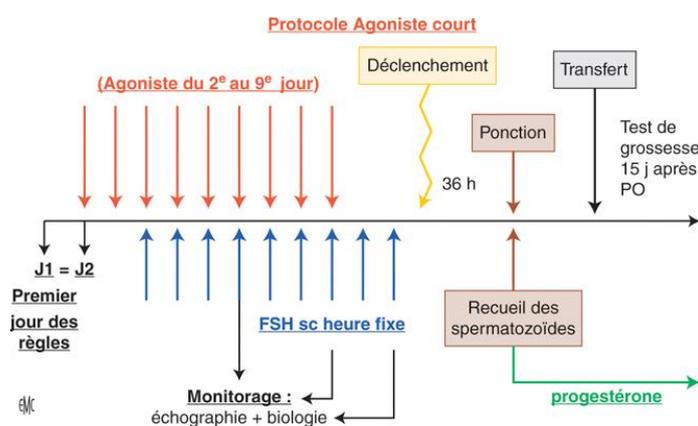
- **Etape 7 : Support en phase lutéale**

L'objectif de support en phase lutéale est de préparer l'endomètre à la nidation et au développement de l'embryon.

En effet, lors d'une stimulation multifolliculaire pour une FIV, les doses supraphysiologiques d'œstradiol et le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire inhibent la sécrétion de LH et altèrent la réceptivité endométriale. De plus, la relative hyposécrétion de progestérone, comparée au taux très élevé d'œstradiol, perturbe la maturation endométriale. Les cycles stimulés sont donc caractérisés par une phase lutéale anormale.

Tableau 4 : Traitements utilisés pour le support en phase lutéale (32–34)

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	Dosage disponible	Prescription
Progesterone	Progestan® Utrogestan® Estima®	Orale ou vaginale	100 mg, 200 mg	400 à 600 mg/jour, en 2 à 3 prises, à partir du jour de l'injection d'hCG jusqu'à la 12 ^e semaine de grossesse
	Crinone®	Vaginale	80 mg/g de gel	1 application/j
	Progiron®	Sous-cutanée ou intramusculaire	25 mg	1 application/j
Dihydrostérone	Duphaston®	Orale	10 mg	1 à 3 cp/jour

**Figure 12 : Protocole agoniste long (35)****Figure 13 : Protocole agoniste court**

Le support en phase lutéale consiste en l'administration quotidienne de progestérone par voie vaginale, orale ou injectable (Tableau 4). Il est également possible de réaliser des injections d'hCG.

La progestérone orale a une biodisponibilité réduite due à un premier passage hépatique et entraîne plus d'effets indésirables que la voie vaginale. La progestérone par voie intramusculaire a des effets indésirables non négligeables (douleurs et inflammation au point de ponction, pneumonie à éosinophile). Il semble donc préférable de privilégier la voie vaginale.

Les modalités précises d'administration sont variables. Elle est classiquement démarrée à j1-j2 post-insémination et poursuivie les premières semaines de la grossesse. La posologie de la progestérone varie de 200 à 600mg/jour répartie en 2 à 3 prises quotidienne. En France, en pratique, une dose de 200 mg deux fois par jour est fréquemment prescrite.

- **Etape 8 : Test de grossesse**

Le dosage d'hCG est classiquement réalisé 14 jours post ponction.

Le protocole agoniste long est schématisé Figure 12 ci-contre.

2.3.2. Le protocole agoniste « court »

L'instauration du blocage hypophysaire est réalisée en même temps que la stimulation ovarienne (Figure 13 ci-contre). Le but est de profiter de l'effet « *flare-up* » des gonadotrophines pour augmenter la puissance de la stimulation. Des administrations quotidiennes d'agoniste à la GnRH de courte durée d'action sont utilisées.

Les avantages de ce protocole sont sa simplicité, une durée totale de traitement plus courte et son faible coût. Mais, il semble moins efficace car les follicules recrutés auront des tailles hétérogènes. Ainsi, le recrutement folliculaire sera plus faible que pour les protocoles agonistes longs.

Les étapes de déclenchement de l'ovulation, du transfert embryonnaire, du support en phase lutéale et du dosage d'hCG se font selon les mêmes modalités que le protocole agoniste long.

Tableau 5 : Antagonistes de la GnRH utilisés pour le blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire (31–34)

	Spécialités et mode d'administration	Conditionnement	Matériel à fournir	Conditions de conservation
Antagonistes de la GnRH				
Ganirélix	Orgalutran® 0,25/0,5 ml MSD Voie sous-cutanée	Boîtes de 1 à 5 seringue (s) préremplie (s) unidoses avec aiguilles pour injections SC <u>Prêt à l'emploi</u>	Aucun	Pas de précautions particulières
	Fyremadel® 0,25 mg/0,5ml (générique) Ferring Voie sous-cutanée	Boîtes de 1 à 5 seringue (s) préremplie (s) unidoses avec aiguilles pour injections SC <u>Prêt à l'emploi</u>	Aucun	Pas de précautions particulières
Cétrorélix	Céetrotide® 0,25 mg/0,5 ml Merck Serono Voie sous cutanée	Flacon de poudre unidose + seringue prérempli de solvant + 2 aiguilles (1 pour la reconstitution + 1 pour l'injection) <u>A reconstituer</u>	Aucun	Utilisation immédiate après reconstitution

2.3.3. Les protocoles antagonistes

Pour les protocoles antagonistes, l'instauration du blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire se fait après le début de la stimulation ovarienne. Contrairement aux agonistes, les antagonistes entraînent immédiatement la suppression de la sécrétion des gonadotrophines endogènes : il n'y a pas d'effet « flare-up ».

- Etape 1 : Stimulation de l'ovulation

La stimulation de l'ovulation est effectuée par l'administration de gonadotrophine dès le 2^e jour du cycle.

- Etape 2 : Blocage de la fonction hypophysaire

Historiquement, deux protocoles antagonistes existaient : le protocole antagoniste à doses multiples et le protocole antagoniste à dose unique. Mais, ce dernier n'est plus utilisé car l'antagoniste n'est plus disponible sur le marché.

Il existe deux sous types de protocoles antagoniste à doses multiples: le protocole antagoniste fixe et le protocole antagoniste flexible.

Pour le protocole antagoniste fixe, une administration quotidienne de l'antagoniste à la GnRH (Tableau 5) est réalisée à partir du 6^{ème} jour de stimulation ovarienne et jusqu'au déclenchement de l'ovulation. L'administration de l'antagoniste se fait indépendamment de la taille des follicules et des dosages hormonaux. Son maniement est donc aisé.

Pour le protocole antagoniste flexible, l'antagoniste est introduit entre le 6^{ème} et 9^{ème} jour en fonction du taux d'œstradiol et de la présence d'au moins un follicule supérieur à 13 mm.

Une réaction au site d'injection (érythème, prurit, réaction œdémateuse) est un effet indésirable fréquent. Des cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés dès la première dose.

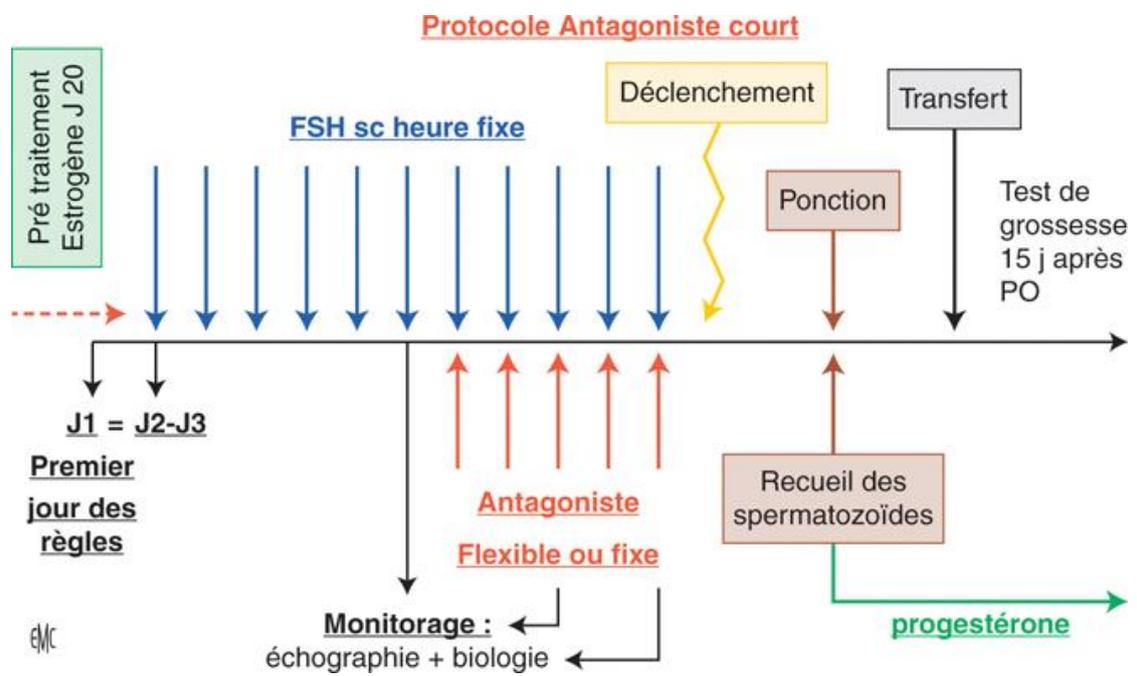


Figure 14 : Protocole antagoniste court (35)

- **Etape 3 : Déclenchement de l'ovulation**

Le déclenchement de l'ovulation peut être réalisé une fois que toutes les conditions sont remplies selon les mêmes modalités décrites que pour le protocole long agoniste.

Le déclenchement peut être réalisée par l'hCG mais également par des agonistes de la GnRH.

L'avantage du déclenchement par agonistes de le GnRH est la diminution de fréquence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne et un mécanisme de déclenchement plus physiologique. En effet, les agonistes vont entrainer une hausse des taux de FSH et de LH endogènes qui va provoquer la maturation folliculaire et ovocytaire terminale. En revanche, la phase lutéale qui lui fait suite est courte et inadéquate à l'implantation. Cela impose d'avoir recours à un transfert différé d'embryons (freeze all), ou de soutenir la phase lutéale par de faibles doses d'hCG. Mais un tel soutien augmente le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et annule le bénéfice de ce type de déclenchement. Il n'est donc pas réalisé de façon systématique mais dans des contextes particuliers surtout lorsque aucun transfert n'est envisagé (don d'ovocytes, préservation de la fertilité, risque majeur de syndrome d'hyperstimulation ovarienne...).

- **Etape 4 : Ponction folliculaire**
- **Etape 5 : Mise en fécondation**
- **Etape 6 : Transfert embryonnaire**
- **Etape 7 : Soutien en phase lutéale**
- **Etape 8 : Test de grossesse**

Ces étapes se font selon les mêmes principes que ceux décrits pour le protocole long agoniste.

Le protocole antagoniste court est schématisé Figure 14 ci-contre.

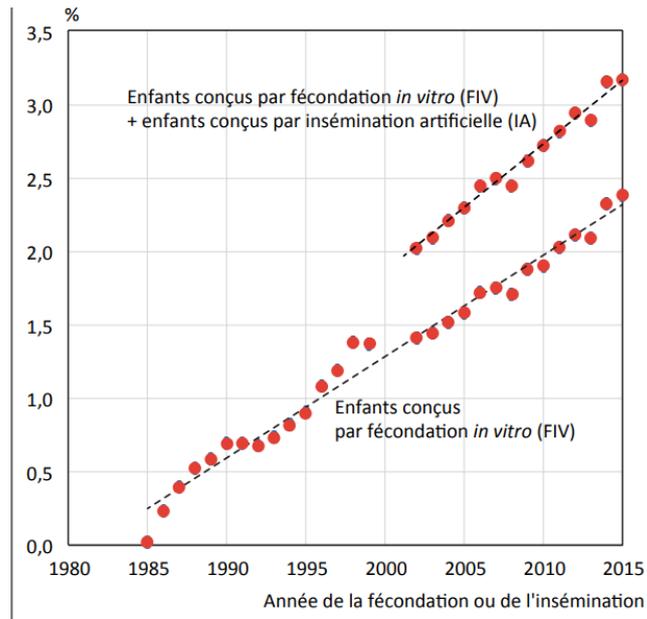


Figure 15 : Evolution de la proportion d'enfants conçus par AMP en France (38)

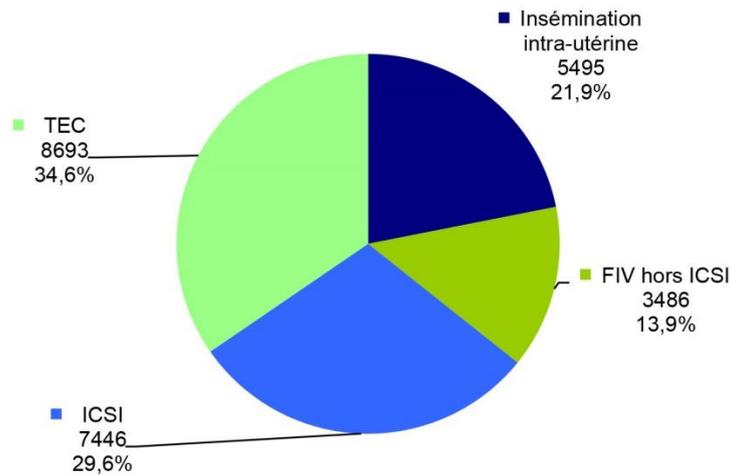


Figure 16 : Part des enfants nés après AMP en 2018 selon les techniques d'AMP
(N=25 120) (36)

III- Les chiffres de l'assistance médicale à la procréation en France

Les données présentées ci-dessous proviennent du Rapport médical et scientifique de la procréation et génétique humaine en France élaboré par l'Agence de la Biomédecine (36). Ce rapport concerne les activités d'AMP enregistrée en France en 2018.

3.1. L'activité d'assistance médicale à la procréation en France

La proportion d'enfant conçu par AMP ne cesse d'augmenter en France (Figure 15 ci-contre). Selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), 758 590 nouveau-nés ont vu le jour en France en 2018 (37). Parmi eux, 25 120 ont été conçu grâce à une AMP. Les enfants issus d'une AMP représentent donc 3,3% des enfants nés en 2018. Leur proportion augmente depuis 2009 (2,6% en 2009, 3,3% en 2018). On estime qu'un peu plus d'un enfant sur 30 est issu d'une AMP.

En 2018, 148 711 tentatives d'AMP ont été recensées en France.

Les IUI occupent une large place au sein des activités d'AMP. Cette technique représente 32% de l'ensemble des tentatives d'AMP soit 47 187 tentatives. Les IUI font appel aux spermatozoïdes de donneur dans 6% des cas. Les IUI contribuent à 21,9% des naissances post-AMP répertoriées en 2018 (Figure 16 ci-contre).

La FIV classique représente 13,2 % des tentatives totales d'AMP soit 19 688 tentatives. Cette technique fait appel aux dons dans seulement 0,65 % des cas. La FIV classique contribue à 13,9 % du total des naissances post AMP.

La FIV-ICSI représente 27,3 % des tentatives totales d'AMP, soit 40 671 tentatives. Le recours à l'ICSI représente 67% de l'ensemble des tentatives de FIV. Cette technique fait appel aux dons dans 3,3 % des cas. Elle contribue à 29,6 % des naissances post-AMP.

Le transfert d'embryons congelés (TEC) représente 41 165 tentatives soit 27,7 % de l'ensemble des tentatives. Cette technique contribue à 34,6 % des naissances post-AMP. On note une augmentation chaque année du nombre de décongélation en vue d'un TEC. Cela montre l'évolution des pratiques avec le développement du transfert mono-embryonnaire et de la technique de vitrification embryonnaire dans le but de limiter le nombre de grossesses multiples.

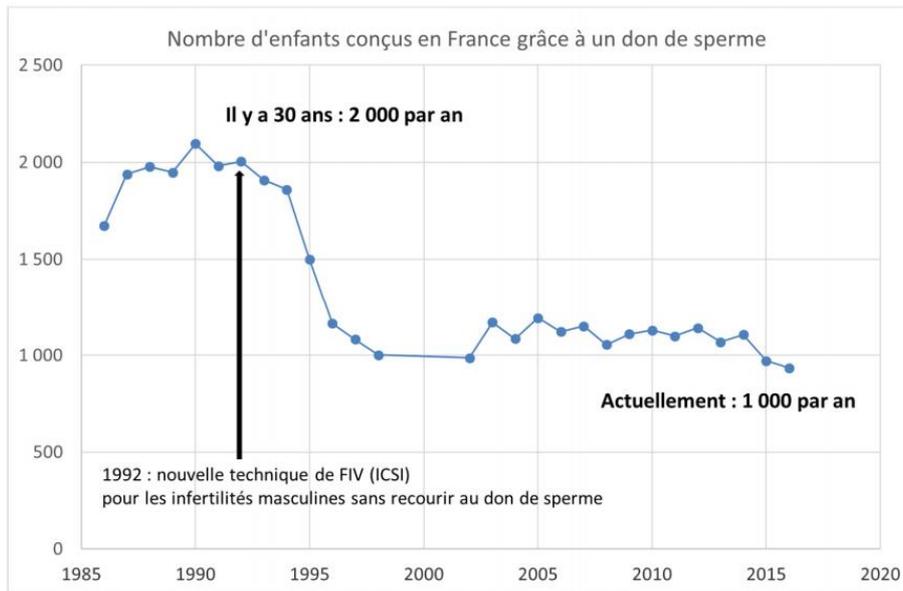


Figure 17 : Nombre d'enfants conçus en France grâce au don de sperme (39)

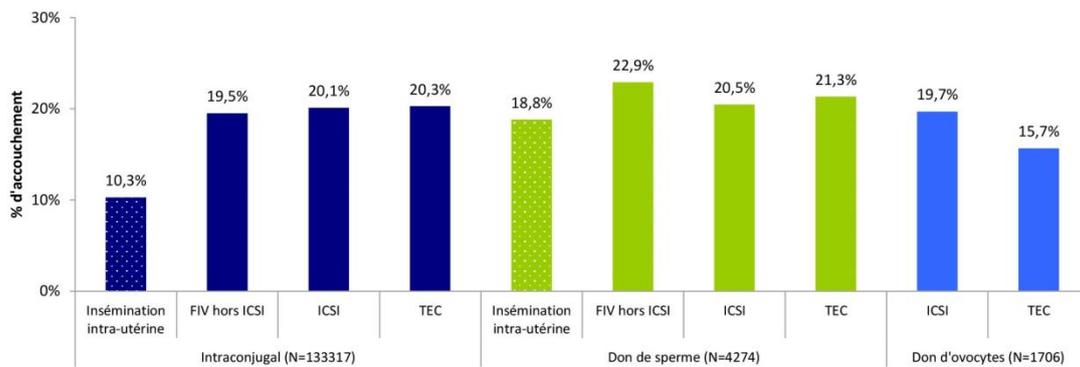


Figure 18 : Taux d'accouchement par tentative d'AMP selon le type de technique et l'origine des gamètes en 2018 (N= nombre de tentatives) (36)

Seulement 5,1% des enfants conçus par AMP sont nés grâce à un don, soit 1 270 enfants:

- 3,6% des enfants sont issus d'un don de spermatozoïdes (906 enfants),
- 1,4% des enfants sont issus d'un don d'ovocytes (343 enfants)
- 0,08% des enfants sont issus d'un accueil d'embryon (21 enfants)

Il y trente ans, le nombre d'enfants conçu chaque année avec don de sperme était deux fois plus élevé (de l'ordre de 2 000 enfants). Le recours au don de sperme a beaucoup diminué depuis 1993 avec le développement de la FIV-ICSI qui permet de répondre aux infertilités d'origine masculine sans faire appel à un tiers donneur (39) (Figure 17 ci-contre).

Les CECOS indiquent qu'en France, un total de 50 000 enfants sont nés suite à un don de sperme depuis 1978 (39).

3.2. Les taux de grossesse et d'accouchement en fonction de la technique d'AMP (Figure 18 ci-contre)

Les différences observées sur les taux de grossesse et d'accouchement en fonction des techniques et de l'origine des gamètes sont davantage liées aux indications de ces différentes techniques qu'aux procédés eux-mêmes.

Globalement, les taux d'implantation embryonnaire augmentent progressivement au cours de ces dernières années pour la majorité des techniques. Cette augmentation pourrait être liée à la hausse des TEC. En effet, les chances de succès par tentative augmentent lorsqu'il est possible de conserver des embryons surnuméraires car les couples peuvent bénéficier d'un ou de plusieurs transferts embryonnaires supplémentaires par tentative.

Taux de réussite de la FIV (40):

Suite à une première tentative de FIV, le taux d'accouchements peut être estimé à 21 %. En considérant un tel taux de succès à chaque tentative, ce taux sera de 38 % après deux tentatives, 58 % après trois tentatives et 61 % après quatre tentatives. Ce taux de 61 % est souvent considéré comme le taux cumulé de succès de la FIV après quatre tentatives. Mais, il fait l'hypothèse que tous les couples poursuivent le traitement et réalisent les quatre tentatives de FIV remboursées par l'Assurance Maladie avec une probabilité de succès identique à chaque rang de tentative. Il s'agit d'un taux de succès théorique.

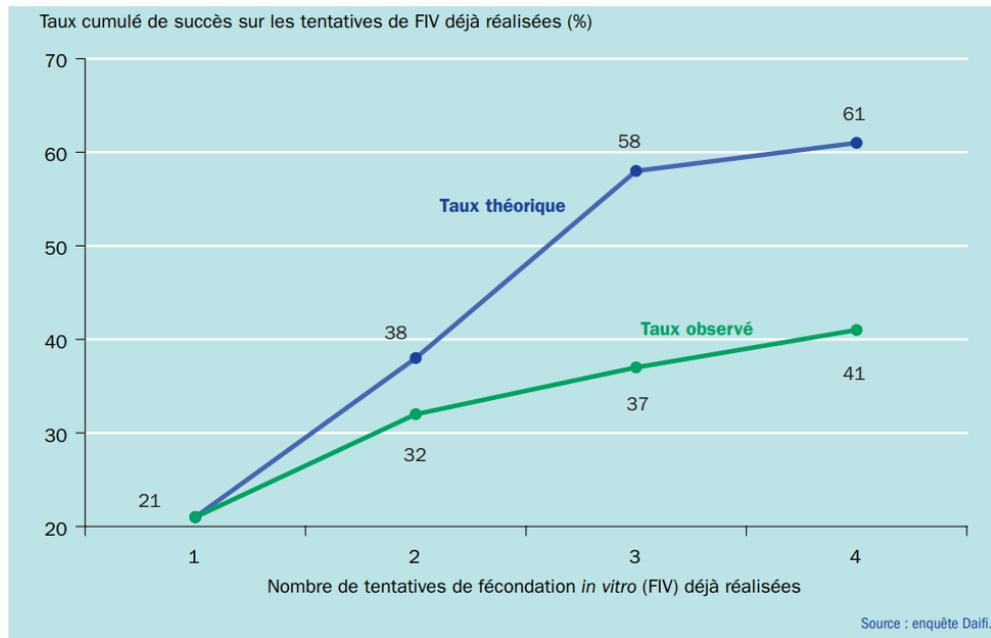


Figure 19 : Taux cumulés observé et théorique de succès sur 1 à 4 tentatives de FIV (40)

Une approche plus pratique des chances de succès a été réalisée dans l'enquête dénommée « Devenir après initiation d'un traitement par fécondation *in vitro* » (enquête Daifi). Cette enquête a permis d'estimer un taux cumulé de succès de 41 % pour quatre tentatives de FIV (Figure 19 ci-contre). Il s'agit d'un taux de succès observé en pratique, bien inférieur au taux théorique.

La théorie et la pratique se différencient principalement par la notion d'arrêt des traitements. Dans l'étude, près de la moitié de la cohorte initiale des couples avait quitté le centre de FIV sans avoir réalisé les quatre tentatives. Ceci peut s'expliquer par la pénibilité physique et émotionnelle des parcours de FIV.

Par ailleurs, les taux de succès de la FIV varient très fortement en fonction de la qualité ovocytaire qui dépend de l'âge de la femme. Et cet âge apparaît fortement lié au risque d'arrêt du traitement. Le taux cumulé d'arrêts du traitement avant la réalisation des quatre tentatives de FIV dans un centre passe de 41 % lorsque la femme a moins de 35 ans, à 56 % pour la classe d'âge 35-39 ans et s'élève à 80 % lorsque la femme est âgée de 40 ans ou plus.

En prenant en compte ces critères, lors d'un traitement par FIV (qui peut inclure jusqu'à 4 FIV prises en charge par l'Assurance maladie), les chances d'obtenir la naissance de l'enfant désiré sont de (39):

- 40-44% lorsque la femme est âgée de moins de 35 ans
- 28% lorsque la femme est âgée de 35-39 ans
- 14% lorsque la femme est âgée de 40 ans et plus

3.3. L'aspect financier de l'assistance médicale à la procréation :

L'AMP représente une dépense annuelle de 300 millions d'euros pour l'Assurance Maladie.

Le coût moyen pour l'Assurance Maladie d'une naissance résultant d'une IUI ressortait en 2016 à 7 088 € et celui d'une naissance résultant d'une FIV, toutes modalités confondues, à 13 849 €.

Le coût d'obtention des gamètes par tentatives est de 538 euros pour les spermatozoïdes et de 6 271 euros pour les ovocytes.

3.4. L'AMP vigilance (41)

L'AMP représente des risques pour les enfants à naître et pour les mamans. Un suivi thérapeutique attentif des femmes engagées dans un parcours d'AMP et des nouveaux nés est donc primordial.

Selon des préconisations de la réglementation européenne, les centres et les laboratoires d'AMP devraient être contrôlés tous les deux ans. Ce contrôle est effectué par les Agences régionales de santé (ARS) sous la coordination de l'Agence de la Biomédecine. Cependant, les ARS rencontrent des difficultés à respecter ce rythme biennal.

L'Agence de la Biomédecine centralise le dispositif de vigilance lié à l'AMP. En 2019, 540 déclarations d'AMP vigilance ont été recensées par l'Agence de la Biomédecine.

- Incidents

L'Agence de la Biomédecine a reçu 124 déclarations d'incidents, cela représente 23.5% de l'ensemble des déclarations. Seuls les incidents graves sont à déclarer en AMP vigilance conformément aux exigences de la Directive européenne 2006/86/CE (42).

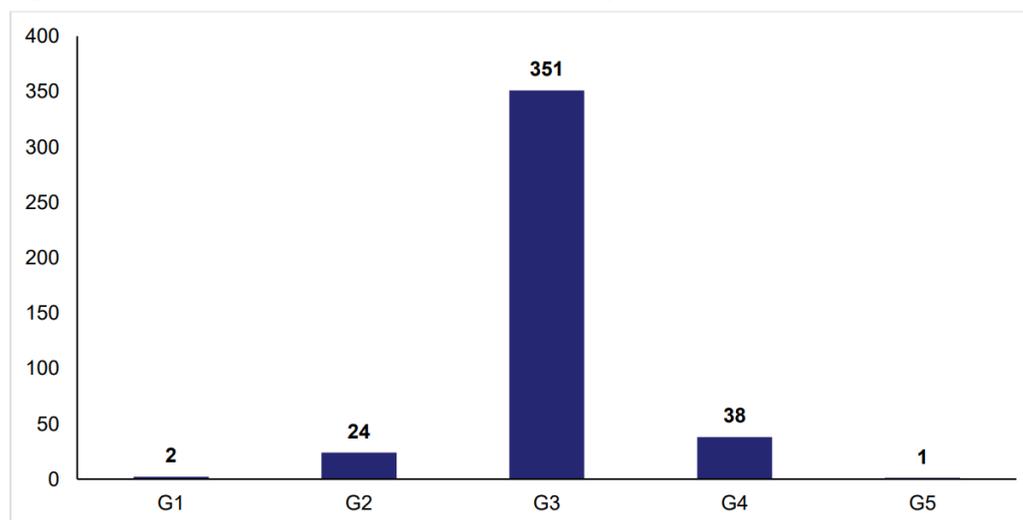
Un incident grave est un accident ou une erreur liés aux activités portant sur les gamètes, tissus germinaux ou embryons, entraînant ou susceptible d'entraîner :

- Un effet indésirable grave ou un effet indésirable inattendu chez les personnes concernées par le processus d'AMP ;
- Une perte importante de gamètes, tissus germinaux ou embryons ;
- Un défaut de qualité ou de sécurité des gamètes, tissus germinaux ou embryons ;
- Toute erreur d'attribution des gamètes, tissus germinaux ou embryons.

Un incident grave peut aussi être le fait de toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus ou de toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des personnes qui ont recours à un don ou qui en sont issues.

Tableau 6 : Classification des effets indésirables selon l'Agence de la Biomédecine (41)

	Classe de gravité	Intitulé de la classe	Nature des conséquences
Non grave	G1	Négligeable	Simple consultation médicale
	G2	Modérée	Manifestations cliniques ou biologiques nécessitant un suivi médical sans hospitalisation
Grave	G3	Sévère	Manifestations cliniques ou biologiques entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant, prolongeant ou compliquant une hospitalisation ou tout autre état morbide, ou nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter un dommage permanent ou la défaillance d'une fonction corporelle
	G4	Majeure	Menace vitale immédiate
	G5	Décès	

Figure AMPV12 Nombre de déclarations par niveau de gravité (G1 à G5) en 2019**Figure 20** : Nombre de déclarations d'effets indésirables par niveau de gravité (G1 à G5) en 2019 (41)

- Effets indésirables

Le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en AMP (43) définit les effets indésirables dans le cadre d'une AMP (Tableau 6 ci-contre):

- Un effet indésirable est une réaction nocive survenant chez les personnes concernées par le processus d'AMP et qui serait liée ou susceptible d'être liée aux gamètes, aux tissus germinaux ou aux embryons ou encore aux activités qui s'y rapportent.
- Un effet indésirable grave est un effet indésirable ayant entraîné la mort ou ayant mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité, ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide.
- Un effet indésirable inattendu est effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendue au regard des critères définis.

En 2019, l'Agence de la Biomédecine a reçu 413 déclarations d'effets indésirables. Le taux de survenue d'effets indésirables est compris selon les années entre 2 et 3 pour 1000 tentatives d'AMP. Ce dernier est plus important pour l'activité de FIV-ICSI car cette technique nécessite plus de manipulations et d'actes cliniques.

En 2019, les effets indésirables graves représentent 93.8% des effets indésirables déclarés (Figure 20 ci-contre). Cette proportion majeure d'effets indésirables graves est directement liée au nombre important de syndrome d'hyperstimulation ovarienne avec hospitalisation qui sont déclarés et cotés avec une gravité G3. On constate que 89.9% des effets indésirables déclarés ont entraîné une hospitalisation. Parmi les effets indésirables ayant nécessité une hospitalisation, environ 9% ont été déclarés comme pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Un décès est à déplorer.

En 2019, les effets indésirables le plus souvent rapportés concernent les affections des organes de reproduction et du sein (57.6% soit 254 cas), les affections vasculaires (27.2% soit 120 cas) et les infections et infestations (11.3 soit 50 cas).

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne représente 51% de l'ensemble des effets indésirables déclarés.

Les hémopéritoine¹⁴ représentent 21.9% des effets indésirables déclarés. Du fait de cette importante représentativité et compte tenu de leur dangerosité, ils sont tout particulièrement suivis en AMP vigilance.

Les accidents thrombo-emboliques représentent 5.8% des effets indésirables déclarés. Parmi ces thromboses, il s'agit majoritairement de thromboses veineuses et plus particulièrement d'embolies pulmonaires.

¹⁴ Un **hémopéritoine** est un épanchement de sang dans la cavité péritonéale. Il survient en cas de rupture d'un viscère ou d'un vaisseau sanguin contenu dans cette cavité ou contigu à sa paroi. Il menace le pronostic vital immédiat. Le traitement nécessite en principe des mesures de réanimation et une intervention chirurgicale dans les plus brefs délais.

PARTIE 2 –

**LE CADRE LEGAL DE L'ASSISTANCE
MEDICALE A LA PROCREATION EN FRANCE
ET SON EVOLUTION**

I- Historique (10,44–49)

Historiquement, l'infertilité était considérée comme une fatalité irrémédiable et exclusivement d'origine féminine. Les premiers traitements contre l'infertilité apparaissent à partir du XIX^{ème} siècle (44). Des médecins pratiquent alors l'insémination artificielle intraconjugale de manière clandestine en cabinet. Les techniques employées sont publiées dans la presse médicale lors de la 2^{ème} moitié du XIX^{ème} siècle mais suscitent les réticences des autorités religieuses et médicales (45). L'insémination artificielle est dans le même temps employée à grande échelle à partir des années 1930 dans l'élevage des bovins (46). Pendant la deuxième guerre mondiale, les techniques de cryoconservation des cellules sont élaborées, permettant de faciliter la conservation du sperme bovin (46).

Mais, l'utilisation de sperme de donneur dans le traitement de l'infertilité humaine n'était pas acceptée. En 1949, l'Académie des sciences morales et politiques considérait l'hétéro-insémination comme une atteinte aux assises du mariage, de la famille et de la société. Cette pratique était cependant utilisée par quelques gynécologues dans le secteur privé (45). Il a fallu attendre les années 60 à 70 pour que l'insémination artificielle avec sperme de donneur intéresse le secteur hospitalier et soit acceptée.

- **La Création des CECOS (Centres d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme humains) :**

Les deux premières banques françaises de sperme ont été créées en 1973. L'une d'elle a vu le jour à l'hôpital de Paris Necker à l'initiative du professeur Albert Netter. L'autre à l'hôpital de Bicêtre à l'initiative du professeur Georges David. A l'hôpital Necker, la plupart des donneurs sont des jeunes hommes célibataires et sont rémunérés. A l'hôpital de Bicêtre, le don est gratuit et doit provenir d'un couple fécond anonyme (45).

Georges David nomma la structure CECOS : centre d'études et de conservation de sperme¹⁶.

Le CECOS de Bicêtre servit de modèle pour la création de nouveaux centres en province tels que le CECOS de Lyon en 1974, le CECOS de Toulouse en 1976, le CECOS de Rennes en 1977. Les CECOS ont par la suite obtenu le monopole grâce à une stratégie de légitimation et à l'appui de personnalités telles que Robert Debré et Simone Veil.

¹⁶ La mise en place de la FIV, quelques années plus tard, fera évoluer la définition du sigle CECOS qui désignera alors et depuis les Centres d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme humains.

Le principe du don anonyme et gratuit s'est donc ainsi imposé. En 1994, les CECOS d'abord structures associatives sont intégrés dans les CHU (Centre Hospitalier Universitaire) en tant qu'unités fonctionnelles ou unités de service.

- Les **lois de bioéthique** :

Le 23 février 1983, pour répondre aux questions éthiques soulevées par le progrès dans les domaines de la santé, des sciences, de la médecine, le **CCNE (Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé)** est créé par décret (après les Assises de la Recherche). La France a été le premier pays à créer ce type de structure.

En 1988, face au développement des techniques d'AMP, les pouvoirs publics créent la **Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal**, aujourd'hui intégrée à l'Agence de la Biomédecine.

Les **premières lois de bioéthique** sont votées en France en **1994**. Elles abordent entre autres : le traitement des données à des fins de recherche dans le domaine de la santé, le respect du corps humain, le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain, l'AMP et le diagnostic prénatal. La législation relative à l'AMP est fixée par la loi de bioéthique n°94-654 du 29 juillet 1994 (50). La loi définit l'AMP et fixe les conditions d'accès.

La **loi n° 2004-800 du 6 août 2004** révisé les lois de bioéthique de 1994 (51). Cette loi crée l'Agence de la Biomédecine et prévoit une clause de révision à cinq ans.

La **loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011** relative à la bioéthique révisé les dispositions en vigueur (52). Les modalités et les critères permettant d'autoriser les techniques d'AMP et d'encadrer leurs améliorations sont redéfinies. Ainsi la congélation ovocytaire ultra rapide (ou vitrification) est autorisée. Cette loi prévoit également une révision de la loi de bioéthique par le Parlement dans un délai maximal de sept ans. Le principe d'un débat public sous la forme **d'États généraux de la bioéthique** organisé par le CCNE précédant la prochaine révision est acté.

La **loi n° 2013-715 du 6 août 2013** (53) autorise les recherches à partir d'embryons surnuméraires conçus dans le cadre d'une AMP et ne faisant plus l'objet d'un projet parental, après information et consentement écrit du couple concerné.

II- Le cadre légal de l'assistance médicale à la procréation en France

Les lois relatives à la bioéthique, ses dispositions réglementaires ainsi que les règles de bonnes pratiques assurent l'encadrement et la mise en œuvre des techniques d'AMP.

L'AMP en France est encadrée par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (52). Cette loi est actuellement en révision. Le 3 février 2021, un nouveau projet de loi a été adopté en deuxième lecture par le Sénat. Mais la nouvelle loi n'a pas encore été promulguée. Une commission mixte paritaire doit désormais se réunir.

L'AMP est définie de façon générale par les articles L2141-1 à L2141-12 du Code de la Santé Publique (CSP) (54). Les articles L2142-1 à L2142-4 du CSP (55) décrivent les conditions d'autorisation et de fonctionnement des établissements, laboratoires et organismes réalisant des activités d'AMP. Enfin les articles L2161-1 à L2164-2 du CSP (56) traitent des dispositions pénales.

Au niveau réglementaire, l'AMP est traitée dans les articles R2141-1 à R2142-49 du CSP (57).

L'ordonnance n°2008-480 du 22 mai 2008 (58) transpose la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains (59).

2.1. Définition

Selon l'article L-2141-1 du CSP:

« L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle. La liste des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence de la biomédecine. Un décret en Conseil d'Etat précise les modalités et les critères d'inscription des procédés sur cette liste. »

L'expression « assistance médicale à la procréation » est employée par le législateur depuis 1994, pour désigner les techniques de procréation qui ne résultent pas d'un processus biologique. Le projet de loi de 1994 utilisait l'expression de « procréation médicalement assistée » (PMA) jusqu'aux travaux de la commission des affaires sociales du Sénat qui l'ont

remplacée par celle d'« assistance médicale à la procréation » en insistant sur le fait que le régime juridique prévu visait à encadrer « des activités médicales et non pas la procréation elle-même. » (60)

L'autoconservation des gamètes sans raison médicale est interdite en France. Elle est seulement réservée aux personnes atteintes de pathologies dont la maladie en elle-même ou le traitement sont susceptibles d'altérer la fertilité :

Article L2141-11 du CSP : « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité.»

La gestation pour autrui (GPA) est interdite par le Code Civil dont l'article 16-7 dispose que « toute convention portant sur la procréation ou la gestation pour le compte d'autrui est nulle».

2.2. Conditions d'accès

L'objet et les conditions d'accès à l'AMP sont définis dans l'article L-2141-2 du CSP :

*« L'assistance médicale à la procréation a pour objet de remédier à l'**infertilité** d'un couple ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité. Le caractère pathologique de l'infertilité doit être médicalement diagnostiqué.*

***L'homme et la femme formant le couple** doivent être, **en âge de procréer** et consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination.*

Font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons le décès d'un des membres du couple, le dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou la cessation de la communauté de vie, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation. »

Dans ces conditions, l'AMP est prise en charge à 100 % par l'Assurance Maladie. Cependant, un nombre limité de tentatives est prévu :

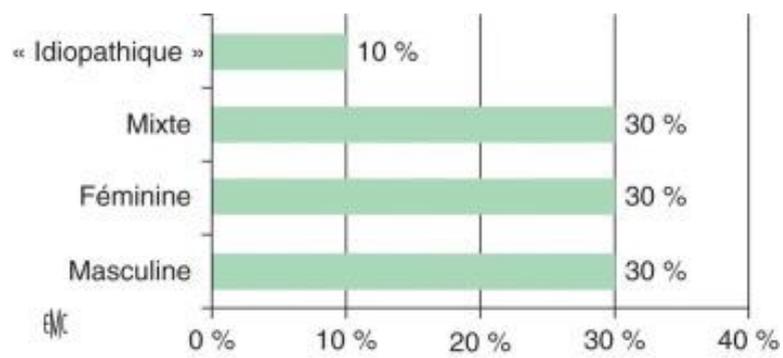


Figure 21 : Origine de l'infertilité au sein du couple (64)

- six IUI au maximum avec une seule IUI par cycle
- quatre FIV au maximum

On entend par tentative, un cycle complet, c'est-à-dire de la ponction ovarienne jusqu'au transfert embryonnaire. Si le cycle de FIV est interrompu avant le transfert, il n'est pas considéré comme une tentative. De même, tout transfert d'embryons n'est pas considéré comme une nouvelle tentative.

2.2.1. La notion d'infertilité

Selon l'article L-2141-2 du CSP, l'AMP a pour objet de remédier à une infertilité.

Depuis 2009, l'infertilité est définie par l'impossibilité d'obtenir une grossesse après un an de rapports sexuels réguliers et non protégés (61). Il est légitime de commencer les explorations au bout d'une année de tentatives infructueuses ou plus tôt si la femme a plus de 35 ans ou s'il existe une cause clinique connue d'infertilité ou des facteurs prédisposant à l'infertilité (pathologies génitales, cycles irréguliers...)(62).

Elle concerne environ 15 % des couples en âge de procréer et est de ce fait considérée comme un problème de santé publique (63). On estime qu'un couple sur 7 consulte un médecin au moins une fois pour une infertilité supposée et qu'un couple sur 10 suit des traitements pour palier à une infertilité (2).

L'infertilité du couple est à 30 % d'origine féminine, 30 % d'origine masculine, 30 % d'origine mixte et à 10 % inexplicée (64) (Figure 21 ci-contre).

L'âge est un facteur physiologique responsable d'une diminution de la fertilité (65).

Chez la femme, la réserve ovarienne diminue en quantité et en qualité avec l'âge. A 30 ans, les chances de concevoir spontanément par cycle sont de 20 %, elles chutent à 5 % à 40 ans. Le taux de conception à 12 mois est de 75,4 % à 30 ans, de 66 % à 35 ans, de 44,3 % à 40 ans. De plus, le taux de fausses couches spontanées par cycle augmente à partir de 35 ans (66).

Chez l'homme, la qualité du sperme diminue avec l'âge ce qui peut augmenter les risques d'infertilité.

Or, en France, l'âge du premier enfant ne cesse de reculer. D'après les données de l'INSEE, l'âge moyen au moment de devenir mère est passé de 24 ans en 1974 (67) à 30,7 ans en 2019 (68). Et, selon l'enquête nationale périnatale de 2016, 21,3% des femmes ont plus de 35 ans quand elles accouchent et 4 % ont plus de 40 ans (69).

Les causes principales d'infertilité féminines sont les dysovulations (retrouvées dans 20 à 40% des cas), les obstructions tubaires (26 %) et l'endométriose (20 à 50 %) (65).

L'infertilité masculine peut être due à une spermatogénèse altérée (infertilité sécrétoire), une obstruction des voies génitales masculines (infertilité excrétoire), des dysfonctions érectiles, des problèmes d'éjaculation, ou plus rarement à des anticorps antispermatozoïdes (70).

Les anomalies génétiques représentent une cause majeure de l'infertilité masculine. Environ 15 % des patients azospermiques et 2 % des patients oligospermiques¹⁷ ont une anomalie du caryotype (71). Ce taux est de 0,6 % dans la population générale (72) . Le syndrome de Klinefelter (aneuploïdie¹⁸ caractérisée par un chromosome sexuel X supplémentaire) est la cause génétique d'infertilité la plus fréquente (70).

Certains facteurs environnementaux peuvent diminuer la fertilité tels que la consommation de tabac, de cannabis ou d'alcool ou la prise de certains médicaments. Le surpoids et l'obésité ont un impact important sur la fertilité. Le stress peut également être considéré comme un facteur de risque additionnel (73).

2.2.2. La notion de couple composé d'un homme et d'une femme

Selon, l'article L-2141-2 du CSP, l'AMP s'adresse aux couples hétérosexuels. La loi du 7 juillet 2011 (52) a supprimé toute référence au statut juridique du couple (mariage ou pacte civil de solidarité) et l'exigence d'une preuve d'une vie commune d'au moins deux ans a été abandonnée.

Les deux membres formant le couple doivent être vivants. L'AMP post-mortem est donc interdite.

¹⁷ Désigne une faible quantité de spermatozoïdes dans le sperme.

¹⁸ État d'une cellule qui présente un nombre anormal de chromosomes.

2.2.3. La notion d'âge limite

L'homme et la femme formant le couple doivent être en âge de procréer mais l'article L-2141-2 du CSP ne fixe pas précisément d'âge limite.

La **Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal** avait proposé en juillet 2004 que « pour des raisons associant l'efficacité des techniques d'AMP et l'intérêt de l'enfant, il est recommandé de ne pas accéder à une demande d'AMP lorsque l'âge de la femme est supérieur à 42 ans révolus et/ou l'âge de l'homme est supérieur à 59 ans révolus ». De plus, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) interrompt la prise en charge au jour du 43^{ème} anniversaire de la femme. Cependant cela n'interdit pas aux praticiens de réaliser des interventions plus tardives aux frais des couples concernés.

En juin 2016, l'Agence de la Biomédecine a refusé à deux couples l'autorisation d'exportation de gamètes et de tissus germinaux à l'étranger en raison de l'âge des pères. Les hommes étaient âgés de 68 et 69 ans. Suite à de longues procédures administratives, les deux couples se sont pourvus en cassation devant le Conseil d'Etat qui a validé la légalité des refus d'autorisation d'exportation de gamètes fondés sur l'âge des pères. Le Conseil d'Etat a considéré par les arrêts du 17 mars 2019 (74,75) que compte tenu du large consensus existant dans la communauté scientifique et médicale, l'âge de procréer pour un homme au regard de l'article L-2141-2 du CSP peut être fixé, en principe, à 59 ans.

2.3. L'assistance médicale à la procréation avec tiers donneur

Les techniques d'AMP peuvent être utilisées avec tiers donneur. Les spermatozoïdes, les ovocytes ou les embryons utilisés peuvent provenir d'un don.

Les articles 16 à 16-9 du Code Civil (76) traitent du respect du corps humain. La cession et l'utilisation des éléments et produits du corps humain sont encadrées par les dispositions des articles L1211-1 à L1274-3 du CSP (77). Plus précisément, le don et l'utilisation des gamètes sont encadrés par les dispositions des articles L1244-1 à L1244-9 du CSP (78).

L'établissement de la filiation dans le cadre d'une AMP est traité dans les articles 311-19 et 311-20 du Code Civil (79).

2.3.1. Les principes généraux du don

Le don est **volontaire** et le consentement du donneur doit être recueilli.

Article L-1211-2 du CSP : « *Le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ses produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur. Ce consentement est révocable à tout moment.* »

Le don est **gratuit** selon le principe de non-patrimonialité du corps humain inscrit dans le Code Civil.

Article 16-1 du Code Civil : « *Le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial.* »

Article 16-5 du Code Civil : « *Les conventions ayant pour effet de conférer une valeur patrimoniale au corps humain, à ses éléments ou à ses produits sont nulles.* »

Selon l'article 16-6 du Code Civil : « *Aucune rémunération ne peut être allouée à celui qui se prête à une expérimentation sur sa personne, au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de produits de celui-ci.* »

Cependant, les frais de santé ainsi que les frais non médicaux (hébergement, transport, perte de salaire) sont remboursés sous présentation des justificatifs :

Article L1211-4 du CSP : « *Aucun paiement, quelle qu'en soit la forme, ne peut être alloué à celui qui se prête au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de ses produits* »

« *Les frais afférents au prélèvement ou à la collecte sont intégralement pris en charge par l'établissement de santé chargé d'effectuer le prélèvement ou la collecte.* »

Le don est **anonyme** :

Article L1211-5 du CSP : « *Le donneur ne peut connaître l'identité du receveur, ni le receveur celle du donneur. Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don d'un élément ou d'un produit de son corps et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée.*

Il ne peut être dérogé à ce principe d'anonymat qu'en cas de nécessité thérapeutique. »

2.3.2. Les principes inhérents aux dons de gamètes

Selon l'article L-1244-1 de CSP:

«*Le don de gamètes consiste en l'apport par un tiers de spermatozoïdes ou d'ovocytes en vue de contribuer à une assistance médicale à la procréation.* »

Depuis la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique (51), le donneur ne doit plus être nécessairement en couple, mais si tel est le cas, l'autre membre du couple doit donner son consentement. De plus, depuis la loi du 7 juillet 2011 (52) relative à la bioéthique, le donneur ou la donneuse n'a plus besoin d'être déjà parent.

Article L-1244-2 du CSP : « Le donneur doit avoir procréé. Le consentement des donneurs et, s'ils font partie d'un couple, celui de l'autre membre du couple sont recueillis par écrit et peuvent être révoqués à tout moment jusqu'à l'utilisation des gamètes. Il en est de même du consentement des deux membres du couple receveur. Lorsqu'il est majeur, le donneur peut ne pas avoir procréé. Il se voit alors proposer le recueil et la conservation d'une partie de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue d'une éventuelle réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, dans les conditions prévues au titre IV du livre Ier de la deuxième partie. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement du donneur. »

Ainsi, le donneur n'ayant pas eu d'enfant a la possibilité de conserver ses gamètes pour une utilisation ultérieure à son bénéfice.

Selon l'article L.2141-3 de CSP, le double don, dans lequel aucun des gamètes n'est issu d'un membre du couple est prohibé :

« Un embryon ne peut être conçu in vitro que dans le cadre et selon les objectifs d'une assistance médicale à la procréation telle que définie à l'article L. 2141-1. Il ne peut être conçu avec des gamètes ne provenant pas d'un au moins des membres du couple. »

Selon l'article L. 1244-4 du CSP Les gamètes d'un donneur ne peuvent être utilisés pour la naissance de plus de 10 enfants. Cette limite permet de rendre le risque de consanguinité semblable au risque présent dans la population générale :

"Le recours aux gamètes d'un même donneur ne peut délibérément conduire à la naissance de plus de dix enfants"

Selon l'article 311-19 du Code Civil, il n'y a pas de lien de filiation entre le donneur et l'enfant issu du don :

« En cas de procréation médicalement assistée avec tiers donneur, aucun lien de filiation ne peut être établi entre l'auteur du don et l'enfant issu de la procréation. Aucune action en responsabilité ne peut être exercée à l'encontre du donneur »

L'appariement du donneur et du couple receveur est autorisé. Il permet d'éviter un trop grand contraste d'apparence physique entre l'enfant et ses parents et ainsi rendre possible le maintien du secret sur le mode de conception. L'appariement comprend plusieurs critères qui du plus important au moins important sont : l'origine ethnique, le groupe sanguin, la couleur des yeux, la couleur des cheveux et la taille. En France, cet appariement est fait uniquement par le biologiste responsable.

2.3.3. Le don de sperme (80,81)

Les premiers dons de sperme se faisaient avec du sperme frais. Cette pratique a disparu du fait des risques de contamination virale et bactérienne. Aujourd'hui la congélation du sperme est particulièrement bien maîtrisée et efficace. Selon l'article L1244-3 du CSP, l'insémination artificielle par sperme frais provenant d'un don et le mélange de spermatozoïdes sont maintenant interdits. Le don de sperme tel qu'il se fait aujourd'hui existe depuis 1972 (82).

2.3.3.1. Indications

Les principales indications sont l'azoospermie, l'oligo-astheno-téatospermies¹⁹ (en cas d'échec de tentative de FIV-ICSI), les maladies génétiques.

2.3.3.2. Conditions relatives aux donneurs

Le donneur doit être âgé de 18 à 45 ans ; à partir de 45 ans, la fertilité de l'homme diminue et les risques d'anomalies génétiques augmentent.

Le donneur doit être en bonne santé afin de s'assurer de l'absence de facteur de risque infectieux, génétique, psychologique et psychiatrique.

Pour cela un bilan préalable doit être effectué. Il comprend :

- Un entretien permettant la recherche de facteurs de risque génétiques :
 - o Enquête génétique concernant ses ascendants, descendants et collatéraux, à la recherche de maladies graves transmissibles.

¹⁹ La téatospermie désigne une anomalie de la forme des spermatozoïdes.

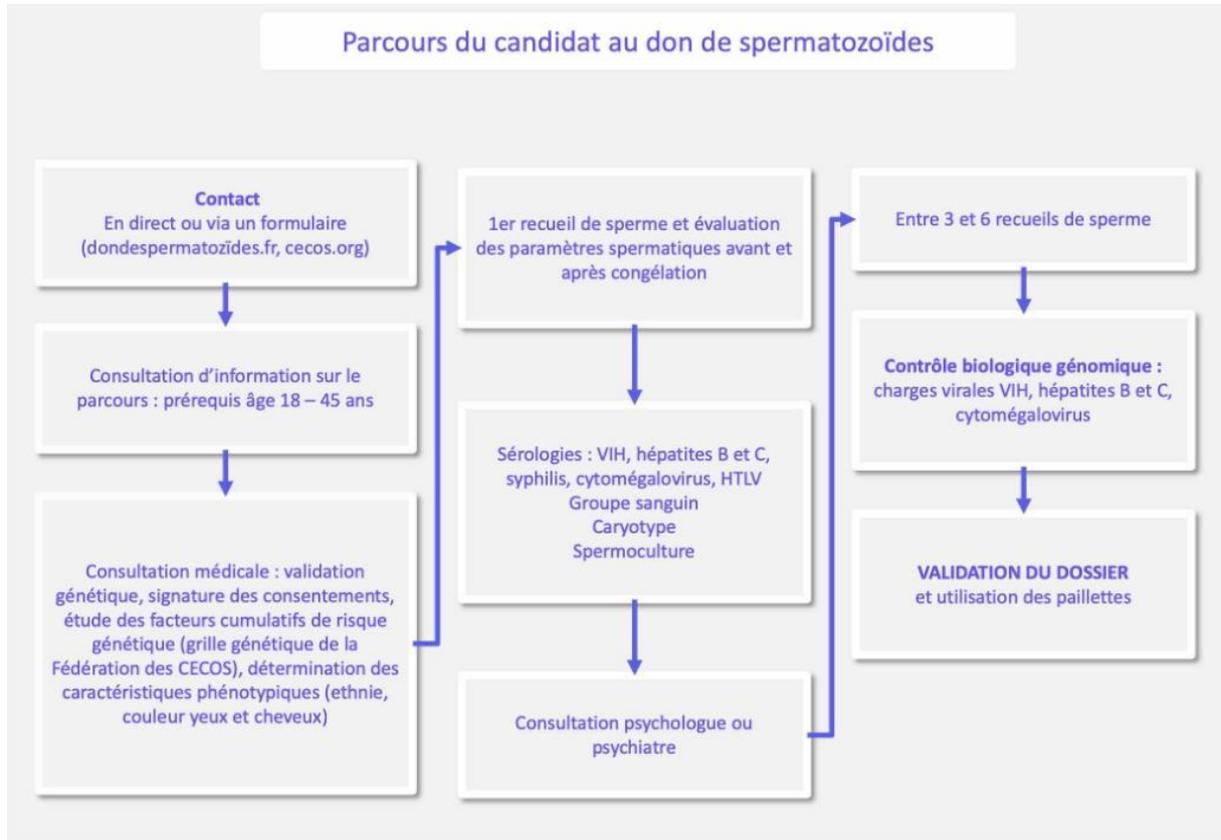


Figure 22 : Parcours du candidat au don de spermatozoïdes (80)

- Un entretien avec le psychologue ou le psychiatre du centre si le donneur le souhaite.
 - o Cet entretien est cependant obligatoire pour le donneur n'ayant pas eu d'enfant. L'entretien a pour objectif d'éclairer le donneur sur l'acte de don et de répondre aux éventuelles questions du donneur mais également de rejeter des donneurs présentant des troubles.
- Un premier prélèvement de sperme permettant de connaître les caractéristiques du sperme et d'évaluer sa tolérance à la congélation.
 - o Des examens de sperme avant et après congélation permettent de vérifier la qualité initiale du sperme et la mobilité des spermatozoïdes après congélation/décongélation ainsi que l'absence d'infection.
- Une première prise de sang permettant :
 - o La détermination du groupe sanguin
 - o La détermination du caryotype (analyse des chromosomes)
 - o Une recherche d'IST : syphilis, hépatites B et C, virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus T-lymphotropique humain²⁰ (HTLV), cytomégalovirus (CMV)
- Une deuxième prise de sang, réalisée 6 mois après le dernier prélèvement de sperme, permettant le dépistage des IST.
 - o Si la recherche d'anticorps pour le CMV traduisant une infection ancienne est négative au moment du don, la mise en évidence d'anticorps 6 mois après le don ne permet pas l'utilisation du don (cas rare).

In fine, et au terme de la sélection, 30 à 40 % des candidats donneurs sont éliminés ou abandonnent après un parcours qui comprend au minimum en France deux consultations avec un responsable biologiste, une éventuelle consultation avec un psychologue, un spermogramme, un bilan infectieux et un caryotype (Figure 22 ci-contre).

2.3.4. Le don d'ovocytes (82,84)

Le don d'ovocytes a été rendu possible depuis 1983, grâce aux techniques mises en place pour la FIV. En 1984 est né le premier enfant après don d'ovocyte en Australie.

²⁰ rétrovirus humain oncogène, transmissible de la mère à l'enfant par l'allaitement prolongé, par voie sexuelle et par voie sanguine (83)

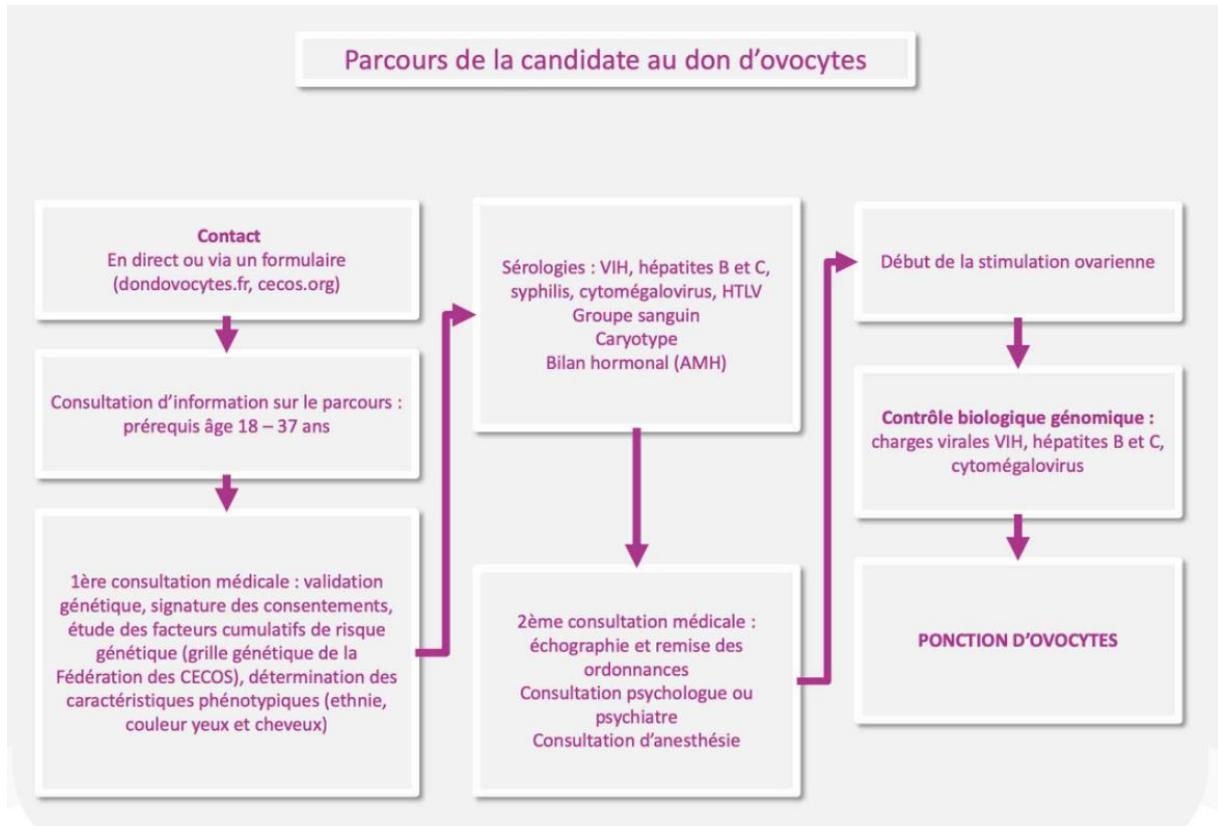


Figure 23 : Parcours de la candidate au don d'ovocytes (84)

2.3.4.1. Indications

Les indications principales sont : la ménopause précoce, l'insuffisance ovarienne prématurée et les indications génétiques.

2.3.4.2. Conditions relative aux donneuses

La donneuse doit être âgée de 18 à 37 ans. Au-delà de 37 ans, la fertilité de la femme et la qualité des ovocytes diminuent.

Le don doit répondre à l'absence de facteur de risque infectieux, génétique, psychologique ou psychiatrique.

Le bilan comporte (Figure 23 ci-contre) :

- Un bilan gynécologique afin de s'assurer du bon fonctionnement des ovaires et de l'absence de contre-indications à la stimulation de l'ovulation et à la ponction,
- Un bilan génétique à la recherche de maladies génétiques transmissibles et la réalisation par prise de sang d'un caryotype, à la recherche d'anomalies chromosomiques transmissibles,
- Un bilan pré-anesthésique
- Un entretien avec un psychologue est proposé. Il est obligatoire pour les donneuses sans enfant.
- Un examen biologique comprenant :
 - o La détermination du groupe sanguin
 - o La détermination du caryotype
 - o Une recherche d'IST (syphilis, hépatites B et C, VIH, HTLV, CMV). Un second contrôle des maladies infectieuses est réalisé environ 10 jours avant le prélèvement d'ovocytes. Pour le CMV le don peut être utilisé si la recherche d'anticorps traduisant une immunisation ancienne est positive au moment du don ou si aucun anticorps contre le CMV n'est retrouvé au moment du don.
 - o Un bilan hormonal

2/3 des candidates sont retenues (84).

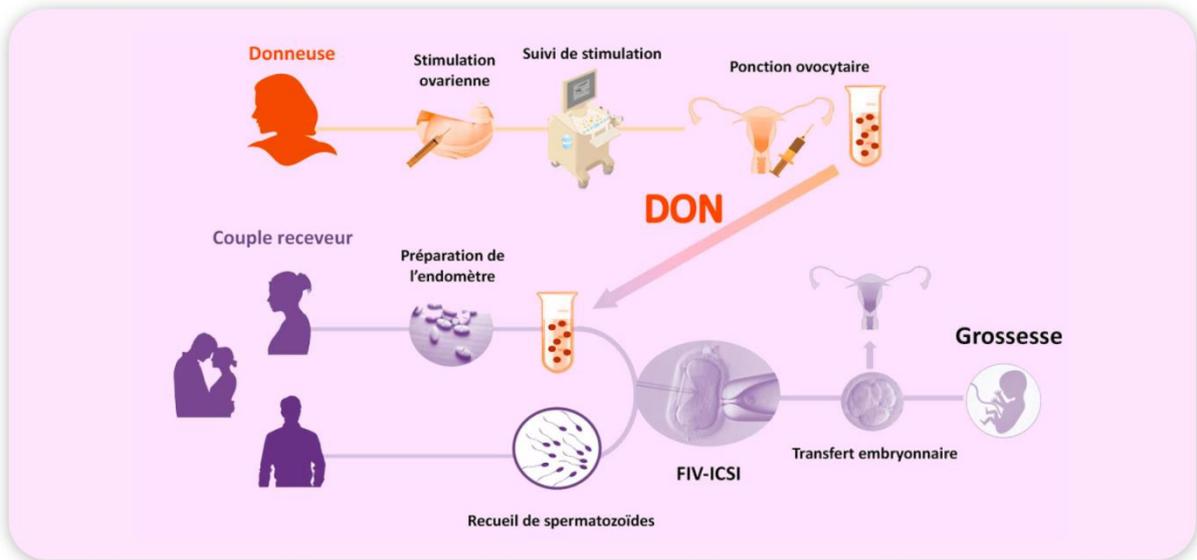


Figure 24 : Cycle du don d'ovocyte (84)

2.3.4.3. Déroulement

Après avoir vérifié l'absence de contre-indications, la donneuse suit un traitement de stimulation de l'ovulation selon les protocoles habituels de FIV. Puis après déclenchement de l'ovulation, un prélèvement ovocytaire par voie vaginale est réalisé (Figure 24 ci-contre). Ce prélèvement a lieu sous contrôle échographique avec une analgésie simple ou parfois une anesthésie locale ou générale de courte durée.

La donneuse n'ayant pas eu d'enfant peut conserver une partie de ses ovocytes en vue d'une éventuelle utilisation ultérieure, à son bénéfice, d'une AMP.

Selon l'arrêté du 24 décembre 2015 (85) :

- *« jusqu'à 5 ovocytes matures obtenus, tous les ovocytes sont destinés au don et la conservation au bénéfice de la donneuse n'est alors pas réalisée ;*
- *« de 6 à 10 ovocytes matures obtenus, au moins 5 ovocytes matures sont destinés au don ;*
- *« au-delà de 10 ovocytes matures obtenus, au moins la moitié des ovocytes matures est dirigée vers le don. »*

Les ovocytes recueillis peuvent être immédiatement attribués selon les critères d'appariement et mis en fécondation avec les spermatozoïdes préparés du conjoint de la ou des receveuse(s).

Parallèlement, lorsque le don d'ovocytes est synchronisé, la receveuse reçoit des œstrogènes pour assurer une maturation de l'endomètre comme pendant la phase folliculaire. Chez les femmes non-ovopriives, l'administration d'agonistes de la GnRH facilite le processus de synchronisation. L'administration d'œstrogènes naturels se fait variablement par voie percutanée ou per os. La durée d'administration d'œstrogènes ne doit pas être inférieure à dix jours et ne pas excéder 30 jours sous peine de résultats moins satisfaisants.

Le jour de la ponction de la donneuse, l'administration de progestérone par voie orale, vaginale ou intramusculaire est démarrée chez la receveuse.

Les embryons obtenus seront transférés « frais » dans l'utérus de la receveuse et/ou cryoconservés pour transfert ultérieur.

L'administration d'estrogène et de progestérone est poursuivie jusqu'au test de grossesse et si celui-ci est positif, ils doivent être administrés 4 à 6 semaines de plus jusqu'à ce que le placenta ait pris le relais hormonal.

2.3.5. Le don d'embryon (86,87)

En France, dans les textes de loi, le don et l'accueil d'embryon sont appelés sans distinction « accueil d'embryons ».

2.3.5.1. Conditions relatives au couple receveur

L'accueil d'embryon est destiné à des couples qui ont une double infertilité ou des risques de transmission d'une maladie génétique à l'enfant où lorsque les tentatives habituelles d'AMP ne sont pas possibles ou ont échoué.

Pour bénéficier d'un accueil d'embryon, le couple receveur doit :

- obtenir une attestation médicale auprès de l'équipe médicale du centre d'AMP,
- consentir au recours au tiers donneur auprès du notaire de leur choix
- consentir auprès de l'équipe médicale au transfert d'embryons préalablement congelés.

Suite à la loi 2019-222 du 23 mars 2019 de programmation 2018/2022 et de réforme pour la justice (88), l'entretien avec le président du Tribunal de Grande Instance pour la délivrance d'une autorisation à l'accueil d'embryons prévue jusqu'à présent a été supprimée. Seul le notaire reste désormais compétent pour recueillir le consentement.

2.3.5.2. Conditions relatives au couple donneur

Les embryons destinés à l'accueil d'embryons sont des embryons surnuméraires congelés venant de couples qui ont obtenu une grossesse lors d'une tentative d'AMP ou qui ont abandonné leur projet parental. Ils ont été conçus par des couples en bonne santé, âgés de moins de 38 ans pour la femme et de 45 ans pour l'homme, et ne portant aucun risque identifiable de maladie transmissible.

Les couples ayant des embryons cryoconservés reçoivent chaque année du CECOS un courrier leur demandant ce qu'ils souhaitent pour leurs embryons : poursuite de la conservation, destruction, don à la recherche, ou don à un couple stérile.

S'ils désirent faire un don pour un couple stérile, le couple donneur doit :

- donner un premier consentement écrit portant la signature des deux membres du couple et s'entretenir avec l'équipe médicale du centre d'AMP,
- rencontrer à nouveau l'équipe médicale et un psychologue ou un psychiatre du centre d'AMP autorisé pour confirmer sa décision et réaliser un bilan médical,
- confirmer sur un document signé son consentement trois mois après le consentement initial. Les consentements sont enregistrés et conservés chez le notaire.

Dans ce contexte, les précautions concernant les risques génétiques et les risques viraux sont bien sûr appliquées. Le médecin vérifie les sérologies et réalise une enquête génétique. Les embryons congelés retenus pour le don doivent avoir des critères de développement satisfaisants et offrir des chances raisonnables de grossesse.

2.3.5.3. Déroulement

Les principes de l'appariement des donneurs et des receveurs sont les mêmes que pour les dons de gamètes, mais la mise en œuvre s'avère plus complexe compte tenu des deux intervenants. Les couples sont informés qu'il est impossible d'harmoniser de manière stricte les caractéristiques physiques du couple receveur avec celles du couple donneur.

Le couple donneur ne recevra pas d'information sur le devenir des embryons. Selon le principe d'anonymat encadré par la loi, les couples donneurs et receveurs ne connaîtront jamais leurs identités respectives. Le couple donneur ne peut donc pas donner les embryons à un couple qu'il connaît. L'enfant né grâce à l'accueil d'embryon est l'enfant du couple receveur. Il n'y aura aucun lien de filiation possible entre cet enfant et le couple à l'origine du don d'embryons.

En cas de nécessité pour la santé de l'enfant à naître ou né issu d'un accueil d'embryon (article L 2141-6 du code de la santé publique), seul un médecin peut avoir accès aux données médicales concernant le couple donneur. C'est pour cette raison que la loi prévoit que les données médicales non identifiantes soient conservées dans le dossier du don pour une durée minimale de 40 ans.

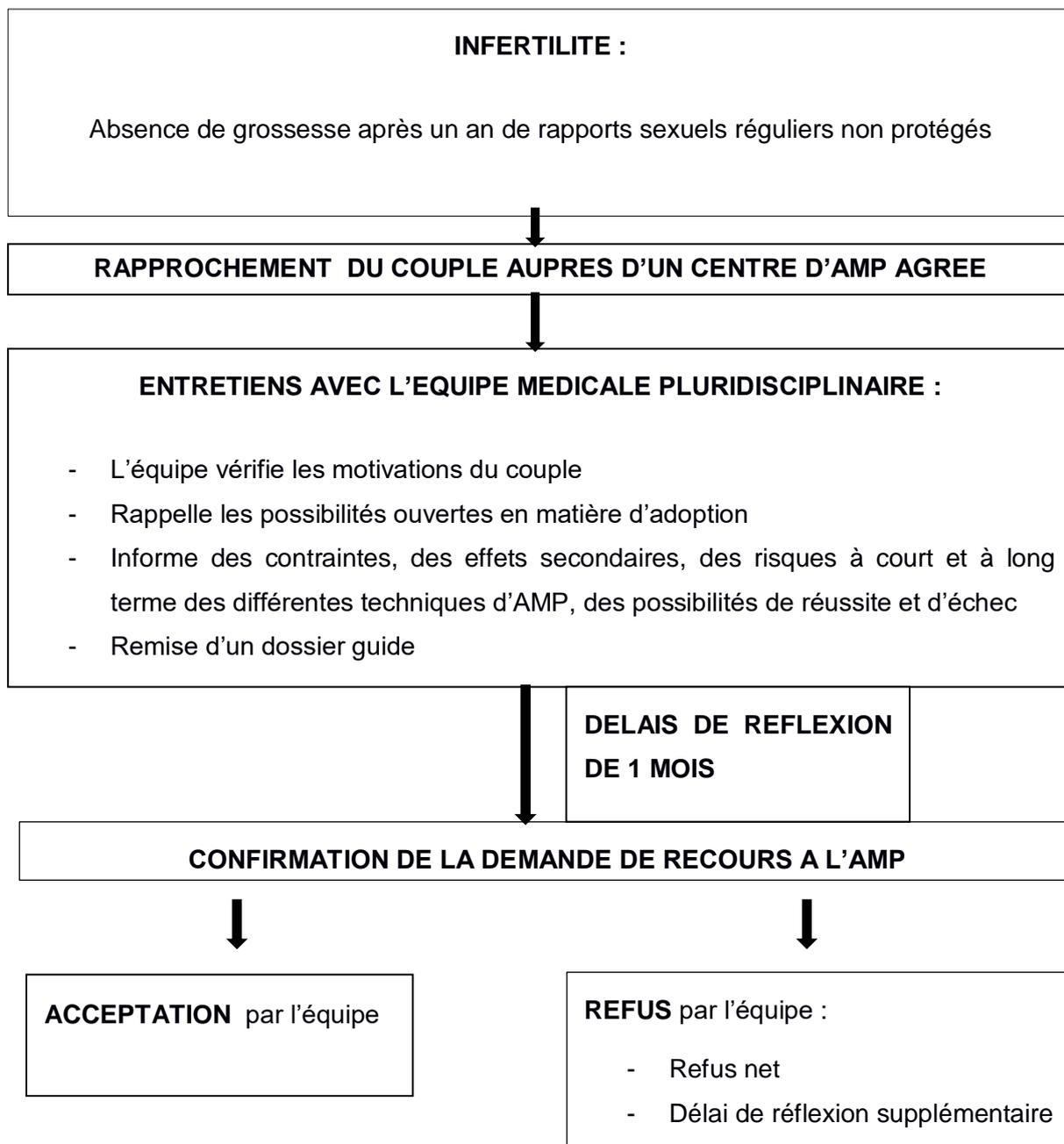


Figure 25 : Procédure de mise en œuvre d'une AMP

2.4. La procédure de mise en œuvre de l'assistance médicale à la procréation

La procédure de mise en œuvre de l'AMP (Figure 25 ci-contre) est décrite dans l'article L. 2141-10 du CSP.

Avant la mise en œuvre de l'AMP, les demandeurs doivent passer des entretiens particuliers avec les membres de l'équipe médicale pluridisciplinaire du centre.

Lors du premier entretien, l'équipe doit vérifier les motivations du couple et rappeler les possibilités ouvertes par la loi en matière d'adoption. Elle doit informer les patients des effets secondaires, des risques à court et à long terme, des contraintes des techniques d'AMP ainsi que des possibilités de réussite et d'échec.

L'équipe doit remettre au couple un dossier-guide comportant notamment :

- un rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives à l'AMP,
- un descriptif des techniques
- un rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives à l'adoption
- les adresses des associations et organismes susceptibles de compléter leur information à ce sujet.

Après le dernier entretien, un délai de réflexion d'un mois pour le couple s'impose. A l'issue de ce délai, le couple doit confirmer sa demande de recours à l'AMP par écrit. L'équipe médicale peut ensuite accepter ou refuser la mise en œuvre de l'AMP ou s'octroyer un délai de réflexion supplémentaire.

III- La révision de la loi de bioéthique

Dans le cadre de la révision de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (52) et face à une demande sociétale croissante, les conditions d'accès à l'AMP devait être modifiées prochainement.

Le CCNE, dans son avis n°126 du 15 juin 2017 (89), s'était prononcé en faveur de l'élargissement de l'AMP aux femmes seules et aux couples de femmes.

L'Ordre des Médecin est également favorable à cet élargissement : « Il semble clair que l'extension de la PMA telle qu'elle est aujourd'hui proposée ne trouve pas d'obstacle majeur face aux règles fondamentales de l'éthique du médecin » (90).

Le CCNE s'est de nouveau positionné en faveur de l'élargissement de l'AMP aux femmes seules et aux couples de femmes dans l'avis n°129 du 25 septembre 2018 résultant des États Généraux de la Bioéthique 2018 (91). Il s'agit d'un avis consultatif, le gouvernement n'était donc pas dans l'obligation de suivre cet avis. Cependant le Président de la République Française, Emmanuel Macron avait promis lors de sa campagne présidentielle une réforme de loi permettant l'élargissant des conditions d'accès à l'AMP pour lequel il est en faveur. Le gouvernement attendait cet avis pour pouvoir présenter un projet de loi.

Ainsi, un texte a été présenté au Conseil des ministres le 24 juillet 2019 par Nicole Belloubet, alors garde des Sceaux et ministre de la justice, Agnès Buzyn, alors ministre des solidarités et de la santé et Frédérique Vidal, alors ministre de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation. Le 15 octobre 2019, l'Assemblée nationale a adapté le projet de loi en première lecture avec modifications par 359 voix contre 114 (92). Le 4 février 2020, le sénat adopté à son tour en première lecture le projet de loi avec modifications par 153 voix contre 143 (93).

Le 31 juillet 2020, l'Assemblée nationale a adopté le projet de loi en deuxième lecture, avec modifications par 60 voix contre 37(94). Le 3 février 2021, la Sénat a adopté le projet de loi en 2ème lecture mais en supprimant l'ouverture de l'AMP pour toutes et l'autorisation de l'autoconservation des gamètes sans raison médicale. Une commission mixte paritaire a été établie pour tenter d'accorder députés et sénateurs mais cette tentative a échoué. Le texte va être de nouveau examiné à l'Assemblée Nationale qui aura le dernier mot.

Nous allons analyser ci-dessous le projet de loi n°474 relatif à la bioéthique, adopté en deuxième lecture avec modifications le 31 juillet 2020 par l'Assemblée nationale (95).

- **L'AMP devient ouverte aux couples de femmes et aux femmes seules :**

L'article L. 2141-2 définissant les conditions d'accès à l'AMP a été modifié comme suit :

*« L'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à un projet parental. Tout **couple formé d'un homme et d'une femme ou de deux femmes ou toute femme non mariée** ont accès à l'assistance médicale à la procréation après les entretiens particuliers des demandeurs avec les membres de l'équipe médicale clinico-biologique pluridisciplinaire effectués selon les modalités prévues à l'article L. 2141-10. »*

*« Cet accès ne peut faire l'objet d'**aucune différence de traitement**, notamment au regard du statut matrimonial ou de l'orientation sexuelle des demandeurs. »*

Le projet de loi ouvre l'AMP aux couples de femmes ainsi qu'aux femmes célibataires. Il ouvre également le remboursement de l'AMP pour toutes.

Le caractère pathologique de l'infertilité comme critère d'accès à l'AMP a été supprimée.

- **Le double don de gamète devient autorisé**

La rédaction proposée de l'article L. 2141-3 supprime la précision selon laquelle un embryon conçu *in vitro* « ne peut être conçu avec des gamètes ne provenant pas d'un au moins des membres du couple ».

- **L'interdiction de l'AMP post-mortem est maintenue:**

L'article L. 2141-2 stipule également que l'AMP post-mortem est interdite:

« Lorsqu'il s'agit d'un couple, font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons:

- *« 1° Le décès d'un des membres du couple ;*
- *« 2° L'introduction d'une demande en divorce ;*
- *« 3° L'introduction d'une demande en séparation de corps ;*

- « 4° La signature d'une convention de divorce ou de séparation de corps par consentement mutuel selon les modalités prévues à l'article 229-1 du code civil ;
 - « 5° La cessation de la communauté de vie ;
 - « 6° La révocation par écrit du consentement prévu au troisième alinéa du présent article par l'un ou l'autre des membres du couple auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation. »
- **Le don devient non anonyme :**

Selon l'article L. 2143-2 du projet de loi:

« Toute personne conçue par assistance médicale à la procréation avec tiers donneur peut, si elle le souhaite, accéder à sa majorité à l'identité et aux données non identifiantes de ce tiers donneur définies à l'article L. 2143-3 ».

« Le consentement exprès des personnes souhaitant procéder au don de gamètes ou d'embryon à la communication de ces données et de leur identité dans les conditions prévues au premier alinéa du présent article est recueilli avant qu'il soit procédé au don. En cas de refus, ces personnes ne peuvent procéder à ce don. Le décès du tiers donneur est sans incidence sur la communication de ces données et de son identité. »

Mais, comme précédemment aucune filiation ne peut être établie entre le donneur et l'enfant issu du don.

Article 342-9. : *« En cas d'assistance médicale à la procréation nécessitant l'intervention d'un tiers donneur, aucun lien de filiation ne peut être établi entre l'auteur du don et l'enfant issu de l'assistance médicale à la procréation. »*

- **L'autoconservation des gamètes devient autorisée**

Le sénat a supprimé en première lecture l'article de loi autorisant l'autoconservation ovocytaire pour causes sociétales. Le 23/01/2020, l'examen de l'article a donné suite à une égalité de votes « pour » et « contre », signifiant son rejet (96).

L'assemblée nationale en 2^{ème} lecture a par la suite réintroduit cette autorisation.

Tableau 7 : Comparatif entre la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique et le projet de loi n°474 relatif à la bioéthique

Loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique	Projet de loi n°474 relatif à la bioéthique
AMP réservée aux couples hétérosexuelle	AMP ouvert aux couples hétérosexuels, aux couples de femmes et aux femmes seuls
AMP post-mortem interdite	AMP post-mortem interdite
Don anonyme	Don non anonyme
Autoconservation des gamètes autorisée uniquement pour raisons médicales ou dans le cadre d'un don	Autoconservation des gamètes autorisée même sans raison médicale
GPA interdite	GPA interdite

L'article L. 2141-12 du projet de loi stipule :

« Une personne majeure qui répond à des conditions d'âge fixées par décret en Conseil d'État, pris après avis de l'Agence de la biomédecine, peut bénéficier, après une prise en charge médicale par l'équipe clinico-biologique pluridisciplinaire, du recueil, du prélèvement et de la conservation de ses gamètes en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation dans les conditions prévues au présent chapitre. »

Selon l'article L. 160-8 modifié du code de la sécurité sociale, les actes liés au recueil ou au prélèvement des gamètes seraient remboursés mais pas le coût de la conservation.

« La couverture des frais relatifs aux actes et traitements liés à la préservation de la fertilité et à l'assistance médicale à la procréation, à l'exception de ceux afférents à la conservation des gamètes réalisée en application de l'article L. 2141-12 du code de la santé publique pour des assurés non atteints d'une pathologie altérant leur fertilité et ne relevant pas de l'article L. 2141-11 du même code »

Le tableau 7 ci-contre propose un comparatif entre la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique et le projet de loi n°474 adopté en deuxième lecture le 31 juillet 2020 par l'Assemblée nationale.

Mais le 3 février 2021, le projet de loi a été adopté en deuxième lecture, avec modifications, par le Sénat. Le Sénat a supprimé les articles ouvrant l'AMP aux couples de femmes et aux femmes célibataires et autorisant l'autoconservation des gamètes, en dehors de tout motif médical.

Cela ne constitue cependant qu'une nouvelle étape dans le long chemin pour l'adoption du projet de loi. Compte tenu des divergences importantes entre la version votée en juillet 2020 en seconde lecture par l'Assemblée nationale et celle tout juste adoptée par le Sénat, une commission mixte paritaire a été réunie pour tenter d'accorder députés et sénateurs. En cas d'échec, l'Assemblée nationale aura le dernier mot.

PARTIE 3 –

**LA LEGISLATION DE L'ASSISTANCE
MEDICALE A LA PROCREATION EN UNION
EUROPEENNE**

I- Le droit communautaire

Le droit communautaire de l'Union Européenne (UE) contient peu de dispositions concernant le domaine de la biomédecine. En effet, en cette matière, le principe de subsidiarité selon lequel les décisions sont prises « le plus près possibles des citoyens » s'applique. Le champ de la biomédecine et de son intégration dans le droit existant relève ainsi de la compétence des états membres.

La Convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (Convention d'Oviedo) (97) comporte un seul article (l'article 14), en matière d'AMP. Cet article précise que « *l'utilisation des techniques d'AMP n'est pas permise pour choisir le sexe de l'enfant à naître, sauf en vue d'éviter une maladie héréditaire grave liée au sexe* ».

On peut souligner également l'article 8 de la Convention européenne des Droits de l'Homme et des Libertés fondamentales (98) qui précise que « *toute personne a droit au respect de sa vie privée et familiale* » et son article 14 interdisant toute discrimination.

Enfin, les états membres doivent suivre la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil de l'UE du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains (59). Cette directive établit le cadre général des exigences minimales requises sur l'ensemble du territoire de la communauté en termes de qualité et de sécurité du sang, du plasma, des tissus et des cellules utilisés à des fins thérapeutiques. Cependant, ce texte n'interdit pas aux états membres de décider de mettre en place des mesures plus strictes.

Les législations des états membres résultent soit de la transposition de la directive européenne 2004/23/CE du 31 mars 2004 soit d'un cadre juridique préexistant.

Certains pays disposent d'un cadre législatif général couvrant l'AMP et renvoient à des règles de bonnes pratiques fixées par des professionnels de santé, alors que d'autres pays se sont dotés d'une loi spécifique.

De nombreux pays au sein de l'UE ont légiféré en matière d'AMP. L'Irlande, le Luxembourg, la Roumanie et la Slovaquie n'ont pas de lois spécifiques encadrant les activités d'AMP.

Hors UE, le Royaume-Uni, la Suisse ainsi que la Norvège disposent d'une loi spécifique.

L'Europe a une politique variée et non harmonisée en terme d'AMP.

II- Les éléments de législation comparée

Cette étude de législation s'est appuyée sur les données issues :

- de la Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie (ESHRE), valides au 31 décembre 2018 (99),
- du rapport de l'Agence de la Biomédecine dénommée « Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique-Actualisation 2018 » (100),
- du rapport du 15 novembre 2018 du Comité de bioéthique « Réponses des Etats membres au questionnaire sur l'accès à la procréation médicalement assistée (PMA), sur le droit à la connaissance de ses origines pour les enfants nés après PMA et sur la maternité de substitution » (101)
- de la carte Rainbow Europe (102) dont les informations proviennent du rapport annuel 2020 de l'European Region of the International Lesbian and Gay Association (ILGA-Europe)(103)

Certaines informations issues de ces données se contredisant, elles ont été vérifiées lorsque cela était possible dans les législatures et réglementations des pays concernés.

Le nom des législations des pays et les liens pour y accéder sont disponibles en Annexe.

2.1. L'accès aux traitements d'assistance médicale à la procréation selon le statut matrimonial et l'orientation sexuelle

En Europe, on distingue globalement deux types de pays en matière de droit à accéder à l'AMP (100):

- Ceux dont le droit est fondé sur le diagnostic médical d'une infertilité : l'AMP est alors considérée comme un traitement médical
- Ceux dont le droit est fondé sur la non-discrimination : l'AMP relève alors d'un droit et son recours est ouvert à toute femme, quelle que soit sa situation affective.

2.1.1. Les pays autorisant l'AMP aux couples hétérosexuels, aux couples de femmes et aux femmes seules

L'AMP est autorisée aux couples hétérosexuels, aux couples de femmes et aux femmes célibataires dans 9 états membres de l'UE : Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, Irlande, Luxembourg, Malte, Portugal, Suède.

En Irlande, l'AMP n'est pas réglementée par une législation spécifique mais un projet de loi relatif à l'AMP était en cours d'élaboration en 2016. Conformément au principe d'égalité et de non-discrimination, il est proposé d'inclure dans la législation une disposition selon laquelle l'AMP doit être accessible à tous indépendamment du genre, de l'état matrimonial ou de l'orientation sexuelle, sous réserve de considération du bien-être de l'enfant à venir. En 2015, l'Irlande a voté une loi sur l'enfant et les liens de parenté « Children and Family Relationships Act » (104) qui aborde le sujet de la filiation dans le cadre de l'AMP avec donneur. Malgré l'absence de législation, l'AMP est ouverte aux couples hétérosexuels, aux couples de femmes et aux femmes seules.

Même en l'absence de dispositions légales ou réglementaires concernant l'AMP, celle-ci se pratique au Luxembourg. Et il n'existe aucun règlement interdisant l'accès à l'AMP aux couples de femmes ou aux femmes seules.

Hors UE, l'AMP est ouverte pour tous au Royaume-Uni et en Norvège.

2.1.2. Les pays autorisant l'AMP aux couples hétérosexuels et aux couples de femmes mais pas aux femmes seuls

L'Autriche autorise l'AMP pour les couples hétérosexuels et les couples de femmes mais elle n'est pas autorisée pour les femmes seules.

2.1.3. Les pays autorisant l'AMP aux couples hétérosexuels et aux femmes seules mais pas aux couples de femmes

L'AMP est ouverte aux couples hétérosexuels et aux femmes seules mais pas aux couples de femmes dans 7 états membres : Bulgarie, Croatie, Estonie, Grèce, Hongrie, Lettonie, République de Chypre.

Suite à l'invasion de la partie Nord de l'île par la Turquie, Chypre est divisée en deux depuis 1974. Le 13 novembre 1983, le territoire occupé par la Turquie s'est autoproclamé République turque de Chypre du Nord sans que celui-ci soit reconnu par la communauté

Accès à l'AMP

- AMP réservée aux couples hétérosexuels
- AMP autorisée pour les couples de femmes et les femmes seules
- AMP autorisée pour les couples de femmes mais pas pour les femmes seules
- AMP autorisée pour les femmes seules mais pas pour les couples de femmes



Figure 26 : Accès à l'AMP en UE, Royaume-Uni, Norvège et Suisse en 2020

internationale. Des couples européens font le voyage jusqu'à Chypre dans la partie occupée par la Turquie pour accéder à des pratiques d'AMP que les lois européennes interdisent telles que la sélection du sexe de l'enfant. Par ailleurs aucune limite d'âge n'est fixée. L'autre partie de l'île, la République de Chypre est la seule internationalement reconnue. Elle dispose d'un siège à l'ONU et est membre de l'UE depuis 2004. La République de Chypre a légiféré en matière d'AMP en 2015. La sélection du sexe est interdite sauf pour éviter une maladie fœtale grave associée au sexe. Cette loi ouvre les techniques d'AMP aux femmes célibataires mais pas aux couples de femmes.

2.1.4. Les pays réservant l'AMP aux couples hétérosexuels

L'AMP est interdite aux femmes seules et aux couples de femmes dans 8 états membres : Allemagne, France, Italie, Lituanie, République Tchèque, Pologne, Slovaquie, Slovénie.

En Allemagne, la loi n'évoque aucune restriction relative aux bénéficiaires de l'AMP. Une directive sur la reproduction assistée de l'Ordre fédéral des médecins allemands proscrivait l'AMP aux femmes célibataires et aux couples de femmes mais elle a été abrogée en 2018. Actuellement, les directives des associations médicales régionales restent en vigueur et les différences de pratique selon les districts persistent. Chaque centre est libre d'accueillir ou non des couples lesbiens. Ainsi, de nombreux centres restent fermés aux couples homosexuels et aux femmes célibataires. De plus, les caisses d'assurance maladie prennent en charge une partie des frais d'AMP pour les couples hétérosexuels mais rien n'est prévu pour les couples de femmes.

En Roumanie, il n'existe pas de cadre législatif particulier pour l'AMP. Les données sont contradictoires concernant l'ouverture ou non de l'AMP aux couples de femmes et aux femmes seules.

L'accès à l'AMP en UE, Royaume-Uni, Norvège et Suisse en 2020 est schématisé Figure 26 ci-contre.

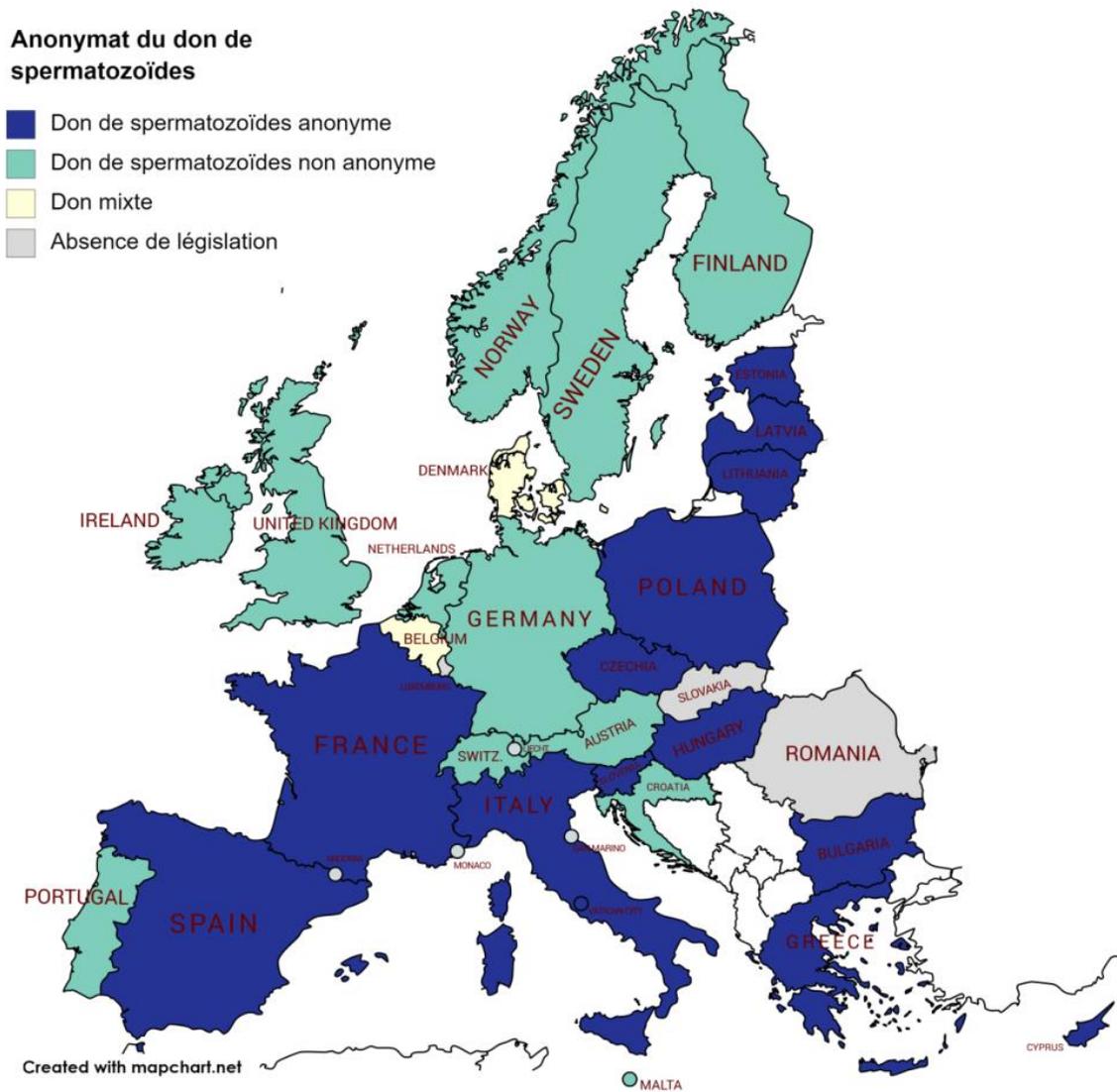


Figure 27 : Anonymat du don de spermatozoïdes dans les pays de l'UE, au Royaume-Uni, en Norvège et en Suisse en 2020

2.2 . L'assistance médicale à la procréation avec tiers donneurs

2.2.1. Le don de gamètes

Le recours aux gamètes de tiers donneurs est admis dans la plupart des pays. En revanche, la réglementation concernant l'anonymat des dons est très variable selon les pays.

2.2.1.1. Le don de spermatozoïdes (Figure 27 ci-contre):

Le don de sperme en UE est autorisé :

- sous forme de don anonyme pour 13 états membres : Bulgarie, Espagne, Estonie, France, Grèce, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Pologne, République de Chypre, République Tchèque, Slovaquie.

En Italie, la loi dans sa formulation d'origine interdisait le recours à des techniques avec tiers donneurs. La Cour constitutionnelle italienne considérant l'interdiction de FIV avec tiers donneur contraire à la constitution a levé cette interdiction dans son arrêt n° 162 de 9 avril 2014 (105).

- sous forme de don non anonyme pour 9 états membres : Allemagne, Autriche, Croatie, Finlande, Irlande, Malte, Pays-Bas, Portugal, Suède.

En 2018, la Cour constitutionnelle du Portugal a jugé l'anonymat du don de gamètes contraire à la Constitution portugaise. Suite à cette décision, une loi de transition a été votée en 2019. Cette loi prévoit que l'anonymat des donneurs soit maintenu pour les dons effectués avant la décision de la Cour constitutionnelle. Les gamètes issus de ces dons pourront encore être encore utilisés pendant 3 ans et les embryons pendant 5 ans. Les personnes conçues par don après la période transitoire auront systématiquement le droit de connaître l'identité du donneur (106).

- avec ou sans anonymat (système mixte) dans 2 pays : Belgique, Danemark

En Belgique, l'anonymat du don de gamètes est la règle mais la loi autorise le don direct (donc non anonyme) résultant d'un accord entre le donneur et le/ou les receveurs. Dans ce cas l'anonymat n'est donc levé qu'entre le donneur et le/ou les receveurs. L'enfant né à la suite d'un don non anonyme de gamètes n'a aucun droit d'accès aux informations relatives au donneur et ne dispose d'aucun recours pour forcer ses parents à lui communiquer les informations dont ils disposent (106).

Au Danemark, la loi permet depuis 2012 aux parents de choisir soit un donneur définitivement anonyme, soit un donneur anonyme au moment du don mais qui accepte que son identité soit révélée ultérieurement aux enfants à naître, soit un donneur connu au moment du don (106).

Le don de sperme ne fait l'objet d'aucun encadrement juridique dans 3 états membres : Roumanie, Slovaquie, Luxembourg.

Au Luxembourg, il n'y a ni collecte, ni banque de don. Les services fonctionnent en collaboration avec des banques étrangères. L'anonymat dépend de la législation des pays dont proviennent les dons (101).

En Roumanie, selon les données de l'ESHRE, le don de sperme est autorisé sous forme non anonyme (99). Selon les données de l'Agence de la Biomédecine, il est autorisé sous forme de don mixte (100).

En Slovaquie, le don de sperme est autorisé sous forme anonyme (99–101).

Hors UE le don de sperme est autorisé sous forme non anonyme au Royaume-Uni, en Suisse et en Norvège.

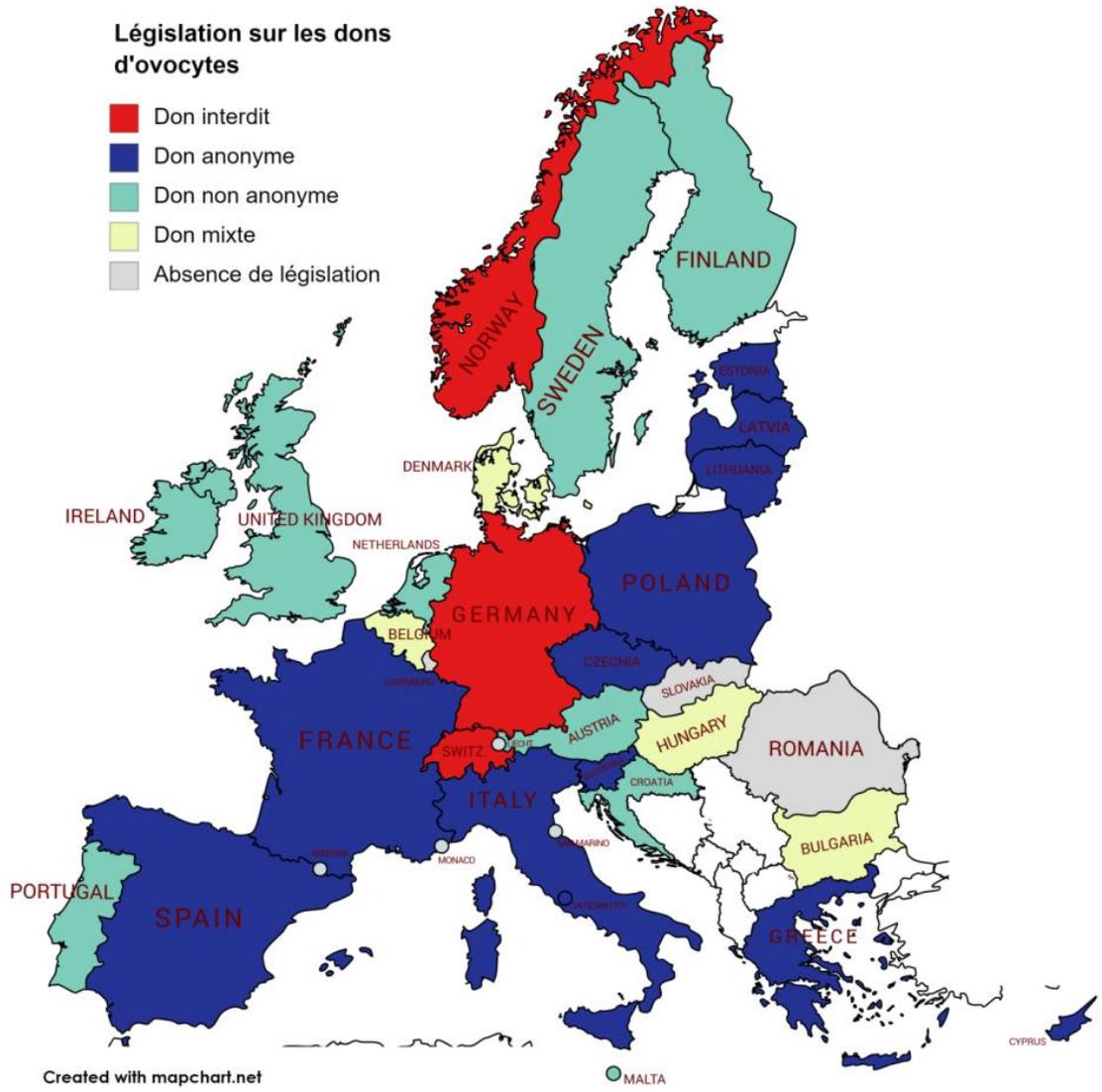


Figure 28 : Anonymat du don d'ovocytes dans les pays de l'UE, au Royaume-Uni, en Norvège et en Suisse en 2020

2.2.1.2. Le don d'ovocytes (Figure 28 ci-contre):

Le don d'ovocytes est interdit en Allemagne.

Il est autorisé dans 23 états membres:

- Sous forme de don anonyme dans 11 pays : Espagne, Estonie, France, Grèce, Italie, Lettonie, Lituanie, Pologne, République de Chypre, République Tchèque, Slovénie,
- Sous forme de don non anonyme dans 8 pays : Autriche, Croatie, Finlande, Irlande, Malte, Pays-Bas, Portugal, Suède,
- Sous forme de don mixte dans 4 pays : Belgique, Danemark, Hongrie, Bulgarie
 En Bulgarie, le don d'ovocyte répond au principe de l'anonymat. Cependant, un système de don direct existe. Un parent proche de la receveuse (sœur ou cousine) peut donner ses ovocytes de façon directe.

Il n'est pas réglementé dans 3 états membres :

- Luxembourg
- Slovaquie : les dons d'ovocyte sont autorisés sous forme anonyme (99,101)
- Roumanie : le don d'ovocyte est autorisé sous forme non anonyme selon EHSRE(99) et sous forme mixte selon l' Agence de la Biomédecine (100).

Hors UE, le don d'ovocytes est autorisé sous forme non anonyme au Royaume-Uni. Il est interdit en Norvège et en Suisse.

2.2.2. Le don d'embryon

Le don d'embryon est diversement admis dans les pays de l'UE :

Le don d'embryon est autorisé dans 17 états membres :

- Sous forme anonymes dans 11 pays : Belgique, Espagne, Estonie, France, Grèce, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, République de Chypre, République tchèque,
- Sous forme non anonymes dans 6 pays : Croatie, Finlande, Irlande, Malte, Pays-Bas, Portugal.

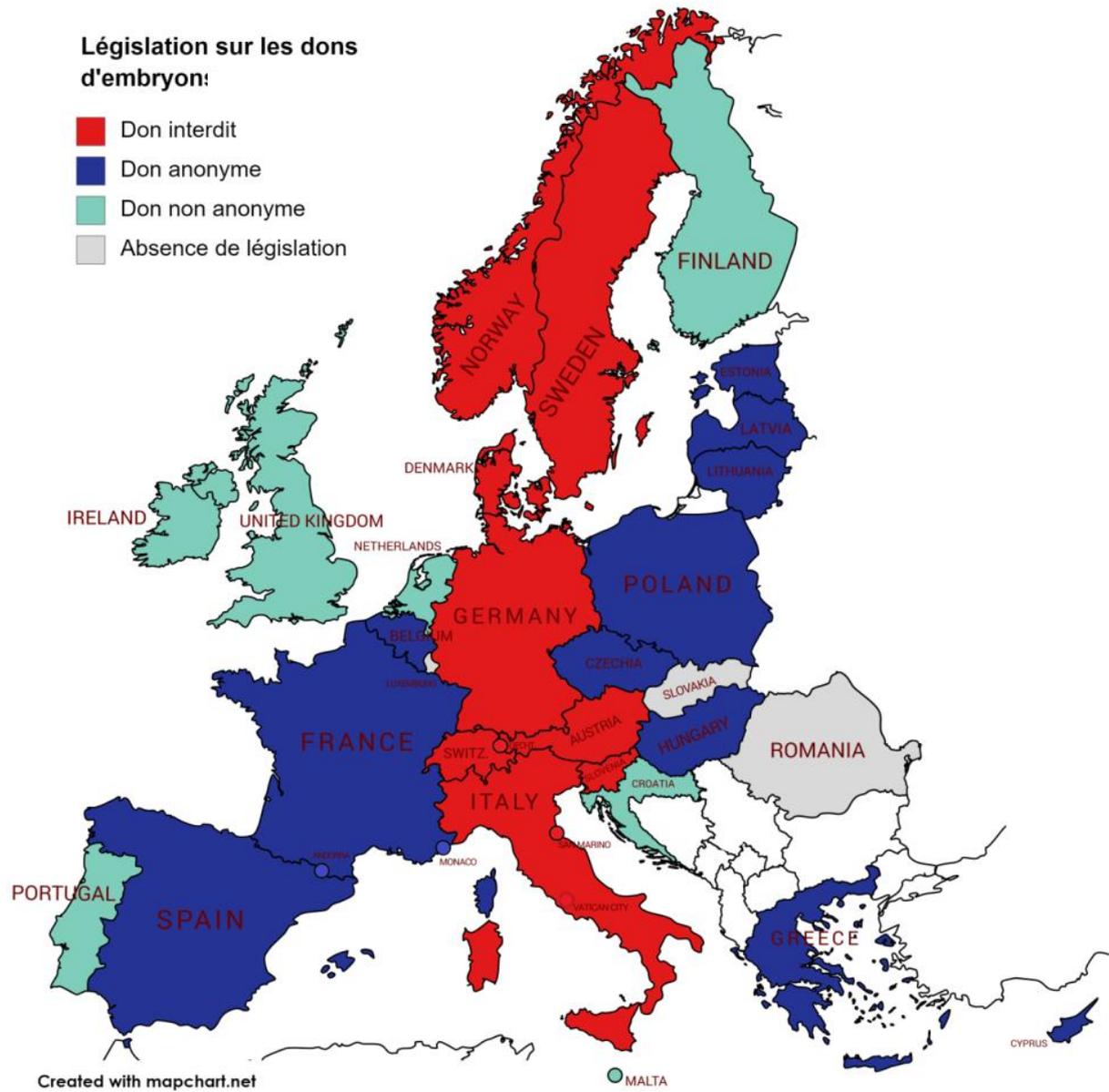


Figure 29 : Législation sur le don d'embryon dans les pays de l'UE, au Royaume-Uni, en Norvège et en Suisse en 2020

Le don d'embryons est interdit dans 6 états membres (Figure 29 ci-contre) :

- Allemagne:

Le don d'embryon en tant que tel n'est pas réglementé par la loi. Mais, selon l'article 1, de la loi sur la protection des embryons : « Un ovocyte ne peut être fécondé artificiellement à des fins autres qu'une grossesse chez la femme ayant fourni cet ovocyte » et « Il est interdit de procéder à la fécondation artificielle d'un plus grand nombre d'ovocytes qu'il n'est permis d'en transférer chez une femme au cours d'un cycle. »

Par conséquent, l'autorisation d'un don d'embryon est seulement envisageable dans le cas exceptionnel où un embryon créé artificiellement ne peut plus, contre toute attente, être transféré chez la femme qui avait fourni l'ovocyte. En raison de la situation juridique peu claire en Allemagne, le don d'embryon n'est généralement pas pratiqué.

- Autriche
- Danemark : Le don d'embryon n'est possible que pour la recherche, et non à des fins d'AMP.
- Italie,
- Slovaquie,
- Suède.

Trois ne l'ont pas réglementé :

- Luxembourg : il est autorisé et l'anonymat dépend du pays dont est issu le don (101)
- Roumanie : il est autorisé sous forme non anonyme (99)
- Slovaquie : il est autorisé sous forme anonyme (99,100)

En ce qui concerne la Bulgarie, les sources sont contradictoires. Selon l'ESHRE, le don d'embryon est interdit (99) mais selon l'Agence de la Biomédecine, il est autorisé (100).

Or UE, il est interdit en Suisse et en Norvège et autorisé sous forme non anonyme au Royaume-Uni.

PARTIE 4 –

LES SOINS DE REPRODUCTION
TRANSFRONTALIERS EN EUROPE

I- Définition

Les soins de reproduction transfrontaliers ou soins reproductifs transfrontaliers (en anglais : Cross Border reproductive care [CRBC]) se réfèrent à l'activité entourant les patients qui voyagent en dehors de leur pays de domicile pour rechercher des services et des traitements d'AMP. Ils affectent à la fois les pays de départ et de destination des patients (107).

Les soins de reproduction transfrontaliers ont également été appelés tourisme de fertilité, tourisme de reproduction, tourisme procréatif, reproduction transnationale, voyages de reproduction («reprotravel») ou exil reproductif (108).

Le mot « tourisme » a été fréquemment utilisé pour désigner ce phénomène en raison du parallélisme avec la notion plus large du tourisme médical. Cependant, ce mot a été jugé peu pertinent en raison de la connotation de choix, de plaisir et de détente qu'il évoque, représentation peu conforme aux contraintes physiques et émotionnelles induites par les traitements de la fertilité. L'ESHRE évite l'utilisation de ce mot et estime qu'il stigmatise les patients qui ne considèrent pas leur quête de traitement comme du tourisme mais comme une nécessité forcée (109).

Le terme «exil reproductif» apparaît dans certaines publications, suggérant que les patients sont contraints de quitter leur pays d'origine pour accéder aux services dont ils ont besoin. Certains s'opposent à l'emploi de ce terme, arguant que la contrainte n'est pas toujours évidente (109).

Le terme « soins reproductifs transfrontaliers » est celui employé par l'ESHRE.

La circulation des patients est un droit reconnu par l'UE. Le droit communautaire implique un droit coextensif de circulation, et éventuellement afin d'obtenir ce qu'une législation nationale ne permet pas. La liberté de circulation des patients a été confirmée notamment par la directive 2011/24 du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers (110) qui atteste la légalité du « tourisme médical ».

Les traitements de fertilité les plus représentés au sein des soins reproductifs transfrontaliers sont la FIV, la FIV-ICSI, le don de spermatozoïdes, d'ovules et d'embryons. Ils comprennent

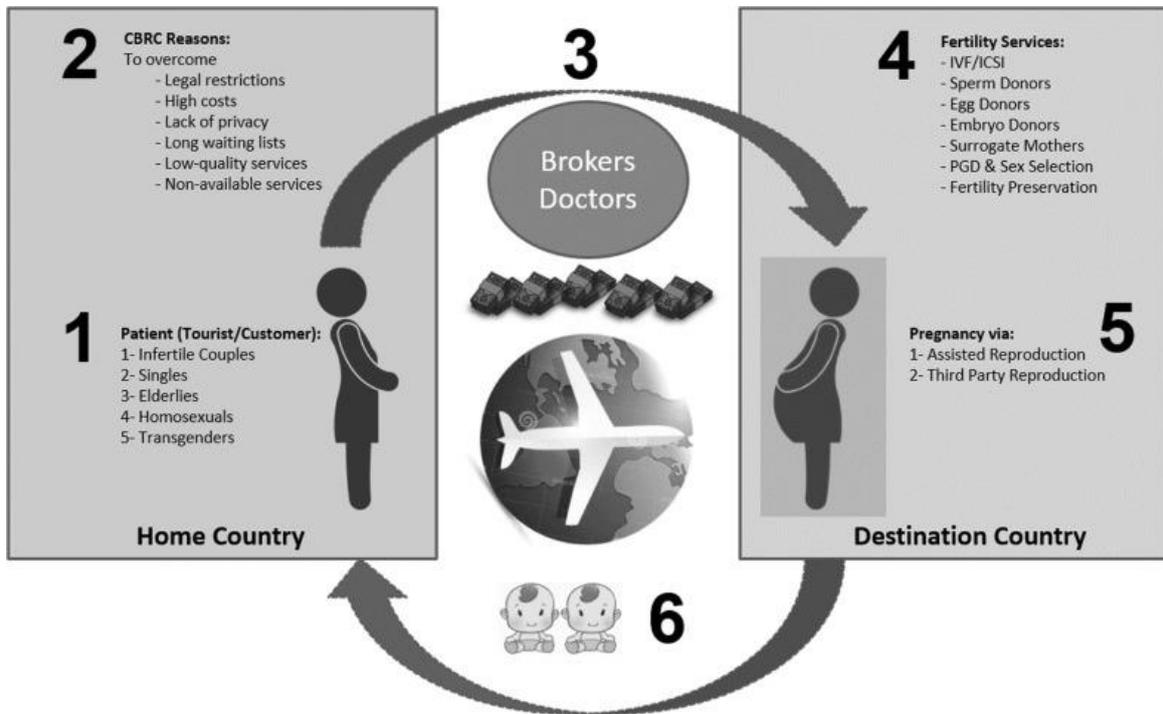


Figure 30 : Soins de reproduction transfrontaliers (108)

(1) Différents groupes recherchant les soins de reproduction transfrontaliers (2) Motifs des soins de reproductions transfrontalier. (3) Intervenants : les intermédiaires et les médecins à l'étranger. (4) Services de fertilité fournis dans le pays de destination. (5) Grossesses par AMP ou mère porteuse (6) Résultat : bébé avec une incidence accrue de jumeaux

également l'autoconservation ovocytaire à des fins de préservation de la fertilité, la GPA, le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) et la sélection du sexe (108).

Les profils des personnes ayant recours aux soins reproductifs transfrontaliers sont variés. Il peut s'agir de couples hétérosexuels infertiles, de couples homosexuels, de personnes transgenres, de personnes seules ou de personnes d'un âge avancé (108).

Les soins reproductifs transfrontaliers font intervenir des intermédiaires. Les intermédiaires représentent la partie la moins transparente. Il existe peu de données disponibles sur leur statut juridique et financier, en particulier dans les pays moins développés. Cependant, il est très facile de trouver un intermédiaire ou une agence. Une simple recherche sur Internet peut révéler des centaines de leurs sites Web dans le monde entier.

Ce phénomène est schématisé figure 30 ci-contre.

Le prix des traitements d'AMP va de 4 000 à 10 000€ en Europe hormis au Royaume-Uni où le coût avoisinerait plutôt les 15 000€.

II- La prévalence

Il est difficile d'estimer précisément la prévalence des personnes ayant recours aux soins de reproduction transfrontaliers en Europe. En effet, les centres médicaux et services d'AMP n'enregistrent pas systématiquement le pays de résidence de leurs patients (107,111–113).

Les progrès des techniques de cryoconservation ont permis une expédition internationale de gamètes congelés d'un pays à l'autre, augmentant ainsi le potentiel d'un marché mondial à se développer. Le recours aux soins de reproduction transfrontaliers est un phénomène mondial croissant (107).

Une étude réalisée en 2010 estimait que chaque année, entre 11 000 et 14 000 patients en Europe voyageaient en dehors de leur pays de résidence pour rechercher des traitements d'AMP. L'étude a évalué entre 24 000 et 25 000 le nombre de cycles de traitement transfrontaliers réalisés par an en Europe (114). Sur un total de 525 640 cycles de traitement réalisés en 2010, les soins de fertilité nécessitant des trajets transfrontaliers représentaient ainsi près de 5 % de tous les soins de fertilité d'Europe (107).

III- Les principaux motifs

Les raisons de se rendre à l'étranger sont multiples et variables d'un pays à l'autre.

3.1. Les restrictions légales

Sans aucun doute, les restrictions légales sont la raison la plus importante du recours aux soins de reproduction transfrontaliers (108,115,116). Les personnes voyagent à l'étranger dans des pays moins contraignants sur le plan juridique afin de recevoir des traitements de fertilité limités dans leurs pays d'origine (108). Le fait de rechercher des soins en dehors de son pays de résidence pour éviter l'application de la loi en vigueur est parfois appelé «tourisme de contournement» (circumvention tourism)(107).

Les restrictions légales peuvent concerner la technique en soi, ou bien l'accessibilité en fonction des caractéristiques des patients (114).

- Les restrictions en fonction de l'orientation sexuelle et du statut matrimonial :

De nombreux pays interdisent l'accès à l'AMP aux couples homosexuels et aux personnes seules. Ces personnes vont franchir les frontières afin de pouvoir bénéficier d'une AMP à l'étranger. Il s'agit d'une cause majeure de recours aux soins reproductifs transfrontaliers.

- Les restrictions concernant l'AMP avec tiers donneur:

L'AMP avec tiers donneurs n'est pas légalement autorisée dans de nombreux pays pour des raisons éthiques ou religieuses. L'accès à des dons de gamètes est l'un des motifs les plus courants des soins reproductifs transfrontaliers au niveau mondial. Le don d'ovocytes notamment est considéré comme illégal dans de nombreux pays du monde, y compris dans des pays européens comme l'Allemagne, la Norvège et la Suisse. Par conséquent, de nombreux couples infertiles de ces pays se rendent où le don d'ovules est autorisé.

Un autre obstacle juridique augmentant les mouvements transfrontaliers est le règlement concernant l'anonymat des donneurs. Des patients suédois, norvégiens ou anglais signalent le désir d'avoir accès à des donneurs de gamètes anonymes comme facteur de leur décision de se rendre à l'étranger (107). Les patients scandinaves par exemple se rendent au Danemark pour bénéficier d'un don de gamète anonyme (114).

- Les restrictions concernant l'âge :

Les évolutions sociétales conduisent les femmes et les hommes à chercher à avoir des enfants à des âges plus avancés où les risques biologiques d'infécondité et de fausses couches sont plus élevés. Or certains pays limitent l'accès ou le remboursement à un âge maximum. Ainsi, les patients ayant dépassé cet âge peuvent être tentés de franchir les frontières afin de bénéficier d'une AMP. La maternité tardive dans de nombreux pays occidentaux et développés est un facteur sous-jacent conséquent du recours aux soins reproductifs transfrontaliers. Cependant, il est important de noter que lorsque les patients recherchent des soins à l'étranger, c'est surtout après un échec d'un traitement dans leurs pays d'origine, ce qui les rend plus âgés (114).

- Les restrictions concernant l'autoconservation ovocytaire

Récemment, la cryoconservation des ovocytes pour des raisons non médicales est apparue dans la pratique clinique comme un moyen pour les femmes de préserver leur fertilité et de devenir mères à l'avenir. En tant que technologie plus récente, la préservation de la fertilité pour des raisons médicales ou sociétales est indisponible dans de nombreux pays.

- La sélection du sexe :

De manière plus marginale, le diagnostic préimplantatoire et la sélection du sexe sont également des motifs de recours aux soins de reproductions transfrontaliers. La sélection du sexe de l'enfant est interdite en Europe sauf pour éviter la transmission de maladies graves héréditaires liées au sexe. Dans le monde, la principale destination du DPI sans restriction est les États-Unis. En Europe, des couples font le voyage jusqu'à Chypre dans la partie occupée par la Turquie pour pouvoir choisir le sexe de leur enfant.

3.2. L'évitement des listes d'attente

De nombreuses personnes se rendent à l'étranger pour éviter les listes d'attente dans leur pays d'origine. Ces listes d'attente sont liées à une pénurie de gamètes (114,117,118).

La raison principale du déplacement des patients anglais est la difficulté d'accès aux traitements en raison d'une pénurie de sperme et d'ovocytes (108,109). Le Royaume-Uni souffre d'une pénurie de donneurs de sperme depuis que l'anonymat des donneurs a été supprimé. Par conséquent, de nombreux patients britanniques importent du sperme ou voyagent à l'étranger au Danemark, en Espagne et en Belgique pour obtenir le sperme d'un

donneur (108). Le manque de donneurs peut être lié aux limites réglementaires concernant l'indemnisation des donneurs. Au Royaume-Uni et en France où la compensation est très limitée, le don d'ovocytes se fait plus rare qu'en Espagne et en République tchèque où une plus grande compensation est autorisée. En Espagne, les donneuses sont rémunérées en moyenne entre 900 et 1000 euros, 890 euros au minimum au Royaume-Uni, 2 000 euros en Belgique et 500 euros en République Tchèque. Cependant, le degré d'indemnisation n'est peut-être pas la seule cause du nombre élevé de donneurs de gamètes dans ces pays. En Espagne, il existe par exemple une forte tradition de don se reflétant dans le taux élevé de don d'organes (114).

3.3. La recherche de soins de meilleure qualité

Le désir des patients à accéder à des soins de meilleure qualité est également un critère de recours aux soins reproductifs transfrontaliers (107). Une majorité de patients voyageant à l'étranger ont déjà reçu un traitement dans leur pays d'origine, souvent pendant plusieurs années. Les échecs de traitement, ainsi que la perception que les cliniques à l'étranger emploient plus de personnel hautement qualifié, utilisent des équipements plus modernes et offrent des services plus spécialisés, incitent les patients à se faire soigner à l'étranger (107).

Le fait que certaines techniques ne soient pas disponibles en raison du manque d'expertise ou d'équipements, ou considérées comme peu sûre dans le pays d'origine poussent certains patients à se rendre à l'étranger.

3.4. Le coût élevé dans le pays d'origine

Franchir les frontières peut permettre aux patients d'avoir accès à des traitements à des prix plus bas que dans leur pays d'origine (119). C'est le cas notamment des patients britanniques qui recherchent des traitements moins coûteux à l'étranger (120) et des allemands pour qui il peut être moins coûteux d'effectuer les traitements en République-Tchèque que dans le secteur privé en Allemagne (114).

3.5. Les souhaits personnels

Certaines études indiquent le désir de discrétion et les préoccupations concernant la confidentialité comme motifs de recours aux soins transfrontaliers (107,113).

En général, les patients vont dans un pays dans lequel ils possèdent un certain degré de familiarité culturelle (107). Le confort culturel et l'accès aux gamètes de donneurs

d'appartenance ethnique donnée jouent également un rôle dans le choix du pays de destination (107).

IV- Les pays de destination et les conséquences des soins reproductifs transfrontaliers en Europe sur les activités d'assistance médicale à la procréation et de dons de gamètes (39)

En raison de taux de réussite élevés et de moins de restrictions légales, l'Espagne, la République tchèque, le Danemark et la Belgique sont connus pour être des destinations de choix pour la FIV et la FIV-ICSI (108). Mais, l'activité FIV des pays en UE reste globalement cohérente avec leur poids démographique. Les cinq grands pays de l'UE (Royaume-Uni, France, Allemagne, Italie et Espagne) contribuent pour 63 % des naissances et réalisent une part équivalente de FIV (62 %).

En revanche, l'AMP avec tiers donneur est marquée par de très forts déséquilibres.

L'Espagne, le Danemark et la Belgique réalisent 65% de l'activité du don de sperme de l'UE. Le Danemark et la Belgique, qui ne représentent respectivement que 1% et 2% des naissances de l'UE, assurent 26% et 20% des dons de sperme de l'UE. L'Espagne représente 8% des naissances et assure 19% des dons de sperme. Le Danemark est un marché très connu pour le don de sperme en raison de sa législation libérale et de l'attrait de sa population pour le don. De nombreuses banques de sperme au Danemark ont mis en place des systèmes avancés de recherche en ligne et d'exportation de sperme.

L'Espagne, la Grèce et la République Tchèque réalisent 77% du don d'ovocytes de l'UE: 59% pour l'Espagne, 9% pour la République tchèque, et 8% pour la Grèce. Ces deux derniers pays ne représentant chacun que 2% des naissances de l'UE. Plus de la moitié de toutes les procédures de don d'ovules en Europe sont effectuées en Espagne. Les données du registre officiel du gouvernement catalan montrent qu'en 2013, 50% des receveuses d'ovocytes dans cette région provenaient de l'étranger. La plupart des cliniques de fertilité en Espagne et en République tchèque proposent une recherche en ligne de donneuses d'ovules. La France ne réalise que 2% des dons d'ovocytes de l'UE. L'Allemagne, l'Italie et la France qui comprennent à eux trois 39% de la population féminine âgée de 20 à 44 ans de l'UE, sont très en retrait en ce qui concerne le don d'ovocytes.

L'Espagne, la République Tchèque, la Belgique et la Russie sont des destinations pour le don d'embryons.

Cette très forte concentration du don dans ces pays, pour la plupart de petite taille, soulève des questionnements sur son organisation. En effet, pour répondre à la demande de la population européenne, ces pays doivent recruter un nombre important de donneurs et donneuses. Les donneurs et donneuses pourraient être davantage motivés par la compensation financière versée par les centres que par un véritable altruisme. Ainsi, on peut penser que les donneurs et donneuses sont des personnes en situation de précarité, agissant par nécessité économique

V- Les principaux risques

Les niveaux de satisfaction des patients à l'égard des soins reproductifs transfrontaliers et de leurs résultats sont généralement élevés (107). Les cliniques de fertilité européennes sont soumises aux législations nationales de leur pays et reçoivent un agrément pour pouvoir fonctionner. Et la plupart appliquent les recommandations de l'ESHRE. Cependant aller à l'étranger peut comporter des risques.

5.1. Un manque d'informations et de transparence (107,108)

Un des risques encourus est de recevoir des informations limitées notamment sur les prix des services de fertilité à l'étranger. Les traitements de fertilité sont complexes et, dans la plupart des cas, les informations détaillées sur les différentes options de traitement et leurs coûts associés ne sont pas suffisamment fournies par les intermédiaires et les fournisseurs. Le fournisseur de soins peut prendre des décisions de traitement d'avantage fondées sur des raisons économiques que sur des raisons médicales.

Habituellement, la principale source d'information est Internet, mais certaines barrières linguistiques peuvent exister si les patients ne parlent pas la langue du pays de destination. Les intermédiaires peuvent manquer de transparence avec peu d'informations disponibles sur eux, leurs services et leur rémunération.

De plus, en France l'obtention du consentement libre et éclairé du patient est obligatoire. Or, donner son consentement éclairé implique de connaître les alternatives thérapeutiques envisageables avec leurs avantages et leurs inconvénients. Cela signifie que le patient doit bénéficier d'informations loyales, claires et adaptées à son degré de compréhension de la part des équipes soignantes et médicales tout en étant libre de toute pression ou contrainte. En raison du manque de temps et d'une possible moindre familiarité avec l'éthique médicale, les médecins à l'étranger peuvent ne pas remplir les critères standards d'obtention du consentement éclairé des patients et des donneurs.

Le manque d'information peut également être dommageable pour les enfants issus de ces traitements à l'étranger. Ceux issus d'un don de gamètes à l'étranger peuvent avoir un accès aux informations sur leurs origines génétiques moindre que les enfants conçus par donneurs nationaux (107).

5.2. Une augmentation des risques de complications maternelles et fœtales (108)

Dans le contexte des soins de reproduction transfrontaliers où la concurrence entre les centres est rude, la contrainte de temps est importante et les réglementations légales sont parfois plus faibles, les praticiens peuvent être tentés d'augmenter les taux de réussite des traitements en utilisant des protocoles plus coûteux ou plus agressifs.

Par conséquent, cela peut entraîner une augmentation des risques de complications maternelles et fœtales, notamment une augmentation des taux de grossesses multiples, puis une augmentation des coûts encourus plus tard dans le pays d'origine.

Les grossesses multiples résultent du transfert de plus d'un embryon ce qui est courant dans le cadre des soins reproductifs transfrontaliers car le désir de grossesse des patientes infertiles est grand, et les médecins veulent augmenter leurs taux de réussite.

Des témoignages révèlent que pour s'assurer d'un meilleur taux de réussite de l'insémination, les femmes réalisant des PMA à l'étranger multiplient les injections hormonales visant à produire plus d'ovules, les exposant à de graves inflammations ovariennes pouvant aboutir à des complications (121).

Le fait de franchir les frontières implique parfois un suivi gynécologique irrégulier et insuffisant (121).

5.3. Un recours difficile en cas de dommage (107)

Si un patient subit un préjudice suite à un traitement à l'étranger, l'accès à un recours juridique peut être extrêmement difficile.

5.4. Des problèmes de droits parentaux, de filiation et de citoyenneté (107)

Les juridictions dans les pays de destination peuvent changer. Ainsi, le moment et les dates d'entrée en vigueur de tels changements juridiques peuvent mettre en péril le plan de reproduction prévu ou en cours d'un individu ou d'un couple, et entraîner l'incapacité de retirer un nouveau-né du pays visé.

Les personnes ayant recours à une mère porteuse peuvent également rencontrer des difficultés juridiques à leur retour dans leur pays de domicile notamment pour obtenir la citoyenneté du nouveau-né dans leur pays.

La complexité entourant le statut juridique du bébé incite les patients à accorder une attention particulière à des questions telles que la filiation légale, l'immigration et la citoyenneté. La consultation d'un professionnel du droit expérimenté dans les lois du pays de destination ainsi que dans le pays d'origine des parents est particulièrement importante si l'enfant naît dans le pays de destination.

5.5. Un risque d'exploitation des donneurs (108)

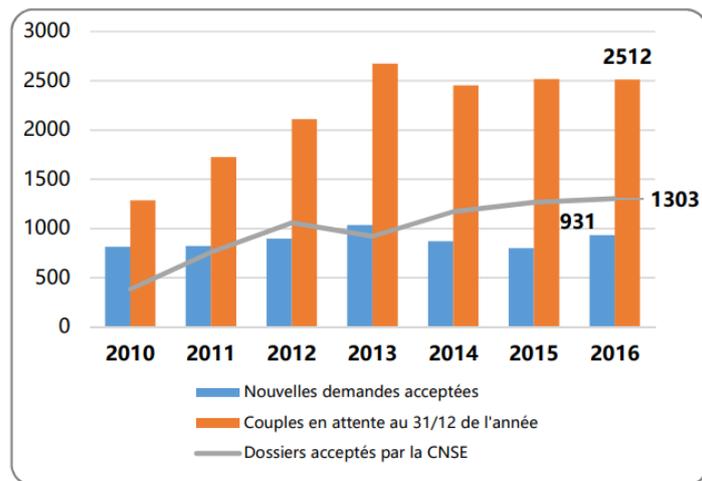
Un problème éthique majeur impliqué par les soins de reproduction transfrontaliers est le risque d'exploitation financière des donneurs, donneuses et des mères porteuses. En effet, les agences peuvent profiter des besoins financiers des sociétés pauvres et encourager les femmes défavorisées à participer à des programmes commerciaux de don d'ovules et de GPA. Le don d'ovules ou la GPA est un choix que les femmes devraient pouvoir faire librement. Dans les pays où le statut des femmes est inférieur à celui des hommes, les épouses, les sœurs et les filles peuvent être contraintes à être des donneuses ou des mères porteuses. Certaines filles sont forcées à participer à des programmes commerciaux de dons peu après avoir atteint la puberté. Cela n'est pas vrai en Europe.

5.6. Des risques juridiques pour les médecins

Les soins reçus à l'étranger sont parfois non conforme à la législation en vigueur en France. Le démarchage des praticiens par des cliniques et des organismes étrangers est interdit.

Or, l'article 511-24 du Code Pénal dispose que « *Le fait de procéder à des activités d'assistance médicale à la procréation à des fins autres que celles définies à l'article L. 2141-2 du code de la santé publique est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende* ».

Par ailleurs, l'article 511-27 du Code Pénal prévoit une peine complémentaire concernant les personnes physiques : « *Les personnes physiques coupables des infractions prévues au présent chapitre encourent également la peine complémentaire d'interdiction pour une durée de dix ans au plus, d'exercer l'activité professionnelle ou sociale dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise* ».



Source : ABM.

Figure 31 : Demande d'AMP avec don d'ovocytes entre 2010 et 2016 (122)

Et l'article 511-9 du Code Pénal stipule que « *Le fait d'obtenir des gamètes contre un paiement, quelle qu'en soit la forme, à l'exception du paiement des prestations assurées par les établissements effectuant la préparation et la conservation de ces gamètes, est puni de cinq ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende. Est puni des mêmes peines le fait d'apporter son entremise pour favoriser l'obtention de gamètes contre un paiement, quelle qu'en soit la forme, ou de remettre à des tiers, à titre onéreux des gamètes provenant de dons.* »

Ainsi, les médecins orientant les patientes pour une AMP à l'étranger prennent de gros risques pénaux.

VI- Le recours aux soins de reproduction transfrontaliers des français

6.1. Le déroulement et l'évaluation du phénomène

Deux situations existent concernant le recours aux soins de reproduction transfrontaliers des patients français :

- Soit, les français partent à l'étranger en bénéficiant d'une prise en charge par l'Assurance Maladie. Ces français répondent aux critères de prise en charge légale en France et partent pour bénéficier de techniques autorisées en France.
- Ou bien, les français partent pour l'étranger sans bénéficier d'une prise en charge par l'Assurance Maladie. Il peut s'agir ou non de personne fuyant la législation française.

6.1.1. Les soins de reproduction transfrontaliers remboursés par l'Assurance Maladie (122)

Les soins de reproduction réalisés à l'étranger peuvent être dans certains cas en partie remboursés par l'Assurance Maladie. Le Centre National des Soins à l'Etranger (CNSE) créé en 2006 au sein de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) du Morbihan s'occupe de traiter les demandes de remboursement des soins à l'étranger.

Le CNSE rembourse après entente préalable les actes d'AMP réalisés à l'étranger lorsque le couple remplit les conditions pour une prise en charge en France.

Le recours à des soins de reproduction transfrontaliers en partie remboursés par l'assurance maladie ne cesse de croître depuis 2011. Depuis 2014, les nouvelles demandes acceptées par le CNSE dépassent les nouveaux patients pris en charge en France (122) (Figure 31 ci-contre).

En 2015, le pôle médical du CNSE recensait 1487 AMP réalisées par des français à l'étranger, contre 865 en 2011. (122)

En 2018, le pôle médical du CNSE a recensé 1 866 demandes, soit 155 demandes par mois (123).

L'essentiel des demandes concerne des FIV avec don de gamètes. 52,9% des assurées avaient 40 ans ou plus au moment de leur AMP à l'étranger. Leur probabilité d'obtenir la prise en charge d'une AMP réalisée en France avant l'âge de 43 ans était faible, voire nulle, compte tenu des délais d'attente observés pour avoir accès à un don d'ovocytes. Le manque d'ovocytes en France semble donc être une cause majeure de recours aux soins reproductifs transfrontaliers.

L'Espagne est la première destination des patients se dirigeant vers l'étranger pour une AMP prise en charge en partie par l'Assurance maladie. En 2018, les accords délivrés pour une prise en charge concernaient à 71.2 % les soins reçus en Espagne et à 18.1 % les soins reçus en République Tchèque. La Belgique, le Portugal et la Grèce représentent respectivement 5,4%, 2,6% et 1,7% des accords délivrés (123).

Le coût moyen d'une PMA à l'étranger s'élève à 5 076€ (4 555€ pour les actes médicaux et 521€ de frais de transport). En 2018, le montant moyen remboursé par dossier s'élevait à 1 236 euros pour les actes d'AMP et à 254 € pour les frais de transport, soit un taux moyen de prise en charge de 29,3 % des frais présentés au remboursement par les couples concernés (123).

Le coût total de ces prises en charge pour l'Assurance Maladie atteignait 2 millions d'euros (123).

Le remboursement en partie par l'Assurance Maladie d'actes de PMA réalisés à l'étranger soulève quelques problèmes éthiques. En effet, elle rembourse de ce fait, des actes soutenus par des pratiques non autorisées en France telles que la rémunération du don et le démarchage des gynécologues et des patients (122).

D'après le CNSE, 1% des bébés conçus par une technique d'AMP le seraient à l'aide de soins reçus à l'étranger. Les chiffres donnés par le CNSE comptabilisent uniquement les personnes ayant demandé un accord préalable auprès de leur CPAM et représente une petite partie des recours transnationaux des français.

6.1.2. Les soins de reproduction transfrontaliers non remboursés

Les restrictions en France laissent penser qu'un nombre important de personnes partent à l'étranger pour recourir à une AMP. Mais il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée officielle permettant de savoir réellement combien de personnes partent et quelles sont leurs caractéristiques. Il n'existe pas en France de registre recensant tous les recours d'AMP qui se font en dehors de l'hexagone. Les données concernant ces recours sont éparses.

Selon le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas) de 2011 sur l'Etat des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France (124), de 1800 et 3 600 femmes françaises auraient recours à un don d'ovocytes à l'étranger en 2009. Ce nombre ne cesse d'augmenter.

Dans leur contribution aux Etats généraux de bioéthique, certaines associations et instances ont avancés des chiffres. Le CCNE dans son avis n° 126 , fait mention de deux à trois mille femmes françaises qui passeraient les frontières chaque année pour accéder aux techniques d'AMP (89). Selon l'association Gay-Lib, entre deux à trois mille femmes françaises ont recours aux techniques d'aide à la procréation dans les pays limitrophes (Belgique, Espagne, Pays-Bas). Les biologistes des laboratoires d'étude de la fécondation et de la conservation de l'œuf (BLEFCO) rapportent que 85% des Françaises qui réalisent un « tourisme procréatif » vont en Belgique et que 2 288 couples de femmes français sont venus en Belgique en 2017. La Présidente de l'association Mam'en solo a indiqué qu'une centaine d'enfants naitrait chaque année d'une AMP au bénéfice de femmes célibataires. Le Pr. François Olivennes, quant à lui précise que « *Des études effectuées à partir d'extrapolations de la situation en Belgique permettent d'estimer qu'en France 2 000 à 4 000 femmes par an seraient concernées* » par une AMP hors du cadre national.

Par ailleurs, plusieurs enquêtes ont été réalisées par l'Institut National d'Etude Démographique (Ined) depuis 2008 pour tenter de répondre aux questions soulevées par le recours aux soins de reproduction transfrontaliers des français et françaises.

Les études présentent des limites liées à la taille réduite des échantillons. Néanmoins, elles permettent d'apporter des éléments de compréhension sur le recours à l'AMP à l'étranger des français et françaises.

6.1.2.1. L'étude AMP sans frontière I (125)

Une première étude « AMP sans frontière I » menée en Belgique, Grèce et Espagne a été réalisée par l'Ined entre 2010 et 2012.

Un à deux centres médicaux de chaque pays a accepté de participer à l'enquête. 140 questionnaires et 131 entretiens ont ainsi été réalisés.

Les répondants aux questionnaires et entretiens étaient en majorité des couples hétérosexuels sans enfant et dont la femme était âgée de moins de 43 ans lors du premier rendez-vous dans le centre médical étranger. Les recours transnationaux concernaient aussi des couples de même sexe et des femmes seules.

La majorité de l'échantillon appartenait à la classe moyenne supérieure mais contenait également des ouvriers, employés et professions intermédiaires.

En excluant les femmes recourant à la vitrification ovocytaire, les répondants tentaient d'avoir un enfant en moyenne depuis plus de 4 ans et la majorité avait déjà réalisé une ou plusieurs AMP en France avant de partir à l'étranger.

La moitié des répondants réunissaient les critères pour bénéficier d'une prise en charge légale et remboursée par l'Assurance Maladie en France.

Les principales techniques sollicitées à l'étranger étaient le don d'ovocytes et le don de sperme. L'autoconservation ovocytaire était aussi une pratique recherchée.

La destination varie en fonction de la situation matrimoniale, de l'orientation sexuelle, de la technique sollicitée et de l'âge des femmes.

Dans le centre belge, 89 % des patients français ont eu recours à un don de sperme. Dans le centre grec, 100 % des patients ont eu recours à un don d'ovocytes. Dans le centre espagnol, 74 % des patients ont eu recours à un don d'ovocytes.

La majorité (94%) des patients français utilisant le don de sperme en Belgique n'était pas légalement éligible à l'accès à l'AMP en France car constitués de couples homosexuels ou de femmes célibataires.

En revanche, la plupart des patientes françaises utilisant le don d'ovocytes en Grèce et en Espagne remplissaient les critères pour un don d'ovocytes entièrement remboursé en France. La raison majoritairement évoquée était des démarches trop longues en France.

Pour une même technique, le choix du pays et du centre peut être également lié à la classe sociale: pour un don d'ovocytes, les femmes ayant une profession moins favorisée vont davantage en Grèce qu'en Espagne.

86% des femmes étaient médicalement suivies en France et 84% avaient, au moment de l'étude, un traitement hormonal géré en France pour 92% d'entre elles, qu'elles répondent ou non aux critères d'accès légaux à l'AMP.

Conclusion :

Il est important de noter que cette étude n'est pas représentative de l'ensemble des français qui partent à l'étranger pour bénéficier d'une AMP car elle n'a inclus que 128 patients et 3 centres mais elle donne néanmoins quelques éléments de réflexion :

- Les recours transfrontaliers ne sont pas le privilège des classes aisées
- Les raisons légales du recours à l'AMP à l'étranger ne sont pas suffisantes pour expliquer ce phénomène puisque la moitié des répondants réunissaient les conditions légales requises pour une AMP en France
- Une importante cause est la longueur des démarches en France pour obtenir un don d'ovocytes.
- L'étude souligne également un manque d'information concernant l'AMP en France puisque certains répondants considéraient ne pas pouvoir bénéficier d'une AMP en France du fait de l'âge de la femme (alors qu'elles avaient moins de 43 ans) ou de la technique requise (alors qu'il s'agissait du don d'ovocyte).

[6.1.2.2. L' étude préliminaire « Cap AMP » \(2018\) pour le projet « AMP-sans-frontières II » \(126,127\)](#)

Les résultats préliminaires d'une deuxième étude « AMP sans frontière II » lancée en 2018 ont été publiés.

Des questionnaires ont été envoyés par internet auprès des personnes résidant en France recourant ou envisageant une AMP à l'étranger. Les questionnaires ont été distribués en

ligne via des associations, des blogs et des médecins. 419 questionnaires ont été analysés dans les résultats préliminaires.

Les réponses révèlent la diversité des profils et des parcours des personnes recourant à une AMP à l'étranger.

Les répondants étaient principalement des femmes (93%). Très peu d'hommes ont répondu (7%), qu'ils soient en couple avec une femme, avec un homme ou seul.

Ils avaient entre 22 et 61 ans, plus de la moitié d'entre eux ayant entre 30 et 39 ans.

Presque toutes les situations conjugales ont également été représentées : des couples hétérosexuels (39%), des couples de femmes (36%), des femmes seules (18%), et des couples d'hommes (6%).

63% des répondants ont réalisé une AMP à l'étranger, 20% ne l'ont pas encore faite mais l'envisagent. Parmi ceux ayant réalisé ou envisagent de réaliser une AMP à l'étranger, 24% ont déjà réalisé une ou plusieurs AMP en France.

Les techniques réalisées ou envisagées sont la FIV (41%), l'IIU (38%), le DPI (8%), la vitrification ovocytaire (7%) et la GPA (6%).

90% des personnes qui partent, le font pour recevoir un don de gamètes. 56 % ont eu recours à l'étranger à un don de sperme et 34 % à un don d'ovocytes. Le double don et l'accueil d'embryon ne concerne respectivement que 7 % et 3 % des participants.

Les destinations où l'AMP a été réalisée ou est envisagée sont :

- L'Espagne, dans 45% des cas
- La Belgique, dans 27% des cas.
- Les Etats-Unis et le Canada : dans 11 % des cas
- La République-Tchèque pour 7 % des cas
- Le Danemark pour 4 % des cas
- Autres (Grèce, Royaume-Unis, Pays-Bas...)

Dans cette étude, l'Espagne est la 1ère destination pour la FIV, le DPI et l'autoconservation ovocytaire. Elle arrive en deuxième position pour les IIU.

La Belgique est la première destination pour l'IIU et la deuxième pour la FIV.

Les répondants partent le plus souvent en raison de contraintes légales (60 %) et de délais d'attente trop longs (15 %). D'autres raisons ont été évoquées comme le souhait d'un don de gamète non anonyme (8 %), une qualité des soins jugée moins bonne en France (6%) ou une absence de remboursement par l'Assurance Maladie (nombre de tentatives prises en charge épuisé). (5%).

Bien qu'ils ne s'agissent uniquement que des résultats préliminaires qui sont à confirmer, on peut d'ores et déjà affirmer que les recours à l'AMP à l'étranger concernent des personnes ayant des profils et des motivations variées. Les seules restrictions légales ne sont pas suffisantes pour expliquer le recours aux soins reproductifs transfrontaliers de ces français.

Par ailleurs certains couples décident d'aller à l'étranger afin de bénéficier d'une DPI pour la détection d'aneuploïdie notamment dans le cas de fausses couches à répétition.

6.2. Les attentes de la société française en terme d'assistance médicale à la procréation

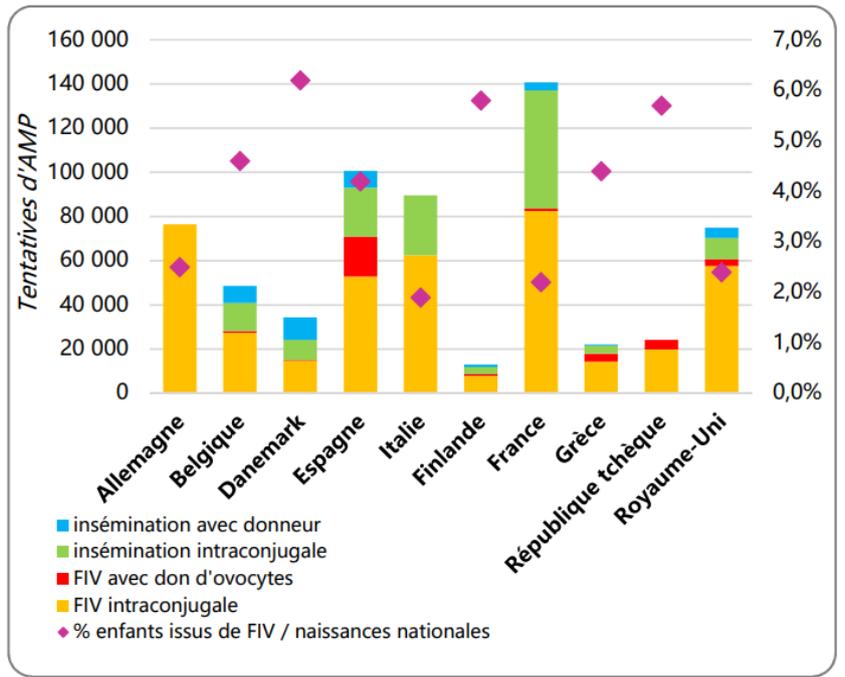
L'analyse du phénomène d'AMP transfrontalière permet de mettre en évidence les besoins actuels de la société française (39).

L'offre d'AMP en France est diversifiée et est à la fois assurée par le secteur privé et le secteur public. Les centres et les laboratoires publics et privés couvrent assez largement le territoire national. L'AMP représente des efforts financiers significatifs pour l'Assurance Maladie avec des dépenses annuelles de l'ordre de 300 millions d'euros. Malgré cela, les résultats ne sont pas optimaux en terme de taux de naissance par tentatives et d'adéquation des dons de gamètes aux besoins (122).

6.2.1. Optimiser les résultats de la fécondation in vitro

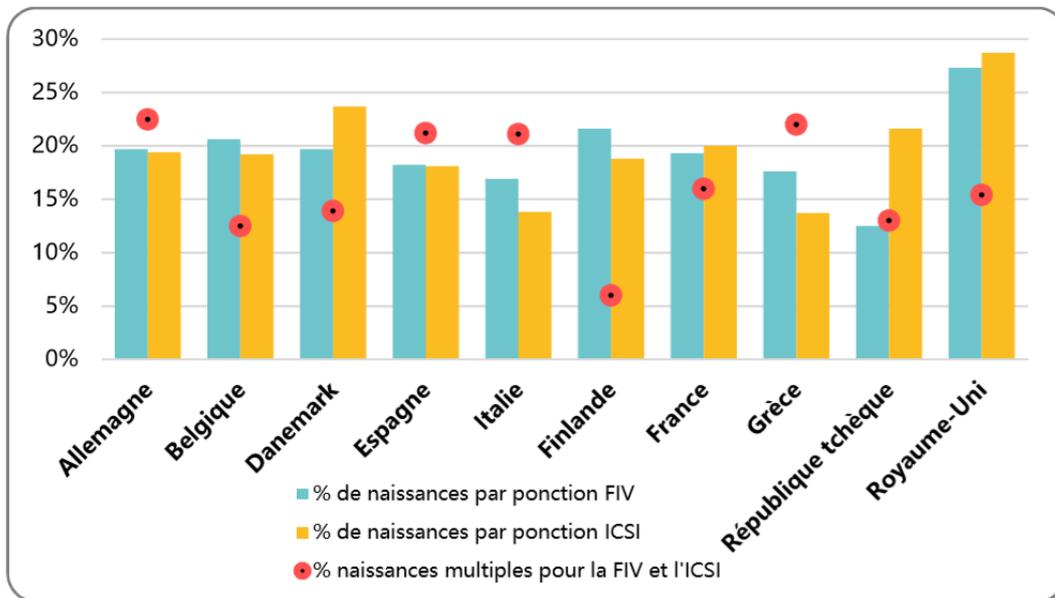
La France représente 15 % des naissances totales en UE mais réalise seulement 10% des FIV de l'UE. Au regard du niveau de fécondité français, l'activité FIV est donc moins élevée que celle de nos voisins (39).

Certains pays européens présentent des taux de naissance par tentative plus favorables que ceux observés en France. Le taux de naissance par tentative de FIV avec transfert d'embryons non congelés est cependant situé dans la moyenne des pays européens.



Source : ESHRE 2017, ART in Europe in 2013.

Figure 32 : Techniques d'AMP en Europe (122)



Source : ESHRE 2017.

Figure 33 : Résultats de la FIV en Europe en 2016 (122)

En France, en 2016, le taux de naissance par ponction FIV est en moyenne de 20.45 %. La France est ainsi située en matière de résultats derrière le Royaume-Uni (1^{er} pays européen avec un taux de 28 %) et le Danemark (2^{ème} pays européen avec un taux avoisinant les 24 %) mais devant l'Italie (16,9 %) (122).

Cet écart important entre la France et le Royaume-Uni peut s'expliquer en partie par le fait qu'en France, l'IUI constitue le traitement de premier recours pour les cas les moins difficiles alors que la FIV est pratiquée plus facilement d'emblée au Royaume-Uni. Ainsi au Royaume-Uni, les patientes dirigées vers les FIV ont les chances de grossesses supérieures aux patientes dirigées vers la FIV en France (122).

Pratiques à travers l'Europe (122):

En France l'insémination artificielle occupe une place importante dans les traitements d'AMP par rapport aux autres pays européens (Figure 32 ci-contre). Elle est proposée en première intention dans les cas les moins complexes car elle est considérée comme plus simple, moins coûteuse et moins invasive. Le taux d'accouchement moyen pour une insémination artificielle avec sperme du conjoint en France est de 10,6 % soit moins de la moitié du taux obtenue par FIV avec transfert d'embryons non congelés (20.45 %). Cependant, si l'on ramène ce taux aux naissances par femme et par année et non aux tentatives, l'écart s'estompe car il est possible de réaliser plusieurs cycles d'insémination pour une même patiente en une année mais il est difficile de réaliser plus de deux cycles de FIV (122).

Cet écart de résultats entre les centres français et britanniques fait apparaître des marges de progression potentielles du côté des centres clinico-biologiques français (122).

Par ailleurs, il est important de mettre en regard ces résultats avec le taux de grossesse multiples (Figure 33 ci-contre). En effet, transférer plusieurs embryons permet de maximiser les résultats de la FIV mais augmentent les risques de complications chez les mères et les nouveaux nés. Ainsi en France, le taux de transferts mono-embryonnaires est passé de 35,9 % en 2013 à 50,6 % en 2017, ce qui a entraîné une diminution des accouchements multiples de 15,9 % en 2013 à 11,7 % en 2017. Ce taux est de 1.8 % dans la population générale. Le taux de grossesses multiples en France après FIV est raisonnable. Les pays avec un taux de grossesse multiple le plus bas sont : la Finlande, le Danemark, la Belgique et la République Tchèque. En Allemagne, Espagne, Italie et en Grèce le taux de naissances multiples est nettement supérieur (122).

6.2.2. Dynamiser le don de gamètes

Le don de gamètes est un important facteur d'insatisfaction au sujet de l'AMP en France et un important moteur des départs à l'étranger (39).

- Don de sperme

Les dons de sperme sont aujourd'hui suffisants pour répondre à la demande dans des délais inférieurs à un an sauf pour des populations présentant des spécificités rendant l'appariement entre les caractéristiques physiques des donneurs et des receveurs plus compliquée. La couverture des besoins est aujourd'hui suffisante car les inséminations artificielles avec sperme de donneur ont diminués au cours des dix dernières années au profit des techniques de FIV-ICSI, permettant d'augmenter les chances de fécondation intraconjugale même en utilisant un sperme de mauvaise qualité (122).

L'Agence de la Biomédecine a constaté en 2009 et 2010 lors du débat sur la levée de l'anonymat précédant l'adoption de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, une baisse de la mobilisation des donneurs (122).

- Dons d'ovocytes

La France ne réalise que 2% des dons d'ovocytes de l'UE (39).

L'accès au don d'ovocytes est restreint en France, du fait non seulement d'une pénurie de donneuses mais également d'un nombre insuffisant de centres français pratiquant le don d'ovocytes (124).

L'insuffisance de dons d'ovocytes a conduit l'Igas à préconiser plusieurs mesures en 2011 telles que renforcer l'activité financière pour les dons de gamètes dans les centres d'AMP, intensifier les campagnes d'information sur les dons auprès du grand public et abandonner l'exigence de primo-maternité jusqu'alors imposée aux donneuses. L'Agence de la Biomédecine a alors développé des campagnes d'information autour du don de gamètes. Le don de gamètes par des personnes nullipares prévu par la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique n'est entré en vigueur qu'en 2016.

Ces mesures ont permis de dynamiser l'offre qui a doublée depuis 2010 pour atteindre 756 prélèvements en 2017 dont 245 provenant de femme sans enfant (122).

Malgré l'augmentation du nombre de dons d'ovocytes, la pénurie est persistante. En 2017, 1 069 couples ont pu bénéficier d'un don d'ovocytes tandis que la liste d'attente fin 2017 était de 2 726 couples. On évalue les durées d'attente de 2 à 5 ans sauf si le couple présente une donneuse dite « relationnelle »²¹ (122). L'Agence de la Biomédecine estime qu'il faudrait 1 400 donneuses par an pour répondre à l'ensemble des demandes.

En France, le don est gratuit. Les donneuses bénéficient d'un dédommagement des frais occasionnés par le don. On remarque que dans les pays où le nombre de dons d'ovocytes est supérieur, les donneuses sont rémunérées et bénéficient d'indemnités forfaitaires. Ce problème de pénurie de gamètes peut induire des risques divers, tels que la rupture du principe de gratuité des dons, ouvrant des perspectives de marchandisation des produits du corps humain (128).

En France, les dons ne peuvent être réalisés que dans un établissement public ou privé à but non lucratif. Dans son rapport de janvier 2018 sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la Biomédecine estimait que la révision de la loi pourrait être l'occasion « de réfléchir à l'opportunité et le cas échéant aux conditions d'une extension au secteur privé lucratif de l'activité de don, pour favoriser le don d'ovocytes ». Cela nécessiterait un encadrement important afin de garantir le respect du principe de gratuité du don.

L'Agence de la Biomédecine a lancé un plan d'action ministériel PeGH 2017-2011 (Plan pour la procréation, l'embryologie et la génétique humaines dont l'un des objectifs est la dynamisation du don de gamètes (129).

6.2.3. Ouvrir l'autoconservation ovocytaire pour raisons sociétales ?

En France, l'autoconservation des gamètes à des fins sociétales n'est pas autorisée. Elle fait actuellement débat dans le paysage français dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique. L'Assemblée a voté pour son autorisation mais le Sénat contre.

L'âge de la parentalité ne cesse de reculer dans les pays développés. Or plus l'âge avance et plus les risques d'infécondité et de fausses couches augmentent.

²¹ Cela consiste pour le couple à amener une donneuse au centre de don afin de réduire son temps d'attente. Mais, les ovocytes de la donneuse seront donnés à un couple inconnu. Donc, même en cas de don relationnel, l'anonymat est garanti.

Face à la diminution de la fertilité avec l'âge, les couples peuvent s'imaginer qu'ils pourront recourir à l'AMP. Mais le système d'AMP actuel en France ne permet pas de répondre à la problématique d'altération de la fertilité avec l'âge. D'une part l'AMP intraconjugale devient de moins en moins efficace lorsque l'âge avance. D'autre part, l'AMP avec don d'ovocytes, qui offre des taux de succès plus élevés, est marquée par d'importantes difficultés d'accès avec de longs délais d'attente, entraînant la conséquence d'un âge supérieur à 43 ans lorsqu'un don peut enfin être disponible. Pour ces raisons, des françaises partent à l'étranger, en particulier en Espagne et en Belgique, pour conserver leurs ovocytes dans le but d'être sûre d'avoir des gamètes de bonne qualité au moment choisi pour avoir un enfant (39).

Le recours à l'autoconservation ovocytaire reste en France une réalité peu documentée. Il n'existe pas de données statistiques sur le nombre total de femmes en France ayant vitrifié leurs ovocytes. Et, aucun registre ne permet d'estimer combien de femmes partent à l'étranger (130).

Si l'autoconservation ovocytaire permettrait en théorie d'accroître les chances d'avoir un enfant à un âge plus avancée, la réalité en plus complexe (130). Les taux de grossesse dépendent du nombre d'ovocytes prélevés ainsi que de l'âge de la femme au moment de la ponction. Plusieurs stimulations ovariennes et plusieurs ponctions sont nécessaires pour augmenter les probabilités d'avoir un enfant. Selon l'académie nationale de médecine, il faut conserver entre 15 et 20 ovocytes pour optimiser les chances de grossesse ultérieure (131). Avant 35 ans les chances de grossesse avec 5 ovocytes sont de 19,9 % contre 15,4 % après 35 ans. Avec 10-15 ovocytes les chances de grossesse sont de 85,2 % avant 35 ans, mais seulement de 35,6 % après 35 ans (132).

L'encadrement juridique de cette pratique varie d'un pays à l'autre (133). Une majorité de pays autorisent l'autoconservation d'ovocytes pour indication médicale, mais on constate une absence généralisée de lois sur l'usage sociétal de cette technique. Les seuls pays européens interdisant explicitement son utilisation pour des raisons sociétales sont l'Autriche, Malte et la France.

Dans aucun pays l'autoconservation ovocytaire n'est remboursée lorsqu'elle est faite pour des raisons sociétales (133). En Belgique, le traitement complet (ponction, vitrification et stockage) coûte en moyenne 2 000 euros et au Royaume-Uni, entre 8 000 et 9 000 euros (134). Préserver sa fertilité, pour des raisons sociétales, serait donc un privilège de femmes aisées et creuserait les inégalités.

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) ainsi que l'Académie nationale de médecine se sont positionnés en faveur de la légalisation de l'autoconservation ovocytaire pour raisons sociales.

Le CNGOF dans un communiqué de presse datant du 12 décembre 2012 (135) avait avancé plusieurs arguments :

- « L'autoconservation [...] est la seule méthode de traitement de l'infertilité réellement efficace à 40 ans et plus. Elle permet aux couples d'utiliser leur propre capital génétique, ce qui n'est pas le cas du don d'ovocytes qui souffre d'une réelle pénurie en France nécessitant le recours, pour de nombreuses femmes, à des centres étrangers. »
- « Elle est autorisée par la loi de bioéthique de juillet 2011 pour raison médicale. Sa pratique est devenue courante lorsque la fertilité est menacée par un traitement stérilisant (en cas de cancer). »
- « L'âge de la maternité ne cesse de reculer et les femmes qui consultent pour infertilité sont, elles aussi, de plus en plus âgées. »
- « Il ne serait pas admissible, comme la loi le prévoit pourtant, de limiter la possibilité d'autoconservation aux seules femmes qui accepteraient de donner une partie de leurs ovocytes. Un tel chantage nous paraît éthiquement inacceptable. »
- « De nombreux pays acceptent la conservation d'ovocytes dans le cadre de la convenance. L'ESHRE vient de rendre un avis favorable ».

Le CNGOF a également évoqué dans son communiqué les risques et les dérives que pourraient entraîner cette pratique en encourageant les grossesses tardives et en donnant de faux espoirs aux femmes car le taux de succès de l'AMP chute avec l'âge.

Par la suite, le CNGOF s'est prononcé sur les âges optimaux et limites de cette technique :

- « L'autoconservation est optimale avant 35 ans et est possible jusqu'à 39 ans (si la réserve ovarienne le permet), mais les femmes doivent être informée qu'au-delà de 35 ans les chances d'obtenir une grossesse diminuent notablement. Il n'est pas souhaitable de faire une autoconservation avant l'âge de 30 ans, sauf indication médicale avérée »
- « L'âge optimal pour reprendre ses ovocytes est avant 45 ans, éventuellement possible entre 45 et 50 ans sous réserve que l'état de santé de la femme ne soit pas

incompatible avec le bon déroulement d'une grossesse et que la femme soit dûment informée des risques tant pour elle que pour l'enfant ».

Suite au vote du Sénat du 23/01/2020, rétablissant l'interdiction de l'autoconservation ovocytaire sociétale, le CNGOF a publié un communiqué de presse le 04 mars 2020 (136) exprimant sa consternation et en avançant plusieurs arguments :

- « Toutes les études scientifiques montrent que les femmes qui recourent à cette technique le font majoritairement non pour repousser l'âge de la maternité pour faire carrière mais parce qu'elles n'ont pas de partenaire avec qui avoir un enfant. »
- « Quant aux risques des grossesses tardives ils sont réels après 43 et plus encore 45 ans mais ils sont parfaitement pris en charge pour des équipes averties, et les grossesses après don d'ovocytes sont encore plus dangereuses ! Il n'existe aucune raison scientifique valable d'interdire l'autoconservation ovocytaire. »
- « Ce refus signe [...] la non-reconnaissance de l'autonomie des femmes et de leur droit à disposer de leur corps. »
- « La profession dans son ensemble souhaite que l'autoconservation soit possible en France dans tous les centres d'AMP publics et privés sans autre autorisation spécifique que celle de pratiquer l'AMP. »

Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) dans son avis n ° 126 du 15 juin 2017 sur les demandes sociétales de recours à l'AMP (89) s'était montré défavorable en évoquant notamment:

- les risques cliniques et médicaux induits (stimulations ovariennes répétées, anesthésie générale, ponctions ovariennes, report de l'âge maternel...)
- les risques de pressions sociales et professionnelles émanant de l'entourage ou des employeurs. A titre d'exemple, des entreprises américaines ont proposées à leur personnel féminin de financer une autoconservation ovocytaire afin de permettre aux femmes de se consacrer entièrement à leur travail, et de remettre à plus tard leur éventuel projet de grossesse.
- l'absence de garantie de résultat pour celles qui y auraient finalement recours, puisque son taux de réussite ne dépasse pas 60%
- les coûts médicaux non négligeables et leur prise en charge.

Cependant dans son avis 129 « Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019 »(91), le CCNE semblait finalement favorable à « une possibilité de proposer, sans l'encourager, une autoconservation ovocytaire

indépendamment du don » pour laquelle une étape d'information sur l'évolution de la fertilité féminine et un bilan de fertilité sont nécessaires. Il estime qu'il serait plus juste de séparer la notion du don gratuit et la prise en charge d'une conservation ovocytaire.

6.2.4. Ouvrir l'accès aux couples de femmes et aux femmes seules ?

6.2.4.1. Les couples de femmes et femmes seules vont à l'étranger pour une AMP

Le nombre de femmes célibataires et homosexuelles traversant les frontières pour une AMP à l'étranger est difficile à estimer mais cette pratique est une réalité.

De nombreux médecins français ont été sollicités par des couples de femmes et des femmes seules pour une AMP. Une étude réalisée en 2014 par l'Académie Nationale de Médecine (137) auprès de 270 médecins en France (dont 75% de médecins en Gynécologie médicale et Gynécologie-Obstétrique) indique que 71% d'entre eux ont déjà été consultés par des couples de même sexe souhaitant devenir parents. Il s'agissait de couples de femmes dans la quasi-totalité des cas. Parmi ces médecins, 94% d'entre eux ont été consultés pour des demandes d'AMP à l'étranger. 61% ont participé directement au projet, en général en prescrivant les traitements hormonaux nécessaires à la stimulation hormonale. 5% des médecins consultés ont déclaré avoir participé à des AMP illégales réalisées en France.

Par ailleurs, les banques de sperme privées (comme Cryos basée au Danemark) prétendent envoyer très régulièrement des paillettes de sperme de donneurs en France, soit chez des particuliers, soit chez des gynécologues qui contournent la loi pour inséminer des femmes non éligibles à l'AMP dans le cadre en vigueur.

La grande majorité des couples de femmes se tournent vers la Belgique et l'Espagne. Les critères sont l'accessibilité, la rapidité et la qualité de la prise en charge médicale (138).

La Belgique est décrite comme un pays géographiquement proche et accessible au niveau linguistique. Bien que les tarifs aient augmenté ces dernières années, ils restent plus abordables que ceux d'autres pays, mais les délais y sont plus longs (de plusieurs mois à deux ans). L'augmentation de la demande explique pourquoi les délais sont de plus en plus longs et la prise en charge médicale de plus en plus chère. Avec l'augmentation de la demande étrangère et une nouvelle loi imposant une limite de naissances pour chaque donneur, la Belgique a recours au sperme danois, essentiellement pour les ressortissants non-belges (138).

Les couples de femmes se tournent également vers l'Espagne. Les tarifs sont nettement plus élevés qu'en Belgique (3-4 fois plus) mais les délais de prise en charge sont plus courts

(en moyenne trois mois). Ce recours aux cliniques spécialisées espagnoles concerne principalement les femmes vivant dans des départements situés plutôt dans le Sud de la France et celles souhaitant un accès plus rapide aux techniques procréatives (138) .

Par ailleurs, dans ces deux pays, le don de sperme peut être anonyme, ce qui convient à la plupart des couples rencontrés. Certains couples de femmes font au contraire le choix de partir aux Pays-Bas, au Danemark ou en Finlande pour bénéficier d'un don non-anonyme, pour laisser la possibilité à l'enfant de connaître l'identité du donneur (138).

Se déplacer à l'étranger pour bénéficier d'une AMP coûte entre 2000 et 3000 euros en Belgique (121). Les associations qui suivent les couples lesbiens conseillent de prévoir environ 10 000 euros de budget (121). On peut donc penser que cette situation creuse les inégalités. Ainsi seules les personnes bénéficiant d'assez d'argent peuvent se rendre à l'étranger afin d'avoir un enfant.

Certaines femmes dans l'impossibilité d'assumer des soins coûteux à l'étranger peuvent être conduites à prendre des risques sanitaires pour fonder une famille. Pour avoir un enfant, ces femmes peuvent être tentées de pratiquer des AMP dites « artisanales » telles qu'importer du sperme sur internet pour une auto-insémination. Il existe des sites Internet (non liés à des banques privées) où des hommes proposent leurs services aux femmes qui le souhaitent. Certaines femmes, font appel à des géniteurs inconnus par le biais de petites annonces. Dans ces situations aucun contrôle de sperme n'est réalisé et cela expose les femmes à des risques d'IST. Les motivations et l'état de santé des donneurs ainsi trouvé sur internet ne sont ni connus ni vérifiés. Ces inséminations artificielles « artisanales » ont lieu le plus souvent au domicile, sans médecin. Ces situations sont assorties d'un défaut de suivi médical.

6.2.4.2. L'ouverture de l'AMP pour toutes au cœur du débat public

L'ouverture de l'AMP pour toutes divise l'opinion publique. Selon plusieurs sondages récents, six Français sur dix y sont favorables (contre seulement 24% en 1990) (139).

Les rencontres en régions organisées dans le cadre de la consultation citoyenne des Etats Généraux de bioéthique ont donné lieu à des opinions divergents (128).

Les personnes qui y sont défavorables ont mis en avant "*la notion de nature et les droits des enfants*" et leur crainte que l'ouverture de l'AMP pour toutes n'ouvre la voie à la GPA pour les couples d'hommes.

La crainte que *«lois naturelles qui veulent que la procréation soit indissociable de la sexualité et que une femme ne peut naturellement et biologiquement pas faire un enfant seule»* ne s'effacent s'exprime fréquemment. Les personnes défavorables estiment que les droits des enfants doivent être prioritaires sur ce qui est considéré comme *« l'expression d'un désir de la part des femmes »*, que certains jugent égoïste. L'enfant deviendrait alors *«une chose, objet de désir, de technique et de marchandisation»*.

Beaucoup d'arguments se concentrent par ailleurs sur les dangers d'une procréation sans père mettant en avant le besoin et le droit pour l'enfant d'avoir un père (128).

Enfin, le CCNE note que beaucoup de professionnels auditionnés se sont montrés favorables à l'ouverture de la PMA aux couples de femmes mais réservés quant à son extension aux femmes seules, en raison de leur possible vulnérabilité.

Les personnes favorables à l'ouverture de la PMA ont fait valoir une demande d'égalité.

Selon le Haut Conseil à l'égalité entre les femmes et les hommes (HCE), le fait que les modèles familiaux au sein de la société française aient aujourd'hui évolué constitue un argument en faveur de l'ouverture de l'AMP aux femmes seules et aux couples de femmes. Le modèle familial initial constitué d'un père, d'une mère et d'un ou plusieurs enfants coexiste aujourd'hui avec des familles recomposées, des familles monoparentales et des familles avec des parents de même sexe. Selon une étude de l'Insee, en 2009, 21% des familles avec enfant(s) de moins de 18 ans (soit 1,66 million de familles) sont des familles monoparentales. Selon l'INSEE, en 2018, plus de 30 000 enfants vivent au sein de foyers homoparentaux en France (140). Et en 2014, 10 000 couples de même sexe vivaient avec au moins un enfant. Les couples de femmes représentent 80% de ces couples. Dans un cas sur deux, l'enfant a été conçu par une AMP réalisée à l'étranger.

En matière d'adoption, le droit reconnaît depuis longtemps la monoparentalité et la loi n° 2013-404 du 17 mai 2013 ouvrant le mariage aux couples de personnes de même sexe (141) leur a également ouvert l'adoption. Par ailleurs, la Cour de cassation, dans deux avis rendus le 22 septembre 2014 (142,143), a estimé que le recours à l'insémination artificielle avec sperme de donneur à l'étranger ne fait pas obstacle à l'adoption, en France, de l'enfant par la conjointe de la mère. Néanmoins aucune modification sur l'accès à l'AMP pour les couples homosexuels et les femmes seules n'a été décidée. Le Conseil d'Etat appuie l'argument de ne pas vouloir ouvrir l'accès afin d'éviter de générer des enfants sans père, considérant ceci contraire à l'intérêt de l'enfant. Selon le Conseil d'Etat, l'adoption qui permet d'accueillir un enfant déjà né doit être distinguée de l'AMP qui vise à concevoir un enfant.

Mais, le législateur, le Conseil Constitutionnel, la Cour de Cassation et le Conseil d'Etat, ont considéré qu'aucun grand principe ni aucun droit fondamental ne faisait obstacle à ce qu'un enfant ait un seul parent ou deux parents de même sexe. Ainsi, le HCE considèrent que la question de la légitimité d'un projet mono ou homoparental a déjà été tranchée par les textes et que de ne pas la reconnaître paraît incohérent au regard du droit.

Par ailleurs, aucun des pays européens ayant légalisé le mariage entre couples de même sexe n'interdit l'AMP aux couples de femmes.

En première lecture, les sénateurs avaient adopté le principe de l'AMP pour toutes, mais en excluant les femmes homosexuelles et les femmes seules du remboursement par l'Assurance maladie. En deuxième lecture, le Sénat a rejeté l'ouverture de l'AMP pour toutes en supprimant l'article 1 du projet de loi. Le projet de loi sera de nouveau examiné à l'Assemblée nationale.

CONCLUSION

La législation en matière d'AMP n'est pas harmonisée au sein de l'UE. Elle est particulièrement variable en ce qui concerne l'ouverture aux couples de femmes et aux femmes seules et l'anonymat du don. La législation française actuelle est une des plus strictes au sein de l'UE.

C'est une des raisons pouvant expliquer le départ de nombreuses françaises pour l'étranger. Cependant cette raison est loin d'être la seule. En effet d'après plusieurs études, les personnes franchissant les frontières sont loin d'être toutes inéligibles à une AMP en France. D'ailleurs le CNSE rembourse une partie des frais des AMP réalisées à l'étranger si le couple répond aux critères de remboursement en France. Le CNSE a remboursé un total de 2 millions d'euros en 2018.

Un motif important de départ est la pénurie de gamètes en France, plus particulièrement la pénurie d'ovocytes qui entraîne des délais d'attente de 2 à 5 ans avant de pouvoir bénéficier d'un don et un risque de dépassement de l'âge de prise en charge lorsque le don est enfin disponible.

Les personnes ne rendent majoritairement en Espagne, en République-Tchèque et en Belgique. Le choix du pays de destination dépend des caractéristiques des patients et des techniques recherchées.

Au sein de l'UE, les activités d'AMP avec tiers donneurs sont très déséquilibrées. L'Espagne, le Danemark et la Belgique réalisent 65% de l'activité du don de sperme de l'UE. L'Espagne, la Grèce et la République Tchèque réalisent 77% du don d'ovocytes de l'UE. Plus de la moitié de toutes les procédures de don d'ovules en Europe sont effectuées en Espagne.

Il est très difficile d'estimer le nombre de français et françaises allant à l'étranger pour une AMP car il n'existe pas de registre recensant tous les recours d'AMP qui se font en dehors du pays et les cliniques étrangères n'enregistrent pas systématiquement le pays de résidence de leurs patients.

L'ouverture de l'AMP aux couples de femmes et aux femmes seules et l'autorisation de l'autoconservation ovocytaire pour raisons sociétales fait actuellement débat dans le paysage politique français. L'Assemblée nationale a voté pour mais le Sénat s'est prononcé contre. Après échec de la tentative de conciliation entre les députés et les sénateurs, le texte va être de nouveau examiné à l'Assemblée nationale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Belaisch-Allart J, Buxeraud J. Assistance médicale à la procréation, techniques et protocoles. *Actualités Pharmaceutiques*. 2017;56(570):29-36.
2. Agence de la Biomédecine. Le guide de l'assistance médicale à la procréation [En ligne]. 2016 [cité le 24 juill 2019]. Disponible: <https://www.amp93.com/wp-content/uploads/2016/06/guide-amp-2016.pdf>
3. Spingart C, Catteau A, Barrière P. Chapitre 17-Inséminations intra-utérines : indications, réalités, résultats. Dans: Frydman R. *Infertilité*. Paris : Elsevier Masson; 2016. p. 115-20.
4. Barberet J, Boucret L, Fauque P, May-Panloup P. Assistance médicale à la procréation : techniques actuelles et nouveaux horizons. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2018;2018(504):43-51.
5. Fichtali K, Houmaid H, Fakher B, Benkaddour YA, Aboufalah A, Asmouki H, et al. Insémination intra-utérine : quelle place en 2011 ? *Médecine de la Reproduction*. 2011;13(2):85-90.
6. Zorn J-R, Savale M. *Stérilité du couple*. 2e éd. Paris : Elsevier Masson; 2005.
7. Robin G. Bilan avant assistance médicale à la procréation : le versant féminin. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2018;2018(504):36-42.
8. Fernandez H. Fertilité tubaire et chirurgie : le point de vue du gynécologue. *Imagerie de la Femme*. 2007;17(1):35-9.
9. Guerin JF. Techniques de préparation du sperme en assistance médicale de la procréation (AMP): Explorations fonctionnelles des spermatozoïdes. *Revue Française des Laboratoires*. 1995;1995(278):39-45.
10. Mandelbaum J. Histoire de la fécondation in vitro. Dans: Poncelet C, Sifer C. *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain*. Paris : Springer Paris; 2011. p. 63-71.
11. cpma-ulg.be [En ligne]. Centre de Procréation Médicalement Assistée de l'Université de Liège (CPMA-ULG). Insémination intra-utérine (IAC); [cité le 1 déc 2020]. Disponible: <http://cpma-ulg.be/les-traitements/linsemination/insemination-iac/>
12. Merviel P. *Assistance médicale à la procréation*. Paris : ESKA; 2006.
13. Rongieres C, Pirrello O. Chapitre 21-Recueil ovocytaire. Dans: Frydman R. *Infertilité*. Paris : Elsevier Masson; 2016. p. 145-55.
14. Dumont M. Critère de sélection des embryons en fécondation in vitro. *La Lettre du Gynécologue*. 2007;(322):31-5.
15. Dumont M. Chapitre 25-Classification des embryons : du zygote au blastocyste. Dans: Frydman R. *Infertilité*. Paris : Elsevier Masson; 2016. p. 179-84.

16. Boyer P, Boyer M. Évaluation non invasive de l'embryon : morphologie embryonnaire préimplantatoire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2009;37(11):908-16.
17. Scott LA, Smith S. The successful use of pronuclear embryo transfers the day following oocyte retrieval. *Human Reproduction*. 1998;13(4):1003-13.
18. Scott L, Alvero R, Leondires M, Miller B. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. *Human Reproduction*. 2000;15(11):2394-403.
19. Institutobernabeu.com [En ligne]. Fragmentation de l'embryon; 2020 [cité le 6 sept 2020]. Disponible: <https://www.institutobernabeu.com/foro/fr/fragmentation-de-lembrion/>
20. Poulain M. Chapitre 23-La partie laboratoire: IMSI, ICSI, embryoscopie, culture prolongée, éclosion assistée. Dans: Frydman R. *Infertilité*. Paris : Elsevier Masson; 2016. p. 164-9.
21. cfo29.fr [En ligne]. Centre de Fertilité de l'Ouest. Culture prolongée (Blastocyste); [cité le 7 déc 2020]. Disponible: <https://cfo29.fr/techniques/culture-prolongee-blastocyste/>
22. Embryology.ch [En ligne]. La formation du blastocyste; [cité le 9 sept 2020]. Disponible: <http://www.embryology.ch/francais/evorimplantation/furchung02.html>
23. Agence de la Biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2016 [En ligne]. 2016 [cité le 23 juill 2019]. Disponible: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/procreation/01-amp/pdf/amp.pdf>
24. Lacroix I, Raverot V, Gauchez A-S. Le point sur les dosages de l'hormone gonadotrophine chorionique : lequel prescrire pour quelle prise en charge ? *Médecine Nucléaire*. 2019;43(3):267-9.
25. Ben Rhouma M, Okutman O, Muller J, Benkhalifa M, Bahri H, Ben Rhouma K, et al. Aspect génétique de l'infertilité masculine : de la recherche à la clinique. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2019;47(1):54-62.
26. Hugues J-N. Chapitre 2 - La folliculogénèse : le B.A.-BA pour le médecin de la reproduction. Dans: Frydman R. *Infertilité*. Paris : Elsevier Masson; 2016. p. 7-12.
27. Bachelot A. Physiologie ovarienne. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Endocrinologie-Nutrition*. 2013;10(3):1-11 [Article 10-027-A-10].
28. Encha-Razavi F, Escudier E. Appareil génital féminin. Dans: *Anatomie et histologie de l'appareil reproducteur et du sein Organogénèse, tératogénèse*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2012. p. 29-44.
29. Gougeon A. Regulation of Ovarian Follicular Development in Primates: Facts and Hypotheses. *Endocrine Review*. 1996;17(2):121-55.
30. cngof.fr [En ligne]. Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Le cycle menstruel; [cité le 26 oct 2018]. Disponible: <http://www.cngof.fr/cycle-menstruel/298-cycle-ovarien>

31. Pellerin M, Rongieres C. Stimulation ovarienne et déclenchement de l'ovulation. Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Gynécologie. 2019;14(4):1-14 [Article 87-A-40].
32. Eskenazi S, Le Poulennec T, Christin-Maitre S. Induction de l'ovulation. Encyclopédie Médico-Chirurgicale-Traité de Médecine Akos. 2018;13(3):1-10 0 [Article 3-0700].
33. pharmamp.wordpress.com [En ligne]. pharm' A.M.P Site consacré aux médicaments de l'Assistance Médicale à la procréation (AMP); [cité le 8 déc 2020]. Disponible: <https://pharmamp.wordpress.com/>
34. Faure S. Médicaments inducteurs de l'ovulation. Actualités Pharmaceutiques. 2015;54(551):55-9.
35. Bonneau M, Hedon B, Hamamah S, Torre A. Fécondation in vitro et injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde. Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Gynécologie. 2018;13(3):1-20 [Article 755-A-10].
36. rams.agence-biomedecine.fr [En ligne]. Agence de la biomédecine. Assistance Médicale à la procréation; 2019 [cité le 14 oct 2020]. Disponible: <https://rams.agence-biomedecine.fr/assistance-medicales-la-procreation>
37. Insee.fr [En ligne]. Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Naissances et taux de natalité Données annuelles de 1982 à 2019; 2020 [cité le 14 oct 2020]. Disponible: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381380#tableau-figure1>
38. de la Rochebrochard E. « 1 enfant sur 30 conçu par assistance médicale à la procréation en France ». Population & Société. 2018;(556):4.
39. Rozée V, de La Rochebrochard E. Document de travail 253: Évolution de la loi de bioéthique française : éléments de discussion à partir des recherches menées sur l'AMP à l'Ined [En ligne]. 2019 [cité le 15 oct 2020]. Disponible: https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/29611/document_travail_2019_253_bioethique_procreation.medicalement.assistee.fr.pdf
40. de la Rochebrochard E, Troude P, Bailly E, Bouyer J, Guibert J. Rentrer à la maison avec un bébé après avoir initié un traitement par FIV. Actualité et dossier en santé publique. la Documentation française; 2011;75:20-23 hal - 02303269.
41. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2019 sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation [En ligne]. 2019. Disponible: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_amp_vigilance__vf_040920.pdf
42. Directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine [En ligne]. 2007. Disponible: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32006L0086>
43. Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation [En ligne]. 2016. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033501185/>

44. Cahen F. Éléments pour une histoire de la lutte contre la stérilité involontaire (France, 1920-1982). *Annales de démographie historique*. 2013;126(2):209-28.
45. Bujan L. Histoire des CECOS : une œuvre collective. *La revue du praticien*. 2018;68(2):225-9.
46. Löwy I. Assistance médicale à la procréation (AMP) et traitement de la stérilité masculine en France. *Sciences Sociales et Santé*. 2000;18(4):75-104.
47. vie-publique.fr [En ligne]. Bioéthique : l'ouverture de la PMA à toutes les femmes en débat; 2018 [cité le 18 nov 2018]. Disponible: <http://www.vie-publique.fr/actualite/dossier/etats-generaux-2018/bioethique-ouverture-pma-toutes-femmes-debat.html>
48. vie-publique.fr [En ligne]. La révision des lois de bioéthique en 10 questions; 2018 [cité le 18 nov 2018]. Disponible: <http://www.vie-publique.fr/actualite/faq-citoyens/bioethique/>
49. espace-ethique.org [En ligne]. Clause-Verdreau C. Fiche Repère n° 1 : l'Assistance médicale à la procréation; 2018 [cité le 16 août 2020]. Disponible: <https://www.espace-ethique.org/ressources/etuderapport/fiche-repere-ndeg-1-lassistance-medicale-la-procreation>
50. Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal [En ligne]. 1994. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000549618>
51. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique [En ligne]. 2004. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000441469/2020-12-02/>
52. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique [En ligne]. 2011. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000024323102>
53. Loi n° 2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires [En ligne]. 2013. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027811435>
54. Titre IV : Assistance médicale à la procréation (Articles L2141-1 à L2142-4) [En ligne]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006155015/2004-08-07/#LEGISCTA000006155015
55. Chapitre II : Conditions d'autorisation et de fonctionnement des établissements de santé, des laboratoires de biologie médicale et des autres organismes (Articles L2142-1 à L2142-4) [En ligne]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000036408260/2018-01-05/>
56. Titre VI : Dispositions pénales (Articles L2161-1 à L2164-2) [En ligne]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006155018/2018-01-05/#LEGISCTA000006155018

57. Titre IV : Assistance médicale à la procréation (Articles R2141-1 à R2142-49) [En ligne]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006160967/#LEGISCTA000006160967
58. Ordonnance n° 2008-480 du 22 mai 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive 2004/23/ CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 [En ligne]. 2008. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000018829369/2020-10-13/>
59. Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains [En ligne]. 2004. Disponible: <http://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/1589d23a-1fd2-40aa-83cb-b8641cb53165/language-fr>
60. Chérioux J. Rapport fait au nom de la commission des Affaires sociales sur le projet de loi, adopté par l'assemblée nationale, relatif au don et à l' utilisation des parties et produits du corps humain , à la procréation médicalement assistée et au diagnostic prénatal ainsi qu'au comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, [En ligne]. 1994 Disponible: http://www.senat.fr/rap/1993-1994/i1993_1994_0236.pdf
61. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009*. *Fertility and Sterility*. 2009;92(5):1520-4.
62. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Fertility problems: assessment and treatment [En ligne]. 2013 [cité le 16 août 2020]. Disponible: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>
63. Slama R, Ducot B, Keiding N, Blondel B, Bouyer J. La fertilité des couples en France. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2012;(7,8,9):87-91.
64. Lepage J, Epelboin S. Première consultation du couple infertile et le bilan d'infertilité. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale-Traité de Médecine Akos*. 2018;13(3):1-7[Article 3-1310].
65. Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. Épidémiologie de la fertilité. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Gynécologie*. 2014;9(2):1-7 [Article 738-C-10].
66. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, et al. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2005;11(3):261-76.
67. Volant S. Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974. *Insee Première* n°1642. 2017;
68. Insee.fr [En ligne]. Âge moyen de la mère à l'accouchement Données annuelles de 1994 à 2019; 2020 [cité le 13 oct 2020]. Disponible: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390>

69. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES). Enquête nationale périnatale Rapport 2016 [En ligne]. 2017 [cité le 13 oct 2020]. Disponible: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/11/ENP2016_rapport_complet.pdf
70. Dupont C, Lévy R. Infertilité masculine. Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Endocrinologie-Nutrition. 2019;16(2):1-15 [Article 10-032-E-10].
71. Mierla D, Jordan D, Stoian V. Chromosomal Abnormality in Men with Impaired Spermatogenesis. International Journal of Fertility & Sterility. 2014;8(1):35-42.
72. Ravel C, Berthaut I, Bresson JL, Siffroi JP. Prevalence of chromosomal abnormalities in phenotypically normal and fertile adult males: large-scale survey of over 10 000 sperm donor karyotypes. Human Reproduction. 2006;21(6):1484-9.
73. Alvarez S. Chapitre14 - Importance des facteurs toxiques, de la nutrition, du poids et de l'environnement dans la fertilité du couple. Dans: Frydman R. Infertilité [En ligne]. Paris : Elsevier Masson; 2016 [cité le 26 nov 2020]. p. 93-8. Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294745904000149>
74. CE, 17 avril 2019, n°420468 [En ligne]. Publié au recueil Lebon. [cité le 26 nov 2020]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/ceta/id/CETATEXT000038388007/>
75. CE, 17 avril 2019, n°420469 [En ligne]. Publié au recueil Lebon. 2019 [cité le 26 nov 2020]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/ceta/id/CETATEXT000038388010/>
76. Chapitre II : Du respect du corps humain (Articles 16 à 16-9) [En ligne]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006070721/LEGISCTA000006136059/#LEGISCTA000006136059
77. Livre II : Don et utilisation des éléments et produits du corps humain (Articles L1211-1 à L1274-3) [En ligne]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006140604/#LEGISCTA000006140604
78. Chapitre IV : Don et utilisation de gamètes. (Articles L1244-1 à L1244-9) [En ligne]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171520/#LEGISCTA000006171520
79. Section 3 : De l'assistance médicale à la procréation (Articles 311-19 à 311-20) [En ligne]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006070721/LEGISCTA000006150522/#LEGIARTI000038344857
80. CECOS.org [En ligne]. Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS). Faire un Don de spermatozoïdes; [cité le 1 déc 2020]. Disponible: https://www.cecocos.org/?page_id=4297
81. Service-public.fr [En ligne]. Don de sperme; 2020 [cité le 13 sept 2020]. Disponible: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1068>

82. gedo.org [En ligne]. GEDO (Groupe d'Etudes pour de Don d'Ovocyte). Le Don d'ovocytes; [cité le 1 déc 2020]. Disponible: <http://www.gedo.org/don2.html>
83. Gessain A. Rétrovirus humains HTLV-1 et HTLV-2. Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Maladies Infectieuses. 2004;1(3):203-20.
84. CECOS.org [En ligne]. Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS). Faire un don d'ovocytes; [cité le 1 déc 2020]. Disponible: https://www.cecros.org/?page_id=4848
85. Arrêté du 24 décembre 2015 pris en application de l'article L. 2141-1 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation [En ligne]. 2015. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000031794434/>
86. CECOS.org [En ligne]. Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS). Don d'embryons; [cité le 2 déc 2020]. Disponible: https://www.cecros.org/?page_id=4912
87. procreation-medicale [En ligne]. Agence de la Biomédecine. L'accueil d'embryon; [cité le 2 déc 2020]. Disponible: <https://www.procreation-medicale.fr/le-parcours-amp/les-differentes-techniques/laccueil-dembryons/>
88. Loi n° 2019-222 du 23 mars 2019 de programmation 2018-2022 et de réforme pour la justice [En ligne]. 2019. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038261631/>
89. Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE). Avis 126 du CCNE du 15 juin 2017 sur les demandes sociétales de recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) [En ligne]. 2017 [cité le 10 oct 2018]. Disponible: https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/ccne_avis_ndeg126_amp_version-def.pdf
90. conseil-national.medecin.fr [En ligne]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Extension de l'Aide médicale à la procréation (AMP); 2019 [cité le 2 déc 2020]. Disponible: <https://www.conseil-national.medecin.fr/publications/actualites/extension-laide-medicale-procreation-amp>
91. Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE). Avis 129: contribution du Comité Consultatif National d'Ethique à la révision de la loi de bioéthique [En ligne]. 2018 [cité le 10 oct 2018]. Disponible: https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis_129_vf.pdf
92. Assemblée nationale [En ligne]. Compte rendu intégral Première séance du mardi 15 octobre 2019; 2019 [cité le 26 nov 2020]. Disponible: <http://www.assemblee-nationale.fr/15/cr/2019-2020/20200023.asp#P1862888>
93. Sénat [En ligne]. Compte rendu analytique officiel du 4 février 2020; 2020 [cité le 26 nov 2020]. Disponible: https://www.senat.fr/cra/s20200204/s20200204_mono.html
94. Assemblée nationale [En ligne]. Compte rendu intégral Troisième séance du vendredi 31 juillet 2020; 2020 [cité le 26 nov 2020]. Disponible: <http://www.assemblee-nationale.fr/15/cr/2019-2020-extra/20201030.asp#P2176176>

95. Projet de loi n° 474, relatif à la bioéthique, adopté avec modifications, par l'Assemblée nationale, en deuxième lecture [En ligne]. 2020. Disponible: http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15t0474_texte-adopté-seance
96. Sénat [En ligne]. Compte rendu analytique officiel du 23 janvier 2020; 2020 [cité le 1 déc 2020]. Disponible: http://www.senat.fr/cra/s20200123/s20200123_mono.html
97. Conseil de l'Europe. Convention pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine [En ligne]. 1997. Disponible: <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list>
98. Conseil de l'Europe. Convention de sauvegarde des Droits de l'Homme et des Libertés fondamentales telle qu'amendée par les Protocoles n° 11 et n° 14 [En ligne]. 1950. Disponible: <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list>
99. cm.eshre.eu [En ligne]. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Country map; [cité le 27 mars 2020]. Disponible: <https://cm.eshre.eu/cmCountryMap/home/index/2020>
100. Agence de la Biomédecine. Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique-Actualisation 2018 [En ligne]. 2018 [cité le 28 nov 2020]. Disponible: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/encadrementjuridiqueinternational_actualisation2018.pdf
101. Comité de Bioéthique. Réponses des Etats membres au questionnaire sur l'accès à la procréation médicalement assistée (PMA), sur le droit à la connaissance de ses origines pour les enfants nés après PMA et sur la maternité de substitution [En ligne]. 2020 [cité le 28 nov 2020]. Disponible: <https://rm.coe.int/inf-2016-4-map-2020-replies-f/16809f6bed>
102. rainbow-europe.org [En ligne]. European Region of the International Lesbian, Gay, Bisexual, Trans and Intersex Association(ILGA-Europe). Rainbow map; 2020 [cité le 30 nov 2020]. Disponible: <https://www.rainbow-europe.org/>
103. European Region of the International Lesbian and Gay Association (ILGA-EUROPE). Annual Review of the Human Rights Situation of Lesbian, Gay, Bisexual, Trans, and Intersex People in Europe and Central Asia [En ligne]. 2020 [cité le 2 déc 2020]. Disponible: https://www.ilga-europe.org/sites/default/files/2020/full_annual_review.pdf
104. Children and Family Relationships Act [En ligne]. Office of the Attorney General; 2015. Disponible: <http://www.irishstatutebook.ie/eli/2015/act/9/enacted/en/html>
105. Corte costituzionale. Sentenza N°62 - Decisioni [En ligne]. 2014 [cité le 2 déc 2020]. Disponible: <https://www.cortecostituzionale.it/actionSchedaPronuncia.do?anno=2014&numero=162>
106. PMAnonyme.asso.fr [En ligne]. Comment ça se passe à l'étranger?; 2019 [cité le 18 nov 2020]. Disponible: <https://pmanonyme.asso.fr/le-principe-danonymat-a-letranger/>
107. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Cross-border reproductive care: an Ethics Committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2016;106(7):1627-33.

108. Salama M, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G, Mallmann P, Westphal LM, et al. Cross border reproductive care (CBRC): a growing global phenomenon with multidimensional implications (a systematic and critical review). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018;35(7):1277-88.
109. Hudson N, Culley L, Blyth E, Norton W, Rapport F, Pacey A. Cross-border reproductive care: a review of the literature. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;22(7):673-85.
110. Directive 2011/24/UE du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers [En ligne]. 2011. Disponible: <http://data.europa.eu/eli/dir/2011/24/oj/fra>
111. Collins J, Cook J. Cross-border reproductive care: now and into the future. *Fertility and Sterility*. 2010;94(1):25-6.
112. Nygren K, Adamson D, Zegers-Hochschild F, de Mouzon J, International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies. Cross-border fertility care-International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies global survey: 2006 data and estimates. *Fertility and Sterility*. 2010;94(1):4-10.
113. Inhorn MC, Gürtin ZB. Cross-border reproductive care: a future research agenda. *Reproductive Biomedicine Online*. 2011;23(5):665-76.
114. Shenfield F, de Mouzon J, Pennings G, Ferraretti AP, Andersen AN, de Wert G, et al. Cross border reproductive care in six European countries. *Human Reproduction*. 2010;25(6):1361-8.
115. Storrow RF. The pluralism problem in cross-border reproductive care. *Human Reproduction*. 2010;25(12):2939-43.
116. Crockin SL. Legal perspectives on cross-border reproductive care. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;23(7):811-3.
117. Pennings G. The rough guide to insemination: Cross-border travelling for donor semen due to different regulations. *Facts, Views and Vision in Obstetrics and Gynaecology*. 2010;1:1-6.
118. Thorn P, Dill S. The role of patients' organizations in cross-border reproductive care. *Fertility and Sterility*. 2010;94(1):23-4.
119. Pennings G. Legal harmonization and reproductive tourism in Europe. *Human Reproduction*. 2004;19(12):2689-94.
120. Culley L, Hudson N, Rapport F, Blyth E, Norton W, Pacey AA. Crossing borders for fertility treatment: motivations, destinations and outcomes of UK fertility travellers. *Human Reproduction*. 2011;26(9):2373-81.
121. Haut Conseil à l'Egalité entre les femmes et les hommes (HCE). Contribution au débat sur l'accès à la PMA. Avis n°2015-07-01-SAN-17 adopté le 26 mai 2015. [En ligne]. 2015 [cité le 3 mai 2020]. Disponible: http://haut-conseil-egalite.gouv.fr/IMG/pdf/hce_avis_no2015-07-01-san-17.pdf

122. Cour des comptes. L'assistance médicale à la procréation : une efficience à renforcer. [En ligne]. 2019 [cité le 10 févr 2020]. Disponible: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-09-assistance-medicaale-procreation.pdf>
123. Centre National de Soins à l'Etranger. Rapport d'activité 2018 [En ligne]. 2018. Disponible: <https://www.france-assos-sante.org/wp-content/uploads/2019/11/2018-RAPPORT-DACTIVITE-CNSE-1.pdf>
124. Aballea P, Burstin A, Gueds J. Etat des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France [En ligne]. Inspection générale des affaires sociales (Igas); 2011. Disponible: <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article173>
125. Rozée Gomez V, de La Rochebrochard E. Cross-border reproductive care among French patients: experiences in Greece, Spain and Belgium. *Human Reproduction*. 2013;28(11):3103-10.
126. bamp.fr [En ligne]. Rio V. AMP sans frontières : une pré-enquête prometteuse !; 2018 [cité le 15 avr 2020]. Disponible: <https://bamp.fr/2018/12/11/amp-sans-frontieres-une-pre-enquete-prometteuse/>
127. capamp.site.ined.fr [En ligne]. Institut national d'études démographiques (Ined). Cap AMP: Les résultats; 2018 [cité le 10 févr 2020]. Disponible: <https://capamp.site.ined.fr/fr/resultats/>
128. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE). Rapport de synthèse du Comité consultatif national d'éthique. 2018.
129. Agence de la Biomédecine. Plan 2017-2021 pour la procréation, l'embryologie et la génétique humaines (PEGh) [En ligne]. [cité le 1 déc 2020]. Disponible: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2017-2021_pour_la_procreation_embryologie_genetique_humaine_peggh.pdf
130. Pérez Y, Rozée V. L'autoconservation ovocytaire en France : analyse d'une pratique biomédicale controversée. ¿ Interrogations ?, N°28 Autour du déni, [En ligne]. 2019 [cité le 26 avr 2020]; Disponible: <http://www.revue-interrogations.org/L-autoconservation-ovocytaire-en>
131. Académie Nationale de médecine. Rapport sur la conservation des ovocytes [En ligne]. 2017. Disponible: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2017/06/549-566.pdf>
132. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertility and Sterility*. 2016;105(3):755-64.
133. Shenfield F, de Mouzon J, Scaravelli G, Kupka M, Ferraretti AP, Prados FJ, et al. Oocyte and ovarian tissue cryopreservation in European countries: statutory background, practice, storage and use. *Human Reproduction Open* [En ligne]. Oxford Academic; 2017 [cité le 26 avr 2020];2017(1). Disponible: <https://academic.oup.com/hropen/article/2017/1/hox003/3092404>

134. Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). « Should I freeze my eggs ? A guide to the latest information and statistics on egg freezing in the UK » [En ligne]. 2018. Disponible: <https://www.hfea.gov.uk/media/2659/should-i-freeze-my-eggs-september-2018.pdf>
135. [En ligne]. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Communiqué de presse du 12/12/2012: L'autoconservation sociétale des ovocytes :la position du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français; 2012 [cité le 1 déc 2020]. Disponible: http://www.cngof.fr/images/cngof/presse/121212_autoconservation_ovocytaire_com-press.pdf
136. [En ligne]. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Rétablissement de l'interdiction de l'auto-conservation ovocytaire en France, quel signe pour les femmes et leurs droits?; 2020 [cité le 1 déc 2020]. Disponible: <http://www.cngof.fr/actualites/706-interdiction-auto-conservation-ovocytaire-2>
137. Académie Nationale de médecine. Ouverture de l'Assistance médicale à la procréation avec sperme de donneur (AMPD) à des indications non médicales [En ligne]. 2014 [cité le 3 mai 2020]. Disponible: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/01/tap-pages-de-951-%c3%a0-972.pdf>
138. Rozée V. L'homomaternité issue de l'assistance médicale à la procréation en France: état des lieux d'un recours transnational [En ligne]. Raison Publique, [Rennes]: Presses universitaires de Rennes, 2012, Dossier " La bioéthique en débat: angles vifs et points morts " dirigé par D. Borrillo, E. Fassin; Disponible: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00613674v2/document>
139. vie-publique.fr [En ligne]. Vie publique. Bioéthique : l'ouverture de la PMA à toutes les femmes en débat; 2019 [cité le 7 déc 2020]. Disponible: <https://www.vie-publique.fr/eclairage/19432-bioethique-louverture-de-la-pma-toutes-les-femmes-en-debat>
140. Algava E, Penant S. En 2018, 266 000 personnes vivent en couple avec un conjoint de même sexe. Insee Première [En ligne]. 2019 [cité le 22 oct 2020]; Disponible: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4215399#consulter>
141. Loi n° 2013-404 du 17 mai 2013 ouvrant le mariage aux couples de personnes de même sexe [En ligne]. 2013. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027414540/>
142. Cour de cassation [En ligne]. Avis n° 15010 du 22 septembre 2014, n° 1470007; 2014 [cité le 22 oct 2020]. Disponible: https://www.courdecassation.fr/jurisprudence_2/avis_15/avis_classes_date_239/2014_6164/22_septembre_2014_1470007_6867/15010_22_30157.html
143. Cour de cassation [En ligne]. Avis n° 15011 du 22 septembre 2014, n° 1470006; 2014 [cité le 22 oct 2020]. Disponible: https://www.courdecassation.fr/jurisprudence_2/avis_15/avis_classes_date_239/2014_6164/22_septembre_2014_1470006_6868/15011_22_30158.html

ANNEXE : Législations des pays de l'UE, du Royaume-Uni, de la Suisse et de la Norvège en matière d'AMP en 2020

Pays	Titre de la législation traduit en Français	Date d'adoption	Entrée en vigueur	Articles concernant l'accès à l'AMP
Allemagne	Loi sur la protection des embryons (1)	13/12/1990	01/01/1991	La loi n'évoque aucune restriction relative aux bénéficiaires de l'AMP
Autriche	Loi de 2015 modifiant la loi médecine de la reproduction du 14 mai 1992 (2)	23/02/2015	24/02/2015	§ 2 par. 1: La loi permet l'ouverture de l'AMP aux couples de femmes. Mais L'AMP reste fermée pour les femmes célibataires
Belgique	Loi relative à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes (3)	06/07/2007	27/07/2007	La loi ne mentionne pas de restrictions d'accès. Mais, elle précise que chaque centre est libre de refuser une demande d'AMP en indiquant par écrit les raisons médicales du refus ou en invoquant la clause de conscience.

Bulgarie	Loi sur la santé (4)	10/08/2004	01/01/2005	Article 129
	Règles d'organisation des travaux et des activités du centre de reproduction assistée (5)		20/03/2009	Enumère les techniques et les traitements financés par les centres ainsi que leurs indications. L'IIU ne fait pas partir des techniques remboursables. Cependant, les femmes célibataires peuvent y avoir accès.
	Ordonnance n ° 28 du Ministère de la santé du 20 juin 2007 sur les activités de procréation assistée (6)	20/06/2007	06/07/2007	Réglemente l'utilisation de gamètes de donneur.
Chypre	Loi sur la mise en œuvre de la procréation médicalement assistée de 2015 N. 69(I)/2015 (7)	30/04/2015	15/05/2015	Cette loi ouvre les techniques d'AMP aux femmes célibataires mais pas aux couples de femmes.
Croatie	Loi sur la fécondation médicalement assistée- Loi 86/12- (8)	18/07/2012	04/08/2012	Titre III- Article 10
Danemark	Loi n ° 535 du 08/06/2006 (9)	08/06/2006	01/01/2007	Article 1.2
Espagne	Loi 14/2006 du 26 mai sur les techniques de procréation assistée (10)	26/05/2006	28/05/2006	Article 6.1

Estonie	Loi sur l'insémination artificielle et la protection de l'embryon (11)	11/06/1997	17/07/1997	Chapitre 2 : article 4 et 5 Chapitre 3 : article 21 et 22
Finlande	Loi sur le traitement de la fertilité (loi 2006/1237) (12)	22/12/2006	01/09/2007	Chapitre 1 : section 2
France	Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique(13)	07/07/2011	09/07/2011	Article L-2141-2 du CSP
Grèce	Code civil grec amendé par la loi 3089/2002(14)	20/12/2002	23/12/2002	Les articles 1455 et 1456 précisent les conditions d'application de l'AMP. Ces articles parlent des femmes vivant en couples hétérosexuels et des femmes célibataires mais pas de femmes vivant en couple homosexuel.
	Loi 3305/2005 du 27/01/2005 sur la mise en œuvre la procréation médicalement assistée » (15)	26/01/2005	27/01/2005	Cette loi stipule que toutes les personnes adultes ont un droit d'accès aux méthodes d'AMP. Elle ne fait toutefois spécifiquement référence qu'aux couples mariés hétérosexuels et aux femmes célibataires. La loi ne mentionnant pas les couples homosexuels, et leur interdit ainsi indirectement l'accès aux services d'AMP.

Hongrie	Loi CLIV sur la santé de 1997 amendée en 2005 (16)	19/12/2005	01/07/2006	Chapitre IX : Article 167 Dans le cas d'une femme célibataire, la procédure de reproduction peut être effectuée si, en raison de son âge ou de son état de santé, il est peu probable qu'elle ait un enfant par des moyens naturels.
Irlande	Absence de législation spécifique En 2015, l'Irlande a voté une loi sur l'enfant et les liens de parenté « Children and Family Relationships Act» (17) qui aborde le sujet de la filiation dans le cadre de l'AMP avec donneur.			
Italie	Loi n° 40 du 19 février 2004 (18) relative aux Règles en matière de procréation médicalement assistée	19/02/2004	10/03/2004	Article 5
Lettonie	Loi sur la santé reproductive et sexuelle (19)	31/01/2002	01/07/2002	Chapitre IV : Article 13
Lituanie	Loi sur la procréation médicalement assistée (20)	14/09/2016	01/01/2017	Article 5
Luxembourg	Absence de législation spécifique			
Malte	Loi sur la protection des embryons (21)	21/06/2018	01/10/2018	Article 2 (d)

Norvège (hors UE)	Loi modifiant la loi n ° 100 du 5 décembre 2003 relative à l'application des biotechnologies dans la médecine humaine etc. / Loi n°78 du 19/06/20) (22)	19/06/20	01/07/2020	Chapitre 2 - Paragraphe 2 L'AMP est longtemps restée fermée aux femmes célibataires. Mais la loi a été modifiée le 19/06/20 ouvrant également l'AMP aux femmes célibataires.
Pays-Bas	Loi sur les embryons (23)	20/06/2002		Il n'y a pas d'obstacles juridiques empêchant les couples de femme ou les femmes seules d'accéder à une AMP. Cependant, certains centres appliquent une politique de sélection plus stricte que d'autres.
	Loi du 01 mars 1980 sur l'égalité de traitement entre les hommes et les femmes(24)	01/03/1980		interdit toute discrimination. Ainsi, ni l'état civil ni l'orientation sexuelle ne peuvent constituer des critères limitant l'accès à l'AMP.
Pologne	Loi du 25 juin 2015 sur le traitement de l'infertilité (25)	25/06/2015	01/11/2015	Article 2-Section1 point 3
Portugal	Loi n° 17/2016(26)	07/06/2016	21/08/2016	Article 6
Roumanie	Absence de législation spécifique			
Royaume-Uni (hors UE)	Human Fertilisation and Embryology Act (2008 c 22) (27)	13/11/2008 (sanction royale)	06/04/2009	Partie 2, contenant les définitions de la parentalité

Slovaquie	Absence de législation spécifique			
Slovénie	Loi sur le traitement de l'infertilité et sur les procédures d'assistance biomédicale à la procréation (28)	20/07/2000	08/08/2000	Article 5
Suède	Loi sur l'intégrité génétique (2006:351) (29)	18/05/2006	01/07/2006	Chapitre 6 Paragraphe 1 Des amendements à la loi entrée en vigueur le 1 ^{er} avril 2016 ont autorisé les femmes célibataires à recourir à l'AMP.
Suisse (hors UE)	Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée (30)	18/12/1998	01/01/2001	Article 3 et 5
Tchèque	Loi n ° 373/2011 sur les services de santé spécifiques (31)	06/11/2011	08/12/2011	Article 6

Sources :

1. Embryonenschutzgesetz (Loi sur la protection des embryons) [En ligne]. 1990. Disponible: <https://www.gesetze-im-internet.de/eschg/BJNR027460990.html>
2. Fortpflanzungsmedizingesetz (Loi sur la procréation médicalement assistée) [En ligne]. 2015. Disponible: https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/BgblAuth/BGBLA_2015_I_35/BGBLA_2015_I_35.html
3. Loi relative à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes [En ligne]. 2007. Disponible: https://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2007070632&table_name=loi
4. ЗАКОН ЗА ЗДРАВЕТО (Loi sur la santé) [En ligne]. 2004. Disponible: <https://www.lex.bg/laws/ldoc/2135489147>
5. ПРАВИЛНИК ЗА ОРГАНИЗАЦИЯТА НА РАБОТА И ДЕЙНОСТТА НА ЦЕНТЪР ЗА АСИСТИРАНА РЕПРОДУКЦИЯ (Règles d'organisation des travaux et des activités du centre de reproduction assistée) [En ligne]. 2009. Disponible: <https://www.lex.bg/laws/ldoc/2135624460>
6. НАРЕДБА № 28 ОТ 20 ЮНИ 2007 Г. ЗА ДЕЙНОСТИ ПО АСИСТИРАНА РЕПРОДУКЦИЯ (Ordonnance n ° 28 du Ministère de la santé du 20 juin 2007 sur les activités de procréation assistée) [En ligne]. 2007. Disponible: <https://www.lex.bg/laws/ldoc/2135557092>
7. Ο περί της Εφαρμογής της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής Νόμος του 2015 - 69(I)/2015 (Loi sur la mise en œuvre de la procréation médicalement assistée de 2015 (69 (I) / 2015)) [En ligne]. 2015. Disponible: http://www.cylaw.org/nomoi/enop/non-ind/2015_1_69/full.html
8. Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji (Loi sur la fécondation médicalement assistée) [En ligne]. 2012. Disponible: <https://www.zakon.hr/z/248/Zakon-o-medicinski-pomognutoj-oplodnji>
9. LOV nr 535 af 08/06/2006 : Lov om ændring af lov om kunstig befrugtning i forbindelse med lægelig behandling, diagnostik og forskning m.v. (Loi n ° 535 du 08/06/2006 : Loi modifiant la loi sur l'insémination artificielle en relation avec traitement médical, diagnostic et recherche, etc) [En ligne]. 2006. Disponible: <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2006/535>
10. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. (Loi 14/2006 du 26 mai sur les techniques de procréation assistée.) [En ligne]. 2006. Disponible: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-9292>
11. Artificial Insemination and Embryo Protection Act – Riigi Teataja (Loi sur l'insémination artificielle et la protection des embryons) [En ligne]. 1997. Disponible: <https://www.riigiteataja.ee/en/eli/505032015001/consolide>
12. Laki hedelmöityshoidoista 1237/2006 (Loi sur le traitement de la fertilité 2006/1237) [En ligne]. 2006. Disponible: <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2006/20061237>

13. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique [En ligne]. 2011. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000024323102>
14. Νόμος 3089/2002 (Loi 3089/2002) [En ligne]. 2002. Disponible: <https://www.lawspot.gr/node/20831>
15. Νόμος 3305/2005 - ΦΕΚ 17/Α/27-1-2005 (Κωδικοποιημένος) (Loi 3305/2005 du 27/01/2005 sur la mise en œuvre la procréation médicalement assistée) [En ligne]. 2005. Disponible: <https://www.e-nomothesia.gr/kat-ygeia/tekhnete-gonimopoiese/n-3305-2005.html>
16. 1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről - Hatályos Jogszabályok Gyűjteménye (Loi CLIV de 1997 - Loi sur la santé) [En ligne]. 1997. Disponible: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99700154.tv>
17. Children and Family Relationships Act [En ligne]. Office of the Attorney General; 2015. Disponible: <http://www.irishstatutebook.ie/eli/2015/act/9/enacted/en/html>
18. Legge 19 febbraio 2004, n. 40 Norme in materia di procreazione medicalmente assistita L 40/2004 (Loi n° 40 du 19 février 2004 relative aux Règles en matière de procréation médicalement assistée) [En ligne]. 2004. Disponible: <http://www.parlamento.it/parlam/leggi/04040l.htm>
19. LIKUMI.LV [En ligne]. Seksuālās un reproduktīvās veselības likums; [cité le 22 mars 2020]. Disponible: <https://likumi.lv/doc.php?id=58982>
20. XII-2608 PAGALBINIO APVAISINIMO ĮSTATYMAS (Loi sur la procréation médicalement assistée) [En ligne]. 2016. Disponible: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/f31c44c27bd711e6a0f68fd135e6f40c/asr>
21. ACT No. XXIV of 2018: An act to amend the Embryo Protection Act [En ligne]. 2018. Disponible: <https://legislation.mt/eli/act/2018/24/eng/pdf>
22. Lov om endringer i bioteknologiloven mv (Loi modifiant la loi n ° 100 du 5 décembre 2003 relative à l'application des biotechnologies dans la médecine humaine etc) [En ligne]. 2020. Disponible: https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2020-06-19-78#KAPITTEL_2
23. Embryowet (Loi sur les embryons) [En ligne]. 2002. Disponible: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0013797/2019-04-02>
24. Wet gelijke behandeling van mannen en vrouwen (Loi sur l'égalité de traitement entre hommes et femmes) [En ligne]. 1980. Disponible: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0003299/2015-07-01>
25. Ustawaz dnia 25 czerwca 2015 r.o leczeniu niepłodności (Loi du 25 juin 2015 sur le traitement de l'infertilité) [En ligne]. 2015. Disponible: <https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2015.147.0001087,ustawa-o-leczeniu-nieplodnosci.html>
26. Lei 17/2016 (Loi n° 17/2016) [En ligne]. p. 2016. Disponible: https://dre.pt/home/-/dre/74738646/details/maximized?p_auth=57fsVbIR
27. Human Fertilisation and Embryology Act [En ligne]. 2008. Disponible: <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2008/22/contents>

28. Zakon o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (ZZNPOB) (Loi sur le traitement de l'infertilité et sur les procédures d'assistance biomédicale à la procréation) [En ligne]. 2000. Disponible: <http://pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO2518>
29. Lag (2006:351) om genetisk integritet m.m. (Loi (2006:351) sur l'intégrité génétique) [En ligne]. 2006. Disponible: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2006351-om-genetisk-integritet-mm_sfs-2006-351
30. Loi fédérale sur la procréation médicalement assistée [En ligne]. 1998. Disponible: <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20001938/index.html>
31. 373/2011 Sb. Zákon o specifických zdravotních službách (Loi n ° 373/2011 sur les services de santé spécifiques) [En ligne]. 2011. Disponible: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-373>

OLLIVIER, Stéphanie.- Assistance médicale à la procréation en France ; Soins de reproduction transfrontaliers : état des lieux en Europe.

160 feuilles, 33 illustrations, 7 tableaux, 30 cm.

- Thèse : Pharmacie; Rennes 1; 2021 ; N° .

Résumé français

L'assistance médicale à la procréation (AMP) est un ensemble de techniques médicales permettant d'aider à démarrer une grossesse. Elle comporte notamment l'insémination intra-utérine, la fécondation *in vitro* et la fécondation *in vitro* avec injection intracytoplasmique de spermatozoïde. Dans la plupart des cas, la femme doit prendre un traitement hormonal permettant le recrutement de plusieurs follicules ovariens afin de multiplier les chances d'obtenir une grossesse. Ces traitements sont majoritairement dispensés en pharmacie d'officine. Le cadre légal de l'AMP évolue en France et en Europe du fait des mutations sociétales. Sa législation au sein de l'Union Européenne est très variable. En France, la loi est en cours de modification. Elle prévoit notamment l'ouverture de l'AMP pour toutes, la levée de l'anonymat et l'autorisation de l'autoconservation ovocytaire pour raisons non médicales. L'AMP est l'une des techniques médicales entraînant les plus de recours transnationaux. Ce phénomène est nommé « soins de reproduction transfrontaliers ». Dans cette thèse, nous allons essayer de comprendre les raisons qui poussent certains français à se rendre à l'étranger et essayer d'évaluer le nombre et les caractéristiques de ces personnes.

Résumé anglais

Assisted Reproductive Techniques (ART) is a set of techniques meant to help people have a child. It contains, among others, intrauterine insemination, *in vitro* fertilization and *in vitro* fertilization with intracytoplasmic sperm injection. In most cases, the women must take a hormone treatment that ensures the recruitment of several ovarian follicles. This increases the chance of becoming pregnant. Most of these treatments are dispensed in pharmacy. The legal framework of ART is evolving as a result of societal changes. Its legislation is rather uneven in the European Union. In France, the law is in the process of being amended. It envisages notably, the opening of ART for all women, the lifting of anonymity and the autorisation of oocyte self-preservation for non-medical reasons. ART is one of medical technique which causes the most of overseas travel. This phenomenon is called « Cross-Border Reproductive Care » (CRBC). In this thesis, we will try to understand why people move abroad. In addition, we will try to evaluate the number and the characteristics of these people.

Rubrique de classement :	Gynécologie, Droit de la santé, Bioéthique
Mots-clés :	Assistance médicale à la procréation, Bioéthique, Soins de reproduction transfrontaliers
Mots-clés anglais MeSH :	Reproductive Techniques Assisted, Bioethics, Cross Border Reproductive care
JURY :	Président : Mr BOUSTIE Joël Asseseurs : Mme BUNETEL Laurence [directeur de thèse] Mme MARTINEAU Guylaine