

ANNEE : 2014/2015

THESES 2015/TOU3/2052

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Samia DAAS MATMAT

L'assistance médicale à la procréation : aspects médicaux, juridiques et éthiques

Le 15 juin 2015

Directeur de thèse: Professeur Florence Taboulet

JURY

Président : Madame le Professeur Florence Taboulet
1^{er} assesseur : Monsieur le Professeur Jean Parinaud
2^{ème} assesseur : Madame le Professeur Bettina Couderc
3^{ème} assesseur : Madame le Docteur Alejandra Martinez
4^{ème} assesseur : Madame le Docteur Laure D'estevez-bonetti

Remerciements

A Madame Florence Taboulet,

Pour m'avoir proposé ce sujet, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps qu'elle m'a accordé et pour l'honneur qu'elle me fait de présider cette thèse.

Je tiens à la remercier pour son aide précieuse, sa disponibilité, ses remarques pertinentes, ses conseils précieux, son extrême gentillesse et ses multiples « BRAVO !!!! ».

Soyez assurée de l'expression de mon profond respect et tous mes remerciements.

Aux membres du jury,

Pour l'honneur que vous me faites d'assister à la présentation de ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon très cher mari,

Pour son amour, sa présence et son soutien. Pour sa patience durant ces quatre dernières années, pour ses plats délicieux et pour ses petites attentions quotidiennes.

A ma mère,

Pour m'avoir toujours soutenue et avoir toujours cru en moi. Merci très chère, pour tes encouragements et ton amour. Merci car sans toi je n'aurais pas pu traverser tout ce chemin.

A ma sœur,

Merci Amel de m'avoir continuellement soutenu et constamment encouragé.

A mes beaux-parents,

Pour m'avoir soutenue moralement tout au long de ces études.

A mes amies,

Sabaha, Amel et Laura, je vous remercie pour tous les moments formidables passés avec vous.

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I : Généralités	
I.1. Définition.....	3
I.2. Les différentes techniques d'AMP	3
I.2.1. L'insémination artificielle.....	3
I.2.2. Fécondation in vitro	3
I.2.2.1. La FIV classique	3
a) Stimulation ovarienne	4
Agoniste de la GnRH.....	4
Le protocole long	4
Le protocole court	6
Antagoniste de la GnRH	6
b) Déclenchement de l'ovulation.....	7
c) La ponction des ovocytes	7
d) La préparation des gamètes au laboratoire	8
La préparation des ovocytes	8
La préparation des spermatozoïdes	9
e) La mise en fécondation.....	10
f) Le développement embryonnaire.....	10
g) Le transfert embryonnaire.....	12
h) La congélation des embryons.....	13
I.2.2.2. La FIV avec ICSI.....	13
a) La préparation des ovocytes.....	13
b) La préparation des spermatozoïdes	13
c) La fécondation.....	13
I.3. Aspects réglementaires.....	14
I.3.1. Conditions d'accès	14
I.3.2. Procédure.....	15
I.3.3. AMP avec tiers donneur	15
I.3.4. Arrêt ou abandon du projet parental	16
I.4. Activité d'AMP en France.....	16
I.4.1. Répartition des centres	16
I.4.2. Evolution de l'activité durant les dernières années	17
I.4.3. Répartition de l'activité en fonction du type d'AMP.....	18
I.4.4. Activité de don	20
I.4.4.1. Nombre de tentatives et enfants nés.....	20
I.4.4.2. Nombre de donneurs et demandeurs.....	21
I.4.5. Les taux d'accouchement par tentative	23

Chapitre II : Risques et complications de l'AMP

II.1. Le dispositif d'AMP vigilance	25
II.1.1. Aspects réglementaires.....	25
II.1.2. Objet et contenu.....	26
II.1.3. Résultats	26
II.1.3.1. Distribution des déclarations d'AMP vigilance en fonction de la gravité et de la cause	26
II.1.3.2. Distribution des déclarations d'AMP vigilance en fonction du type d'AMP	28
II.1.3.3. Hospitalisations, mise en jeu du pronostic vital, altération de la fertilité et séquelles liées aux effets indésirables	31
II.2. Effets indésirables liés à la stimulation ovarienne.....	32
II.2.1. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne	32
II.2.1.1. Physiopathologie	33
II.2.1.2. Aspects cliniques [4]	33
II.2.1.3. Les facteurs de risque.....	34
II.2.1.4. Les complications [4].....	34
a) Insuffisance rénale et troubles hydroélectrolytiques	34
b) Infections	34
c) Atteintes pulmonaires	34
d) Dysfonction circulatoire.....	35
II.2.1.5. Incidence et données d'AMP vigilance.....	35
II.2.2. Evènements thromboemboliques.....	36
II.2.2.1. Thromboses veineuses	36
a) Facteurs de risque [9]	37
b) Traitement	37
II.2.2.2. Thromboses artérielles	37
a) Facteurs de risque	38
b) Traitement	39
II.2.2.3. Données d'AMP vigilance	39
II.3. Evènements liés aux gestes cliniques	40
II.3.1. Données d'AMP vigilance.....	40
II.3.2. Complications de la ponction ovocytaire (données de la littérature)	42
II.3.2.1. Les complications hémorragiques.....	42
II.3.2.2. Les complications par blessure d'un organe intrapéritonéal	42
II.3.2.3. Complications infectieuses	42
II.4. Risques et complications des grossesses multiples	43
II.4.1. Données d'AMP vigilance.....	43
II.5. Risque carcinologique chez la patiente.....	45
II.6. Risque sur la santé des enfants conçus par AMP	46
II.6.1. Complications néonatales	46
II.6.2. Développement staturo-pondéral	47
II.6.3. Malformations congénitales	47
II.6.4. Risque de cancer	49
II.6.5. Risque épigénétique	50
II.6.5.1. Syndrome de Beckwith Wiedemann	50
II.6.5.2. Syndrome de Silver Russell	50
II.6.5.3. Syndrome d'Angelman	51
II.6.5.4. Syndrome de Prader Willi (PWS)	51

II.7. Synthèse	53
II.8. Discussion.....	54

Chapitre III : Réflexion éthique

III.1. Conservation des embryons	56
III.1.1. Techniques de conservation.....	57
III.1.2. Données statistiques	58
III.1.3. Le sort des embryons congelés	59
III.1.3.1. Accueil d'embryons	59
a) Aspects réglementaires	59
Couple donneur.....	59
Couple receveur	61
Le nombre d'embryons	62
III.1.3.2. La recherche sur l'embryon [16].....	62
III.1.3.3. Destruction des embryons.....	64
III.1.4. Questionnements éthiques sur le sort des embryons	64
III.1.4.1. Le statut de l'embryon.....	64
a) Les approches philosophiques.....	65
Le concept de personne potentielle.....	65
Le concept de projet parental.....	65
b) Approche onto-biologiste.....	66
Le concept de pré-embryon.....	66
Arguments et critiques du concept de pré-embryon [26]	67
Les opposants du concept de pré-embryon	68
c) Les points de vu religieux.....	69
Le catholicisme	69
Le protestantisme	70
Le judaïsme	70
L'islam	71
d) Le point de vu juridique.....	71
III.1.4.2. Les incohérences juridiques	72
III.2. Don de gamètes.....	74
III.2.1. Situation législative et réglementaire en France	74
III.2.1.1. Les principes éthiques	74
Anonymat	74
Volontariat.....	74
Gratuité	75
III.2.1.2. Législation relative aux donneurs	75
a) Le consentement.....	75
b) La condition de procréation préalable	75
c) Le nombre des enfants issus du don.....	75
III.2.1.3. Législation relative aux receveurs	76
a) Conditions d'accès au don.....	76
b) Consentement.....	76
III.2.2. Questionnements éthiques suscités par le don de gamètes.....	76
III.2.2.1. Anonymat	76
III.2.2.2. Le don d'ovocytes et le principe de non malfeasance [47]	78
III.2.3. Situation du don d'ovocytes en France	79

III.2.3.1.	Pénurie de gamètes féminins.....	79
III.2.3.2.	Trafic d'ovules	80
a)	Le don relationnel.....	80
b)	Le don par réciprocité	80
III.2.4.	Situation du don d'ovocytes à l'étranger[50].....	81
III.2.4.1.	Sécurité sanitaire.....	81
III.2.4.2.	Les enjeux financiers.....	82
III.2.4.3.	Critères de sélection des donneuses.....	82
III.2.4.4.	Trafic d'ovules	83
III.2.5.	Tourisme procréatif et soins transfrontaliers.....	83
III.2.5.1.	Etat des lieux.....	84
III.2.5.2.	Problématique	84
III.2.5.3.	Le paradoxe du remboursement des soins transfrontaliers[53].....	85
III.2.6.	Mobilisation des autorités, pour une meilleure maîtrise du don d'ovocytes ?.....	85
III.2.6.1.	Evolution juridique du don de gamètes	85
a)	Risques psychologiques pour les donneuses.....	86
b)	Risque d'infertilité secondaire au don	87
c)	Risques de dérives	87
III.2.6.2.	Promotion du don d'ovocytes	87
a)	Information des donneuses	88
III.2.6.3.	Augmentation du budget alloué au don d'ovocytes[53]	90

Conclusion.....	92
------------------------	-----------

Références bibliographiques	94
--	-----------

Introduction

L'infertilité se définit par l'absence de conception pendant au moins un an chez un couple désirant une grossesse et ayant des rapports sexuels réguliers non protégés.

La moyenne de fécondabilité (probabilité de concevoir à chaque cycle) chez les femmes jeunes est de 25%, c'est-à-dire que le délai nécessaire pour concevoir est en moyenne de 4 cycles. Il est considéré comme pathologique lorsqu'il dépasse 2 ans (1) .

En France, l'infertilité concerne un couple sur cinq environ [1] et 20 000 nouveaux couples sont pris en charge chaque année dans les centres d'aide médicale à la procréation [2]. Dans la majorité des cas (39%), la cause de l'infertilité est à la fois masculine et féminine. Mais elle peut être strictement féminine ou masculine (33% et 21% respectivement) ou inexpliquée [3].

En plus de ces étiologies, il existe des facteurs de risque ayant un effet négatif sur la reproduction comme le tabac, le stress, la pollution et l'obésité, mais le critère le plus déterminant est l'âge maternel, or l'âge moyen de la première grossesse en France, est de plus en plus tardif ; 28,1 ans en 2012 soit quatre ans de plus comparé à la fin des années 60 [4].

Cette augmentation de l'âge de primiparité est due à plusieurs facteurs dont la maîtrise de la contraception, la réalisation d'études supérieures ainsi que les contraintes professionnelles et sociales poussant les femmes à retarder leur première grossesse et par conséquent les grossesses suivantes. Cependant, si la société a évolué et si la vie s'est allongée, la période de fécondité chez une femme n'a quant à elle pas changé. La fécondabilité chez la femme diminue significativement après 35 ans et devient quasi nulle à 45 ans et le recours aux techniques d'assistance médicales à la procréation (AMP) dont l'efficacité diminue également avec l'âge n'est pas toujours couronné de succès.

Dans la population générale, les connaissances concernant la fertilité sont souvent insuffisantes et les chances de grossesse après 35 ans sont souvent surestimées, en particulier du fait du développement des techniques d'assistance médicale à la procréation [4]. Effectivement, les couples connaissant la puissance de la médecine dans le domaine de la contraception (efficacité proche de 100%), en déduisent à tort une efficacité identique dans le domaine de la procréation et ont une confiance parfois excessive en ses résultats.

Une étude française récente [4] visant à évaluer les connaissances des étudiantes sages-femmes sur la fertilité a montré que ces étudiantes ayant pourtant reçu une formation médicale de haut niveau présentaient des lacunes et des idées reçues sur la fertilité féminine. Ces mêmes étudiantes avaient en plus, une notion trop optimiste des capacités de la fécondation *in vitro* à pallier une infertilité liée à l'âge.

En France, l'âge moyen d'accès à une première tentative de FIV est de 34 ans, à cet âge, 30% des couples obtiennent une naissance vivante après deux tentatives de FIV. A 38 ans, ce taux est de 23% et à 42 ans il est seulement de 15% ; les taux de succès sont très faibles au-delà de cet âge [5].

Ces techniques offrent certes des chances de procréation à des couples infertiles et les avancées scientifiques spectaculaires de l'AMP ne cessent d'apporter davantage de solutions médicales aux problèmes d'infertilité mais en l'état des connaissances actuelles, ces techniques ne peuvent malheureusement pas offrir un succès certain ni contourner les effets du vieillissement biologique même avec l'intervention de donneurs.

L'AMP a apporté de nouveaux paramètres dans le domaine de la procréation comme : l'externalisation des gamètes et des embryons en dehors du corps humain, la conception d'un enfant en dehors du rapport sexuel et la congélation des gamètes et des embryons. Ces nouveaux paramètres ont offert la possibilité d'élargir le champ d'intervention de l'AMP au don de gamètes, au DPI et à l'infertilité « sociale ».

Ces pratiques se sont alors heurtées à la grande problématique de la gestion des embryons surnuméraires et aux nombreuses questions complexes sur leur innocuité et leur compatibilité avec les grands principes éthiques. Ceci fait que cette médecine ne peut raisonnablement se pratiquer sans s'interroger sur ses différents enjeux scientifiques et éthiques en ouvrant le champ à des réflexions approfondies et multidisciplinaires.

Nous allons dans ce travail, nous intéresser particulièrement à certains questionnements concernant l'impact de ces techniques sur la santé des mères et des enfants. Ensuite nous nous interrogerons sur la dimension éthique de certaines pratiques.

Dans le premier chapitre, nous tracerons un bref état des lieux sur les pratiques d'AMP, nous aborderons les différents aspects techniques et juridiques ensuite, nous exposerons quelques données statistiques concernant l'activité de l'AMP en France.

Le deuxième chapitre sera consacré aux risques et complications liés à l'AMP. Dans un premier temps, nous rappellerons les objectifs et le principe du dispositif d'AMP vigilance. Ensuite, nous présenterons les risques et complications sur la santé maternelle et infantile en se basant sur les résultats de la littérature et en analysant les rapports annuels d'AMP vigilance de l'Agence de la biomédecine.

Enfin, dans le dernier chapitre, nous traiterons les différents questionnements éthiques liés à la conservation des embryons et au don de gamètes et nous analyserons les textes législatifs encadrant ces pratiques.

CHAPITRE I.
Généralités

I.1. Définition

Selon l'article L2141-1 du code de la santé publique (CSP), l'assistance médicale à la procréation regroupe les pratiques cliniques et biologiques permettant l'insémination artificielle, la conception *in vitro*, la conservation des gamètes et des tissus germinaux ainsi que la conservation et le transfert des embryons.

Les procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation sont définis dans une liste fixée par arrêté ministériel après avis de l'Agence de la biomédecine.

I.2. Les différentes techniques d'AMP

I.2.1. L'insémination artificielle

C'est la technique d'AMP la plus simple, la moins invasive et la moins coûteuse. Elle consiste à recueillir le sperme du conjoint ou du donneur le cas échéant, à le préparer et à introduire les spermatozoïdes de façon instrumentale dans le tractus génital féminin le jour de l'ovulation.

Le plus souvent, la femme suit préalablement un traitement hormonal afin d'obtenir le développement d'un ou deux follicules matures. L'insémination artificielle en cycle spontané n'a démontré son efficacité que dans le cas de stérilité cervicale isolée ou d'impossibilité d'avoir des rapports sexuels complets. Dans les autres cas, l'obtention de bons résultats est conditionnée par l'association de cette technique à la stimulation ovarienne [6].

Cette stimulation est pauci-folliculaire, c'est-à-dire permet le recrutement d'un à deux follicules et les posologies de gonadotrophines utilisées sont faibles (25 à 150 UI)[7].

Afin de réduire le risque de grossesses multiples, la stimulation ovarienne est suivie par monitoring : échographie pelvienne et dosages hormonaux plasmatiques.

Dans certains cas, une administration d'un antagoniste de la GnRH peut être envisagée afin de différer le pic de LH de un à deux jours pour permettre une meilleure planification de l'insémination.

I.2.2. Fécondation in vitro

I.2.2.1. La FIV classique

Dans cette technique, la fécondation est réalisée à l'extérieur de l'appareil génital féminin. Après le recueil et la préparation des gamètes mâles et femelles, ces derniers seront mis en contact dans un milieu approprié afin de permettre la fécondation. Les embryons ainsi obtenus sont soit transférés dans l'utérus de la patiente, soit congelés en vue d'un transfert ultérieur.

Cette technique est réalisée en plusieurs étapes.

a) Stimulation ovarienne

Il s'agit d'une stimulation pluri-folliculaire. L'objectif est d'obtenir une dizaine de follicules matures et pour cela on utilise de fortes posologies de gonadotrophines humaines supérieures à celles utilisées en cas d'insémination artificielle (jusqu'à 450 UI) [7].

Il existe plusieurs protocoles pour la stimulation ovarienne. L'équipe choisit le protocole selon le statut ovulatoire de la patiente.

Afin de permettre une hyperstimulation contrôlée, les cycles doivent être totalement artificiels. Pour cela, l'utilisation d'un analogue de la GnRH (agoniste ou antagoniste) est systématique.

Agoniste de la GnRH

Les agonistes de la GnRH se fixent sur les récepteurs de l'hormone hypothalamique (GnRH), en induisant dans un premier temps un effet positif qui se manifeste par une sécrétion massive de gonadotrophines endogènes (FSH et LH). L'effet antagoniste recherché est obtenu après une administration prolongée et donc une saturation des récepteurs entraînant une inhibition de la sécrétion de la GnRH et une chute des taux de FSH et de LH.

Cette phase de désensibilisation s'obtient par l'injection quotidienne de l'agoniste de la GnRH ou par une injection unique d'une forme retard.

Le protocole long

C'est le protocole le plus utilisé en France, il consiste à bloquer l'hypophyse avant de commencer la stimulation. Cette dernière n'est envisagée que lorsque l'hypogonadisme est complet. Ce protocole ne permet aucune interférence des gonadotrophines (FSH et LH) endogènes [7].

La phase de désensibilisation hypophysaire débute :

- * Soit à J 21/22/23 du cycle précédent, il s'agit du protocole long lutéinique (cf. **Fig I.1**),

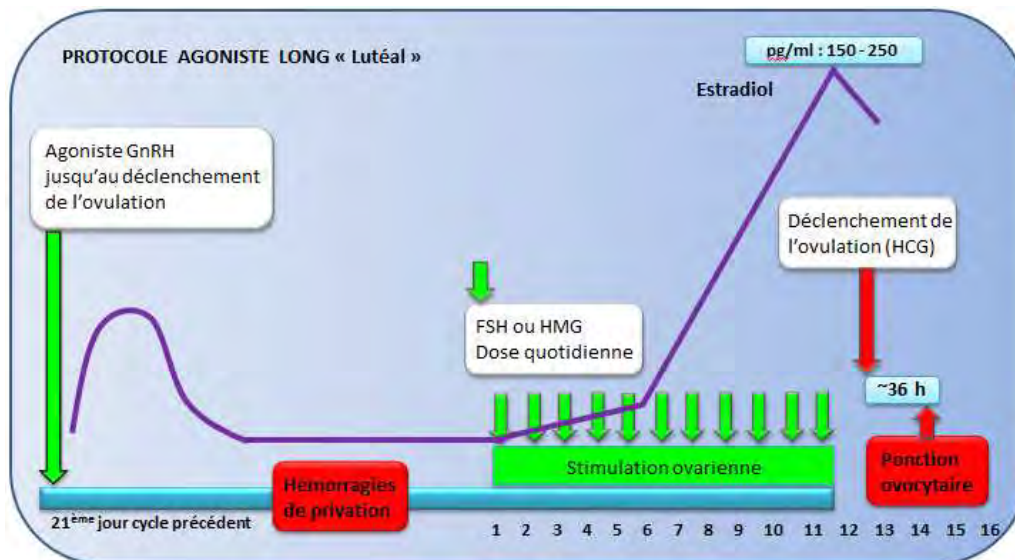


Figure I.1 : Protocole agoniste long lutéinique [8].

- * Soit en phase folliculaire précoce du cycle considéré entre le premier et le 2ème jour du cycle, il s'agit du protocole long folliculaire (cf. **Fig I.2**).

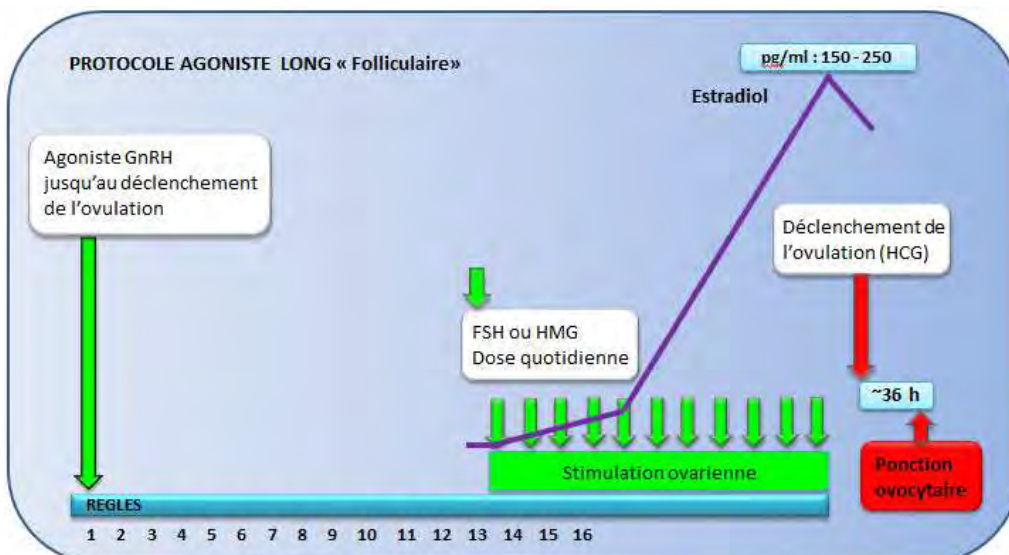


Figure I.2 : Protocole agoniste long folliculaire [8].

Le protocole court

Il consiste à administrer de façon concomitante les gonadotrophines humaines et l'agoniste de la GnRH (cf. **Fig I.3**).

Ce protocole permet de réduire la durée et les doses d'hormones reçues mais le nombre d'ovules recueillis est légèrement inférieur [7].

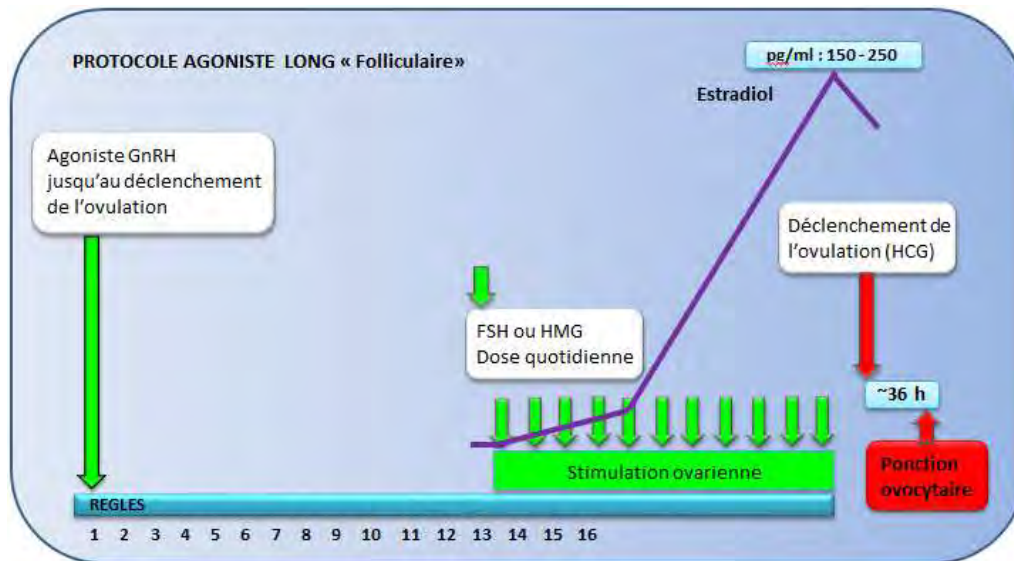


Figure I.3 : Protocole agoniste court [8].

Antagoniste de la GnRH

Les antagonistes de la GnRH se lient de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse, induisant une diminution rapide et dose-dépendante des gonadotrophines endogènes sans la stimulation initiale que l'on constate avec les agonistes de la GnRH. De ce fait le blocage de l'ovulation est immédiat.

Dans ce protocole, l'antagoniste est administré environ 5 jours après le début de la stimulation ovarienne (cf. **Fig I.4**).

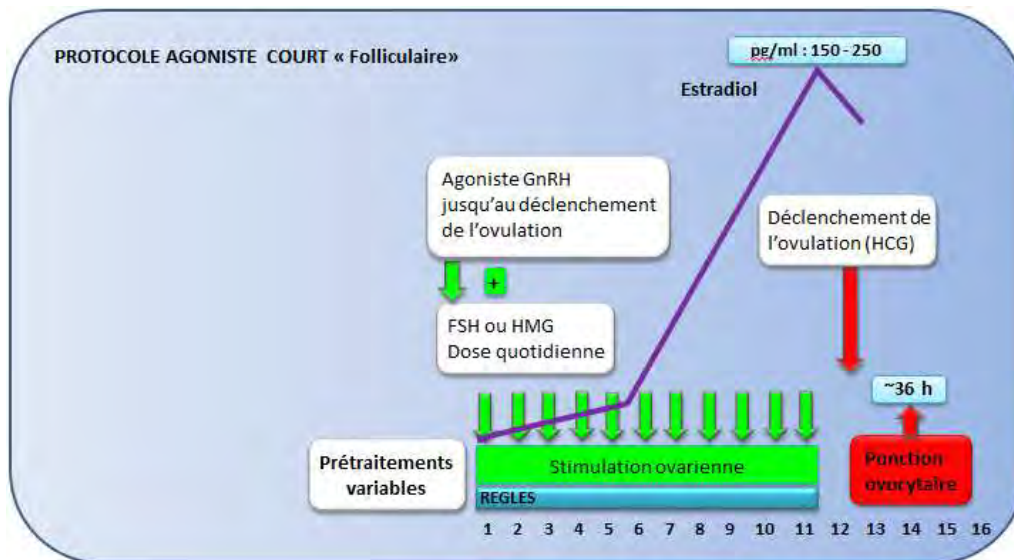


Figure I.4 : Protocole antagoniste court [8].

b) Déclenchement de l'ovulation

Il s'agit de mimer le pic de LH en injectant l'hormone chorionique gonadotrope (HCG).

Les critères de déclenchement de l'ovulation sont [7] :

- * L'obtention d'un endomètre supérieur à 6 mm,
- * Un nombre de follicules suffisant (environ 10),
- * Un taux d'Estradiol entre 150 et 250 pg/ml/follicule.

L'ovulation se produit 37 à 40 heures après l'injection de l'HCG recombinante [9].

c) La ponction des ovocytes

La ponction doit se faire avant l'ovulation, 34 à 38 heures après le déclenchement de celle-ci. La ponction s'effectue par voie vaginale sous contrôle échographique, sous anesthésie locale ou générale. La sonde vaginale d'échographie est munie d'un guide qui permet le passage d'une aiguille de prélèvement avec laquelle on aspire les follicules de taille supérieure à 14 mm (cf. Fig I.5) [3].

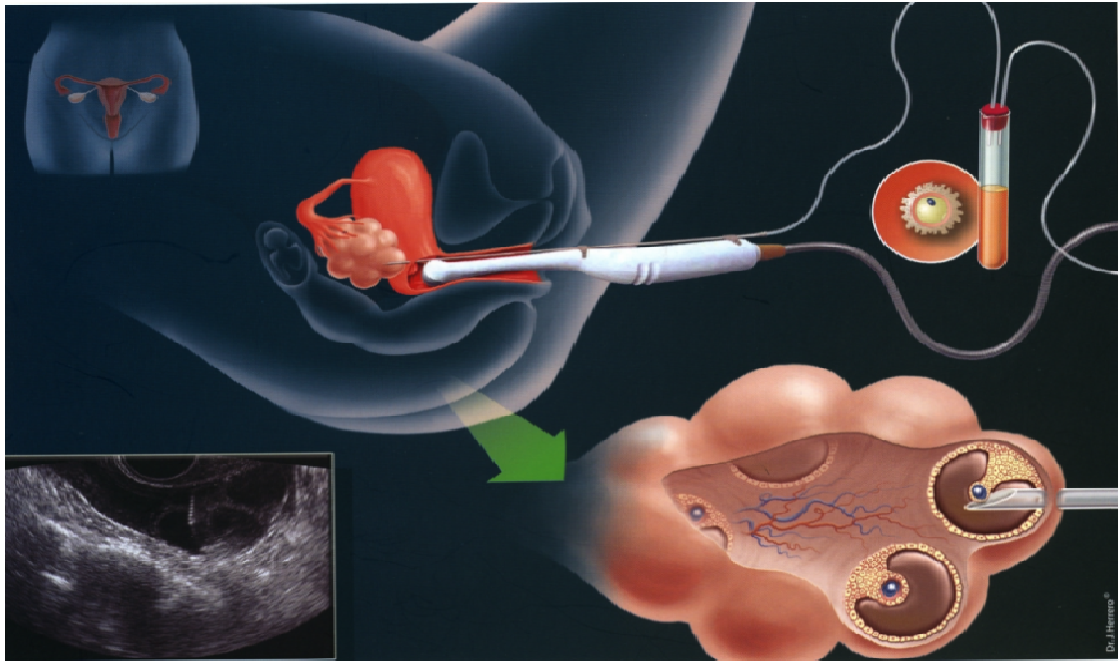


Figure I.5 : La ponction folliculaire [10].

L'étape de la ponction peut exposer à des complications :

- ✱ Immédiates
 - Liées à l'anesthésie,
 - Liées au geste clinique : un vaisseau sanguin ou un organe de voisinage peut être touché. Dans ce cas une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

- ✱ Secondaires : le plus souvent ce sont des infections se manifestant par une altération de l'état général, une fièvre et des troubles du transit.

Toutefois ces complications sont qualifiées de rares ; exemple : une péritonite sur 1000 ponction dans le CHU de Toulouse [9].

d) La préparation des gamètes au laboratoire

La préparation des ovocytes

Après la ponction, les liquides folliculaires obtenus sont transmis au laboratoire afin d'être examinés au microscope car tous les follicules ne contiennent pas forcément un ovocyte. Les ovocytes repérés sont triés ; on choisit les ovocytes matures et fécondables qui seront transférés dans un milieu de fécondation et conservés dans une étuve à 37°C.

La préparation des spermatozoïdes

Le recueil du sperme s'effectue le jour de la ponction des ovocytes après un délai d'abstinence entre 2 et 6 jours [9]. Il se fait par masturbation au laboratoire dans une pièce réservée à cet effet, en respectant certaines règles d'hygiène à savoir :

- * Uriner préalablement afin de nettoyer l'urètre et d'éviter toute contamination microbienne,
- * Se laver soigneusement les mains et la verge,
- * Récupérer le sperme dans un réceptacle stérile.

Il existe plusieurs méthodes de préparation des spermatozoïdes mais la plus utilisée est la séparation du sperme sur un gradient de densité [6] (cf. **Fig I.6**). Le but est de mimer le rôle de la glaire cervicale c'est-à-dire :

- * Séparer le plasma séminal des spermatozoïdes,
- * Eliminer les débris cellulaires et autres cellules,
- * Concentrer dans un petit volume les spermatozoïdes les plus féconds (mobiles et de morphologie normale).

Le culot obtenu après centrifugation sur le gradient de densité est ensuite re-suspendu dans un milieu de culture et analysé afin d'évaluer le nombre de spermatozoïdes et le pourcentage de formes mobiles.

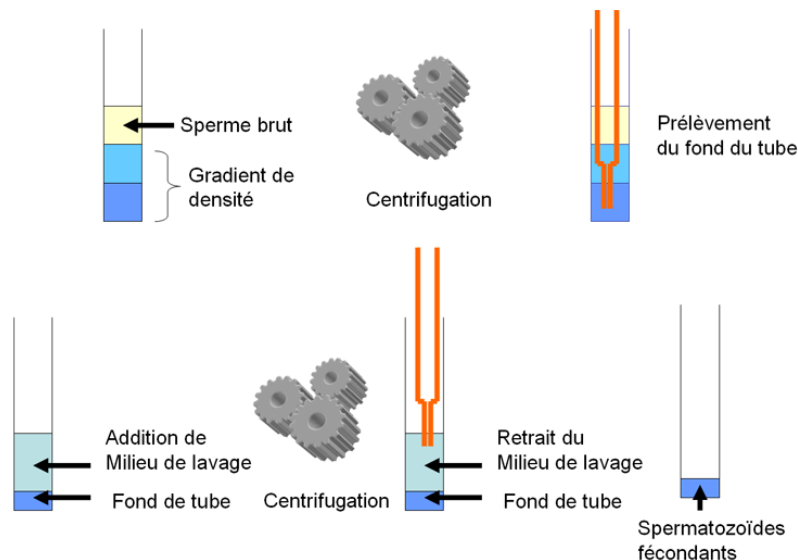


Figure I.6 : Préparation des spermatozoïdes sur un gradient de densité [11].

e) La mise en fécondation

Les spermatozoïdes préparés sont simplement déposés au contact des ovocytes dans une boîte de culture contenant un milieu liquide nutritif (**cf. Fig I.7**) et placée dans un incubateur à 37°C. Les spermatozoïdes mobiles viennent spontanément au contact de l'ovocyte et un seul fécondera ce dernier. Ce contact dure environ 4 heures.

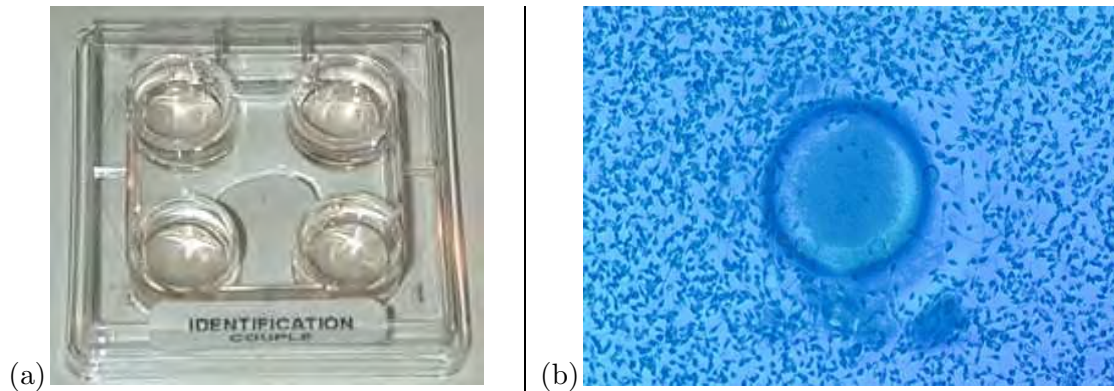


Figure I.7 : (a) Milieu de culture pour fécondation[9], (b) Mise en fécondation[12].

f) Le développement embryonnaire

Le lendemain de la ponction, les ovocytes fécondés sont identifiables par la présence de deux noyaux (**cf. Fig I.8**). Les ovocytes ne sont pas tous forcément fécondés.



Figure I.8 : Ovocyte fécondé présentant deux noyaux [11].

Les embryons obtenus sont observés individuellement pour déterminer leur devenir en se basant sur leurs aspects morphologiques (nombre et qualité des cellules).

Au CHU de Toulouse, le score embryonnaire utilisé est celui décrit par Giorgetti et al. Il est basé sur le nombre de cellules, leur régularité et la présence de fragments cellulaires (**cf. Fig I.9**) Il est réalisé 48 heures après le recueil des ovocytes.

Les chances moyennes de développement en fonction du score embryonnaire tel que figuré ci-dessous sont :

- * Score 4 : 11%
- * Score 3 : 8%
- * Score 2 : 5%
- * Score 1 : 4%

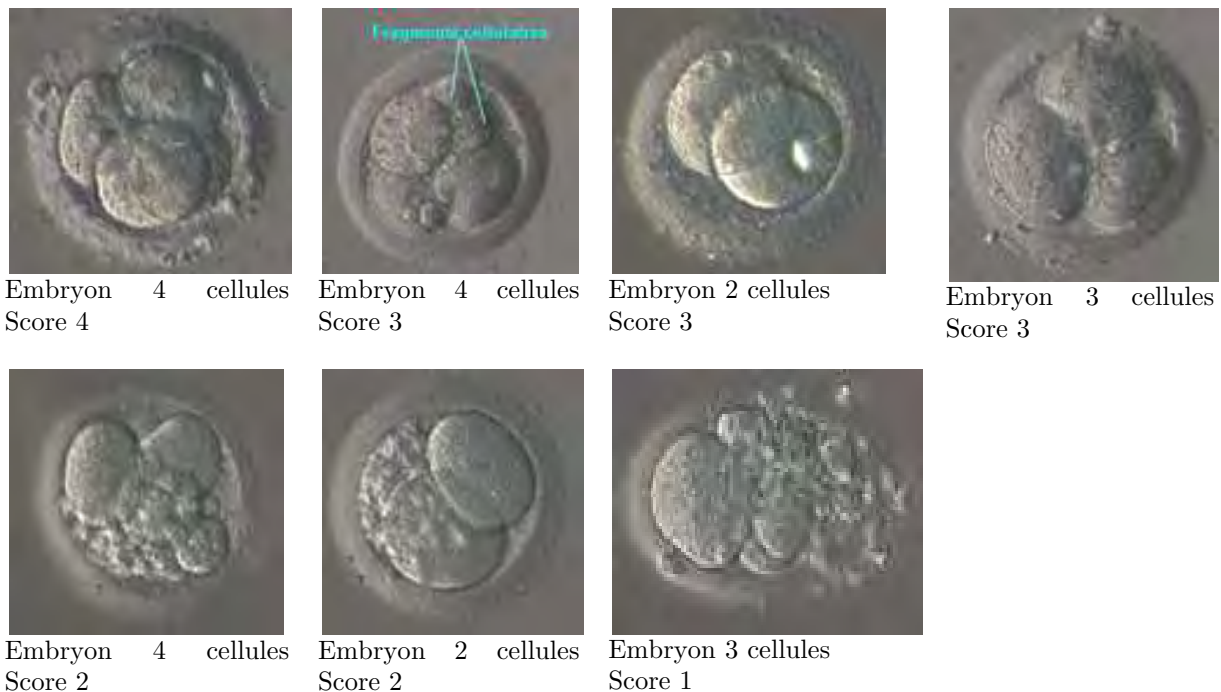


Figure I.9 : Appréciation de la qualité des embryons selon le score de Giorgetti et al [9].

Dans la majorité des cas, les embryons sont transférés 2 à 3 jours après la ponction. Dans ce cas les embryons sont au stade de deux à quatre cellules (**cf. Fig I.10**).

Dans d'autres cas, une culture prolongée de l'embryon est réalisée afin d'obtenir un embryon au stade de blastocyste. Dans ce cas le transfert se fait 5 ou 6 jours après la ponction (**cf. Fig III.10**).

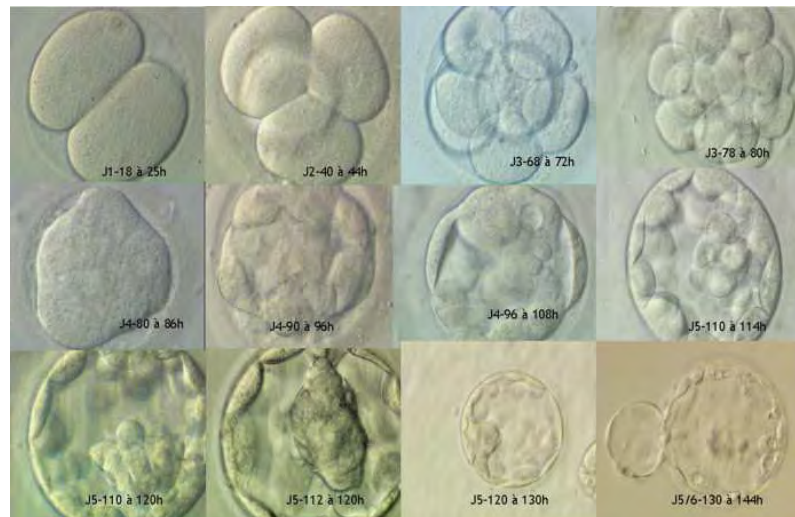


Figure I.10 : Les différents stades de l'embryon de J1 à J6 [12]

g) Le transfert embryonnaire

Le couple, informé du nombre d'embryons obtenus, se présente généralement le 3^{ème} jour après la ponction (la présence du conjoint est obligatoire) afin de réaliser le transfert d'un ou deux de leurs embryons.

C'est un geste simple et indolore qui consiste à introduire un cathéter fin et souple (cf. **Fig I.11**) par voie vaginale pour déposer l'embryon dans l'utérus.



Figure I.11 : Cathéter de transfert embryonnaire [11]

La décision de transférer un ou deux embryons est préalablement prise par le couple et le gynécologue.

h) La congélation des embryons

Les embryons surnuméraires qui présentent des critères de développement satisfaisants seront congelés.

I.2.2.2. La FIV avec ICSI

La fécondation *in vitro* avec IntraCytoplasmic Sperm Ijection (ICSI) consiste en l'injection d'un seul spermatozoïde dans l'ovocyte à l'aide d'une micropipette.

Cette technique impose une préparation spéciale des ovocytes et des spermatozoïdes. Les étapes sont les mêmes que pour une FIV classique, seules la préparation des gamètes et l'étape de fécondation varient.

a) La préparation des ovocytes

La couronne de cellules qui entourent l'ovocyte (cumulus et cellules de la granulosa) est enlevée ; c'est la décoronisation. Cette étape permet de bien visualiser l'endroit où se fait la micro-injection et de mieux apprécier la qualité des ovocytes, leur maturité et leur capacité à être fécondés. Seuls les ovocytes matures seront fécondés.

b) La préparation des spermatozoïdes

En ICSI, on peut utiliser des spermatozoïdes obtenus par masturbation ou par prélèvement chirurgical [3].

Les spermatozoïdes sont préparés selon les techniques déjà décrites dans la partie fécondation *in vitro* classique. Ils sont ensuite placés dans une solution poly-vinyl-pyrrolidone (PVP) qui diminue leur mobilité grâce à sa viscosité. Enfin, le spermatozoïde retenu sera totalement immobilisé par cassure de son flagelle [6].

c) La fécondation

La fécondation est réalisée par un biologiste sous le contrôle d'un microscope (**cf. Fig I.12**).

Il maintient l'ovocyte avec une micropipette et aspire le spermatozoïde avec une autre micropipette d'injection très fine en verre afin de l'injecter dans le cytoplasme de l'ovocyte (**cf. Fig I.13**). Les ovocytes sont ensuite remis dans des boîtes de culture dans l'incubateur à 37°C pour les étapes suivantes.

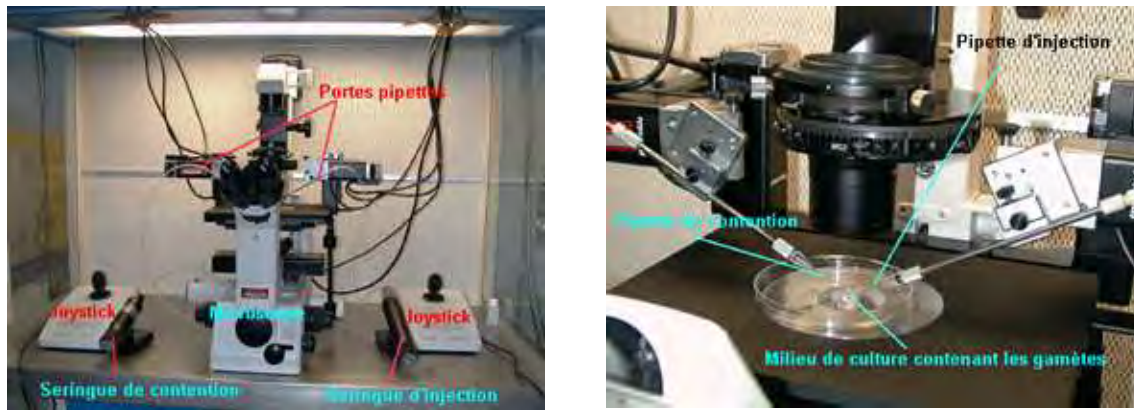


Figure I.12 : Poste de micromanipulation de l'ICSI [13]

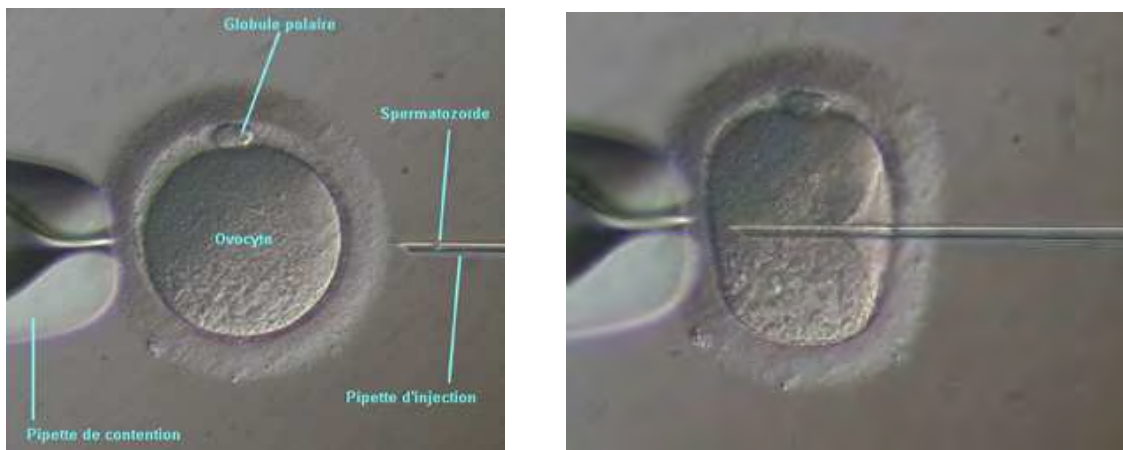


Figure I.13 : Injection du spermatozoïde immobilisé dans le cytoplasme de l'ovocyte (ICSI) [13].

Les étapes suivantes sont les mêmes que pour la fécondation classique.

I.3. Aspects réglementaires

I.3.1. Conditions d'accès

D'après les articles L2141-2 et L2141-11 du CSP, le couple doit être composé d'un homme et d'une femme vivants et en âge de procréer. Les deux membres du couple doivent consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination.

L'assistance médicale à la procréation ne peut être pratiquée que dans les trois cas suivants :

- * Pour remédier à l'infertilité d'un couple à condition que le caractère pathologique de cette infertilité soit médicalement constaté ;
- * Eviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité ;
- * Préserver la fertilité des personnes dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée. Ces personnes peuvent bénéficier du recueil et de la conservation de leurs gamètes ou de leurs tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à leur bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation.

I.3.2. Procédure

Avant de procéder aux techniques d'assistance médicale à la procréation, le couple passe un entretien avec les membres de l'équipe médicale pluridisciplinaire du centre qui doivent vérifier leur motivation et les informer sur certains points essentiels (Article L2141-10 du CSP) :

- * Leur rappeler les possibilités ouvertes par la loi en matière d'adoption ;
- * Les informer des possibilités de réussite et d'échec des techniques d'AMP, de leurs effets secondaires et de leurs risques à court et à long terme, ainsi que de leur pénibilité et des contraintes qu'elles peuvent entraîner ;
- * Les informer aussi de l'impossibilité de réaliser un transfert des embryons conservés en cas de rupture du couple ou de décès d'un de ses membres ;
- * Leur remettre un dossier guide comportant notamment les dispositions législatives et réglementaires relatives à l'AMP, un descriptif des techniques ainsi qu'un rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives à l'adoption, et les adresses des associations et organismes susceptibles de compléter leurs informations à ce sujet.

Le couple ne pourra confirmer sa demande qu'à l'expiration d'un délai de réflexion d'un mois à l'issue du dernier entretien. Cette confirmation est faite par écrit.

I.3.3. AMP avec tiers donneur

D'après l'article L2141-7 du CSP, l'assistance médicale à la procréation avec tiers donneur, peut être envisagée lorsque :

- * Il existe un risque de transmission d'une maladie d'une particulière gravité à l'enfant ou à un membre du couple,
- * Les techniques d'AMP au sein du couple ne peuvent remédier à leur infertilité,

- ✱ Le couple, dûment informé dans les conditions prévues à l'article L2141-10, renonce à une assistance médicale à la procréation au sein du couple.

I.3.4. Arrêt ou abandon du projet parental

Le décès d'un des membres du couple, le divorce, la séparation, la cessation de communauté de vie ainsi que la révocation du consentement par l'un des membres du couple font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons.

I.4. Activité d'AMP en France

Nous allons dans cette partie présenter quelques données chiffrées afin d'avoir une idée sur l'activité d'AMP en France.

Les données statistiques que nous allons présenter ont été récupérées à partir des « rapports annuels d'activité d'AMP » disponibles sur le site de l'Agence de la biomédecine ainsi que sur le site FIVNAT en ce qui concerne les données antérieures à 2009.

I.4.1. Répartition des centres

Il existe en France 96 laboratoires et 103 centres clinico-biologiques d'assistance médicale à la procréation. Ces centres sont répartis sur tout le territoire incluant les départements d'Outre-mer sauf la Corse et la Guyane qui sont les seules régions de France dépourvues de centres clinico-biologiques d'AMP.

L'activité d'insémination est assurée par 192 laboratoires qui sont soit attachés aux centres clinico-biologiques, soit indépendants, pratiquant uniquement la préparation de sperme en vue d'insémination artificielle. Ils sont répartis également sur tout le territoire Français.

Les régions les plus dotées de centres et de laboratoires sont l'Ile-de-France, Rhône-Alpes, Bretagne et Provence-Alpes-Côte d'Azur.

L'activité d'AMP rapportée à la population des femmes âgées de 18 à 45 ans pour chaque région, montre des disparités régionales qui vont de 0,2 à 7,6 inséminations et de 1,6 à 7 fécondations *in vitro* par millier de femmes. Les régions en tête du classement sont l'Ile-de-France, Pays de la Loire et Rhône-Alpes représentant l'activité d'AMP la plus importante sur le territoire.

I.4.2. Evolution de l'activité durant les dernières années

Nous observons depuis l'année 2006, une augmentation progressive du nombre de tentatives réalisées en AMP, toutes techniques confondues : insémination intra-utérine (IIU), FIV et transfert d'embryons congelés (TEC) (cf. **Fig I.14**).

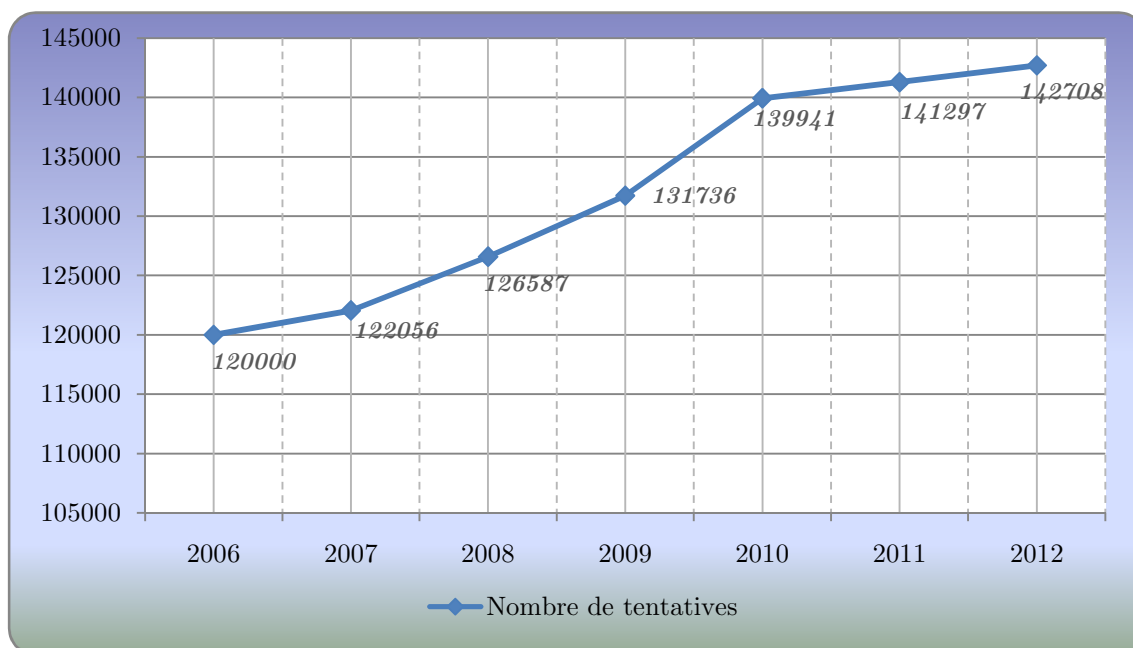


Figure I.14 : Evolution du nombre de tentatives d'AMP (IIU, FIV et TEC) de 2006 à 2012.

Cette augmentation du nombre de tentatives est accompagnée d'une augmentation du pourcentage des enfants nés après AMP par rapport au nombre total des enfants nés la même année qui est passé de 2,4% en 2008 à près de 3% en 2012 (cf. **Fig I.15**).

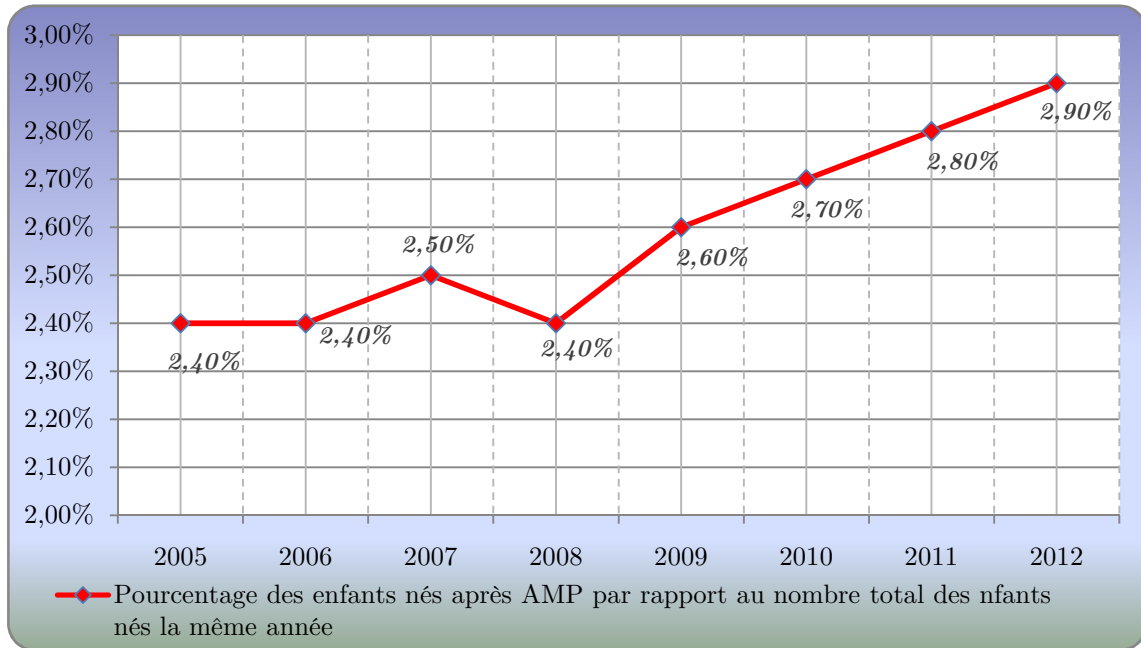


Figure I.15 : Evolution des pourcentages des enfants nés après AMP par rapport au nombre total des enfants nés la même année de 2005 à 2012.

On peut estimer qu'en 2012, un enfant sur 35 est issu d'AMP.

I.4.3. Répartition de l'activité en fonction du type d'AMP

En 2012, 95% des tentatives d'AMP étaient intraconjugales et seulement 5% des tentatives concernaient des AMP avec tiers donneur ou l'accueil d'embryon (cf. **Fig I.16**).

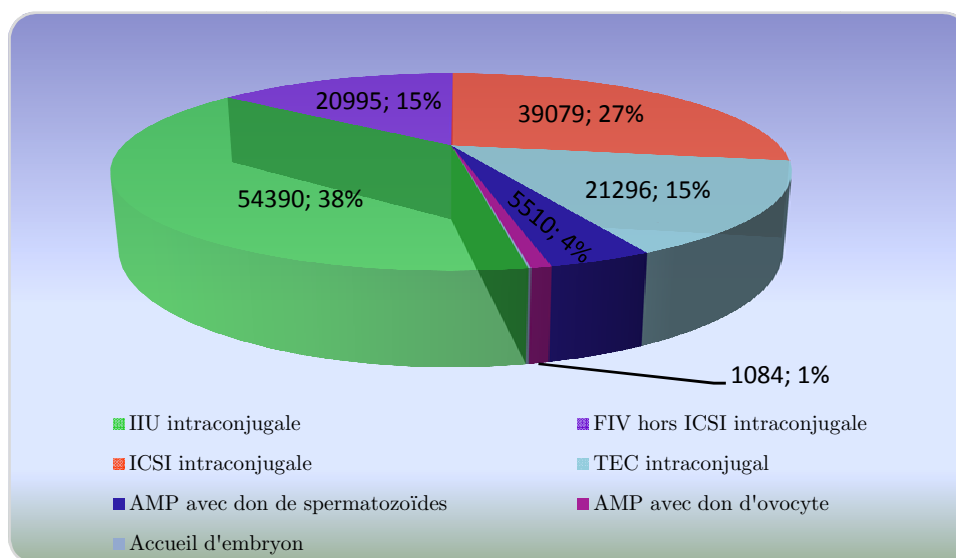


Figure I.16 : Nombre de tentatives en fonction du type d'AMP et de l'origine des gamètes en 2012.

L'insémination artificielle est la technique la plus courante en AMP. Elle représente 41% de la totalité des tentatives réalisées, suivies de la technique d'ICSI qui représente environ 30% (cf. **Fig I.17**).

Les techniques de FIV classique et de TEC représentent chacune 15% de la totalité des tentatives.

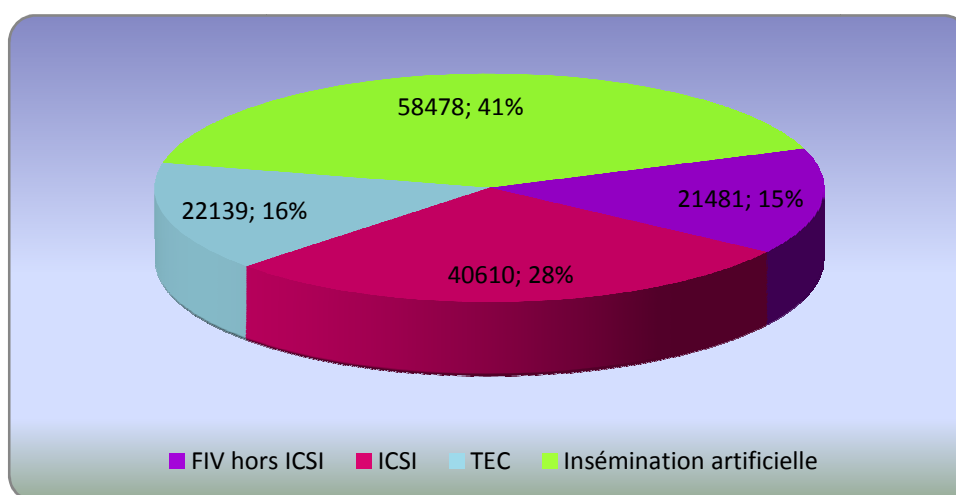


Figure I.17 : Nombre de tentatives en fonction du type d'AMP quelle que soit l'origine des gamètes en 2012.

Les pourcentages des enfants nés après AMP en fonction de la technique ne montrent pas le même classement témoignant de la différence d'efficacité entre les techniques d'AMP (cf. **Fig I.18**).

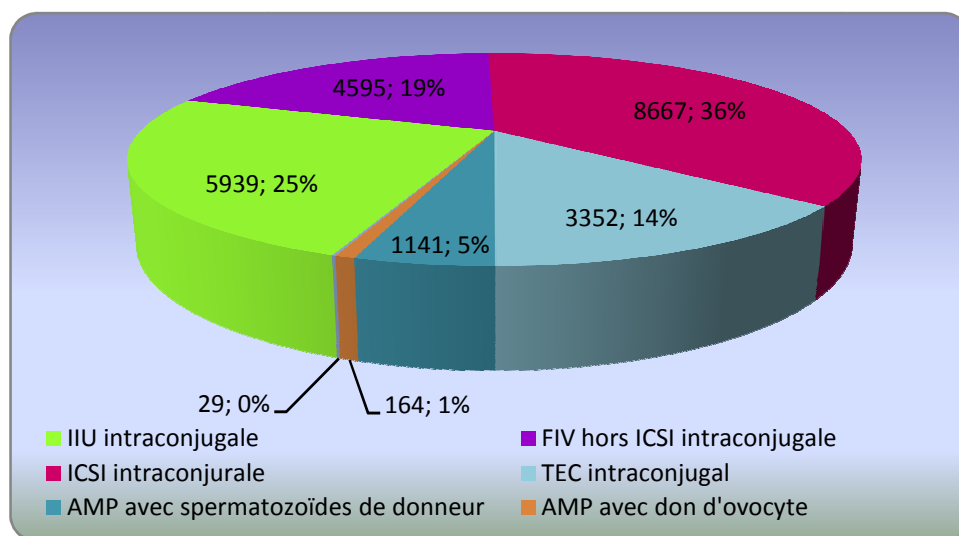


Figure I.18 : Part des enfants nés après AMP en 2012 selon le type d'AMP et l'origine des gamètes.

En effet, 36% des enfants nés après AMP sont issus de technique d'ICSI intraconjugale alors qu'en nombre de tentatives, elle ne présente que 28%. Inversement, la part des enfants nés après insémination artificielle intraconjugale est de 25% de la totalité des enfants nés après AMP alors qu'en nombre de tentatives le taux est supérieur (38%). Ceci témoigne d'une efficacité nettement supérieure de la technique d'ICSI par rapport à l'insémination artificielle.

Environ 20% des enfants nés après AMP sont issus d'une FIV classique et 3352 enfants soit 14% sont issus de congélation embryonnaire.

I.4.4. Activité de don

I.4.4.1. Nombre de tentatives et enfants nés

En nombre de tentatives, l'activité du don représente 5% de l'activité totale d'AMP (cf. **Fig I.19**).

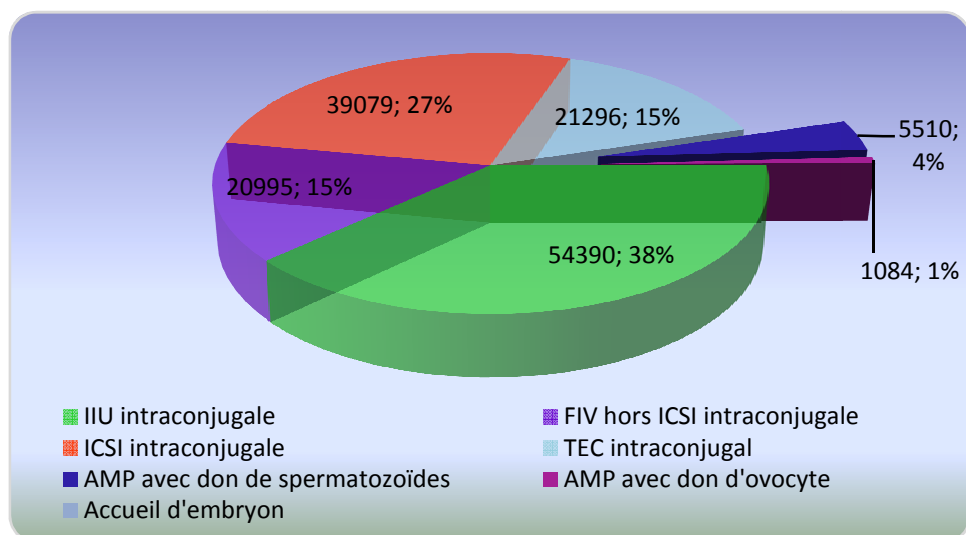


Figure I.19 : Nombre de tentatives en fonction du type d'AMP et de l'origine des gamètes en 2012

En nombre de naissances, 5,5% des enfants nés après AMP sont issus d'un don ; 4,8% issus de don de spermatozoïdes, 0,7% issus d'un don d'ovocytes et 0,1% d'un accueil d'embryon.

En 2012, on peut estimer qu'un enfant sur 600 est issu d'un don de gamètes ou d'embryons.

I.4.4.2. Nombre de donneurs et demandeurs

En ce qui concerne le don d'ovocytes, le nombre de dons a peu évolué entre 2010 et 2012 alors que le nombre de couples en attente d'un don d'ovocytes a pratiquement doublé (cf. Fig I.20).

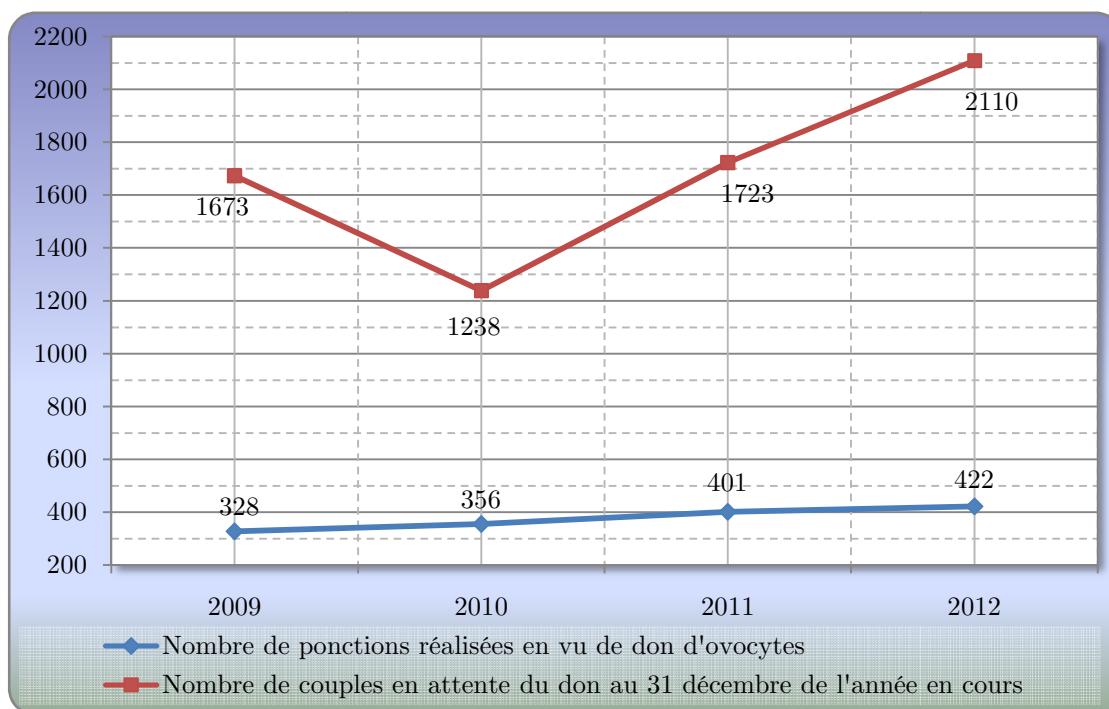


Figure I.20 : Evolution du nombre de donneuses d'ovocytes et de couple en attente de don entre 2009 et 2012.

Quant au don de spermatozoïdes, nous observons que le nombre de couples demandeurs reste relativement stable entre 2009 et 2012 alors que le nombre de donneurs a diminué de presque la moitié (**cf. Fig I.21**).

En 2012, le rapport entre le nombre de donneurs de sperme recrutés et le nombre de couples demandeurs est de 10 nouvelles demandes par donneur recruté.

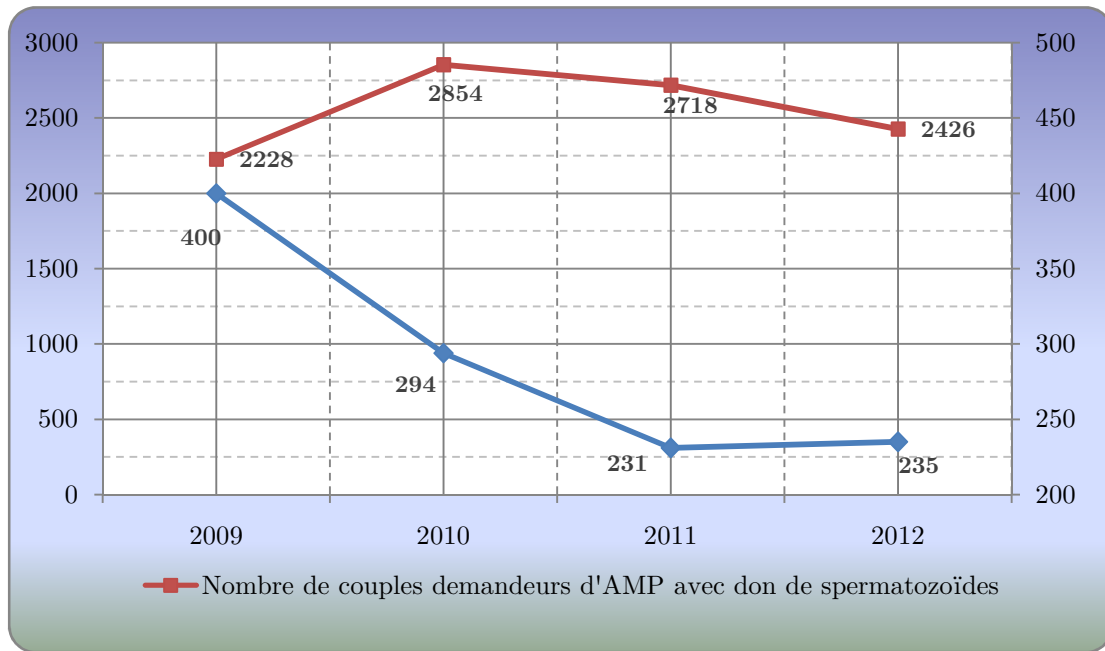


Figure I.21 : Evolution du nombre de donneurs de sperme et des couples en attente du don entre 2009 et 2012

I.4.5. Les taux d'accouchement par tentative

En 2012, les plus faibles taux d'accouchements par tentative d'AMP sont obtenus suite à des AMP avec don d'ovocytes (**cf. Fig I.22**), surtout quand il s'agit de transfert d'embryons congelés.

En effet, 6,6% des TEC avec don d'ovocytes seulement donnent lieu à un accouchement, ce taux était trois fois supérieur quand il s'agissait de TEC avec sperme d'un donneur et deux fois supérieur quand le TEC était intraconjugal.

En général, les meilleurs taux sont obtenus en AMP avec don de sperme. La différence est significative entre le taux d'accouchements après insémination artificielle avec don de spermatozoïdes et le taux d'accouchements après insémination artificielle intraconjugale.

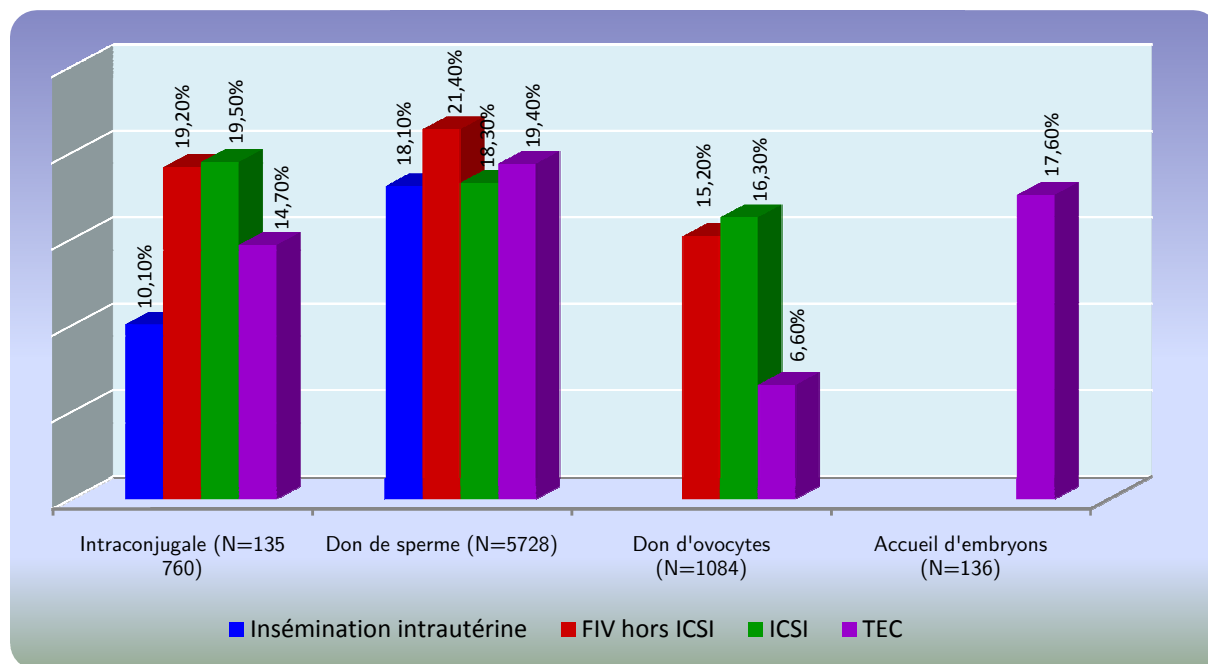


Figure I.22 : Taux d'accouchement par tentative en fonction de la technique d'AMP et de l'origine des gamètes en 2012.

Maintenant que nous avons présenté les différentes techniques d'AMP, les règles juridiques qui les encadrent ainsi que les données statistiques concernant leurs pratiques en France, nous allons dans le chapitre suivant nous interroger sur l'impact de ces techniques sur la santé des femmes qui y ont recours et sur celle des enfants qui en sont issus.

Chapitre II
Risques et complications de l'AMP

L'assistance médicale à la procréation nécessite des techniques faisant souvent appel à l'utilisation de médicaments, à l'intervention de spécialistes effectuant des gestes plus ou moins invasifs et à l'extraction des gamètes en dehors du corps humain, à leur manipulation et à leur mise en fécondation.

Toutes ces techniques ne sont pas sans risques. En effet elles peuvent exposer à court ou à long terme les couples (en particulier les femmes) et les enfants à des risques engageant parfois le pronostic vital. En outre, les gamètes et les embryons extraits du corps sont exposés aux risques de perte, de destruction ou d'erreur d'attribution.

Beaucoup d'études sur les risques et les complications de l'AMP ont été publiées dans le but de connaître l'impact de ces techniques sur la santé des couples et des enfants et de connaître les facteurs de risque pour certaines complications afin de les prévenir.

Dans ce chapitre, nous allons présenter brièvement les objectifs et le contenu du dispositif d'AMP vigilance, aborder les différents risques liés à l'AMP, analyser les rapports annuels d'AMP vigilance, et exposer quelques résultats d'études publiées pour chaque risque.

II.1. Le dispositif d'AMP vigilance

II.1.1. Aspects réglementaires

La loi de bioéthique du 6 août 2004 a confié à l'Agence de la biomédecine la mission d'évaluer les conséquences des techniques d'AMP sur la santé des personnes qui y ont recours et sur celle des enfants qui en sont issus, de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matière d'activités cliniques et biologiques de l'AMP et de publier régulièrement les résultats de chaque centre d'AMP (Article L1418-1 du CSP).

Le décret de juin 2008 [1], transposant les directives européennes du 31 mars 2004 et du 24 octobre 2006, précise l'objet et le contenu du dispositif, le rôle des différents acteurs et les modalités de signalement. Il définit les événements (graves et non graves) à signaler et souligne l'obligation de signalement sans délai par les professionnels de santé.

Le législateur a prévu que l'ensemble du dispositif soit mis en place au plus tard en décembre 2009. L'Agence de la biomédecine a réalisé une phase test en février 2007 et a publié en juin 2009 le premier rapport annuel d'AMP vigilance qui portait sur l'année 2008.

II.1.2. Objet et contenu

Le dispositif d'AMP vigilance a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux et aux embryons utilisés à des fins d'AMP ou à des fins de préservation de la fertilité, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP.

Ce dispositif comporte :

- ✱ Le signalement de tout incident et de tout effet indésirable susceptibles d'être liés aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux et les embryons (recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination ou transfert) ;
- ✱ Le recueil, l'analyse et l'exploitation des informations concernant ces événements indésirables dans le but d'identifier leurs causes et de prévenir la survenue d'autres événements indésirables liés aux activités précitées ;
- ✱ La rétro-information des professionnels de santé concernés ;
- ✱ La réalisation de toute étude concernant ces événements indésirables.

II.1.3. Résultats

Avant d'analyser les rapports d'AMP vigilance, il est important de connaître la définition d'événements indésirables grave, précisée par le décret de juin 2008 :

Effet indésirable grave : tout effet indésirable susceptible d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'assistance médicale à la procréation.

Incident grave : tout incident susceptible d'entraîner des effets indésirables graves ou susceptible d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec disparition des chances de procréation.

II.1.3.1. Distribution des déclarations d'AMP vigilance en fonction de la gravité et de la cause

Dans le **tableau II.1**, nous avons rassemblé des données statistiques publiées dans les rapports annuels d'AMP vigilance de 2008 à 2013. Ces données concernent le nombre de tentatives, le nombre de déclarations par année ainsi que leur distribution en fonction de la gravité et de la cause de survenue.

Années	Tentatives	Evènements indésirables	Graves	Non graves	Liés à la SO	Liés aux actes cliniques	Liés à la perte de gamètes /embryons	Liés à la structure	Autres
2008	121 515	206	168	38	118	32	37	7	12
2009	131 736	213	165	48	115	36	35	7	20
2010	139 341	369	287	82	200	76	40	16	37
2011	141 297	409	343	66	248	84	44	0	33
2012	142 708	477	402	75	292	101	39	16	29
2013	NR*	469	356	113	284	91	55	10	29
Total	676 597	2 143	1 721	422	1 257	420	250	56	160

* Du fait du délai de mise à disposition des données d'activité des centres d'AMP n-2, le nombre de tentatives pour l'année 2013 n'est pas encore disponible.

Tableau II.1: Nombres de déclarations de 2008 à 2013 et leur répartition en fonction de la gravité et de la cause.

Nous constatons que le nombre de tentatives reste relativement stable entre 2008 et 2012, tandis que le nombre de déclarations a doublé. Cette augmentation du nombre de signalements annuels ne témoigne probablement pas d'une augmentation réelle des incidents ou évènements indésirables, mais d'une montée en charge du dispositif au cours de ces dernières années.

Cependant, il reste encore sans doute une importante sous-notification comme dans n'importe quel système de vigilance. Cette sous-notification est probablement variable en fonction de la gravité et de la typologie des signalements, comme en témoigne la forte proportion de cas graves e [2].

En effet, 80% des évènements indésirables déclarés de 2008 à 2013 ont été classés comme graves (cf. Fig II.1).

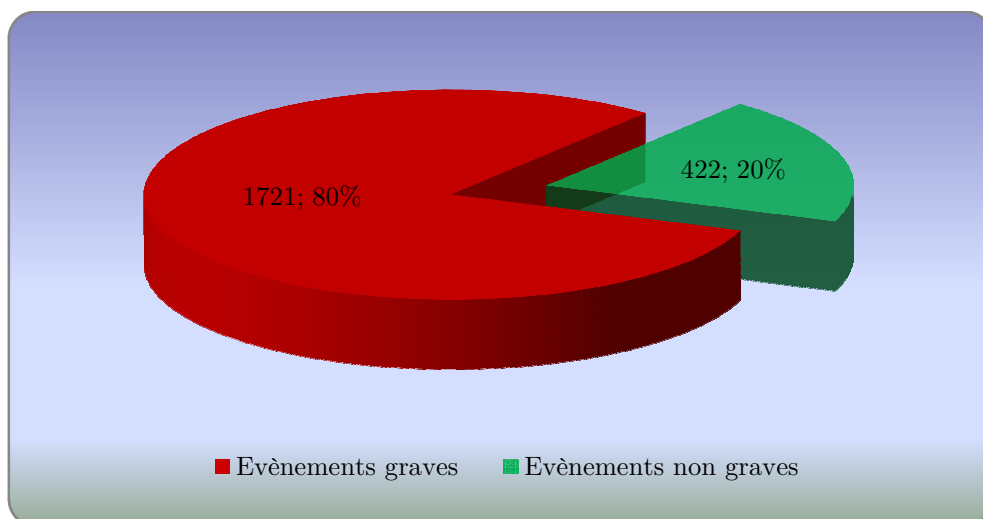


Figure II.1: Distribution des évènements déclarés entre 2008 et 2013 en fonction de la gravité.

La stimulation ovarienne est l'étape qui est associée au plus grand nombre de déclarations d'événements indésirables. En effet, 60% des événements déclarés sont liés à la stimulation ovarienne. Les gestes cliniques quant à eux, occupent la deuxième place puisqu'ils sont à l'origine de 20% des événements signalés, suivis des événements liés à la perte et à la destruction accidentelle de gamètes ou d'embryons avec une part non négligeable de 12% (**cf. Fig II.2**).

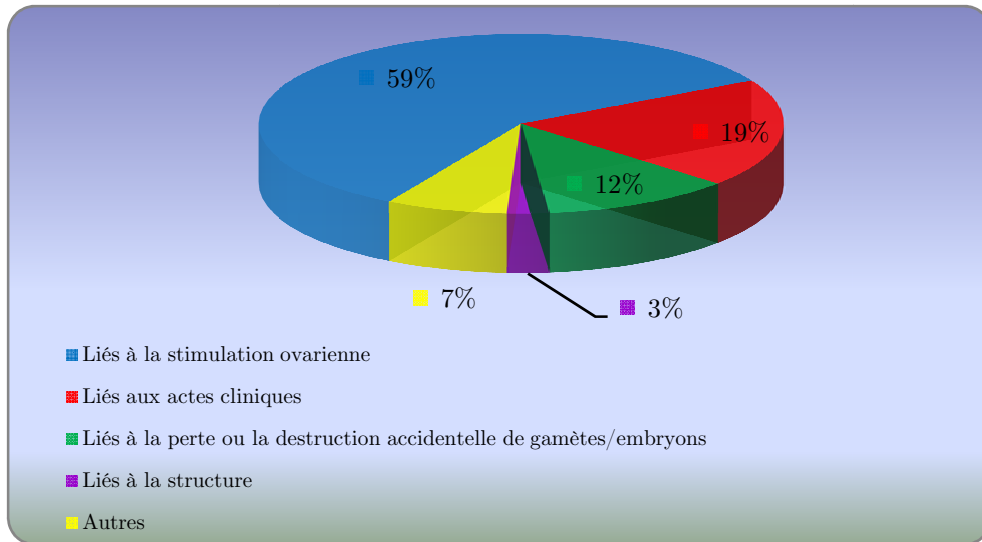


Figure II.2: Distribution des événements indésirables déclarés de 2008 à 2013 en fonction de la cause.

II.1.3.2. Distribution des déclarations d'AMP vigilance en fonction du type d'AMP

Selon les rapports annuels d'activité d'AMP, l'activité des centres est divisée en 3 classes différentes :

- * L'AMP : fécondation *in vitro*, TEC, inséminations et diagnostic préimplantatoire (DPI),
- * Les autoconservations,
- * Les dons de gamètes ou d'embryons.

Le **tableau II.2** présente la distribution des déclarations de 2012 et 2013 en fonction du type d'activité. Il montre que plus de 95% des déclarations d'AMP vigilance concernent l'activité d'AMP, essentiellement en ICSI et en FIV.

Années		2012	2013	Total
AMP		461	453	914
Intraconjugal	Inséminations	9	10	19
	FIV	179	176	355
	ICSI	220	242	462
	TEC	14	17	31
	Non renseigné	23	22	45
En contexte viral	Inséminations	0	0	0
	FIV	2	3	5
	ICSI	1	2	3
	TEC	0	1	1
	Non renseigné	1	0	1
AMP avec tiers donneur	Inséminations	0	0	0
	FIV	1	4	5
	ICSI	1	2	3
	TEC	0	1	1
	Non renseigné	1	1	1
DPI		1	10	11
Type d'AMP non renseigné		8	4	12
Autoconservation		9	14	23
Don (déclarations chez les donneurs)		7	2	9

Tableau II.2 : Distribution du nombre de déclarations en fonction de l'activité.

Cependant, le nombre de tentatives pour chaque activité est différent. Pour cette raison, il serait intéressant de rapporter le nombre de déclarations au nombre de tentatives afin d'avoir une idée sur les activités et les techniques d'AMP associées au taux de déclaration le plus élevé.

Nous avons donc repris le tableau : « Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés au patient selon les classes d'activité » publié dans le dernier rapport d'AMP vigilance (2013). Nous avons en plus, rapporté le nombre de déclarations au nombre de d'actes pour obtenir l'indicateur : « nombre d'évènements indésirables déclarés liés au patient pour 1000 actes d'AMP » (**cf. tableau II.3**).

Les incidents liés au patient pris en compte sont les erreurs ou anomalies d'administration de traitement et les erreurs d'identification et d'attribution de gamètes ou d'embryons. Les autres incidents relatifs aux gamètes, embryons et tissus germinaux ont été écartés puisqu'ils ne sont pas liés à l'activité (ne sont pas liés aux patients).

Seuls les incidents et les effets indésirables liés à l'activité en lien avec un acte individualisé ont été rapportés à l'activité exprimée en « nombre d'actes d'AMP »*

Les nombres d'évènements de l'année de 2013 sont rapportés aux nombres d'actes de l'année 2012, car les chiffres de tentatives de l'année 2013 ne sont pas encore disponibles et nous considérons que l'activité d'AMP est stable.

Activité		2011		2012		2013
		Nombre d'actes d'AMP*	Nombre de déclarations et d'effets indésirables liés au patient	Nombre d'actes d'AMP*	Nombre de déclarations et d'effets indésirables liés au patient	Nombre de déclarations et d'effets indésirables liés au patient
AMP		141 722	337** (2,37‰)	143 265	399** (2,78‰)	373** (2,60‰)
	FIV et ICSI	61 745	295 (4,77‰)	62 091	363 (5,84‰)	347 (5,58‰)
	TEC	20 551	12 (0,58‰)	22 139	7 (0,31‰)	5 (0,22‰)
	Inséminations	59 001	7 (0,11‰)	58 478	8 (0,13‰)	4 (0,07‰)
	DPI	425	2 (4,70‰)	557	6 (10,77‰)	8 (14,36‰)
	Type d'AMP non renseigné		24		18	12
Autoconservation		10 199	1	10 389	0	0
	En cours d'AMP ***	5 752	1	5 992	0	0
	Préservation de la fertilité ****	4 447		4 397	0	0
Dons (gestion des donneurs)	(3,59‰)	632	2 (3,16‰)	657	4 (6,08‰)	1 (1,52‰)
(5,62‰)	Donneuses d'ovocytes	401	2 (4,98‰)	422	4 (9,47‰)	1 (2,36‰)
	Donneurs de sperme	231	0	235	0	0

Tableau II.3: Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés au patient selon les classes d'activité.

Note :

* Le nombre d'actes d'AMP comprend le nombre de tentatives (cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)), le nombre de patients ayant fait une nouvelle autoconservation dans l'année (en cours d'AMP et pour la préservation de la fertilité) et le nombre de donneuses d'ovocytes et de donneurs de spermatozoïdes.

**Un effet indésirable ou un incident peut concerner plusieurs activités d'AMP

***Il s'agit des nouvelles autoconservations de spermatozoïdes réalisées dans l'année (en nombre de patients)

****Il s'agit des nouvelles autoconservations de l'année (en nombre de patients). Les autoconservations concernent les tissus germinaux quels qu'ils soient (spermatozoïdes, ovocytes, tissus testiculaires et ovariens).

Le taux de notifications d'événements indésirables liés au patient rapporté à l'activité nationale est proche de zéro pour l'activité d'autoconservation, (très peu d'événements indésirables sont recueillis pour ce type d'activité).

En ce qui concerne l'activité d'AMP (inséminations, FIV, ICSI TEC et DPI), l'indicateur est de 2,4 événements indésirables pour 1000 actes d'AMP en 2011, 2,8 pour l'année 2012 et de 2,6 pour l'année 2013 (rapporté à l'activité 2012).

Nous constatons que la technique d'insémination artificielle est la technique ayant l'indicateur le plus faible d'événements indésirables pour 1000 actes. Ce faible nombre de déclarations pourrait s'expliquer par le fait que cette technique est moins invasive et présente moins de risque et qu'une partie des inséminations artificielles se faisant chez les gynécologues en cabinet libéral, les événements indésirables sont probablement peu déclarés.

Au sein de l'activité d'AMP, le DPI comporte l'indicateur le plus élevé avec 14 événements signalés pour 1000 actes d'AMP en 2013 (rapporté à l'activité 2012), suivi des techniques FIV/ICSI avec un indicateur allant jusqu'à 5,8 événements pour 1000 actes d'AMP en 2012.

En ce qui concerne le don de gamète, même si le nombre d'événements déclarés chez les donneurs de 2011 à 2013 est de 7 seulement, en le rapportant au nombre d'actes on obtient un indicateur de 3,6 événements indésirables pour 1000 actes d'AMP. Cette activité présente donc le taux de notification le plus élevé par rapport aux deux autres activités.

On remarque que chez les donneurs de sperme aucun événement n'a été déclaré durant ces trois années, donc les 7 événements concernent uniquement les donneuses d'ovocytes, ce qui donne un indicateur de 5,6 événements pour 1000 actes de don d'ovocytes.

Ce chiffre élevé pourrait s'expliquer selon l'Agence de la biomédecine par le fait que les événements indésirables sont plus volontairement déclarés chez les donneurs dans la mesure où aucun bénéfice n'est attendu.

Ces données n'ont qu'une valeur indicative sur le taux d'événements indésirables pour chaque activité et ne permettent pas de connaître l'activité qui présente le risque le plus élevé car les données disponibles ne précisent pas le niveau de gravité des événements.

II.1.3.3. Hospitalisations, mise en jeu du pronostic vital, altération de la fertilité et séquelles liées aux effets indésirables

Parmi les 1355 événements déclarés de 2011 à 2013, 1084 étaient des effets indésirables soit 80% des événements signalés.

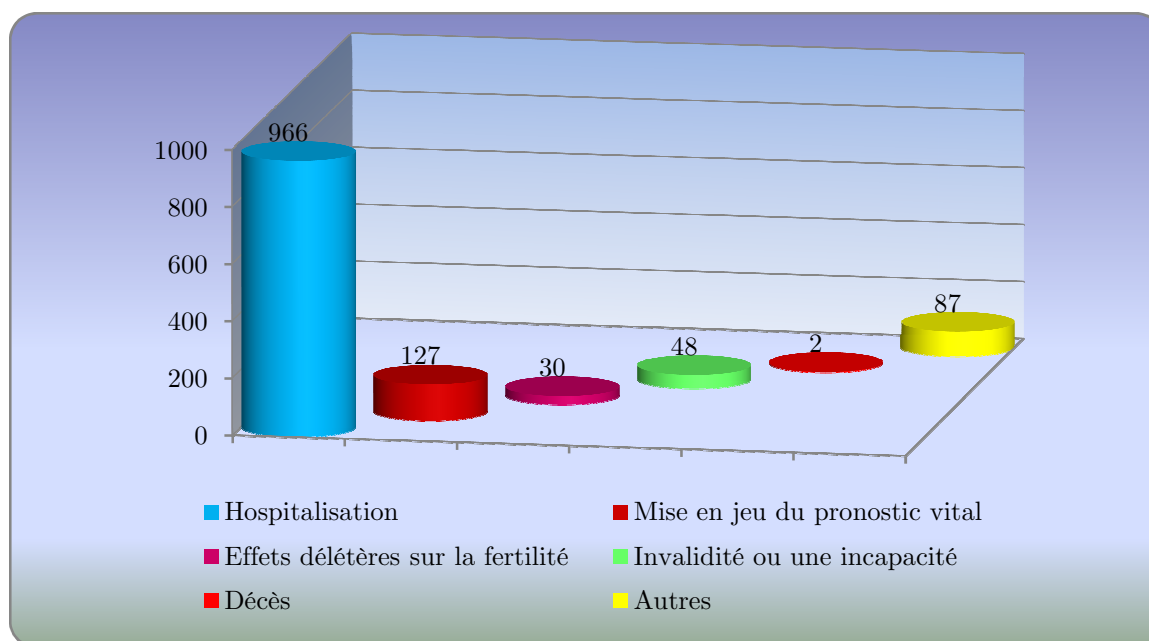


Figure II.3 : Type de conséquences pour les 1084 effets indésirables signalés de 2011 à 2013.

Ces 1084 effets indésirables ont donné lieu à 966 hospitalisations de plus de 24 heures, avec une moyenne d'environ 5 jours. 127 effets indésirables ont mis en jeu le pronostic vital de la patiente, 30 ont eu des effets délétères sur la fertilité, et 48 ont entraîné une invalidité ou une incapacité (cf. Fig II.3).

Le total des conséquences est supérieur au nombre d'effets indésirables dans la mesure où plusieurs conséquences sont parfois renseignées pour un même effet indésirable. De 2007 à 2013, 4 femmes sont décédées de complications d'AMP.

II.2. Effets indésirables liés à la stimulation ovarienne

II.2.1. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) est une complication iatrogène potentielle qui peut survenir lors des cycles de stimulation pauci ou pluri-folliculaire. Il se manifeste par la formation de multiples corps jaunes intra-ovariens et la constitution d'un troisième secteur.

Il peut apparaître pendant la phase lutéale ou au début de la grossesse.

II.2.1.1. Physiopathologie

Le mécanisme essentiel du SHSO est l'accentuation de la perméabilité vasculaire. Sous l'effet de l'HCG, les cellules de la granulosa du corps jaune sécrètent des facteurs vasoactifs (cytokines, angiotensine, Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF]) dont la production atteint un maximum, 48 heures après l'injection d'HCG. Ces substances vasoactives se fixent sur les follicules ovariens et sur les cellules endothéliales induisant une angiogenèse, une augmentation de la perméabilité capillaire des cellules endothéliales, et favorisant ainsi une fuite hydro-électrolytique à partir du plasma sanguin vers le troisième compartiment. Il en résulte une hémococoncentration avec un risque d'hypercoagulabilité et de dysfonctionnement hépato-rénal et un épanchement au niveau des séreuses péritonéales, pleurale voire péricardique [3].

Le VEGF semble être la principale cytokine impliquée dans la pathogénie du SHSO, il joue également un rôle dans la croissance folliculaire, le développement du corps jaune et l'angiogenèse ovarienne[4] ainsi les ovaires augmentent de volumes et deviennent le siège de formations kystiques parfois hémorragiques [3].

II.2.1.2. Aspects cliniques [4]

On distingue trois grades cliniques du SHSO :

- * Le SHSO léger : se manifeste par une tension et une douleur abdominales avec des vomissements, des diarrhées et une augmentation du volume ovarien (tout en restant inférieur à 12 cm en échographie).
- * Le SHSO moyen : est caractérisé par des vomissements, des diarrhées, des épanchements de séreuses et une altération de la viscosité du sang. A ce stade, la taille des ovaires est supérieure à 12 cm en échographie.
- * Le SHSO sévère : met en jeu le pronostic vital. Les ovaires sont supérieurs à 12 cm et sont à risque hémorragique, de rupture et de torsion et peuvent provoquer des douleurs abdominales sévères. Le SHSO présente au moins l'un de ces symptômes :
 - Ascite sous tension avec ou sans épanchement pleural,
 - Complication thromboembolique,
 - Syndrome de détresse respiratoire aigu,
 - Insuffisance rénale et oligoanurie,
 - Hémococoncentration (hématocrite > 55%) ou une hyperleucocytose (>25 000/m³),
 - Cytolyse hépatique,
 - Une hyponatrémie (<135 mmol/L) et une hyperkaliémie.

II.2.1.3. Les facteurs de risque

La physiopathologie du SHSO reste complexe et encore mal connue et les nombreux facteurs de risque qui en découlent restent discutés. Ce sont principalement [4] :

- * Un âge inférieur à 35 ans,
- * Un indice de masse corporelle bas,
- * Un syndrome des ovaires polykystiques,
- * Des antécédents d'allergie et d'atopie,
- * Un antécédent de SHSO...

II.2.1.4. Les complications [4]

a) Insuffisance rénale et troubles hydroélectrolytiques

L'accumulation massive d'exsudats ou la compression vasculaire rénale par les ovaires polykystiques entraînent une hypoperfusion rénale et donc une insuffisance rénale fonctionnelle aiguë pouvant évoluer rarement en insuffisance rénale organique.

Cette hypoperfusion rénale entraîne une hyponatrémie de dilution par hypersécrétion d'hormone diurétique, une oligurie et une acidose hyperkaliémique.

L'hyponatrémie peut être sévère et peut avoir un risque de morbi-mortalité propre notamment neurologique.

b) Infections

Dans les SHSO sévères, on observe une diminution du taux d'immunoglobulines (Ig A et Ig G) par fuite dans le troisième secteur. Ceci expose les patientes à un risque d'infections nosocomiales (infections urinaires le plus souvent).

c) Atteintes pulmonaires

Les atteintes pulmonaires peuvent se manifester de plusieurs façons au cours du SHSO :

- * Les épanchements pleuraux : ils peuvent être bilatéraux, mais le plus souvent, ils sont unilatéraux à droite par transfert d'ascite via le canal thoracique ou les hiatus diaphragmatiques.
- * Les atélectasies : c'est les épanchements qui peuvent entraîner des atélectasies responsables de difficultés respiratoires potentielles à type de dyspnées.

- ✱ Les pneumopathies : elles atteignent le plus souvent le lobe inférieur gauche (le mécanisme n'est pas encore élucidé). Les germes en cause sont le plus souvent, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*.
- ✱ Le syndrome de détresse respiratoire : il est plus rare mais chez plus de 90% des patientes présentant ce syndrome, une fibrose pulmonaire ou un arrêt circulatoire en l'absence de traitement sont observés. C'est les prostaglandines et les cytokines qui contribueraient à la destruction des vaisseaux et de l'endothélium alvéolaire.
- ✱ Les embolies pulmonaires : elles se manifestent suite à des complications thromboemboliques

d) Dysfonction circulatoire

Chez les patientes atteintes de SHSO sévère, il est constaté une augmentation de l'hématocrite, une diminution de la pression artérielle moyenne, une augmentation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques.

L'augmentation majeure de la perméabilité capillaire, la constitution d'un troisième secteur et la vasodilatation artériolaire peuvent entraîner une dysfonction circulatoire et la survenue d'un collapsus en l'absence du traitement [5].

II.2.1.5. Incidence et données d'AMP vigilance

L'incidence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne varie en fonction des études (1 à 10% des cycles de fécondation *in vitro*) et des classifications utilisées (léger : 8 à 23%, moyen : 1 à 6 et sévère 0,2 à 1,8%) [6] ;

Le **tableau II.4** présente le nombre d'événements liés à la stimulation ovarienne signalée de 2008 à 2013 et publiés dans les rapports annuels d'AMP vigilance.

Années	Nombre total d'événements liés à la stimulation ovarienne	Nombre de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère avec hospitalisation de plus de 24 heures
2008	118	96
2009	115	86
2010	200	152
2011	248	201
2012	292	221
2013	284	203
Total	1 257	959

Tableau II.4: Evénements liés à la stimulation ovarienne de 2008 à 2013 (données des rapports annuels d'AMP vigilance).

Parmi les 1257 évènements liés à la stimulation ovarienne déclarés entre 2008 et 2013, 959 soit 76% étaient des syndromes d'hyperstimulation sévères entraînant au moins 24 heures d'hospitalisation.

II.2.2. Evènements thromboemboliques

Ce sont les complications les plus redoutables car elles peuvent parfois entraîner le décès de la patiente malgré un traitement approprié. Ces évènements concernent tous les grades du SHSO (léger, moyen et sévère) puisque même un SHSO léger ou moyen peut se compliquer gravement d'un accident thromboembolique. Les thromboses sont veineuses dans les deux tiers des cas, ou artérielles (un cas sur trois). Elles surviennent dans la majorité des cas après induction de l'ovulation plus rarement après stimulation [4].

II.2.2.1. Thromboses veineuses

Le risque de maladies thromboemboliques veineuses chez les femmes en âge de procréer est faible. L'incidence globale est de 0,5/1000 femme-année, elle augmente avec l'âge. Il s'agit essentiellement de thromboses veineuses des membres inférieurs ou d'embolies pulmonaires [7, p. 8].

Ce risque est augmenté par de nombreux facteurs comme l'obésité, le tabac, les traitements hormonaux, certains antécédents personnels, etc.

La grossesse est un facteur augmentant le risque de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et d'embolies pulmonaires. Le risque est 2 à 5 fois supérieur à celui observé chez des femmes du même âge non enceintes. L'incidence est estimée à une grossesse sur mille [7, p. 8].

En cas d'assistance médicale à la procréation, le risque des évènements thromboemboliques augmente par rapport aux grossesses spontanées. L'odds ratio est de 4,3 (IC 95% 2,0-9,4) en cas de singleton et de 6,6 en cas de grossesse gémellaire [8]. Le risque est plus élevé pendant le premier trimestre de grossesse (multiplié par 10 environ). Il varie selon le type de transfert (plus important lors d'un transfert d'embryons frais même en l'absence de SHSO) et l'existence ou non d'un SHSO [7, p. 8].

L'analyse de la littérature [7], [9], [10] a permis de rassembler 91 cas de maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) après AMP, publiés jusqu'en 2011. Cette analyse a permis de constater qu'en cas de grossesses stimulées, les thromboses veineuses sont :

- * Le plus souvent localisées au niveau des veines jugulaires, sous-clavières ou axillaires. Ces localisations de thromboses sont très rares en dehors de l'AMP, que ce soit chez les femmes enceintes ou les autres patients présentant des thromboses. La cause de cette localisation reste inconnue.

- * Sont associées dans 80% des cas à un SHSO,
- * Surviennent le plus souvent 2 jours à 11 semaines après la résolution du SHSO,
- * Les femmes étaient enceintes dans 70 à 80% des cas.

a) Facteurs de risque [9]

Les principaux facteurs de risques sont :

- * Une thrombophilie héréditaire retrouvée chez environ 40% des patientes présentant une thrombose veineuse au cours d'AMP,
- * Age supérieur à 35 ans (25% des cas).

b) Traitement

Une hospitalisation n'est pas toujours nécessaire, sauf en cas de SHSO sévère ou d'évènement thrombotique majeur (embolie pulmonaire, thrombose iléo-cave ou thrombose veineuse cérébrale).

Le traitement consiste à administrer des héparines non fractionnées ou des héparines à bas poids moléculaire. Ces dernières sont préférées aux premières en raison de leur plus grande maniabilité, de leur surveillance biologique allégée et du risque plus faible de thrombopénie.

Le traitement doit être surveillé sans relais par les AVK qui sont à risque tératogène.

II.2.2.2. Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles sont rares chez les femmes en âge de procréer. En effet, chez les femmes âgées de 15 à 44 ans, le taux de mortalité par cardiopathie ischémique est de 0,8 pour 100 000. En ce qui concerne la mortalité par accident cérébro-vasculaire, ce taux est de 1,6 pour 100 000.

En l'absence d'études épidémiologiques, l'incidence des thromboses artérielles au cours de l'AMP n'est pas connue. Mais il est intéressant de préciser qu'en cas d'AMP, la proportion des thromboses artérielles est d'un tiers par rapport aux thromboses veineuses, alors que cette proportion est de 1/20 à 1/10 (selon les études) chez les femmes sous traitement hormonal, et plus rare encore chez les femmes enceintes [9], [11].

Les études publiées jusqu'en 2011 ont permis de rassembler 46 cas de thromboses artérielles liées à l'AMP. Ces études mettent en évidence les éléments suivants :

- * Il s'agit d'infarctus cérébraux (65% des cas), d'infarctus du myocarde (13% des cas) et d'occlusions artérielles des membres (11% des cas) (**cf. Fig II.4**).
- * Dans 78% des cas, ces thromboses sont associées à un SHSO,
- * Ces thromboses sont précoces et surviennent presque toujours en même temps que le SHSO.
- * Dans 41% des cas, une grossesse a été associée aux thromboses.
- * Trois femmes sont décédées [7], [10], ce qui correspond à 6,5% des cas de thromboses artérielles.
- * Chez les autres femmes le handicap résiduel n'a pas été quantifié (les infarctus cérébraux sont une source de handicap sévère dans 10% à 20% des cas chez les femmes en âge de procréer en dehors de l'AMP [7]).

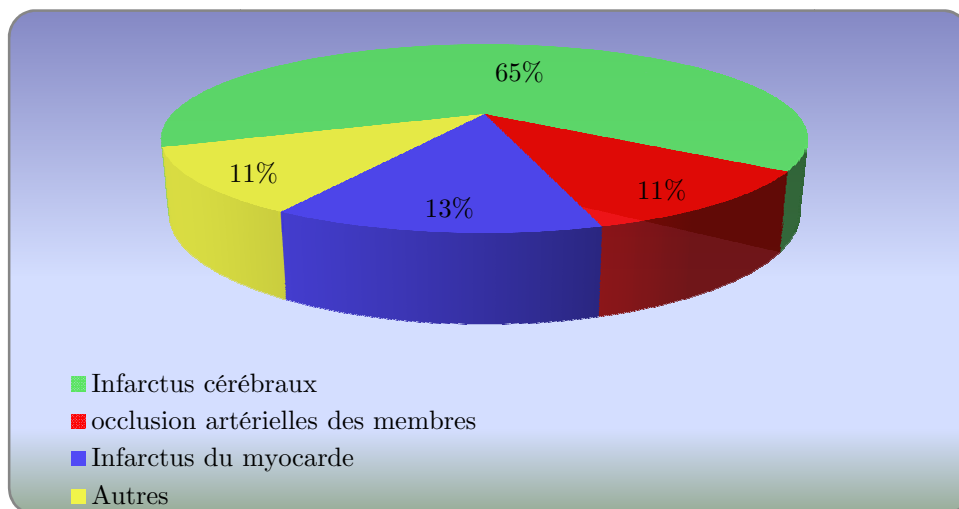


Figure II.4: Distribution des événements thrombotiques artériels.

a) Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont :

- * Age,
- * Tabac,
- * Hypertension artérielle,
- * Diabète,
- * Dyslipidémie.

b) Traitement

Les patientes sont prises en charge en milieu hospitalier selon les recommandations prévues pour les patients atteints de thrombose artérielle.

II.2.2.3. Données d'AMP vigilance

Le tableau 5 rassemble tous les cas de thromboses veineuses et artérielles associés à la stimulation, déclarés de 2008 à 2013 et publiés par l'Agence de la biomédecine dans les rapports annuels d'AMP vigilance.

Parmi les 1257 événements liés à la stimulation ovarienne déclarés entre 2008 et 2013, 52 étaient des événements thromboemboliques, tous classés comme graves. Ce qui correspond à 4 % des événements liés à la stimulation.

Années	Nombre d'événements thromboemboliques	L'âge moyen des femmes	Nature de l'événement
2008	4	NR	NR
2009	3	NR	NR
2010	7	NR	NR
2011	9	37 ans [31-42]	3 Embolies pulmonaires, 3 Thromboses jugulaires internes, 2 Thrombose du membre supérieur gauche, 1 accident ischémique transitoire.
2012	15	33 ans [27-45]	7 Thromboses, jugulaires, 3 phlébites profondes du membre inférieur, 2 embolies pulmonaires, dont une bilatérale massive, 1 AVC avec hémiplegie et séquelles, 1 accident ischémique transitoire, 1 thrombose du membre supérieur droit.
2013	14	36 ans [28-42]	5 embolies pulmonaires dont une bilatérale. 2 phlébites des membres inférieurs 1 thrombose de la veine sous-clavière, 1 thrombophlébite cérébrale, 1 papillophlébite de l'œil droit, 1 AVC ischémique, 1 hémiplegie gauche.
Total	52		

Tableau II.5: Evénements thromboemboliques associés à la stimulation déclarés de 2008 à 2013 (données des rapports annuels d'AMP vigilance).

II.3. Évènements liés aux gestes cliniques

Il s'agit de :

- * Complications postopératoires ou anesthésiques (hémopéritoine, hématomes ovariens, allergies médicamenteuses...)
- * Évènements infectieux ou maladies transmissibles,
- * Altérations graves des gonades,
- * Chocs anaphylactiques,
- * Autres évènements comme : la discordance entre le nombre d'ovocytes ponctionnés par rapport à celui attendu, un retard dans la prise en charge de la ponction entraînant l'annulation de la ponction, une erreur du nombre d'embryons à transférer...

II.3.1. Données d'AMP vigilance

Les évènements liés aux gestes cliniques (insémination, transfert embryonnaire, ponction folliculaire...) représentent 20% de la totalité des évènements déclarés selon les données de l'AMP vigilance de 2008 à 2013 (cf. **Fig II.5**).

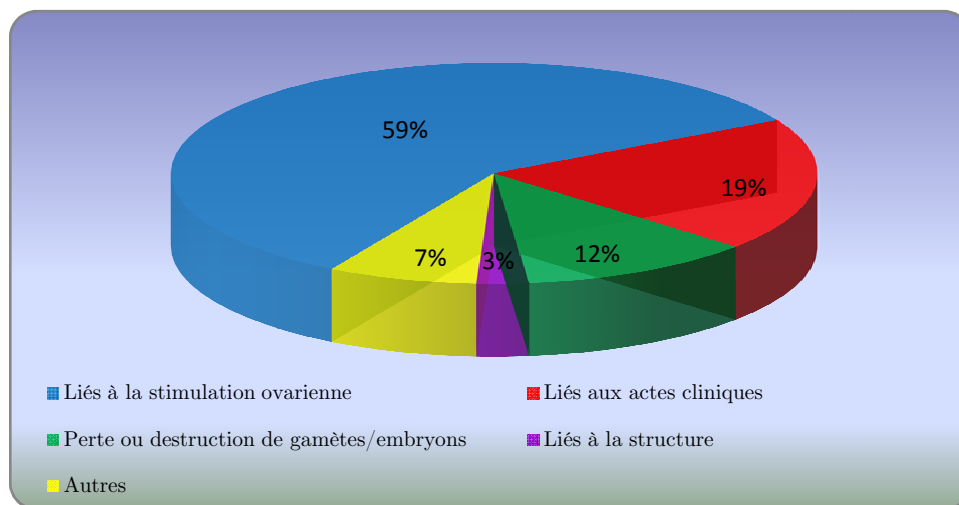


Figure II.5: Distribution des évènements indésirables déclarés de 2008 à 2013 en fonction de la cause.

Le **tableau II.6** rassemble tous les évènements liés aux gestes cliniques déclarés entre 2008 et 2013 et publiés par l'Agence de la biomédecine dans les rapports annuels d'AMP vigilance.

Années	Nombres total d'évènements liés à un geste clinique	Complications postopératoires ou anesthésiques	Evènements infectieux	Chocs anaphylactiques	Altérations graves des gonades	Autres
2008	32	25	6	1	0	0
2009	36	21	10	0	1	4
2010	76	37	26	0	3	10
2011	84	52	25	0	1	6
2012	101	63	28	1	0	8
2013	91	46	35	0	1	9
Total	420	244	130	2	6	37

Tableau II.6: Evènements liés aux actes cliniques déclarés de 2008 à 2013.

Il apparaît que près de 60% (244/420) des évènements liés à un geste clinique sont des complications postopératoires ou anesthésiques, 30% sont des évènements infectieux, 9% sont classés comme autres et 1,42% sont des altérations graves des gonades (cf. Fig II.6).

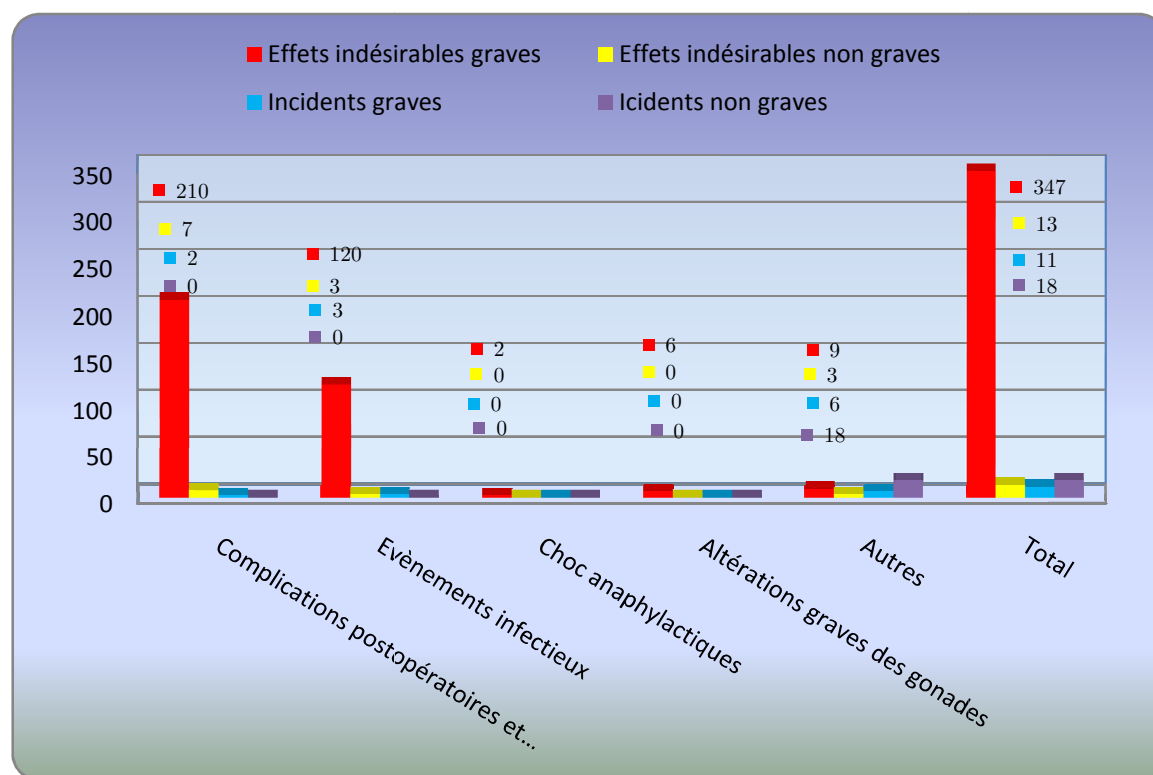


Figure II.6 : Evènements et effets indésirables liés aux gestes cliniques en fonction de la gravité déclarés de 2009 à 2013.

92% de ces événements (347 effets indésirables et 11 incidents sur un total de 389 événements) sont classés comme graves.

Il serait intéressant de rapporter le nombre d'effets indésirables graves aux nombre d'actes cliniques en fonction de la technique et de l'activité d'AMP pour avoir un chiffre indicatif sur l'incidence des événements indésirables graves pour chaque technique.

Mais les résultats de l'AMP vigilance sont bruts, et les détails de chaque événement ne sont pas précisés.

II.3.2. Complications de la ponction ovocytaire (données de la littérature)

Ces complications représentent selon les études 0,7 à 1,7% des ponctions vaginales écho-guidées [6]. Elles peuvent être hémorragiques, infectieuses, ou par blessure d'un organe intrapéritonéal.

II.3.2.1. Les complications hémorragiques

Les saignements vaginaux en rapport avec la perforation de la paroi vaginale sont fréquents (10%) mais anodins [6]12(13)(12)[6].

II.3.2.2. Les complications par blessure d'un organe intrapéritonéal

Plusieurs blessures de l'uretère ont été rapportées dans la littérature. Leur prise en charge urologique a pu conduire dans certains cas à des réimplantations urétérales voire à des néphrectomies. Des blessures intestinales compliquées de péritonite ont également été décrites [6], [13], [14].

II.3.2.3. Complications infectieuses

La principale complication infectieuse est l'abcès ovarien se manifestant par une fièvre et des douleurs abdominales. La prise en charge consiste au drainage de l'abcès associé à une antibiothérapie. Les cas les plus sévères ont conduit à une ovariectomie [6], [15].

II.4. Risques et complications des grossesses multiples

Les grossesses issues de techniques d'AMP sont souvent associées à un taux élevé de grossesses multiples qui exposent les femmes et les enfants à un risque plus élevé de complications.

En effet, en cas de grossesse gémellaire le risque de mortalité maternelle est multiplié par trois. La morbidité maternelle est aussi plus fréquente, avec un plus grand nombre de cas d'hypertension artérielle gravidique, d'hémorragies du postpartum, de pré-éclampsies et de césariennes [16], [17].

Les grossesses multiples sont associées à un risque plus élevé de prématurité, de morbi-mortalité périnatale et de retard de croissance intra-utérin. De ce fait, elle ont des conséquences sur le plan économique : le coût d'une grossesse gémellaire issue de FIV est trois fois supérieur au coût d'une grossesse simple issue de FIV [17].

Plusieurs études ont montré que le transfert mono-embryonnaire permet de réduire le risque de grossesses gémellaires sans modifier le taux de grossesses cumulées chez les femmes de moins de 37 ans [17]–[20].

En 2002, l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE), a recommandé de proposer de manière systématique, le transfert mono-embryonnaire aux patientes lors du premier et du deuxième cycle de FIV.

En France, l'arrêté du 3 août 2010 relatif aux bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP [21] a limité le nombre d'embryons transférés à deux voire un seul dans certaines conditions. Au delà de deux embryons transférés, il faut de justifier les raisons dans le dossier médical du couple.

II.4.1. Données d'AMP vigilance

Selon le dernier rapport annuel d'activité d'AMP [22], une grossesse issue d'insémination artificielle sur 10 environ était gémellaire. En ce qui concerne la FIV classique et l'ICSI, le taux des grossesses gémellaires variait entre 16% et 18,6%. Le taux de grossesses triples était d'environ 0,3% pour les trois techniques.

Quand deux embryons ou plus sont transférés, un quart des accouchements issus de cycles de fécondation *in vitro* sont multiples [22].

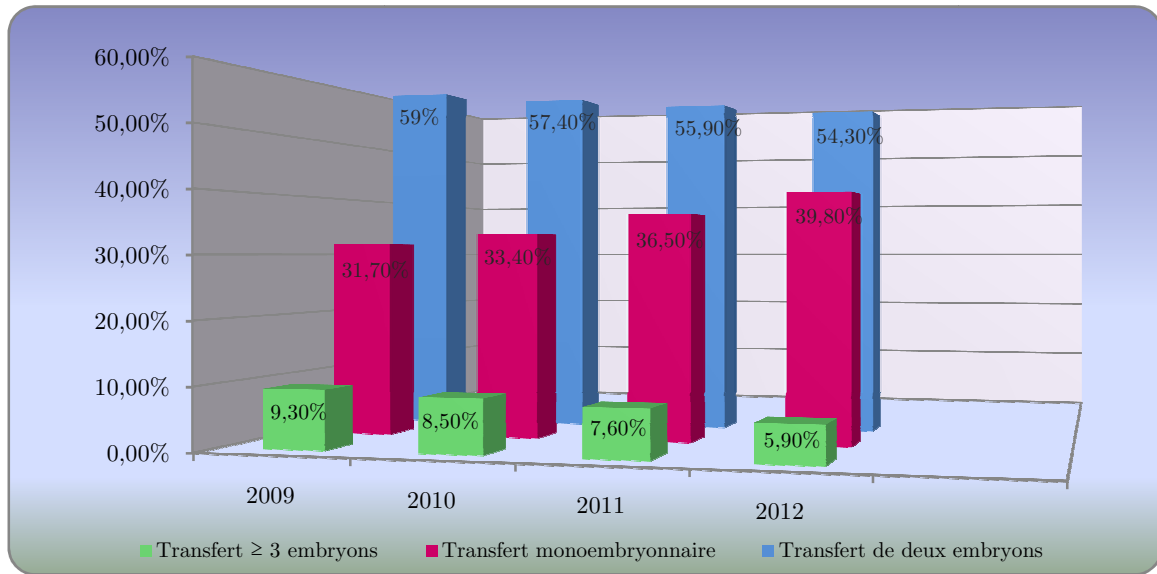


Figure II.7: Evolution du nombre d'embryons transférés de 2009 à 2012.

La **figure II.7** montre que le pourcentage de transferts mono-embryonnaires est passé de 31,7% en 2009 à près de 40% en 2012. Parallèlement les pourcentages de transfert de deux embryons et de trois embryons ont diminué de 59% en 2009 à 54% en 2012 et de 9,3% en 2009 à 6% en 2012 respectivement.

Cette évolution est le reflet d'une politique de transfert embryonnaire prudente visant à réduire le nombre de grossesses multiples.

Quant aux accouchements :

- * Le taux d'accouchements gémellaires a diminué : 16,7% en 2009, 14,5% en 2012,
- * Tandis que le taux d'accouchements triples est resté stable mais faible (0,2%) (cf. **Fig II.8**).

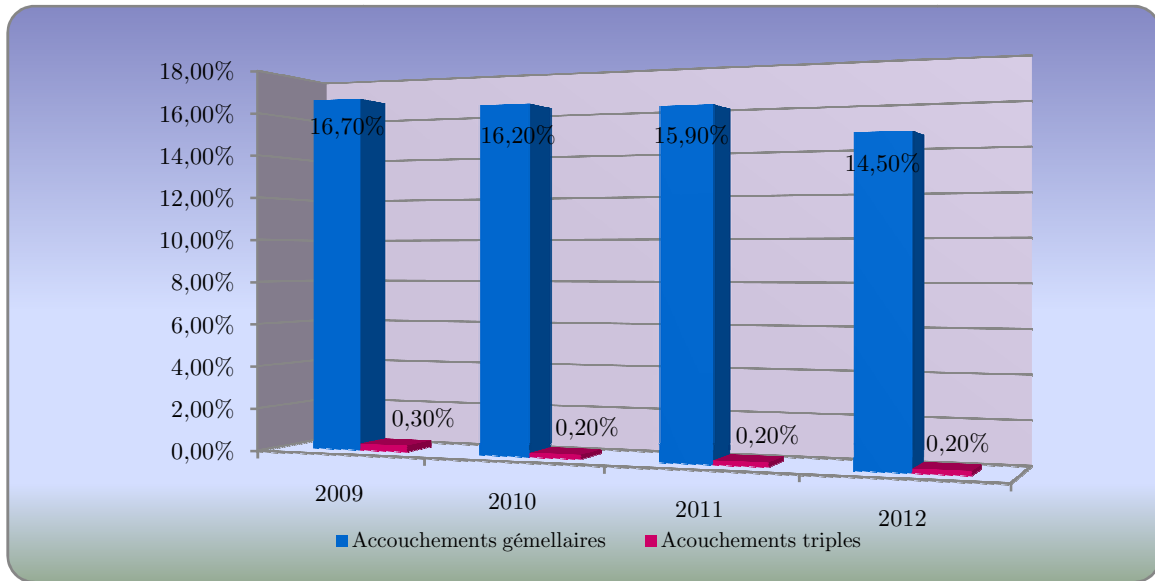


Figure II.8: Evolution du nombre d'accouchements gémellaires et triples entre 2009 et 2012.

II.5. Risque carcinologique chez la patiente

L'augmentation des risques de cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire chez les femmes ayant reçu des traitements de stimulation de l'ovulation est très controversée. Les études publiées ne montrent pas de liaison entre le traitement de la stimulation ovarienne et le risque de cancer ovarien [6].

Par contre, la liaison entre l'utilisation des traitements de la stimulation ovarienne et l'apparition des tumeurs frontières de l'ovaire paraît plus évidente. En effet la plupart des auteurs montrent une augmentation significative du risque de tumeurs borderline [6], [23]–[26].

Ces tumeurs sont à la limite entre tumeur bénigne et tumeur maligne d'où leur nom de tumeurs frontières. Elles sont à meilleur pronostic que les cancers épithéliaux et leur prise en charge se repose sur une chirurgie conservatrice ; le chirurgien ne retire l'ovaire atteint.

Toutefois ces tumeurs peuvent s'étendre en dehors des ovaires, pouvant nécessiter selon leur agressivité et leur niveau d'invasion une chimiothérapie en plus de la chirurgie.

II.6. Risque sur la santé des enfants conçus par AMP

II.6.1. Complications néonatales

Les grossesses issues des techniques d'assistance médicale à la procréation, ont souvent été associées à des taux élevés de grossesses multiples et donc à un risque élevé de complications néonatales.

Afin de mettre en évidence un lien entre les techniques d'AMP et les complications néonatales en cas de grossesses uniques, les études réalisées comparent des grossesses à enfant unique issues d'AMP aux grossesses uniques spontanées.

Nous avons choisi trois études réalisées sur des périodes différentes : deux revues de la littérature et une étude française au sein du CHU Jean Verdier à Bondy.

Helmhorst et al [27] ont recensé 17 études (1985-2002) et ont rapporté, après correction sur l'âge maternel et/ou la parité et/ou autres facteurs confondants, que comparés aux enfants conçus naturellement, les singletons conçus par AMP avaient plus de risque de :

- * Prématurité (RR 2,04 ; IC 95% 1,80-2,32),
- * Grande prématurité (RR 3,27 ; IC 95% 2,03-5,28),
- * Faible poids à la naissance ; inférieur à 2500g (RR 1,70 ; IC 95% 1,50-1,92),
- * Très faible poids à la naissance ; inférieur à 1500g (RR 3,00 ; IC 95% 2,07-4,36),
- * Admission aux soins intensifs néonataux (RR 1,27 ; IC 95% 1,16-1,40),
- * Morbi-mortalité (RR 1,68 ; IC 95% 1,11-2,55).

Les mêmes résultats ont été confirmés par la dernière méta-analyse de McDonald et al [28] qui a regroupé 17 études (de 1992 à 2007) permettant de comparer 31 032 singletons conçus par fertilisation *in vitro* simple ou après ICSI à 81 119 singletons de grossesses spontanées.

Cette analyse a permis de constater après ajustement sur l'âge maternel, que la fécondation *in vitro* augmente, le risque de :

- * Prématurité (RR 1,84 ; IC 95% 1,54-2,21)
- * Grande prématurité (RR 2,27 ; IC 95% 1,73-2,97),
- * Faible poids à la naissance ; inférieur à 2500g (RR 1,60 ; IC 95% 1,29-1,98),
- * Très faible poids à la naissance ; inférieur à 1500g (RR 2,65 ; IC 95% 1,83-3,84),
- * Retard de croissance intra-utérin (RR 1,45 ; IC 95% 1,04-2,00).

Une étude française rétrospective sur 6 ans a inclus toutes les naissances de la maternité du CHU Jean-Verdier à Bondy, du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2008.

14 049 naissances dont 13 565 issues de grossesses spontanées et 484 naissances issues d'AMP ont été recensées. Cette étude a conclu qu'il y avait plus de risque de grande prématurité suite à l'AMP, et que la différence entre les singletons des deux catégories concernant les poids de naissance n'était pas significative [29].

Les causes associées à ces risques ne sont pas encore déterminés, il peut s'agir des caractéristiques de patients (souvent plus âgés, infertiles, à gamétogenèse déficiente, femmes primipares), du traitement administré ou bien des techniques utilisées (congélation des gamètes et des embryons, manipulation des gamètes, fécondation et culture des embryons *in vitro*).

II.6.2. Développement staturo-pondéral

Knoester et al [30] se sont intéressés au développement staturo-pondéral des enfants conçus après AMP et ont conclu qu'il n'existe pas de grandes différences par rapport aux enfants conçus hors AMP.

En revanche, une équipe hollandaise dans une étude cas (enfants issus de FIV)-témoin (enfants conçus naturellement issus de mères subfébriles avec un délai nécessaire de conception supérieur à un an) [31] de 233 enfants dans chaque groupe, a montré que la courbe de croissance staturo-pondérale apparaît plus accélérée entre l'âge de 3 et 6 mois chez les enfants issus d'AMP rattrapant celle des enfants conçus naturellement. Ces mêmes enfants conçus par FIV, suivis entre l'âge de 8 et 18 ans, présentaient une augmentation des sommes de plis cutanés périphériques.

Cette même équipe, dans deux autres études, a observé une augmentation de la pression artérielle, de la glycémie et chez les filles pubères, un âge osseux avancé avec des taux sériques élevés de LH et de sulfate de déhydroépiandrostérone [32], [33].

Ces premiers résultats sont intéressants mais doivent être confirmés par des études l'âge adulte.

II.6.3. Malformations congénitales

Une étude de cohorte rétrospective multicentrique française publiée par Sagot et al [34] en 2012 dans le journal « Human Reproduction » a été menée en Bourgogne incluant tous les accouchements du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2009, et avait pour objectif de comparer la fréquence de malformations congénitales majeures parmi les enfants conçus spontanément, par IIU ou par technique de FIV (FIV classique, ICSI ou TEC) en séparant à chaque fois les singletons des jumeaux et des jumeaux de sexe différent.

Cette étude a recensé 7 600 enfants dont 5 700 conçus naturellement et 1 900 enfants conçus grâce à une technique d'AMP et a conclu que :

- ✱ Les singletons nés après IIU ou technique de FIV avaient une prévalence plus élevée de malformations congénitales majeures : IIU (OR 2,0 ; IC 95% 1,0-3,8) TFIV (OR 2,0 IC 95% 1,3-3,1) comparés aux singletons conçus spontanément. Il s'agit principalement de malformations du système circulatoire (malformation de septation cardiaque) et du système musculo-squelettique,
- ✱ Chez les singletons, la prévalence des malformations musculo-squelettiques était plus élevée dans les deux groupes IIU et TFIV avec un OR de 2,6 et 1,9 respectivement, tandis que le risque de malformations du système circulatoire était accru dans le groupe de l'IIU avec un OR 3,1,
- ✱ Les jumeaux nés suite à une technique de FIV (sauf IIU) avaient plus de risques de développer des malformations congénitales majeures (OR 3,0 ; IC 95% 1,6-5,6), les TFIV étaient associées à une prévalence élevée d'anomalies du système circulatoire (OR 4,0 ; IC 95% 1,5-10,6), de malformations des organes génitaux (OR 4,7 ; IC 95% 1,4-15,9) et de malformations du système musculo-squelettique (OR 2,9 ; IC 95% 1,0-8,4),
- ✱ Les jumeaux de sexe différent avaient une prévalence plus élevée de malformations congénitales majeures (OR 3,7 ; IC 95% 1,1-16,9),
- ✱ En comparant la fréquence des malformations majeures (pour les singletons, les jumeaux et les jumeaux de sexe différent) entre les deux groupes IIU et TFIV, aucune différence significative n'a été rapportée.

Le risque élevé de malformations congénitales majeures peut être associé en partie aux techniques d'AMP mais rien n'exclut l'implication du statut d'infertilité, donc il serait intéressant de comparer des couples ayant eu un enfant après une certaine période d'infertilité sans avoir recours à l'AMP à des couples ayant eu recours à ces techniques.

Une autre étude de cohorte australienne publiée par Davies et al. [35] en 2012 dans le journal « New England Journal of Medicine » avait pour but d'évaluer le risque de malformations après une AMP par rapport à des grossesses spontanées. Ils se sont aussi intéressés au taux de malformations congénitales après antécédent d'infertilité ou après antécédent de grossesse issue d'AMP.

Cette étude a inclus, toutes les naissances vivantes ou non après un terme de 20 semaines de grossesse ou d'un poids de naissance de plus de 400 grammes et les interruptions de grossesses avant 20 semaines de gestation.

Les malformations détectées entre la naissance et l'âge de 5 ans et les interruptions de grossesses pour malformation avant 20 semaines de gestations ont été enregistrées.

Au total, cette étude a recensé 308 974 naissances dont 6 163 naissances issues d'AMP.

Résultats :

- * Les naissances obtenues après AMP ont plus de risque de malformations congénitales que les grossesses obtenues spontanément ; l'OR après ajustement multivarié était de 1,28 (IC 95% 1,16-1,41).
- * Le risque de malformations congénitales était significativement plus élevé chez les singletons obtenus par AMP par rapport aux grossesses spontanées. Ce risque n'est pas plus élevé pour les naissances gémellaires,
- * La technique de FIV classique est associée à un risque moins important comparée à l'ICSI,
- * Le transfert intra-tubaire de gamètes, IIU ou l'utilisation de citrates de clomifène sont associés à un risque plus élevé de malformations,
- * Les grossesses spontanées chez les femmes ayant un antécédent de grossesse issue d'AMP sont plus à risque malformatif que les grossesses spontanées chez les femmes n'ayant jamais eu recours à l'AMP (OR 1,25 ; IC 95% 1,01-1,56),
- * Les grossesses spontanées chez les femmes infertiles n'ayant pas d'antécédent d'AMP sont liées à un risque plus élevé de malformations par rapport aux grossesses spontanées chez les femmes fertiles (OR 1,29 ; IC 95% 0,99-1,68).

II.6.4. Risque de cancer

Les résultats sont différents selon les études.

Les premières études publiées sur la survenue de cancer chez les enfants conçus par AMP rapportaient un risque accru de tumeurs embryonnaires à type de neuroblastome ou de leucémie chez ces enfants [36].

Les études récentes sont plus rassurantes [37]–[41], mais ne permettent pas encore de tirer des conclusions définitives concernant le risque de cancers liés aux techniques d'AMP. En effet, la majorité des études cas-témoin et des études de cohorte représentent un petit nombre d'enfants nés d'une AMP et un temps de suivi court. En outre le nombre de cas de cancer FIV disponibles actuellement ne permet pas d'estimer les risques pour les sites tumoraux spécifiques et de corriger les différentes variables confondantes [42] .

Une étude suédoise publiée en 2010 [43] qui a recensé 26 692 enfants nés après FIV entre 1982 et 2005, montre un risque de cancer modérément plus élevé chez les

enfants conçus après FIV (1,42 ; IC 95% 1,09-1,87). On a observé 53 cas de cancer contre 38 cas attendus, 18 cas de cancer hématologiques dont 15 leucémies lymphoblastiques, 17 cas de tumeurs du SNC ou de l'œil et 12 cas d'autres cancers solides. Ce risque est éventuellement associé à la prématurité et à la détresse respiratoire à la naissance.

II.6.5. Risque épigénétique

Récemment, la notion de risque d'empreinte épigénétique associé aux techniques d'AMP a été évoquée.

Les maladies qui peuvent être liées à l'empreinte parentale sont : le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), Prader Willi (PWS), Angelman (AS) et Silver Russell (SRS).

II.6.5.1. Syndrome de Beckwith Wiedemann

Ce syndrome est caractérisé par une croissance excessive, des malformations congénitales et une prédisposition tumorale [44].

Plusieurs études ont démontré que la fréquence du BWS était 3 à 6 fois supérieure chez les enfants issus de l'AMP. Dans la majorité des cas le syndrome était lié à une perte de méthylation [42].

Halliday et al. [45] ont recensé dans une étude cas-témoins, 1 316 500 naissances vivantes de 1983 à 2003 à Victoria en Australie, et en comparant la proportion du syndrome de Beckwith Wiedemann chez les enfants issus de FIV et chez les enfants de la populations générale, ils ont estimé que les enfants nés après une FIV ont 9 fois plus de risque de développer ce syndrome.

Après avoir regroupé une dizaine d'étude, Vermeiden et al. [46] ont confirmé l'existence d'une association significative positive entre FIV/ICSI et le BWS et ont calculé un RR de 5,2 ; IC 95% 1,6-7,4.

Plusieurs causes sont possibles : systèmes de cultures, l'hyperstimulation ovarienne, la structure génétique des parents ou une méthylation aberrante de l'ovocyte et du spermatozoïde [46].

II.6.5.2. Syndrome de Silver Russell

Les principales caractéristiques du syndrome de Silver Russell sont : un sévère retard de croissance intra-utérin et postnatal, une macrocéphalie relative, un petit visage triangulaire et des troubles cognitifs chez 50% des enfants. La prévalence de ce syndrome est inconnu (des valeurs de 1/392 000 à 1/3000 ont été rapportées) ce qui

ne permet pas de tirer des conclusions quant à l'augmentation de sa fréquence après une AMP [46].

Parmi les maladies liées à l'empreinte génétique connues à ce jour, le SRS est le seul qui peut être causé par deux mécanismes génétiques différents : hypométhylation de H19 (chromosome 11) souvent associée à d'autres épimutations et disomie uniparentale du chromosome 7.

Au cours de l'AMP, on observe principalement des cas d'hypométhylation de H19)[46].

Vermeiden et al. [46] ont regroupé 4 études recensant au total 13 SRS (5 nés après ICSI et 8 après FIV classique), deux de ces études avec une faible puissance n'ont pas trouvé de lien entre l'apparition du SRS et l'utilisation des techniques de FIV et ICSI, les deux autres études (8 SRS au total) ont indiqué un risque plus élevé de développer ce syndrome chez les enfants issus de FIV/ICSI (RRs 12,6 ; IC 95% 5,0-32,2 et 6,7 ; IC 95% 2,3-19,1).

Pour l'instant, on ne peut pas tirer une conclusion définitive quant au risque de développer le SRS chez les enfants issus d'AMP, car le nombre de cas disponibles n'est pas suffisant.

II.6.5.3. Syndrome d'Angelman

Ce syndrome est associé à un retard mental sévère, troubles moteurs et absence de langage.

De 2002 jusqu'à 2012, deux études de cas et 4 études épidémiologiques ont été réalisées [46].

Cox et al. [47] et Orstavik et al. [48] ont reporté un syndrome d'Angelman chez trois enfants conçus par technique d'ICSI, avec une absence de méthylation de l'allèle maternel alors que ce syndrome est rarement lié à une telle anomalie d'empreinte.

Selon les études publiées [49]–[52], il y a probablement un lien entre les problèmes d'infertilité et le syndrome d'Angelman, en conséquence on s'attend à avoir un risque plus élevé de ce syndrome chez les enfants issus de FIV/ICSI, mais cela n'a pas été démontré.

II.6.5.4. Syndrome de Prader Willi (PWS)

C'est une maladie génétique rare avec un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire associé à une hypotonie majeure pendant la période néonatale et les deux premières années de vie, ensuite l'apparition entre l'enfance et l'âge adulte d'une hyperphagie avec un risque d'obésité morbide, des difficultés d'apprentissage et des

troubles du comportement, voire des troubles psychiatriques majeurs. Il est dû à une anomalie du chromosome 15 et concerne 1 cas sur 25 000 naissances [53].

Les enfants atteints de PWS ont plus de chance d'être nés de parents ayant un problème d'infertilité (RR 2,5-2,8), mais les études publiées [45], [50], [52] n'ont pas montré d'association significatives entre le PWS et les techniques de FIV et d'ICSI.

Ce paradoxe retrouvé aussi avec le syndrome d'Angelman peut être expliqué par le manque de puissance des études publiées à cause la rareté de ces pathologies.

II.7. Synthèse

Le tableau récapitulatif suivant vient mettre en lumière les points essentiels traités dans ce chapitre.

Risques et complications liés aux femmes	Risques et complications liés aux enfants
<u>Données de l'AMP vigilance</u> - <u>La gravité des évènements :</u> 80% des évènements déclarés sont classés comme graves. - <u>Typologie des signalements :</u> 60% relatifs à la stimulation ovarienne (dont 76% sont des SHSO), 20% à un geste clinique et 12% à la perte ou la destruction accidentelle de gamètes/embryons. <u>Données de la littérature</u> - <u>Le SHSO :</u> Il complique 1 à 10% des cycles de stimulation. Sa prise en charge est symptomatique. Le meilleur traitement est la prévention (suivi attentif par monitoring et adaptation du traitement en fonction de la réponse). - <u>Les thromboses :</u> Ce sont les complications les plus redoutables de la stimulation ovarienne. Elles sont veineuses (2/3) avec des localisations inhabituelles ou artérielles (1/3) (principalement des infarctus cérébraux et du myocarde). - <u>Les grossesses gémellaires :</u> Le taux de grossesses gémellaires est élevé en AMP, et le risque de mortalité maternelle dans ce cas est multiplié par trois. - <u>Risque de cancer :</u> Les traitements de la stimulation augmenteraient le risque de développer un cancer frontière de l'ovaire.	<u>Données de la littérature</u> - <u>Complications néonatales :</u> Les singletons conçus après AMP ont plus de risque de prématurité, de grande prématurité, de faible poids à la naissance de très faible poids à la naissance et de morbi-mortalité. - <u>Malformations congénitales :</u> Il existe une prévalence plus élevée de malformations congénitales majeures chez les enfants conçus par AMP. Il s'agit principalement de malformation du système circulatoire et du système musculo-squelettique. - <u>Risque de cancer :</u> Le lien entre le développement des cancers et les techniques d'AMP n'a pas pu être établi en raison d'une cohorte insuffisante. - <u>Risque épigénétique :</u> Il existe un risque plus élevé du BWS chez les enfants issus de FIV ou d'ICSI, sans que l'on puisse déterminer si ce risque est lié aux techniques d'AMP ou au profil des parents. En revanche, en ce qui concerne le SRS, AS et PWS même si les études publiées ont montré l'existence d'un risque surajouté pour le premier et l'absence de liens avec les techniques de FIV et d'ICSI pour les deux autres, on ne peut pas encore tirer de conclusions définitives en raison de la rareté de ces maladies et en corollaire du petit nombre de cas disponibles.

Tableau II.7 : Synthèse de l'analyse « risques et complications de l'AMP »

II.8. Discussion

Nous avons constaté dans ce chapitre que les pratiques d'AMP pouvaient exposer les femmes ainsi que les enfants à naître à des risques de gravité particulière, engageant dans certains cas le pronostic vital et pouvant entraîner des séquelles irréversibles.

Ici, le principe de non malfaisance s'impose. Ce principe est le premier principe de sécurité sanitaire et doit toujours être envisagé de façon relative en tant que rapport bénéfice/risque comme l'explicite l'article L1110-5 du CSP : «...le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté...». IL est également énoncé dans l'article 40 du code de la déontologie médicale « *Le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié* » [54].

Cependant, il ne s'agit point d'une balance/bénéfice risque classique puisque en AMP, l'élément à peser et l'élément équilibrant de la balance ne sont pas de la même nature. Ici le bénéfice n'est pas de guérir ou de diagnostiquer une maladie mais de donner la vie qui est certes le plus beau des bénéfices mais nullement indispensable. En vertu de ce principe, le couple dûment informé ne devrait-il pas renoncer à ces techniques quand les risques sont très importants pour la femme et l'enfant à naître ?

A ce titre, afin de permettre une meilleure appréciation de ce rapport bénéfice/risque, l'incidence exacte de ces événements indésirables et leurs facteurs de risque doivent être étudiés et renseignés, et les taux de succès et d'échec doivent être calculés en fonction des profils des couples, de la technique utilisée et de l'activité d'AMP concernée.

Il est également intéressant de rappeler que la technique d'ICSI découverte suite à une erreur de manipulation et mise en œuvre en France en 1992, n'a jamais fait l'objet d'expérimentation sur l'animal ni de protocole de recherche. Pourtant cette technique a connu depuis sa mise en place un élargissement important de ses indications. En effet, initialement limitée aux infertilités masculines par déficit numérique ou fonctionnel sévère des spermatozoïdes, elle a été proposée par la suite pour répondre à des stérilités liées à des maladies génétiques telles que la mucoviscidose (agénésie déférentielle) ou le syndrome de Kartagener (akinésie flagellaire du spermatozoïde). Elle a été également proposée pour des raisons techniques en cas de DPI afin d'éviter la contamination de l'échantillon par l'ADN spermatique ou en cas d'AMP en contexte viral quand la charge virale est élevée dans le liquide séminal...etc [55].

Cette technique est aujourd'hui utilisée de façon routinière alors que certaines questions n'ont toujours pas trouvé de réponses. En effet, on ne sait rien sur les risques liés à la technique elle-même. Existe-t-il un risque d'introduction du matériel étranger dans le cytoplasme ovocytaire ? Quel est l'impact du traumatisme ovocytaire

causé par la perforation sur le développement embryonnaire et fœtal chez l'homme ? Une des rares études chez le singe a évoqué une lésion du fuseau méiotique et une incorporation d'un ADN étranger dans le génome embryonnaire [55].

Un autre risque de nature différente est celui de transmettre une stérilité qui pose légitimement une autre question éthique : est-il responsable de transmettre délibérément à sa descendance une stérilité naturellement intransmissible ? La médecine de la reproduction peut-elle favoriser la transmission à la descendance d'une stérilité ? Faut-il suivre la technique dans ce cas d'un DPI afin de garder seulement les embryons à génotype fertile ? Ceci poserait un problème éthique d'un autre degré de complexité.

Toutes ces incertitudes rendent indispensable la réalisation d'études épidémiologiques à long terme chez les enfants issus d'AMP, mais ceci soulève de nombreuses difficultés : d'un côté l'importance des moyens à mobiliser pour effectuer un tel suivi et d'un autre les arguments éthiques qui rajoutent une difficulté plus complexe.

Effectivement, le fait de suivre de près ces enfants issus de l'AMP peut comporter un risque de stigmatisation ; car le fait d'être l'objet d'un suivi peut témoigner d'une différence par rapport aux autres enfants. Et bien souvent, les enfants ne sont pas informés du mode de leur conception y compris lorsqu'il y a eu intervention d'un tiers donneur.

Un deuxième argument est lié à la liberté individuelle. En effet les études épidémiologiques pour éviter les erreurs d'interprétation doivent recueillir les informations sur tous les individus d'une cohorte. Or la liberté individuelle implique de ne faire porter ces études que sur des volontaires ce qui est en contradiction avec les exigences d'exhaustivité requises en épidémiologie.

Cette réflexion montre que derrière une indication médicale tout simplement légitime, se cachent de nombreuses problématiques éthiques plus complexes qui ne trouvent pas forcément de solutions. Dans le chapitre suivant, nous allons nous interroger sur les questions éthiques posées par certaines pratiques de l'AMP.

Chapitre III
Réflexion éthique

L'AMP suscite de nombreuses interrogations éthiques : sur la technique en elle-même qui permet la conception de l'enfant en dehors du rapport sexuel, sur les risques qu'elle fait courir aux différents acteurs, sur la gestion des embryons surnuméraires, sur le don de gamètes, sur les possibilités qu'elle peut offrir pour pallier une infécondité dite « sociale », sur les dérives qu'elle peut entraîner, etc.

Nous allons nous intéresser dans ce chapitre à certaines problématiques éthiques posées par l'AMP qui ont trait aux embryons et au don de gamètes.

Le problème éthique principal et le plus complexe lié à la fécondation *in vitro* concerne les embryons surnuméraires. Nous nous interrogerons sur une question éthique fondamentale : « le petit d'homme », titulaire de dignité, est-il traité de manière adéquate lors de toutes les manipulations pratiquées en AMP ? A-t-il le droit au respect, à la bienveillance et à la non malfaisance ? Est-il traité comme une chose ou comme une personne ?

Nous développerons également une réflexion éthique sur l'anonymat du don gamètes, et nous nous intéresserons plus particulièrement aux aspects éthiques et juridiques du don d'ovocytes car celui-ci est lié à plus de problèmes à la fois médicaux et éthiques.

III.1. Conservation des embryons

Les premiers cas d'enfants nés après congélation/décongélation lente embryonnaire ont été rapportés en 1984 par Zeilmaker et al. [1]. Depuis, cette méthode a été largement appliquée dans les laboratoires d'AMP à travers le monde et ceci à tous les stades de développement embryonnaire [2]. Elle peut intervenir du stade des pronucléi au stade de blastocyste.

La cryoconservation embryonnaire permet d'offrir au couple des chances supplémentaires de procréation en réalisant plusieurs cycles de transfert embryonnaire à partir d'un seul cycle de stimulation ovarienne.

En effet, bien que le taux de grossesses évolutives après transfert d'embryons congelés reste faible par rapport au transfert d'embryons frais [3], [4], la cryoconservation permet d'optimiser le taux cumulé de grossesses évolutives [3], [5] tout en évitant les complications éventuelles liées aux grossesses multiples.

La congélation des embryons nécessite l'accord préalable du couple qui a également la possibilité de la refuser. Dans ce cas, le choix d'une stimulation pauci-folliculaire est à privilégier et le nombre d'ovocytes traités est limité à deux ou trois, en fonction du nombre d'embryons que l'on souhaite transférer [6].

III.1.1. Techniques de conservation

Pour permettre la conservation des embryons, la technique de congélation lente a été utilisée pendant des années par les professionnels de l'AMP. Ensuite, vers les années 1990 une autre technique de congélation embryonnaire est apparue : la vitrification, visant à améliorer la technique de congélation lente et élever ce taux faible de grossesses après transfert d'embryons congelés.

En effet, contrairement à la congélation lente où l'eau intracellulaire passe en phase cristalline, la vitrification permet par le biais d'utilisation de forte concentration en agents cryoprotecteurs d'éviter le réarrangement moléculaire potentiellement lytique de la phase cristalline. Avec la vitrification, l'eau intracellulaire passe d'une phase liquide vers une phase vitreuse permettant ainsi un meilleur taux de survie et une meilleure qualité des embryons décongelés [7].

De nombreuses études ont validé la vitrification comme méthode de cryoconservation des embryons et ont clairement démontré en comparant à la congélation lente, que la vitrification embryonnaire permet d'augmenter de façon significative le taux de survie embryonnaire après décongélation et le taux de grossesses évolutives après transfert d'embryons congelés.

La première méta-analyse comparant la vitrification par rapport à la congélation lente a été publiée par Loutradi et al. [8] en 2008. Quatre études ont répondu aux critères d'inclusion (fournir des données comparatives prospectives sur les taux de survie après vitrification et congélation lente chez les embryons humains cryoconservés au même stade de développement, et être publiées dans une revue évaluée par des pairs), recensant au total 8 824 embryons/blastocystes humains cryoconservés (7 482 vitrifiés et 1 342 cryoconservés avec une congélation lente. Cette étude a conclu que le taux de survie des embryons cryoconservés était plus élevé pour la technique de vitrification par rapport à la technique de congélation lente, que ce soit pour le stade d'embryon clivé précoce de 2-3 jours (OR 15,57 ; IC 95% 3,68–65,82) ou pour le stade de blastocyste de 5-6 jours (OR 2,20 ; CI 95% 1,53–3,16).

Une autre méta-analyse publiée en 2010 par AbdelHafez et al. [9] vient confirmer ces résultats en montrant que le taux de grossesses évolutives après vitrification embryonnaire est plus élevé comparé à celui après congélation lente (OR 1,55 ; IC 95% 1,03–2,32) et ce pour tous les stades embryonnaires.

Une autre étude belge publiée en 2013 par Landuyt et al. [10] comparant 7 664 embryons conservés par une congélation lente à 1 827 embryons vitrifiés, a reporté que le taux d'embryons intact était de 77,5% pour la vitrification et de 39,2% pour la congélation lente.

Les résultats de l'enquête réalisée par BLEFCO publiée en septembre 2013 [2] et une autre étude française publiée en octobre 2014 [11] ont abouti aux mêmes conclusions.

Aujourd'hui, la technique est validée par l'Agence de la biomédecine et reconnue comme une amélioration de la technique de congélation lente.

D'après l'enquête de BLEFCO [2], parmi les 60 centres d'AMP ayant répondu à l'enquête, 48, soit 80 % ont mis en place la technique de vitrification embryonnaire. En supposant que les centres n'ayant pas répondu ne pratiquent pas encore la technique de vitrification embryonnaire, on estime qu'un centre français sur deux utilise cette technique.

III.1.2. Données statistiques

La pratique de la congélation embryonnaire dépend de plusieurs paramètres, dont le nombre total d'ovocytes fécondés, la qualité des embryons obtenus et la stratégie de transfert de chaque centre. La part des embryons congelés varie de 10% à 41% en fonction des centres.

En 2012, 14% des enfants nés après AMP étaient issus de congélation embryonnaire, procédé qui a permis la naissance de 3 352 enfants. En revanche, 1 889 embryons ont été proposés à l'accueil, 2 422 à la recherche et 5 670 ont été décongelés en vu d'un arrêt de leur conservation [12].

Au 31 décembre de la même année, 185 821 embryons étaient en cours de conservation pour 55 263 couples. 17% des couples ont abandonné leur projet parental pour 31 215 embryons et 15% n'ont pas répondu aux courriers annuels des centres ou étaient en désaccord pour le sort de 28 855 embryons. Au total un tiers des embryons congelés n'est plus associé à un projet parental [12].

III.1.3. Le sort des embryons congelés

La loi de bioéthique prévoit que les couples disposant d'embryons congelés soient consultés chaque année sur leur souhait de prolonger ou non la conservation de leurs embryons. En cas de non-réponse à un premier courrier, il est nécessaire de chercher à contacter le couple, notamment au moyen d'une lettre recommandée avec accusé de réception.

La loi de bioéthique de juillet 2011 offre aux couples qui n'ont plus de projet parental pour leurs embryons surnuméraires ou en cas de décès de l'un des deux membres, trois possibilités :

- ✱ Consentir à ce que leurs embryons soient accueillis par un autre couple dont les conditions sont fixées par les articles L.2141-6 et L.2141-2 du CSP ;
- ✱ Consentir à ce que leurs embryons fassent l'objet d'une recherche dans les conditions prévues à l'article L.2151-5 et L.1125-1 du CSP;
- ✱ Mettre fin à la conservation de leurs embryons.

Dans tous les cas, le consentement ou la demande est exprimé par écrit et fait l'objet d'une confirmation après un délai de réflexion de trois mois.

III.1.3.1. Accueil d'embryons

a) Aspects réglementaires

L'accueil d'embryon fut autorisé « à titre exceptionnel » par la loi de bioéthique du 29 juillet 1994, mais n'a été mis en place que dix ans plus tard ; première naissance en 2004 [13]. Cette pratique reste peu pratiquée en France ; en 2012, 29 enfants, soit 0,1% de la totalité des enfants nés après AMP (23 887), sont issus d'un accueil d'embryon [12] .

Aujourd'hui, la nouvelle loi de bioéthique [14] a supprimé l'expression « à titre exceptionnel », et l'arrêté relatif aux bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP consacre à l'accueil d'embryon un chapitre entier au même titre que le « don de gamètes » et « l'AMP en contexte viral » reconnaissant ainsi l'accueil d'embryon comme une activité d'AMP à part entière avec des indications précises et des exigences réglementaires spécifiques.

Comme toute activité du don d'élément du corps humain, l'accueil d'embryon respecte les trois principes fondamentaux affirmés par la loi de bioéthique, à savoir, volontariat, anonymat et gratuité, et ne peut être pratiqué sans le consentement écrit du couple donneur.

La réglementation française de l'accueil d'embryon s'appuie sur trois textes :

- * La loi de bioéthique du 7 juillet 2011,
- * L'arrêté du 3 août 2010 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP,
- * L'arrêté du 22 août 2008 relatif au consentement et à la confirmation du consentement d'un couple ou du membre survivant en cas de décès de l'autre membre du couple à l'accueil de son ou de ses embryons par un couple tiers.

Nous allons brièvement présenter la procédure d'accueil d'embryon décrite par ces textes pour le couple donneur et le couple receveur.

Couple donneur

La procédure de don comprend plusieurs étapes.

- * Le couple doit passer au moins un entretien avec une équipe pluridisciplinaire agréée d'un centre d'AMP auquel un psychiatre ou un psychologue doit participer. Dans cet entretien, le couple donneur est informé sur les modalités du don, les contraintes et les examens nécessaires,

- * Avant de donner le consentement final, le couple dispose d'un délai de réflexion de trois mois [6],
- * Le clinicien agréé pour la mise en œuvre de l'accueil d'embryons est tenu de s'assurer que les sérologies VIH 1 et 2, hépatites B et C, et syphilis réalisées au moins six mois après la congélation des embryons sont négatives. Il doit aussi s'assurer de l'absence de risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob,
- * Les résultats de ces tests sont mis dans le dossier du don,
- * Le contenu du consentement écrit est fixé par l'arrêté du 22 août 2008[15]. Il est signé par les deux membres du couple et recueilli par un clinicien agréé qui l'adresse en double exemplaire au président du tribunal de grande instance dont le centre d'AMP dépend,
- * Après acceptation du président du tribunal de grande instance, deux exemplaires sont retournés au clinicien,
- * Le clinicien agréé ouvre un dossier comportant les antécédents médicaux personnels et familiaux des deux membres du couple, les données cliniques qu'il juge nécessaires, leurs caractères physiques et leurs groupes sanguins/Rhésus.

La figure ci-dessous résume la procédure de don d'embryons suivie par le couple donneur.

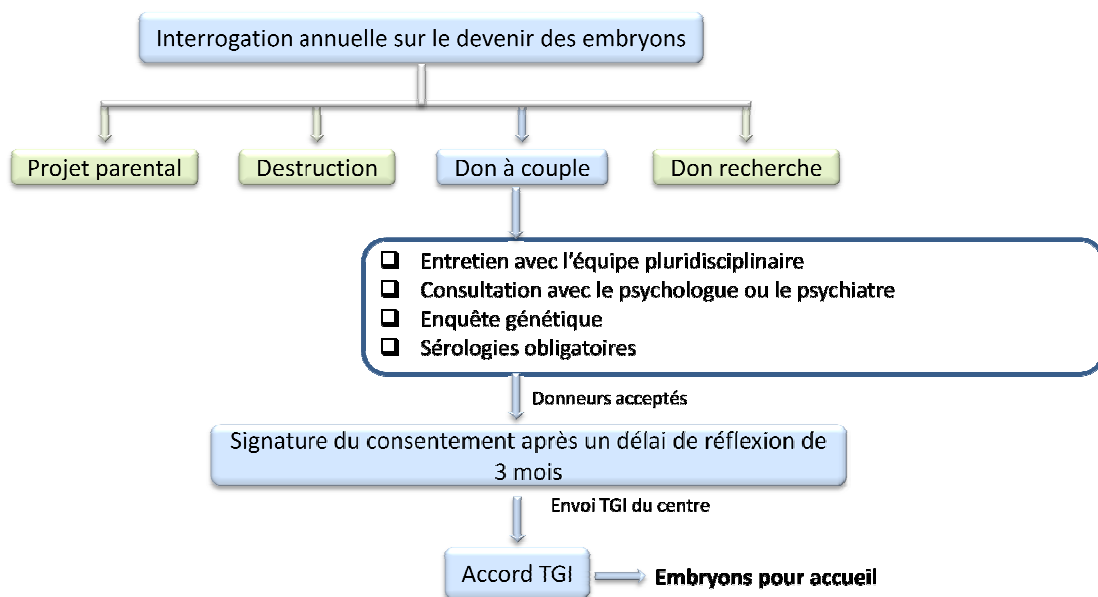


Figure III.1: Procédure du don d'embryon suivie par le couple donneur.

Couple receveur

Le couple receveur doit répondre lui aussi à certains critères pour pouvoir bénéficier d'un don d'embryon. Il doit être formé d'une femme et d'un homme, vivants, en âge de procréer.

Ce couple doit être atteint soit d'une infertilité nécessitant un tiers donneur ou être susceptible de transmettre une maladie d'une particulière gravité.

La procédure d'accueil comprend également plusieurs étapes.

- ✱ Le couple receveur doit passer au moins un entretien avec une équipe pluridisciplinaire agréée d'un centre d'AMP à laquelle un psychiatre ou un psychologue doit participer. Dans cet entretien, le couple désirant accueillir un embryon est informé sur les modalités du don,
- ✱ Le clinicien agréé doit établir et adresser au tribunal de grande instance du domicile du couple receveur un certificat de « recevabilité de l'indication » et de « l'absence de contre-indication à la grossesse »,
- ✱ Le couple formule une demande écrite et l'adresse au tribunal de grande instance,
- ✱ Avant de rendre un avis, le président du tribunal de grande instance vérifie le consentement, s'assure que le couple réponde aux critères d'inclusion et qu'il est capable d'offrir au futur enfant des conditions familiales, psychologiques et éducatives satisfaisantes.
- ✱ Sa décision est notifiée directement au couple par lettre recommandée avec demande d'accusé de réception.

La figure ci-dessous résume la procédure d'accueil d'embryons suivie par le couple receveur.

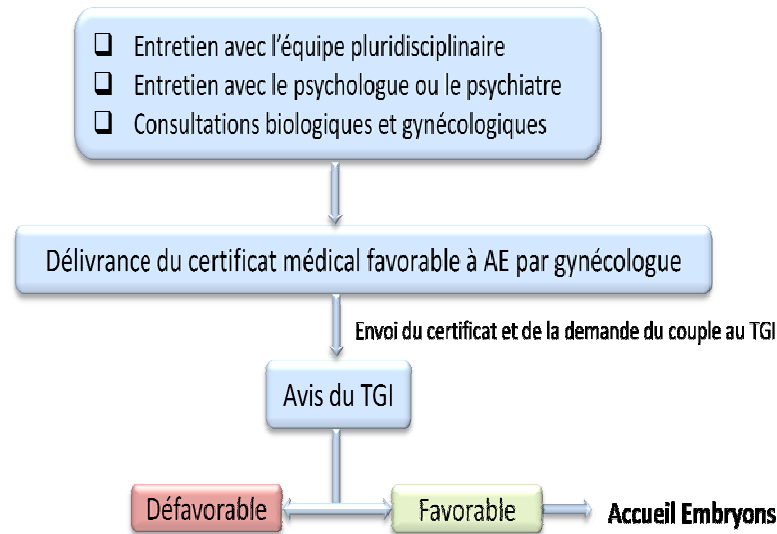


Figure III.2: Procédure d'accueil d'embryon suivie par le couple receveur.

Le nombre d'embryons

Le nombre d'embryons donnés pour accueil n'est pas limité.

III.1.3.2. La recherche sur l'embryon [16]

La loi de bioéthique de 1994 [17] soucieuse de protéger l'embryon contre toute instrumentalisation, a pénalement interdit la recherche sur l'embryon. Elle autorisa seulement à titre exceptionnel et après consentement écrit du couple, des études à finalité médicale ne portant pas atteinte à l'embryon.

Dix ans plus tard, la loi de bioéthique de 2004 a maintenu cette interdiction. Mais soucieuse de protéger l'évolution de la recherche scientifique contre les freins des réticences éthiques, elle ouvrit des possibilités de dérogations pour une période limitée à 5 ans. Elle a ainsi autorisé les recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires lorsqu'elles sont susceptibles de permettre des « **progrès thérapeutiques majeurs** », sous des conditions et un encadrement strict en l'absence de méthodes alternatives d'efficacité comparable.

Par la suite, la loi de bioéthique de 2011 interdit toujours la recherche sur l'embryon mais maintient la dérogation et passe de la condition de « permettre des progrès thérapeutiques majeurs » à la condition de « **permettre des progrès médicaux majeurs** ». C'est-à-dire que le champ des recherches jusqu'alors restreint aux finalités thérapeutiques est élargi aux recherches à finalités diagnostique et préventive.

Enfin la loi n° 2013-715 du 6 août 2013 modifiant l'article L.2151-5 du CSP passe du régime « d'interdiction avec possibilité de dérogation » au régime « d'autorisation sous certaines conditions » de la recherche sur l'embryon humain.

Les conditions de cette autorisation sont réunies ci-dessous :

En premier lieu la recherche doit répondre à certaines conditions :

- ✱ Avoir une pertinence scientifique et une finalité médicale,
- ✱ Impossibilité d'être menée sans avoir recours à des embryons ou des cellules souches embryonnaires, en l'état des connaissances scientifiques actuelles ;
- ✱ Etre menée dans le respect des principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.

En deuxième lieu

- ✱ La conception des embryons à des fins de recherche est interdite. Les embryons utilisés sont ceux conçus *in vitro* dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation qui ne font plus l'objet d'un projet parental,
- ✱ Un consentement écrit du couple dont les embryons sont issus doit être requis,
- ✱ Avant le consentement, le couple doit être dûment informé des possibilités d'accueil de leurs embryons par un autre couple ou d'arrêt de leur conservation,
- ✱ Un délai de réflexion de trois mois est donné au couple avant de signer la confirmation du consentement,
- ✱ Avant le début de la recherche, le consentement reste révocable à tout moment, sans motif.

Après avoir vérifié que toutes les conditions soient réunies, l'Agence la biomédecine autorise le protocole de recherche.

Enfin, les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation.

Nous constatons avec cette évolution juridique un affaiblissement de la protection de la vie embryonnaire.

III.1.3.3. Destruction des embryons

Selon l'article L.2141.4 du code de la santé publique, la conservation des embryons est arrêtée dans les cas suivants :

- ✱ Si un couple donne son consentement à l'arrêt de conservation de ses embryons en réponse au courrier annuel adressé par le centre d'AMP ou à tout moment,
- ✱ Si l'un des membres du couple contacté à plusieurs reprises par le centre ne répond pas au courrier et que les embryons en question sont conservés depuis plus de 5 ans,
- ✱ Si des embryons donnés pour accueil n'ont pas été transférés après une durée de conservation de 5 ans.

III.1.4. Questionnements éthiques sur le sort des embryons

III.1.4.1. Le statut de l'embryon

Dans les fondements de la métaphysique des mœurs, Kant écrit : « *Ce qui a un prix peut aussi bien être remplacé par quelque chose d'autre, à titre d'équivalent ; au contraire, ce qui est supérieur à tout prix, ce qui par suite, n'admet pas d'équivalent, c'est ce qui a une dignité* » [18].

L'éthique et le droit se sont concertés dans les sociétés occidentales sur une distinction fondamentale et fondatrice, qui est que les « personnes ont une dignité » et appartiennent à l'ordre des « fins et de l'être », contrairement aux « choses » ou aux « biens » qui ont un « prix », et qui eux, appartiennent à l'ordre des « moyens et de l'avoir » [19].

Nous retrouvons cette division dichotomique dans la structure du code civil du droit français : Livre I : « des personnes » et Livre II : « des biens et des différentes modifications de la propriété ». C'est la *summa divisio* du droit français.

Cette logique binaire s'avère parfois problématique du fait de sa rigidité, étant donné que tout ce qui ne peut être considéré comme « personne juridique » se voit attribuer de manière négative la qualification de « chose ».

La question qui se pose face au sort des embryons est : quel statut peut-on donner à l'embryon ? Est-il une chose ou une personne ? La réponse est loin d'être univoque et semble insoluble. Philosophes, scientifiques, juristes, religieux, éthiciens... parlent tous de la même entité mais chacun fournit une description et une définition à partir de

son propre point de vue et de ses propres convictions et met ainsi en avant certains aspects particuliers.

Notre but n'est pas de résoudre l'une des questions les plus épineuses de la bioéthique car nous aboutirons à un avis parmi plein d'autres. Cependant, il est intéressant d'exposer les différents points de vue : scientifiques, religieux et juridiques, et d'analyser l'évolution des textes pour évoquer les incohérences juridiques résultant de cette absence de consensus sur le statut de l'embryon.

a) Les approches philosophiques

Le concept de personne potentielle

Une approche philosophique considère que l'homme est en perpétuel développement et qu'il ne peut être défini à un instant donné. C'est-à-dire qu'à chaque stade, il doit être considéré à la fois pour ce qu'il a été mais aussi pour ce qu'il peut devenir.

L'embryon, premier stade de l'homme, est essentiellement une personne potentielle et sa nature ne dépend pas d'une volonté externe comme dans le cas du concept de « projet parental ». Ainsi l'embryon conserve sa potentialité jusqu'à l'acte (qu'il faut différencier de la volonté) qui le dénaturera [20, p. 34].

Ce concept de potentialité de personne est exprimé par le Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) dès son premier avis : « *L'embryon ou le fœtus doit être reconnu comme une personne humaine potentielle qui est ou a été vivante et dont le respect s'impose à tous* » [21].

Le concept de projet parental

Dans ce concept, le projet parental relie symboliquement l'embryon à son humanité, au travers du désir des parents.

Dans son avis N° 112, le CCNE évoque le concept de projet parental : « *C'est l'existence et la persistance de ce lien humain (entre le couple de futurs parents et leur futur enfant dans le cadre du projet parental) qui fait de la « personne humaine potentielle » qu'est l'embryon in vitro une personne humaine potentielle « en devenir »* » [22].

Nous comprenons donc que les embryons qui font l'objet d'un projet parental seraient des « personnes humaines potentielles en devenir » tandis que les autres ne seraient que « des personnes humaines potentielles en attente », qui pourraient redevenir soit des « personnes humaines potentielles en devenir » s'ils s'inscrivent à nouveau dans un autre projet parental, soit « un matériel de laboratoire » s'ils sont donnés à la recherche, ou rien s'ils sont détruits.

Cette thèse considérant que la nature de l'embryon dépend d'une volonté externe est défendue par René Frydman ; gynécologue obstétricien des hôpitaux de Paris et

Professeur des universités, ayant mis au monde le premier bébé éprouvette français : *« une morale qui ne serait fondée que sur la biologie serait inopérante pour décider des droits éventuels de l'embryon. A l'inverse la personnification de l'embryon paraît dangereuse, dans la mesure où, à donner trop d'« être » à quelques blastomères, à comparer leur statut à celui d'un homme déjà pleinement homme, on risque de galvauder le concept d'humanité. L'homme est au carrefour de nombreuses expériences, il possède certes une vie animale, mais encore une conscience de lui-même, une conscience morale, une vie intellectuelle et relationnelle. On ne saurait en dire autant de l'embryon qui n'est ni personne, ni personnalité, ni même individu, seulement une promesse. J'ai souvent expliqué en quoi le projet parental me semblait l'élément fondamental pour décider du statut de l'embryon. Que vaudrait une promesse qui ne serait pas sous tendue par le désir fort, inaliénable, de son accomplissement ? »* [23].

b) Approche onto-biologiste

L'approche onto-biologique consiste à associer l'émergence de la personnalité de l'embryon à un stade de son développement physiologique. Ce stade peut être la fécondation, le début de la différenciation cellulaire, le début ou la fin de l'implantation de l'œuf dans l'utérus, l'apparition des premiers organes, ou encore l'apparition de la ligne primitive.

Cette thèse est défendue par le Sénateur Milon, qui a préconisé dans son rapport du 12 avril 2006, l'inscription dans le code civil de la notion de « pré-embryon » pour qualifier les embryons surnuméraires au stade préimplantatoire [24, p. 31-32].

Le concept de pré-embryon

En 1985, l'European Science Foundation a employé pour la première fois le terme de pré-embryon pour désigner le stade qui va de la fécondation à la formation de la ligne primitive (14^{ème} jour après fécondation).

Ce terme a été repris en 1986, par le comité d'éthique de l'American Fertility Society dans un document relatif aux considérations éthiques sur les nouvelles technologies de la reproduction. Ce comité a considéré qu'il était préférable de parler de pré-embryon à ce stade car celui-ci n'a pas encore développé les fonctions d'un embryon et qu'il n'a pas encore son identité complète [25, p. 15].

Lady Warnock, philosophe britannique ayant participé à « la loi de 1990 sur l'embryologie et la fécondation » a utilisé quant à elle, le terme de « collection de cellules humaines ».

Arguments et critiques du concept de pré-embryon [26]

Les partisans de ce concept mettent en avant certaines particularités de l'embryon pour le qualifier de « pré-embryon ».

Les principaux arguments mis en avant sont :

- * L'embryon a un destin aléatoire qui peut être : un humain achevé, une tumeur, un embryon, deux embryons, ou même rien.
- * Il n'est pas encore différencié sur le plan sexuel.
- * Il comporte une hétérogénéité cellulaire c'est-à-dire qu'une partie de ses cellules ne donnera que les annexes embryonnaires.
- * Il n'a pas encore établi de lien avec une mère.
- * Il n'a pas encore développé de système nerveux ni de sensibilité.
- * Enfin, l'embryon est dépourvu d'immunité.

Ces arguments ont été vivement critiqués par les opposants, voici quelques points de vue :

- * Qualifier l'embryon de « collection de cellules » conduit à admettre que ces cellules préexistent à l'individu, alors que l'embryon vient d'une seule cellule qui s'est cloisonnée et non pas de groupement de cellules préexistantes,
- * L'argument des annexes embryonnaires qui consiste à nier la nature de l'embryon à cause de son hétérogénéité cellulaire mène à nier l'existence et la spécificité de l'œuf,
- * Pour les arguments de type morphologique, il est indéniable que le zygote n'a pas les mêmes caractéristiques que l'embryon de quatorze jours ou le fœtus de six mois. Ceci suffit-il pour l'exclure de la catégorie d'individu de l'espèce humaine ? Ne serait-il pas aberrant de dire pour cette raison qu'il serait quelque chose d'autre dont on ignore la nature ?
- * Quant à l'argument de l'indépendance par rapport à la mère, c'est bien le contraire qui a été retenu pour autoriser l'avortement,
- * Enfin, si l'absence d'immunité et de différenciation sexuelle fait que l'embryon n'est pas un être humain, que dire des personnes immunodéprimées et des hermaphrodites ?

Les opposants du concept de pré-embryon

Le seuil de 14 jours correspond à la perte des caractères totipotent puis pluripotent des cellules embryonnaires. Après ce délai, les cellules commencent à se différencier et perdent sensiblement de leur potentiel pour la recherche. Donc le refus de reconnaître la nature d'être humain de l'embryon n'est-il pas une motivation de l'intérêt biomédical dans la mesure où la reconnaissance de son humanité exposerait à une incompatibilité avec l'article 2 de la convention d'Oviedo [27] sur la primauté de l'être humain : *« l'intérêt et le bien de l'être humain doivent prévaloir sur le seul intérêt de la société ou de la science »*.

Beaucoup d'auteurs partagent cet avis, c'est le cas de David Davies, éditeur du journal « NATURE » et membre de la commission Warnok, qui qualifie l'utilisation de cette définition de ruse de langage : *« ceux qui sont en train d'introduire pré-embryon dans le vocabulaire savent bien que la recherche sur l'embryon ne fait pas l'objet d'un consensus (...) ils manipulent les mots pour influencer le débat éthique... c'est un problème complexe et difficile : l'utilisation de ruse de langage n'aide pas à le résoudre »* [26, p. 100].

Lucien Seve philosophe et membre du CCNE de 1983 à 2000 pose la question : *« le pré-embryon est-il un fait dont les contours naturels induiraient d'eux-mêmes un « tout est permis » moral ou bien plutôt la projection sur le réel d'un laxisme éthique qui s'objective en pleine ambiguïté d'une manière ad hoc de découper les faits »* [28].

Le CCNE qualifie quant à lui, dans son avis du 15 décembre 1986 cette définition de démarche utilitaire: *« La désignation des limites précises, pour la définition de l'embryon humain, résulte en fait d'une démarche utilitaire qui, à elle seule, ne peut fonder notre représentation du début de la vie d'un être vivant. En outre, le recours à un mot nouveau comme celui de « pré-embryon » (rarement employé dans les publications scientifiques) risque d'accréditer l'idée que l'embryon pourrait pendant un temps être traité différemment. avec moins de considération, notamment pour les interventions liées à la recherche, ceci du fait qu'à ces stades, seule, une partie des cellules constituera le futur fœtus, l'autre partie participant à la formation du placenta. Il apparaît donc préférable de retenir une définition générale de l'embryon humain. »* [29].

Enfin l'assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe, dans sa recommandation 1046 (1986) relative à « l'utilisation d'embryons humains et fœtus humains à des fins diagnostiques, thérapeutiques, scientifiques, industrielles et commerciales » partage le même avis. Elle prend le parti de ne pas utiliser la notion de « pré-embryon ». Elle retient une définition très générale en posant que *« dès la fécondation de l'ovule, la vie humaine se développe de manière continue si bien que l'on ne peut faire de distinction au cours des premières phases embryonnaires de son développement »* [30].

c) Les points de vu religieux

Le concept de « personne et de dignité » est partagé par les religions monothéistes, mais lorsqu'il s'agit de l'appliquer sur l'embryon on constate des différences concernant le moment de l'insufflation de l'âme (immédiate pour les catholiques et différée pour les juifs et les musulmans) et le regard porté sur l'embryon avant cette étape (sacré pour les catholiques et les musulmans, et moins sacré pour les juifs et certains protestants).

Le catholicisme

Dans le premier livre de la bible « la Genèse » il est dit : « *Dieu créa l'homme à son image, il le créa à l'image de Dieu* ». Donc l'homme par rapport au reste de l'univers est créé à l'image de Dieu, il est le seul à posséder une dimension spirituelle d'où découle la dignité inviolable de la personne humaine.

Dans l'instruction écrite par le Cardinal Ratzinger, il est dit : « *En raison de son union avec une âme spirituelle, le corps humain ne peut pas être considéré seulement comme un ensemble de tissus, d'organes et de fonctions ; il ne peut être évalué de la même manière que le corps des animaux, mais il est partie constitutive de la personne qui se manifeste et qui s'exprime à travers lui* » [31].

L'Eglise catholique ne confirme pas que l'embryon est une personne mais elle affirme qu'il est dès sa création un être humain unique que l'on doit respecter : « *L'être humain doit être respecté comme une personne dès le premier instant de son existence* » [31]. Elle insiste aussi sur la notion de : « *continuum du développement qui ne provient pas d'une extériorité de l'embryon mais d'une intériorité de l'embryon* » [20, p. 37].

Pour cette raison, Monsieur d'Ornellas, théologien catholique, s'oppose d'ailleurs à la notion de projet parental fondateur d'une humanité de l'embryon « *car la finalité ne peut pas venir de l'extérieur* » [20]. Mr Xavier Lacroix représentant catholique au CCNE rejoint cet avis en comparant le concept de projet parental à l'esclavage, qui permettait à une personne de décider de l'humanité de l'autre [32].

Le théologien catholique Martelet confirme cette notion de continuum et rajoute que l'âme existe dès la fécondation : « *Tous les moments que l'être humain traverse au cours de sa genèse biologique sont strictement indispensables à son intégrité. Il n'est pas moins humain à un moment qu'à un autre puisque toutes les étapes du processus de croissance sont dynamiquement nécessaires à son identité et font organiquement partie de lui. Depuis sa conception dans le sein de sa mère, l'être qui en résulte est donc toujours humain quoique différemment ... l'âme est strictement contemporaine de tout ovule humain fécondé et réellement viable* » [19].

Monsieur d'ORNELLAS a particulièrement insisté sur le fait que dans l'optique chrétienne (catholique et protestante) la nature de l'embryon ne se déduit aucunement d'une argumentation religieuse et qu'elle est plutôt le fruit d'un travail de réflexion humaniste [20].

Le protestantisme

Dans le protestantisme, il n'y a pas de magistère ni de norme établie. Cela s'explique par le fait que « *le protestantisme est essentiellement religion de P/parole* » [33, p. 44] ; Parole de Dieu révélée dans la bible qui demande sans cesse à être méditée, étudiée, interprétée, prêchée et (re)parlée, Parole qui ouvre à la parole. Collange souligne l'importance de la Parole de Dieu à travers la Bible et la parole entre les croyants c'est-à-dire l'échange, le débat nécessaire à l'établissement d'une morale [20].

M. Olivier Abel, professeur de philosophie éthique à la faculté de théologie protestante de Paris, membre du CCNE a insisté à l'Assemblée nationale sur ce point : « *Dans le domaine éthique, le monde protestant n'a pas de magistère, et l'expression protestante a ceci de particulier qu'elle fait appel à la responsabilité de chacun. Nous ne nous cachons pas derrière des principes ou des lois qui auraient valeur absolue et pour tous : nous sommes donc ouverts au débat. Pour les protestants, le dissensus lui-même a une valeur pédagogique* » [32].

L'un des consensus issus de leur réflexion est que « l'être humain ne se réduit pas à son génome », mais lorsqu'il s'agit de définir la nature de l'embryon les réponses sont divergentes [20].

Selon le Pasteur Jean Pierre Rive, certaines Eglises évangéliques considèrent que l'embryon est une personne dès sa création et que la vie doit être protégée dès son apparition.

Collange explique quant à lui, que les Eglises luthériennes rejoignent le concept de personne potentielle posé par le CCNE probablement influencé par son président de l'époque d'après B. Gailly auteur de « L'influence des religions sur le droit laïc » : « *Peut être faut-il y voir aussi l'influence de Didier Sicard, président du CCNE de 1999 à 2007 qui est connu pour sa sympathie pour le protestantisme ?* » [20, p. 39].

Didier Sicard est cosignataire des « Etats généraux de la bioéthique 2009- élément de réflexion proposé par la Commission Eglise et Société de la fédération Protestante de France » [34], il s'est lui-même déclaré protestant lors de son audition à l'Assemblée nationale du 21 janvier 2009 en abordant le sujet de la gestation pour autrui : « *...si un courant de société va dans ce sens, en tant que protestant, je ne la diaboliserai pas* », il résume aussi le regard porté sur l'embryon par les protestants : « *Pour les protestants, l'embryon n'est pas sacré : ils ne se posent donc pas la question du moment de l'apparition de l'âme* » [32].

Le judaïsme

Dans le judaïsme, l'âme rejoint le corps quarante jours après la conception.

D'après le grand Rabbin Haïm Korsia : « *on ne peut pas dire c'est une chose ou une personne, c'est une potentialité* » il considère que la potentialité d'un embryon *in vitro* n'est pas la même que celle d'un embryon identique *in utero*, car l'embryon en éprouvette a beaucoup moins de chance de mener à un bébé que celui qui est déjà dans l'utérus d'une femme. Au début de son développement la nature de l'embryon

ne serait donc pas liée à sa réalité biologique puisqu'elle pourrait dépendre de son futur. Après 40 jours l'embryon acquerrait un caractère plus sacré [20, p. 36].

Ce principe de potentialité ne découle ni de la nécessité d'une relation humaine intrinsèque, ni d'un projet parental lié à une volonté extrinsèque, car le regard porté sur l'embryon dépend de l'avenir de ce dernier.

L'islam

La conception islamique de l'embryon s'appuie, elle, sur les textes coraniques et prophétiques car l'islam s'est intéressé dès ses débuts à l'embryologie.

En effet ces textes décrivent certaines étapes de développement embryonnaire comme dans ce verset coranique qui aborde la fécondation, l'implantation et le développement foetal : « *Nous avons certes créé l'homme d'un extrait d'argile, puis Nous en fîmes une goutte de sperme dans un reposoir solide, ensuite, Nous avons fait du sperme une adhérence; et de l'adhérence Nous avons créé un embryon; puis, de cet embryon Nous avons créé des os et Nous avons revêtu les os de chair. Ensuite, Nous l'avons transformé en une tout autre création. Gloire à Allah le Meilleur des créateurs* » Le Coran : sourat Muminun versets 12-14.

Un texte prophétique parle des mêmes étapes et précise que l'insufflation de l'âme est différée : « *Certes, chacun de vous, lorsqu'il est créé dans le sein de sa mère, est d'abord pendant quarante jours une goutte de sperme, puis (...) devient un embryon. Là-dessus, l'ange lui est envoyé, qui insuffle l'âme, et il est ordonné à celui-ci d'accomplir quatre commandements,...* »

Un autre texte précise le moment exact de l'insufflation de l'âme : « *Si la goutte de sperme dépasse quarante-deux nuits, Allah lui envoie un ange qui la façonne et crée son ouïe, sa vue, sa peau, sa chair et ses os* ».

En conclusion, les musulmans pensent que l'âme rejoint le corps au 42^{ème} jour de l'embryon. Mais l'absence de l'âme aux premiers jours de la vie ne dépossède pas l'embryon de son statut d'être humain. Il a un caractère sacré dès les premiers jours de son existence.

d) Le point de vu juridique

Il est regrettable de constater qu'il n'y a actuellement aucune définition juridique de l'embryon, et que les parlementaires ont une volonté délibérée d'écarter systématiquement ce sujet du débat.

Effectivement, en 1992, le ministre chargé de la santé, Jean François Mattei a préféré éviter le débat et retenir la définition de « potentialité de personne » lors de l'examen du projet de la loi sur la bioéthique: « *L'embryon humain dont nous parlons est une cellule d'un dixième de millimètre que le Comité national d'éthique a défini comme une potentialité de personne (...). Nous n'aborderons pas ce problème aujourd'hui.*

Nous en resterons à la définition de potentialité de personne, nous nous en tiendrons à l'examen des faits. » [35].

En 2009, le Conseil d'Etat dans la révision de loi de bioéthique, évite de statuer sur ce sujet et estime que la « mission impossible » de définir l'embryon ne fait pas partie de ses tâches : « *Dire qui est l'embryon ou ce qu'il est relève de l'impossibilité (...) le Conseil d'Etat n'avait pas à se prononcer sur ce débat que le législateur a déjà tranché. Mais il ne pouvait manquer d'en rappeler les éléments* » [36].

En 2011 la situation reste inchangée. Le sénateur Fischer en deuxième lecture de la loi de bioéthique qualifie le débat de dangereux : « *... au-delà du débat dangereux sur le statut juridique de l'embryon, la seule question qui se pose en matière de recherche embryonnaire est la suivante : doit-on l'autoriser sur des embryons destinés à être détruits ?* » [37].

Nous constatons de ces faits que le législateur refuse de se prononcer sur le statut de l'embryon laissant entendre que ce sujet est une question d'opinion et qu'il est impossible d'avoir un « consensus ». Mais s'agit-il d'un consensus ou d'une réalité à démontrer et à admettre ?

Nous partageons le point de vue de Mme Aude Mirkovic, maître de conférences en droit privé et auteur de plusieurs ouvrages de bioéthique, qui pense qu'il faut plutôt chercher à déterminer la nature de l'embryon : « *il ne s'agit pas de se mettre d'accord sur ce qu'est l'embryon mais de chercher ce qu'il est* ». En attendant, le législateur devrait assumer son incapacité à le faire et le doute devrait profiter à l'embryon « *le législateur ne semble pas tirer les conséquences de ses propres constatations car le simple fait de conclure qu'on ne peut se prononcer avec certitude sur la nature de l'embryon, ne doit-il pas conduire dans le doute à le traiter comme une personne, pour le cas où il en serait une* » [38].

III.1.4.2. Les incohérences juridiques

Le législateur ne veut pas se prononcer explicitement sur le statut de l'embryon en laissant la question en suspens. Il est obligé, pourtant, de trancher « implicitement » à chaque fois qu'il propose des règles qui d'ailleurs, reflètent forcément sa conception de l'embryon.

L'article 16 du code civil fait une distinction entre la personne qui est protégée par le principe de dignité (principe matriciel dont découle le principe de primauté) et l'être humain qui n'a droit qu'au respect : « *La loi assure la primauté de la personne, interdit toute atteinte à la dignité de celle-ci et garantit le respect de l'être humain dès le commencement de sa vie* ».

Nous constatons que l'embryon n'est pas considéré comme une personne par le législateur, car sa vie dépend d'une volonté externe. Donc l'embryon n'est pas protégé par ce principe de dignité. Cependant, est-il considéré comme un être humain ayant le droit au respect ?

Certaines dispositions légales réservent à l'embryon le traitement d'un être humain :

- ✱ La conception de l'embryon doit répondre à une demande parentale (la production des embryons à d'autres fins est interdite),
- ✱ En cas d'abandon du projet parental, l'embryon peut être non pas donné par le couple donneur mais accueilli par le couple receveur avec des démarches proches de l'adoption,
- ✱ Les atteintes à l'embryon sont présentées comme des exceptions dans les cas d'IVG, d'IMG de DPI ou de recherche sur l'embryon.

Ici le législateur admet que l'embryon est un être humain et a donc le droit au respect, mais le Conseil constitutionnel, embarrassé par le problème de la conservation des embryons *in vitro*, a ôté en 1994 le droit au respect et à l'égalité à ces derniers.

« Considérant que le législateur a assorti la conception, l'implantation et la conservation des embryons fécondés in vitro de nombreuses garanties; que, cependant, il n'a pas considéré que devait être assurée la conservation, en toutes circonstances, et pour une durée indéterminée, de tous les embryons déjà formés; qu'il a estimé que le principe du respect de tout être humain dès le commencement de sa vie ne leur était pas applicable; qu'il a par suite nécessairement considéré que le principe d'égalité n'était pas non plus applicable à ces embryons » [39].

Le législateur qui a privé les embryons de la garantie au droit inaliénable à la vie, a-t-il vraiment introduit de nombreuses garanties ? L'interdiction de leur conception en dehors d'un projet parental, l'interdiction de toucher à leur intégrité, d'en faire des objets de recherche et de les commercialiser, ne sont-elles pas plutôt des garanties protégeant l'intégrité de l'espèce humaine ?

Ici, le Conseil Constitutionnel admet à son tour que les embryons *in vitro* sont des êtres humains, que l'on prive de respect et d'égalité à cause de la problématique de leur conservation, considérant ainsi qu'il peut y avoir différentes catégories d'êtres humains, d'inégale dignité.

L'article 16-4 de la loi du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain stipule :
« Nul ne peut porter atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine. Toute pratique eugénique tendant à l'organisation de la sélection des personnes est interdite. Sans préjudice des recherches tendant à la prévention et au traitement des maladies génétiques, aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne ».

Cet article tend par la réserve « sans préjudice » à autoriser les modifications génétiques si elles rentrent dans le cadre de la recherche pour la prévention et le traitement des maladies génétiques. Il est en incohérence avec la Convention du Conseil de l'Europe sur les droits de l'homme et la biomédecine (4 avril 1997) qui

stipule dans son article 11 « *une intervention ayant pour objet de modifier le génome humain ne peut être entreprise que pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques, et seulement si elle n'a pas pour but d'introduire une modification dans le génome de la descendance* ».

L'évolution des articles concernant la recherche sur l'embryon à travers les différentes lois de bioéthique montre que le législateur diminue d'un cran le niveau de protection de l'embryon *in vitro*, à chaque révision de loi.

En effet, en 1994, en vertu du respect de l'être humain, toute recherche sur l'embryon était interdite, seules étaient autorisées les recherches ne portant pas atteinte à l'intégrité de l'embryon qui sera éventuellement transféré *in utero* après avoir été objet d'étude. Le but du législateur n'était pas de protéger la vie de l'embryon humain parce qu'il permettait déjà sa destruction dans certains cas, mais de conserver l'intégrité de l'embryon et d'éviter son instrumentalisation.

Après la découverte en 1998 des propriétés des cellules souches embryonnaires et l'espoir qu'elles ont offert à la médecine régénératrice et suite aux reconsidérations utilitaristes, les interdictions absolues de la loi de 1994 ont laissé la place aux autorisations sous certaines conditions en 2013.

« *Ce changement de cas rapide conduit en partie à s'interroger sur la valeur à attacher à des principes auxquels on renonce dès lors qu'ils deviennent gênants* »[40].

III.2. Don de gamètes

III.2.1. Situation législative et réglementaire en France

Selon l'article L.1244-1 du CSP, le don de gamètes consiste en l'apport par un tiers de spermatozoïdes ou d'ovocytes en vue d'une assistance médicale à la procréation. Le double don de gamètes est interdit en France.

III.2.1.1. Les principes éthiques

Le don de gamètes répond aux trois principes éthiques qui sont : gratuité, anonymat et volontariat.

Anonymat

Le donneur ne peut connaître l'identité du receveur, ni le receveur celle du donneur. Il ne peut être dérogé à ce principe d'anonymat qu'en cas de nécessité thérapeutique (article L.1211-5 du CSP).

Volontariat

Le don doit être réalisé librement sans pression d'aucune sorte, le donneur s'engage de sa propre volonté en toute connaissance de cause.

Gratuité

Le donneur donne ses gamètes dans une démarche altruiste sans percevoir de récompense en retour si ce n'est la récompense spirituelle de penser qu'il a pu offrir le bonheur à un couple.

Cependant, la totalité des dépenses imputables au don peut être prise en charge par l'assurance maladie.

III.2.1.2. Législation relative aux donneurs

a) Le consentement

Selon l'article L.1244-2 CSP, le consentement du donneur et de son conjoint le cas échéant, doivent être exprimés par écrit. Ce consentement est révocable à tout moment avant l'utilisation des gamètes.

b) La condition de procréation préalable

Dans le but d'augmenter le nombre de donneurs et d'améliorer la qualité des ovocytes, la loi de bioéthique de 2011 [14], a supprimé la condition que les donneurs soient déjà parents.

Dans ce cas, le donneur peut bénéficier d'une autoconservation de ses gamètes en vue d'une éventuelle réalisation, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation (article L.1244-2 du CSP).

Cependant, la levée de cette condition n'est pas effective car le décret d'application n'est pas encore établi.

c) Le nombre des enfants issus du don

Selon l'article L.1244-4 du CSP, le nombre des enfants nés d'un même donneur est limité à dix. Mais étant donné que le don de sperme ne présente pas autant de contraintes que le don d'ovocytes et que les bases de données des Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS) ne sont pas centralisées, cette limitation peut ne pas être respectée par les donneurs de sperme qui peuvent effectuer des dons dans plusieurs centres.

III.2.1.3. Législation relative aux receveurs

a) Conditions d'accès au don

Comme pour toute technique d'AMP, le couple receveur doit être composé d'un homme et d'une femme, vivants et en âge de procréer.

Le recours au don de gamètes peut être envisagé dans les cas suivants :

- ✱ Risque de transmission d'une maladie grave à l'enfant ou à un membre du couple,
- ✱ Lorsque les techniques d'AMP intraconjugale ne peuvent pallier à l'infertilité du couple.

b) Consentement

Selon l'article 311-20 du Code civil le couple qui recourt à une AMP avec tiers donneur doit donner son consentement écrit au juge ou au notaire. Ce dernier les informe des conséquences de leur acte au regard de la filiation.

III.2.2. Questionnements éthiques suscités par le don de gamètes

III.2.2.1. Anonymat

Depuis la création du premier centre de CECOS français en 1973, en gardant les mêmes principes régissant le don d'éléments du corps humain, le don de gamètes était basé sur les trois principes éthiques : gratuité, anonymat et volontariat.

Le principe d'anonymat assure la faisabilité des deux autres principes et a comme vocation de protéger d'une part, le donneur d'éventuelles pressions subies par le receveur, et d'autre part, le receveur d'une éventuelle redevance morale ou financière vis-à-vis du donneur. Ce principe assure aussi le respect de la vie privée de chacun ainsi que l'égalité entre les receveurs car le donneur ne pourra pas choisir son receveur.

Cependant, le don de gamètes est différent de tout don d'éléments du corps humain. En effet, grâce à ce don, un nouvel être humain naîtra avec une moitié d'identité génétique qui lui vient du donneur. C'est pourquoi, dans ce don particulier, le principe d'anonymat ne concerne pas seulement le donneur et le receveur mais aussi l'enfant né du don.

Le CCNE a insisté sur cette différence lors de son 18^{ème} avis « *Mais, entre le don de tissus ou d'organes, dont le principe est communément admis, et le don de gamètes*

ou d'embryons, il y a en effet une évidente et fondamentale différence : dans ce second cas, le don se traduit par la venue au monde d'un nouvel être humain dont il contribue à déterminer génétiquement l'identité, et il induit des conditions sociales et psychiques de la reproduction humaine dont on mesure mal les effets possibles. Le souci éthique majeur qui nous guide dans ces difficiles questions est de sauvegarder la dignité présente et future de l'être humain, exposé par ces méthodes à des risques multiples »[41].

Rappelons qu'avant de pouvoir bénéficier d'un don de gamètes ou d'embryons, les receveurs doivent d'abord faire le deuil de leur infertilité et doivent élaborer leur parentalité sous une nouvelle forme où les concepts de désir et de volonté priment sur l'idée de la filiation biologique.

De même, les donneurs avant de s'engager dans une démarche de don doivent dissocier la parentalité biologique de la parentalité sociale.

Si cette condition de discernement entre les deux parentalités n'est pas requise chez les donneurs et les receveurs, le don ne pourra pas avoir lieu.

Ce principe semble être admis par la plupart des donneurs et receveurs. En effet, une étude réalisée en 2006 par la fédération des CECOS incluant 534 couples ayant eu recours ou en attente de don de sperme, a montré que plus de 90% des hommes et des femmes sont en accord avec l'anonymat et moins de 10% souhaitent que la loi change sur ce point. Environ un quart d'entre eux renonceraient à leur projet parental si la loi changeait. Plus de 50% d'entre eux envisagent d'informer leur enfant sur sa modalité de conception[42].

Si les donneurs et les receveurs rassurés par l'anonymat acceptent par choix ce mode de conception, qu'en est-il du premier concerné, l'enfant issu du don ? Ne pouvant pas connaître sa filiation biologique, va-t-il souffrir d'être privé d'une partie de son identité ? Ou sera-t-il comme ses parents biologiques et sociaux dans l'acceptation de son mode de conception à parentalité multiple dont une partie restera à jamais virtuelle ? Bien évidemment, cette question se pose uniquement dans l'hypothèse où l'enfant a été informé des modalités de sa conception.

J.L. Clément psychologue du CECOS à Lyon, a essayé de le savoir en faisant appel aux enfants issus de don de sperme par voie de presse. Vingt et une personnes seulement ont répondu. La conclusion de son travail était que toutes ces personnes considéraient que leur père était leur père social qui les a désiré et élevé, et que cinq d'entre elles ont abordé la question de l'anonymat avec plus un souhait de remercier le donneur [43].

Cependant, il existe des personnes issues de don de gamètes qui souffrent de l'absence d'une partie de leur identité biologique. Ces personnes ont fondé une association nommée « Procréation Médicalement Anonyme » qui plaident pour « la reconnaissance du droit à la connaissance de leurs origines » et se sont manifestées via les médias [44].

Ceci a suscité un grand débat sur la levée d'anonymat, et lors de l'adoption de la loi de 2011, la levée de l'anonymat à la majorité de l'enfant issu du don avec

consentement exprès du donneur fut envisagée. Finalement l'anonymat est maintenu car le législateur a jugé que sa levée entraînerait plus de difficultés qu'elle n'apporterait de solutions.

En effet, si l'anonymat est levé d'emblée cela pourrait entraîner plusieurs conséquences dont la diminution du nombre des donneurs, l'augmentation du tourisme procréatif, l'augmentation des dérives, le risque de marchandisation du corps humain et l'exploitation des plus vulnérables.

Quelques exemples européens montrent les éventuelles conséquences de la levée d'anonymat du don de gamètes. En Suède, après la levée d'anonymat en 1985, une diminution des donneurs de sperme a été observée avec une augmentation des délais d'attente des couples demandeurs et leur fuite vers le Danemark pour bénéficier de dons anonymes. Aux Pays-Bas, la levée d'anonymat en 2004 a entraîné aussi la diminution du nombre de donneurs et la fermeture de la moitié des centres de conservation du sperme. En Grande-Bretagne, on observe les mêmes conséquences après la levée d'anonymat en 2005 et le recours de plus en plus important au don de sperme sur internet [45].

Pour éviter ces risques et dérives on a proposé la levée de l'anonymat à la majorité de l'enfant. Mais ce système en plus d'être inégalitaire car subordonné au consentement du donneur, pourrait confronter l'enfant au refus de son géniteur à s'identifier et donc à une souffrance supplémentaire.

Par ailleurs, si le souci de la levée d'anonymat est de permettre une construction psychique saine de l'enfant, on ne devrait pas attendre la majorité de ce dernier pour lui permettre l'accès à ses origines, et on ne devrait pas suspendre cet accès au consentement du donneur.

Finalement le don de gamètes mène à une impasse : ni l'anonymat, ni sa levée ne sont satisfaisants [46].

III.2.2.2. Le don d'ovocytes et le principe de non malfeasance [47]

Contrairement au don de sperme, le don d'ovocytes expose la donneuse à plusieurs risques et contraintes. Ainsi, le don d'ovocytes suscite en plus des questionnements sur l'anonymat d'autres réflexions éthiques, étant donné que dans ce cas, l'état de santé d'une personne est mis en danger non pas pour sauver la vie d'une autre personne, mais pour donner la vie et répondre au désir d'un couple infertile d'être parent.

En effet, comme nous l'avons montré au deuxième chapitre, les rapports d'AMP vigilance publiés par l'Agence de la biomédecine montrent que 60% des effets indésirables déclarés de 2008 à 2013 sont liés à la stimulation ovarienne (dont 76% sont classés comme sévères), et 20% sont liés aux actes cliniques (dont 92% sont classés comme graves : complications postopératoires ou anesthésiques, événements infectieux ou altérations graves des gonades).

Donc, au total, 80% des effets indésirables signalés concernent les mêmes étapes réalisées chez les donneuses à savoir la stimulation ovarienne et la ponction ovocytaire.

Nous nous demandons si cette pratique est compatible avec le principe de non malfaisance ; premier principe éthique de sécurité sanitaire déjà évoqué à la fin du chapitre précédent.

Faire courir un risque d'effet indésirable, aussi rare soit-il, à une patiente pour le bénéfice d'autrui est-il justifié ? D'autant plus qu'il ne s'agit pas de finalité thérapeutique mais de désir de maternité dont la satisfaction, en dépit de tous les efforts, n'est pas toujours couronnée de succès, loin s'en faut.

En 2012, les taux d'accouchement par tentative avec don d'ovocytes étaient de 15,2% en FIV hors ICSI, de 16,3% en ICSI et de 6,6% en TEC, ce qui correspond à une moyenne de 12,7%.

Donc le bénéfice rappelons le pour autrui, sans finalité thérapeutique et associé à une probabilité de réussite de 1/8, n'est-il pas disproportionné par rapport aux risques encourus qui sont rares mais peuvent toutefois engager le pronostic vital ou altérer la fertilité ?

III.2.3. Situation du don d'ovocytes en France

III.2.3.1. Pénurie de gamètes féminins

En France, on assiste à une inadéquation entre l'offre et la demande en matière d'ovocytes. En effet d'après le rapport des activités d'AMP de 2012 réalisé par l'Agence de la biomédecine, 422 prélèvements d'ovocytes en vue de don ont été effectués durant l'année 2012, alors que le nombre de couples en attente de don d'ovocytes s'élevait à 2 110.

Cette situation n'est pas sans conséquences ; d'une part, le recrutement de donneuses en France se fait via des méthodes illégales comprenant des risques de dérives contraires aux principes fondamentaux de bioéthique, notamment la gratuité et le volontariat et d'autre part, nous assistons à un recours massif des couples aux centres de procréation étrangers qui ne respectent pas les mêmes règles éthiques et sanitaires exigées en France.

Par ailleurs, les évolutions juridiques visant à améliorer la situation n'arrangent pas forcément les choses. Nous allons dans cette partie aborder ces différents aspects.

III.2.3.2. Trafic d'ovules

a) Le don relationnel

Le don relationnel consiste au recrutement d'une donneuse par le couple demandeur.

Pour respecter le principe d'anonymat, les ovocytes de la donneuses ne seront pas attribués au couple recruteur, mais servent à « enrichir les ressources biologiques du centre ». En contrepartie ce couple « récompensé par le centre », verra son propre délai d'attente réduire de façon significative.

C'est un principe de « donnant-donnant » où, en théorie, seule la donneuse n'est pas récompensée mais utilisée comme moyen de satisfaire les deux côtés.

Cette pratique pourtant encouragée par les équipes des centre est interdite par l'article L.1244-7 du CSP : « *Le bénéfice d'un don de gamètes ne peut en aucune manière être subordonné à la désignation par le couple receveur d'une personne ayant volontairement accepté de procéder à un tel don en faveur d'un couple tiers anonyme* », dont la méconnaissance est punie de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende par l'article 511-13 du code pénal : « *Le fait de subordonner le bénéfice d'un don de gamètes à la désignation par le couple receveur d'une personne ayant volontairement accepté de procéder à un tel don en faveur d'un couple tiers en violation de l'article L. 1244-7 du code de la santé publique est puni de deux ans d'emprisonnement et de 30 000 euros d'amende* ».

Les risques de dérives de cette pratique illégale ont déjà été dénoncé par le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas) : « *ces pratiques ne sont pas démunies de risque de dérapage, par pression sur la donneuse ou marchandisation de ses ovocytes* » [48].

Mme Ginette Guibert lors de l'audition publique ouverte à la presse du 10 juin 2008 à l'Assemblée nationale, a dévoilé quant à elle l'existence d'une vraie marchandisation des ovocytes en France, « *il existe des pressions entre donneuses et receveuses. Nous recevons des femmes qui sont les employées de celle qui a besoin d'ovocytes ou qui sont en tractation financière avec elle. Il existe réellement un phénomène de marchandisation et l'anonymat ne préserve absolument pas de cela* » [49].

Malheureusement ce système corrompu, inégalitaire et contraire à toutes les valeurs éthiques et les principes juridiques français représente la première source de don d'ovocytes en France.

b) Le don par réciprocité

Ce type de don est proposé aux couples ayant sollicité le don de sperme pour une raison d'infertilité masculine. Lors de la deuxième demande, on propose à la femme fertile de donner ses ovocytes. En contrepartie, le couple bénéficierait d'une réduction du délai d'attente pour le don de sperme.

Certains centres en France utilisent cette procédure, c'est le cas du CECOS de Rennes qui a réalisé une étude pour voir la possibilité de mettre en place un système de don d'ovocytes efficace « *tout en restant dans le cadre réglementaire strict de la loi française* », en faisant appel en particulier au système de don par réciprocité et relationnel. Mais il s'agit en réalité d'un détournement de la loi française.

Le CECOS de Rennes a déclaré qu'en 2007 un couple demandeur d'ovocytes sur deux adressait une donneuse au centre, et qu'environ 85% des couples demandeurs d'une seconde IAD réalisaient un don d'ovocytes.

III.2.4. Situation du don d'ovocytes à l'étranger[50]

Il existe, en Europe, une véritable hétérogénéité des règles encadrant les techniques d'AMP en général et les dons de gamètes en particulier. Certains pays sont plus restrictifs que la France en interdisant le don de gamètes en général ou le don d'ovocytes en particulier, et d'autres sont plus laxistes en offrant la possibilité de don de gamètes aux couples homosexuels et aux femmes célibataires.

III.2.4.1. Sécurité sanitaire

La première question qui est à notre sens la plus fondamentale et la plus importante est : quelles sont les conditions exigées en termes d'âge et d'état de santé pour accepter une donneuse ?

Malheureusement, nous disposons de peu d'informations sur les examens réalisés chez la donneuse et certains modes de recrutement ne sont pas rassurants sur ce point. Les centres étrangers ne sont pas tenus de respecter les mêmes normes de sécurité sanitaire exigées en France.

La deuxième question est : avec cette possibilité de libre circulation des femmes et des gamètes, pourrions-nous savoir de quelles origines sont les donneuses ? Quels déplacements peuvent-elles faire ? Quelles frontières sont-elles prêtes à franchir pour « donner » leurs gamètes ? Sont-elles bien informées sur les risques et complications ? Existe-il comme en France un suivi médical après le don ?

Si en France, avant de consentir au don, la donneuse obtient un rendez-vous avec un spécialiste qui lui explique le déroulement, les contraintes et les risques liés à son acte, et un rendez-vous avec un psychologue pour l'accompagner dans sa démarche, nous ne savons rien sur les protocoles utilisés dans l'accompagnement de la donneuse en dehors de l'hexagone. De plus, lorsque les donneuses se déplacent, la barrière linguistique vient aggraver le manque d'informations sur les risques encourus.

Certains centres espagnols et grecs demandent à la receveuse d'apporter les médicaments de la donneuse. La receveuse se fait donc prescrire les médicaments de la stimulation par un médecin français, se fait remboursée par l'assurance maladie alors que les médicaments ne lui sont pas destinés et ramène les médicaments au

centre étranger pour une donneuse qui n'aura jamais été auscultée par le médecin prescripteur.

Cette prescription ne respecte pas les règles de prescription et de dispensation prévues par le code de la santé publique et par le code de la sécurité sociale et n'est acceptable ni au plan éthique ni au plan médical.

III.2.4.2. Les enjeux financiers

La différence de situation entre la France et ces pays étrangers nous mène à poser la question : pourquoi ces pays ont non seulement réussi à atteindre un niveau d'autosuffisance en matière de gamètes féminins mais aussi une telle abondance que les centres de ces pays cherchent même à recruter des receveuses de pays étrangers ?

Les systèmes de compensation forfaitaire existant dans certains pays comme l'Espagne qui propose un montant de 900 euros à la donneuse en guise de compensation, peuvent être perçus comme des rémunérations par certaines catégories de personnes.

En effet, cette compensation attire de jeunes étudiantes dont certaines résident en France, et d'autres proviennent de pays où le niveau de vie est moins élevé.

En Grèce, les donneuses perçoivent une indemnisation de 600 à 800 euros, somme légèrement supérieure au salaire mensuel moyen. Une même donneuse peut le répéter jusqu'à trois fois dans l'année pendant plusieurs années consécutives.

Le « egg sharing » est une autre forme de compensation financière qui consiste à réduire la facture de la FIV de façon significative pour des femmes qui accepteraient de faire don d'une partie de leurs ovocytes prélevés. Cette pratique existe aux Royaume-Uni, en République tchèque et en Ukraine.

Aux USA, le don d'ovocytes fait l'objet d'une rémunération qui devient une activité attractive et permet à certaines jeunes étudiantes de financer une partie de leurs études. Les donneuses détaillent leurs caractéristiques morphologiques et leurs niveaux d'éducation dans des catalogues qui sont à la disposition des demandeurs dans les centres de reproduction.

Dans certains pays comme la Slovaquie, les enjeux financiers intéressent aussi des intermédiaires, des médecins et des réseaux ; en effet, le prix d'achat des ovocytes est de 1500 à 2500 euros tandis que la somme reçue par la receveuse est de 50 à 500 euros.

III.2.4.3. Critères de sélection des donneuses

Quels sont les critères tenus en matière de recrutement de donneuses ? Des critères en termes d'âge et d'état de santé ? Ou des critères discriminatoires et « publicitaires » en termes de beauté physique ?

Certains centres russes vantent la beauté, la blondeur, la blancheur de peau et l'intelligence de leurs donneuses, de manière différente des descriptions des critères morphologiques des donneurs de gamètes en France visant à éviter des dissemblances importantes du receveur avec l'enfant à naître, mais sous une forme publicitaire proche de la discrimination ethnique.

III.2.4.4. Trafic d'ovules

Un réel trafic d'ovocytes existe en dehors de l'hexagone, de nombreux exemples le confirment.

L'affaire de la clinique Sabyc : dans cette clinique spécialisée dans l'AMP et la chirurgie esthétique, des médecins israéliens et roumains s'étaient organisés pour proposer aux riches israéliennes, britanniques ou italiennes des dons d'ovocytes qu'elles ne pouvaient obtenir dans leur pays de résidence. Ces médecins se procuraient ces ovocytes auprès de très jeunes femmes roumaines confrontées à des difficultés financières et pour la majorité appartenant à la communauté des Roms. Ces jeunes femmes acceptaient de céder leurs ovocytes contre rémunération, en violation de la loi roumaine en vigueur, et sans avoir été correctement informées sur les risques qu'elles encouraient.

Ce réseau a été démantelé en juin 2009 par le département roumain de lutte contre la criminalité organisée.

A Bucarest en 2008, un médecin roumain était incarcéré pour avoir séquestré deux jeunes femmes roumaines qu'il destinait au « don » d'ovocytes au bénéfice d'une clinique crétoise.

Des médecins de la clinique « Global ART » accusés en 2005 par la justice roumaine de trafic d'ovocytes humains, poursuivent aujourd'hui leurs activités antérieures à Chypre en toute impunité.

III.2.5. Tourisme procréatif et soins transfrontaliers

Le groupe « Cross-Border Reproductive Care » de l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) a cherché à évaluer les différents motifs qui poussent les personnes à recourir à une AMP dans un pays étranger [50].

1 230 questionnaires remplis par des touristes pendant un mois dans 44 centres d'AMP répartis dans six pays (Belgique, République tchèque, Danemark, Slovaquie, Espagne et Suisse) ont été analysés, permettant de définir les motifs suivants :

- * L'âge de la femme, le don d'ovocytes étant inaccessible pour les femmes de plus de 42 ans,
- * Le contournement de certaines dispositions de la loi, et notamment le recours à une donneuse de l'entourage,

- ✱ Les longs délais d'attente pour bénéficier d'un don d'ovocytes. C'est la raison principale du déplacement des patientes française hors de nos frontières.

III.2.5.1. Etat des lieux

Les couples français ont certaines destinations privilégiées : l'Espagne(66%), la Belgique (14%), la Grèce (7%), et la République tchèque (5%)[50].

Dans son rapport de 2011 [48], l'Igas a estimé entre 1800 et 3600 le nombre de femmes ayant recouru au don d'ovocytes à l'étranger pendant l'année 2009.

Une partie de ces femmes remplissent toutes les conditions pour pouvoir bénéficier du don d'ovocytes en France mais, pour éviter les longs délais, d'attente s'adressent aux centres étrangers. Ces femmes peuvent bénéficier d'un remboursement de près de 1600 euros par les caisses d'assurance maladie françaises quand les soins sont réalisés dans un pays de l'Union européenne ou de l'Espace économique européen.

En 2010, la sécurité sociale a déboursé plus de 600 000 euros pour rembourser 385 receveuses ayant eu recours au don d'ovocytes à l'étranger.

Selon le rapport de l'Igas, en 2009, 80% à 85% des couples remboursés suite au recours à une AMP avec don d'ovocyte ont effectué leurs soins à l'étranger [48]. Cette demande est en forte progression.

Selon le même rapport, le remboursement de la sécurité sociale ne couvre en moyenne qu'un tiers de la facture de l'établissement étranger puisque les tarifs vont de 3000 à 12 000 euros selon les pays et les centres, sans compter les frais d'hébergement et de transport.

III.2.5.2. Problématique

En termes de sécurité sanitaire, les établissements étrangers ne sont pas tenus de respecter les normes sanitaires exigées en France, exposant ainsi la donneuse, la receveuse et l'enfant à naître à des risques plus élevés.

Ce problème est illustré par l'un des cas marquants du rapport d'AMP vigilance de 2012, qui montre le cas d'une toxémie gravidique sévère avec mise en jeu du pronostic vital et une césarienne en urgence à 29 semaines d'aménorrhée avec naissance de jumeaux grands prématurés, chez une femme de 49 ans, déjà mère de 5 enfants ayant eu recours à une AMP avec double don de gamètes en Espagne.

En termes de principes éthiques, souvent le principe de gratuité, de non patrimonialité du corps humain et d'anonymat ne sont pas respectés. En effet, en plus des modalités de recrutement des donneuses non compatibles avec les principes français, le recrutement des receveuses se fait aussi parfois de façon douteuse. Pour recruter de nouvelles clientes, les cliniques étrangères ciblent leurs promotions vers les

médecins qui sont considérés comme les vecteurs d'informations les plus appropriés et les plus efficaces pour orienter les patientes et sélectionner une clinique. Ainsi certaines structures proposent aux intermédiaires qui leur enverraient des femmes en attente de don une rémunération ; par exemple, une somme de 500 € est promise aux médecins français par une clinique catalane.

Suite à ses dérapages, le directeur général de la santé a adressé une circulaire aux agences régionales de santé et aux syndicats de gynécologues, afin de rappeler que les soins reçus à l'étranger ne sont pas toujours conformes à la législation française (rémunération du don...), et que les médecins qui transmettent l'information à leurs patients, même sans obtenir un paiement ou un avantage de la part de la clinique ou de l'organisme étranger, peuvent être poursuivis et risquer cinq ans d'emprisonnement et 75.000 euros d'amende. Cette initiative vise à protéger la France de phénomènes de commercialisation des gamètes [52].

En termes d'équité, la sécurité sociale ne couvre pas la totalité de la facture de l'établissement étranger, le reste est à la charge de la patiente créant ainsi des inégalités d'accès.

III.2.5.3. Le paradoxe du remboursement des soins transfrontaliers[53]

En remboursant une partie des frais des soins réalisés à l'étranger, la France valide indirectement des principes et des pratiques non admis en France. Ce paradoxe montre la nécessité de créer un parcours de soins coordonnés : « *la prise en charge des prestations réalisées hors de nos frontières devrait être sélective* [53] ».

L'Agence de la biomédecine et les professionnels devraient sensibiliser le public et l'informer sur les exigences françaises et leurs finalités ainsi que sur leur non respect à l'étranger et les conséquences qui peuvent en découler.

La France devrait agréer certains centres étrangers qui respectent les exigences françaises en termes de sécurité sanitaire et de principes éthiques et qui présentent des résultats statistiques satisfaisants afin de limiter la fréquence des FIV compassionnelles et plus largement tous les risques sanitaires et éthiques décrits.

III.2.6. Mobilisation des autorités, pour une meilleure maîtrise du don d'ovocytes ?

III.2.6.1. Evolution juridique du don de gamètes

Pour accroître le pool des donneuses et améliorer la qualité des ovocytes, une partie des médecins de la reproduction, soutenus par l'Agence de la biomédecine, ont réclamé la levée de la condition de procréation antérieure de la donneuse. De ce fait le nombre des donneuses sera augmenté, leur âge diminués et la qualité des ovocytes améliorée.

Renné Frydman à l'Assemblée nationale, en décembre 2010, lors de la commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi relatif à la bioéthique a proposé cette alternative : *« Abaisser l'âge du don permettrait de disposer de davantage d'ovocytes et aurait un autre avantage : plus la donneuse est jeune, plus le transfert a de chances de succès. Mais cela supposerait de lever la crainte qui a inspiré le choix de 1994 et je pense qu'une des façons d'y parvenir – en même temps d'ailleurs que d'inciter au don – serait d'offrir à ces jeunes femmes l'assurance de pouvoir disposer pour elles-mêmes, en cas de nécessité, d'une partie de leurs ovocytes ainsi congelés. C'est une clause qui n'existe pas dans les pays voisins, et qui, je crois, vaut la peine d'être examinée »*[54].

Suite à ces réclamations, la loi de bioéthique de juillet 2011 a modifié l'article L.1244-2 du CSP en levant la condition de procréation antérieure : *« Lorsqu'il est majeur, le donneur peut ne pas avoir procréé »*.

Compte tenu du risque de stérilité lié au don, le même article autorise l'autoconservation d'une partie de gamètes du donneur (qui avant cette loi n'était autorisée que pour les personnes recevant une prise en charge médicale susceptible d'altérer leur fertilité (article L.2141-11 du CSP) *« 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 »*.

Et pour permettre l'application de cette autorisation, la loi de bioéthique de juillet 2011 a modifié également l'article L.2141-1 du code de la santé publique en autorisant la technique de vitrification ovocytaire *« La technique de congélation ultra-rapide des ovocytes est autorisée »*.

Selon l'article L.1244-5 du CSP et l'article L.1225-16 du code du travail, la donneuse bénéficie également du remboursement des frais occasionnés par le don et d'une autorisation d'absence de son employeur sans que cela entraîne une diminution de la rémunération. Cette période d'absence est même assimilée à une période de travail effectif pour déterminer ses congés payés et son ancienneté.

Quelles sont les conséquences éventuelles de cette évolution juridique ?

a) Risques psychologiques pour les donneuses

L'une des conditions d'éligibilité de la donneuse est d'être capable de dissocier la maternité biologique de la maternité sociale mais aussi d'avoir une motivation altruiste suffisante pour passer à l'acte.

Cette donneuse sera-t-elle capable de faire la différence entre les deux maternités alors qu'elle n'a jamais connu la maternité, et sera-t-elle vraiment dans une démarche altruiste alors qu'elle ne connaît ni le bonheur d'être mère, ni le malheur de ne pas pouvoir l'être ?

La donneuse dans ce cas, n'est ni dans l'identification à une femme stérile, ni dans une démarche de solidarité, mais dans un geste généreux à caractère abstrait. La donneuse ignore la vraie ampleur de son acte et risque de le regretter amèrement quand elle aura connu la maternité ou après en être privée, pour quelque raison que ce soit.

b) Risque d'infertilité secondaire au don

Les risque d'infertilité qui pourraient résulter des complications infectieuses, hémorragiques, liées à la stimulation ou au prélèvement sont rares mais ils existent, pouvant empêcher la donneuse à son tour d'être mère.

c) Risques de dérives

Cette donneuse sera-t-elle assez mature pour donner un consentement éclairé « en connaissance de cause » ou sera-t-elle manipulée ou forcée par son entourage en position de force dans une démarche de don relationnel.

En effet, dans un pays où le don relationnel représente la source majeure du don d'ovocytes, la levée de la condition de procréation antérieure pourrait élargir le champ du don relationnel et offrir plus de choix et facilité aux couples en quête de donneuse, exposant ainsi les jeunes femmes les plus vulnérables à des pressions exercées par d'autres femmes plus âgées et en position de force sur le plan hiérarchique.

Alors qu'il a été prévenu de la présence de certaines dérives, le législateur n'a pas tenu compte de l'impact que peut engendrer ce changement de loi, à savoir l'expansion du don relationnel.

Par ailleurs, l'autorisation de l'autoconservation d'ovocytes dans le cas de don expose également à un risque de dérive. En effet, la donneuse peut être dans une démarche volontaire mais intéressée où l'acte de don passe en second lieu après la volonté de conserver ses propres gamètes pour pallier à une éventuelle chute de fertilité avec l'âge dû à un désir d'enfant plus tardif.

III.2.6.2. Promotion du don d'ovocytes

Pour réduire le déséquilibre entre l'offre et la demande en matière d'ovocytes, l'Igas préconise de se donner les moyens de « dérouler le tapis rouge aux donneuses ». Parmi les propositions de l'Igas figurent les deux suivantes :

D'une part une meilleure information et une sensibilisation sur le don d'ovocytes doit être faite afin d'augmenter le don spontané au profit du don relationnel ainsi qu'une amélioration de l'accompagnement et du suivi médical des donneuses.

D'autre part, pour que le consentement soit réellement libre et éclairé, les différents acteurs doivent se montrer soucieux de mieux informer les donneuses sur les risques encourus.

a) Information des donneuses

L'une des missions de l'Agence de la biomédecine dans l'assistance médicale à la procréation est de promouvoir le don de gamètes.

L'Agence a organisé le mois de novembre 2014 une campagne de promotion de don de gamètes qui consiste à « *mettre en avant la grande valeur du gamète* » et « *à exprimer aussi de la gratitude envers le donneur de bonheur pour son acte solidaire et unique* » [55].

Soucieuse d'inciter le public à s'engager en toute connaissance de cause dans la démarche de don, l'Agence de la biomédecine propose également deux sites de référence :

 www.dondovocytes.fr
 www.dondespermatozoides.fr

Sur ce premier site internet nous avons téléchargé la brochure de don d'ovocytes afin de l'analyser.

Certes pour avoir toutes les informations nécessaires relatives au don, la donneuse doit prendre rendez vous avec un spécialiste qui répondra à toutes ses questions.

Mais le rapport de l'Igas en 2011 avait déjà dénoncé le manque d'informations statistiques sur les brochures : « *La mission relève toutefois que l'information disponible sur les sites et brochures de l'Agence de Biomédecine et du GEDO peut être améliorée à cet égard en précisant plus clairement la fréquence de survenue des troubles, notamment sévères* » [48]

Cette recommandation a-t-elle été prise en compte ?

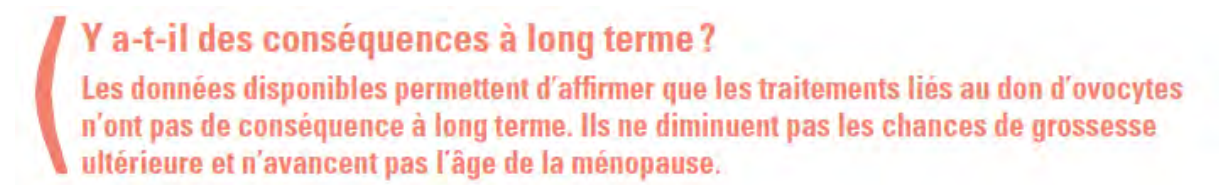


Figure III.3: Conséquences du don d'ovocytes à long terme selon la brochure de l'ABM.

Nous avons déjà vu au deuxième chapitre dans la partie risque carcinologique pour la patiente, que la plupart des études montraient une augmentation de risque de tumeurs borderline des ovaires induit par les traitements de la stimulation ovarienne.

Nous constatons donc que l'information de cette brochure est mensongère (**cf. Fig III.3**), dans la mesure où on ne peut pas affirmer qu'il n'existe aucun risque à long terme.

Quant au risque de diminution de chance de grossesse, il est vrai que les traitements de la stimulation ovarienne n'entraînent pas l'avancement de l'âge de la ménopause, mais les différentes étapes liées au don ne sont pas sans risques sur la fertilité de la donneuse. Les rapports d'AMP vigilance de l'Agence de la biomédecine le montrent année après année de manière flagrante. Comme nous l'avons bien montré au deuxième chapitre, 30 événements liés à l'altération de la fertilité ont été reportés de 2011 à 2013. Ces événements pourraient apparaître de la même façon chez les donneuses puisqu'ils concernent les mêmes actes médicaux (auxquels elles sont exposées).

Certains médecins des centres rassurent également sur ce point comme le Dr Jaques Montagut en message vocal sur le site « le don d'ovocyte près de chez vous, (Midi Pyrénées », confirme qu'il n'existe aucun risque sur la fertilité : « ... *tout en leur faisant aussi comprendre que le don d'ovocytes ne met pas en péril leur fertilité à venir...* »[56].

Le risque de stérilité, aussi rare soit-il, existe. L'information de la brochure n'est peut être pas fausse car elle parle seulement d'une éventuelle stérilité induite par le traitement, mais elle induit en erreur dans la mesure où elle fait penser que toute la démarche du don ne contient aucun risque pour la fertilité.

Y a-t-il des effets indésirables ?

Dans les heures ou les jours qui suivent le prélèvement, la donneuse peut ressentir une sensation de pesanteur ou des douleurs pelviennes et constater de légers saignements vaginaux. Ces effets secondaires sont liés à la fois à la stimulation et au prélèvement. Ils sont en général sans gravité et ne durent pas.

Figure III.4: Les effets indésirables liés au don d'ovocytes selon la brochure de l'ABM.

Là encore (**cf. Fig III.4**), cette information est fausse, car les rapports de l'AMP vigilance ont montré que 76% des événements liés à la stimulation ovarienne déclarés entre 2008 et 2013 étaient des effets indésirables graves ayant entraîné une hospitalisation.

Existe-t-il des risques de complications ?

Dans certains cas, ces effets indésirables peuvent persister ou s'intensifier en raison d'une réponse excessive des ovaires à la stimulation ovarienne (syndrome d'hyperstimulation). Dans des cas très exceptionnels, l'hyperstimulation est plus sévère et se traduit par une prise de poids rapide, des troubles digestifs, une gêne respiratoire, voire la formation de caillots sanguins. Ces signes nécessitant un examen clinique, doivent conduire la donneuse à contacter sans attendre le centre qui l'a suivie pour le don ou un service d'urgences. Elle sera immédiatement prise en charge. D'autres complications sont liées au geste chirurgical de prélèvement (hémorragie, infection, problème anesthésique...), mais sont rarissimes.

Figure III.5: Risques de complications liés au don d'ovocytes selon l'ABM.

Nous sommes tous d'accord que les expressions : « *dans des cas très exceptionnels* » et « *rarissimes* » (cf. **Fig III.5**) ne sont pas très précises, et que chacun de nous en fonction de ce qu'il veut prendre comme risque n'aura pas la même notion des mots « *rarissime* » et « *exceptionnel* ». Est ce que cela signifie 1 sur 100, 1 sur 1000 ou 1 sur un million ?

Nous remarquons donc que les recommandations de l'Igas n'ont pas été prises en compte.

Pour agir en toute connaissance de cause la donneuse et son conjoint, le cas échéant, devraient être informés des données statistiques relatives aux risques liés aux différentes étapes du don.

« *Il conviendrait donc d'améliorer la qualité et la diffusion de ces informations afin que les engagements des différents acteurs soient véritablement libres et éclairés* »[47].

III.2.6.3. Augmentation du budget alloué au don d'ovocytes[53]

L'une des recommandations de l'Igas de 2011 était d'augmenter le budget alloué au don d'ovocytes.

Cette recommandation de l'Igas est critiquable comme l'est la politique d'assurance maladie qui ne montre pas de cohérence en termes de hiérarchisation des besoins de santé.

En effet, l'assurance maladie, dans le but de diminuer les dépenses de santé, a préféré la suppression de l'hypertension artérielle (HTA) de la liste des affections de longue

durée plutôt que de supprimer la dérogation au droit commun relative à l'AMP ; quatre tentatives sans franchise et sans ticket modérateur.

En effet, en 2011, la sécurité sociale a supprimé l'HTA sévère de la liste des affections de longue durée ouvrant le droit à l'exonération du ticket modérateur sous prétexte qu'elle constitue un facteur de risque et non une pathologie avérée.

Pourtant, la prise en charge de l'HTA permet de réduire le taux de mortalité et de comorbidités liées aux maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, infarctus, AVC, insuffisance rénale...) et de prévenir l'apparition de certaines maladies comme l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale. Alors que de son côté la prise en charge de l'AMP ne permet ni l'amélioration de l'état de santé ou de l'espérance de vie ni la prévention d'une maladie.

« Pourquoi avoir préféré faire porter les mesures d'économies imposées en 2011 à 4,2 millions d'hypertendus (20 millions d'économies attendus) plutôt qu'au moyen de la suppression de la dérogation relative à l'AMP, qui aurait rapporté 51 millions ? »[53].

La vocation originelle de l'assurance maladie n'est-elle pas d'assurer l'accès aux soins de la population face aux maladies ?

De plus, les données relatives à l'AMP montrent que les coûts par naissance augmentent avec l'âge tandis que les taux de réussite des techniques diminuent, même pour les FIV avec don d'ovocytes.

C'est pourquoi nous estimons qu'une étude coût/efficacité devrait être entreprise, afin de réexaminer la limite d'âge ouvrant le droit au remboursement en France et à l'étranger.

Conclusion

La médicalisation de la procréation et l'évolution spectaculaire des techniques d'AMP ont permis d'élargir le champ d'intervention de la médecine dans le domaine de la procréation et de pallier des problèmes d'infertilité de plus en plus variés. Ces progrès sont le fruit des recherches fondamentales et de la collaboration des chercheurs biologistes et des cliniciens dans les domaines de la biologie et de la génétique.

En 2012, 142 708 tentatives ont été réalisées (toutes techniques confondues, et quelle que soit l'origine des gamètes). Ces tentatives ont abouti à la naissance de 23 887 enfants ce qui correspond à un taux moyen de 16,7% de grossesse par tentative. Ce taux est certes inférieur à la moyenne de fécondabilité chez les femmes jeunes mais représente une chance de procréation non négligeable pour un couple infertile. Il faut bien entendu reconnaître et se réjouir pour toutes ces naissances et pour les joies qu'elles ont apportées à leurs parents.

Cependant, ce mode de procréation où l'enfant est le résultat d'une manipulation technique présente des enjeux scientifiques, économiques, et éthiques nécessitant un travail de réflexion multidisciplinaire.

Le système d'AMP vigilance, le suivi annuel des activités de l'AMP par l'Agence de la biomédecine et les études scientifiques menées à ce jour apportent des informations précieuses sur l'efficacité et les risques liés à ces techniques. Mais nous regrettons qu'après tant d'années de pratiques, les données sur l'innocuité de ces techniques à long terme soient encore entachées d'incertitudes tant pour la femme que pour l'enfant. Des investigations plus approfondies doivent être menées afin de déterminer les risques à long terme et la prévalence exacte de chaque risque.

L'AMP, et particulièrement certaines techniques, exposent les femmes ayant recours à ces techniques et éventuellement les enfants à naître à des risques graves. De ce fait, les professionnels de l'AMP ont la responsabilité d'évaluer la balance bénéfice/risque au cas par cas. Ils devraient s'interdire, en vertu du principe de non malfaisance de pratiquer ces techniques quand la balance penche du côté « risques ». Le couple doit jouir d'une certaine autonomie avant de donner son consentement. Cette autonomie sous entend une information complète : des données statistiques précises et compréhensibles sur les taux de réussite et les risques encourus, en fonction de la technique en question et de l'âge de la patiente ou de la donneuse concernée.

Après la découverte de la technique de congélation embryonnaire, la conception des embryons en grand nombre et leur conservation paraissait médicalement légitime car elle permet au couple d'avoir des chances de procréation supplémentaire tout en diminuant le nombre de cycles de stimulation et le taux de grossesses multiples. Mais cette activité s'est aussitôt heurtée au problème de la gestion des embryons surnuméraires.

En effet, le problème éthique principal et le plus complexe lié à la fécondation *in vitro* a trait au statut de l'embryon et au traitement qui lui est réservé. Les avis relatifs au statut de l'embryon sont divergents et on n'a pas réussi à trouver un consensus. Cependant, l'évolution juridique concernant les embryons surnuméraires montre que le législateur a préféré placer la réflexion éthique au second plan dans ses décisions.

Un autre problème éthique très complexe est celui posé par le don de gamètes. Là encore, la légitimité médicale paraît évidente alors que les problèmes éthiques soulevés par ces pratiques sont plus importants et les enjeux plus lourds : d'une part, les conséquences psychologiques du don de gamètes sur les différents acteurs avec le problème du secret et de l'anonymat, d'autre part, les questions spécifiquement posées par le don d'ovocytes. En effet, « la pénurie » de gamètes féminins en France mène incontestablement vers des dérives progressives, notamment commerciales et les solutions à ce déséquilibre entre l'offre et la demande sont loin d'être simples car le risque encouru par la donneuse pour le bénéfice d'autrui pose déjà éthiquement un problème.

Des démarches doivent être entreprises afin d'assurer une meilleure information du public et de mettre en garde les patients candidats à des soins transfrontaliers sur le caractère bien souvent non conforme aux dispositions législatives françaises, et aux normes de sécurité sanitaire promues dans notre pays, et sur la dynamique commerciale de ces activités qui incluent presque toujours la rémunération des donneuses. Il conviendrait en outre de créer un parcours de soins coordonné, de réévaluer les risques et leurs implications éthiques et de garantir le caractère équitable de la prise en charge par l'assurance maladie (1).

La médecine ne doit en aucun cas répondre à un désir d'enfant à n'importe quel prix, particulièrement si le prix à payer est de mettre en péril la santé de la femme ou de l'enfant à naître. Le droit de l'enfant doit prévaloir sur le droit à l'enfant et l'intérêt de ce dernier doit être une considération primordiale dans toutes les décisions qui le concernent. C'est pourquoi, en l'absence de preuves d'innocuité, le principe de précaution s'impose que ce soit sur le plan médical ou psychologique.

Enfin, des progrès sont encore attendus en AMP et soulèveront encore des questions scientifiques et éthiques plus complexes mais il faut garder à l'esprit que le progrès technique n'est pas toujours un progrès pour l'homme et que l'éthique devrait guider la technique et non pas le contraire.

Références bibliographiques

Références chapitre I :

- [1] A. Ohannessian, M. Gamberre, et A. Agostini, « Epidémiologie de la fertilité », Gynécologie, p. 8, 2014.
- [2] H. Bry-Gauillard, N. Massin, et J. Young, « Infertilité du couple : étiologies et prise en charge », Endocrinol.-Nutr., juill. 2014.
- [3] C. Moresi, « Le Pharmacien d'Officine face à la prise en charge de l'Infertilité en Lorraine », 2013.
- [4] L. Chelli, S. Riquet, J. Perrin, et B. Courbiere, « Faut-il mieux informer les femmes jeunes sur leur fertilité ? Étude des connaissances sur une population d'étudiantes », Gynécologie Obstétrique Fertil., vol. 43, no 2, p. 128-132, févr. 2015.
- [5] B. Khoshnood, M.-H. Bouvier-Colle, H. Leridon, et B. Blondel, « Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant », Rev. Sage-Femme, vol. 8, no 3, p. 145-160, juin 2009.
- [6] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), «Item 30 : Assistance médicale à la procréation».pdf.
- [7] Le moniteur des pharmacies, « L'assistance médicale à la procréation », Cahier II du N° 2908 du 3 décembre 2011.
- [8] FIV France, « traitement et protocole, stimulation ovarienne, fécondation in vitro ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.fivfrance.com/page_protocoles.html.
- [9] CHU de Toulouse, « La fécondation in vitro (FIV) - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.chu-toulouse.fr/-la-fecondation-in-vitro-fiv->.
- [10] CPMA, « 3_recueil_ovocytes.png (Image PNG, 791 × 600 pixels) - Redimensionnée (57%) ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.cpma.ch/tl_files/images/opu/3_recueil_ovocytes.png.
- [11] Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours «La Fécondation In Vitro (FIV) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.chu-tours.fr/la-fecondation-in-vitro-fiv.html>.
- [12] Aquitaine Santé, médecine de la reproduction. Clinique jean Villar « Traitements ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.fivbordeaux.com/les_traitements.html.
- [13] CHU de Toulouse, « L'Injection Intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.chu-toulouse.fr/-l-injection-intracytoplasmique-de>.

Références chapitre II :

- [1] Décret n° 2008-588 du 19 juin 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, vol. 4.
- [2] A. Pariente-Khayat, G. Lemardeley, et H. Creusvaux, « Surveillance des effets indésirables et des incidents : le dispositif d'AMP vigilance », Bull. Epidémiologique Hebd., vol. 23-24, juin 2011.
- [3] J.-C. Empereire, *Pratique de la stimulation ovulatoire par les gonadotrophines*, Avril 2013. Editions Springer.
- [4] A. Le Gouez, B. Naudin, M. Grynberg, et F.-J. Mercier, « Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne », *Ovarian Hyperstimulation Syndr*, vol. 30, no 4, p. 353-362, janv. 2011.
- [5] F. Lamazou, A. Legouez, V. Letouzey, M. Grynberg, X. Deffieux, C. Trichot, H. Fernandez, et R. Frydman, « Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne: physiopathologie, facteurs de risque, prévention et prise en charge », *Ovarian Hyperstimulation Syndr. Pathophysiol. Risk Factors Prev. Diagn. Treat.* vol. 40, no 7, p. 593-611, janv. 2011.
- [6] P. Merviel, R. Cabry, V. Boulard, E. Lourdel, M.-F. Oliéric, C. Claeys, P. Demailly, A. Devaux, et H. Copin, « Risques de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 37, no 11, p. 926–933, 2009.
- [7] F. Agence de la biomédecine. Haute Autorité de Santé. (H.A.S.), « Thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) : prévention et prise en charge. janv. 2013.
- [8] A. F. Jacobsen, F. E. Skjeldestad, et P. M. Sandset, « Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 6, no 6, p. 905-912, 2008.
- [9] J. Conard, G. Plu-Bureau, M.-H. Horellou, M.-M. Samama, et A. Gompel, « Thrombose et assistance médicale à la procréation (AMP) », *Thromb. Assist. Reprod. Tech. ART*, vol. 36, no 3, p. 145-154, janv. 2011.
- [10] W. S. Chan, « The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology », *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, vol. 21, no 3, p. 207–218, 2009.
- [11] A. Girolami, R. Scandellari, F. Tezza, D. Paternoster, et B. Girolami, « Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature », *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 24, no 2, p. 169–174, 2007.

- [12] P. Merviel, R. Cabry, V. Boulard, E. Lourdel, M.-F. Oliéric, C. Claeys, P. Demailly, A. Devaux, et H. Copin, « Risques de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 37, no 11-12, p. 926-933, nov. 2009.
- [13] W. R. Jones, C. J. Haines, C. D. Matthews, et C. A. Kirby, « Traumatic ureteric obstruction secondary to oocyte recovery for in vitro fertilization: A case report », *J. In Vitro Fert. Embryo Transf.*, vol. 6, no 3, p. 185-187, juin 1989.
- [14] G. J. . Van Hoorde, E. Verhoeff, et G. . Zeilmaker, « Perforated appendicitis following transvaginal oocyte retrieval for in-vitro fertilization and embryo transfer », vol. 7, no 6, p. 850-851, 1992.
- [15] T. Kubota, K. Ishi, et H. Takeuchi, « A Study of Tubo-Ovarian and Ovarian Abscesses, with a Focus on Cases with Endometrioma », *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 23, no 5, p. 421-426, 1997.
- [16] J.-M. Antoine, A. Audebert, C. Avril, J. Belaisch-Allart, B. Blondel, G. Bréart, J. Cohen, S. Epelboin, R. Fanchin, L. F. Hélias, et others, « Traitements de la stérilité et grossesses multiples en France: analyse et recommandations », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 32, no 7, p. 670-683, 2004.
- [17] E. Béraud, F. Brugnon, A.-S. Gremeau, L. Dejou, H. Pons, L. Janny, C. Boyer, et J.-L. Pouly, « Réduction des grossesses multiples en AMP par un usage large du SET (Single Embryo Transfer) sur la période 2001-2010 », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 41, no 1, p. 20-26, janv. 2013.
- [18] L. Leniaud, C. Poncelet, R. Porcher, B. Martin-Pont, I. Cédric-Durnerin, J.-N. Hugues, J.-P. Wolf, et C. Sifer, « Évaluation prospective du transfert sélectif d'un embryon : deux années d'expérience », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 36, no 2, p. 159-165, févr. 2008.
- [19] C. Giorgetti, V. Chabert-Orsini, B. Barry, J.-M. Chinchole, J.-P. Franquebalme, E. Hans, E. Glowaczower, P. Terriou, M.-C. Sitri, J. Salzmann, M.-C. Thibault, et R. Roulier, « Transfert électif d'un seul embryon : une option justifiée pour une population de patientes sélectionnées », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 34, no 4, p. 317-322, avr. 2006.
- [20] D. Le Lannou, M.-C. Laurent, J.-F. Griveau, E. Véron, F. Jaffré, G. Jouve, A. Gueho, et K. Morcel, « Transfert monoembryonnaire : expérience du CHU de Rennes », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 36, no 11, p. 1158-1161, nov. 2008.
- [21] 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.
- [22] Agence de la biomédecine, « Activité d'assistance médicale à la procréation 2012 », rapport d'activité annuel d'AMP 2012.

- [23] M. A. Rossing et J. R. Daling, « Complexity of surveillance for cancer risk associated with in-vitro fertilisation », *The Lancet*, vol. 354, no 9190, p. 1573-1574, nov. 1999.
- [24] R. B. Ness, D. W. Cramer, M. T. Goodman, S. K. Kjaer, K. Mallin, B. J. Mosgaard, D. M. Purdie, H. A. Risch, R. Vergona, et A. H. Wu, « Infertility, Fertility Drugs, and Ovarian Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 155, no 3, p. 217-224, janv. 2002.
- [25] F. Parazzini, C. Pelucchi, E. Negri, S. Franceschi, R. Talamini, M. Montella, et C. L. Vecchia, « Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer », *Hum. Reprod.*, vol. 16, no 7, p. 1372-1375, janv. 2001.
- [26] A. Shushan, O. Paltiel, J. Iscovich, U. Elchalal, T. Peretz, et J. G. Schenker, « Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer », *Fertil. Steril.*, vol. 65, no 1, p. 13-18, janv. 1996.
- [27] F. M. Helmerhorst, D. A. Perquin, D. Donker, et M. J. Keirse, « Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies », *Bmj*, vol. 328, no 7434, p. 261, 2004.
- [28] S. D. McDonald, Z. Han, S. Mulla, K. E. Murphy, J. Beyene, A. Ohlsson, et Knowledge Synthesis Group, « Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 146, no 2, p. 138-148, oct. 2009.
- [29] E. Marchand, C. Poncelet, L. Carbillon, I. Pharisien, A. Tigaizin, et O. Chanelles, « Les grossesses issues de l'assistance médicale à la procréation se compliquent-elles plus que les grossesses spontanées ? Étude rétrospective sur six ans », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 40, no 6, p. 522-528, oct. 2011.
- [30] M. Knoester, F. M. Helmerhorst, J. P. Vandenbroucke, L. A. van der Westerlaken, F. J. Walther, et S. Veen, « Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5-to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons », *Fertil. Steril.*, vol. 89, no 5, p. 1133-1146, 2008.
- [31] M. Ceelen, M. M. Van Weissenbruch, J. Prein, J. J. Smit, J. P. Vermeiden, M. Spreeuwenberg, F. E. van Leeuwen, et H. A. Delemarre-van De Waal, « Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents », *Hum. Reprod.*, vol. 24, no 11, p. 2788-2795, 2009.
- [32] M. Ceelen, M. M. van Weissenbruch, J. P. Vermeiden, F. E. van Leeuwen, et H. A. Delemarre-van de Waal, « Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception », *Hum. Reprod.*, vol. 23, no 12, p. 2791-2798, 2008.

- [33] M. Ceelen, M. M. van Weissenbruch, J. P. Vermeiden, F. E. van Leeuwen, et H. A. Delemarre-van de Waal, « Cardiomatabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no 5, p. 1682–1688, 2008.
- [34] P. Sagot, S. Bechoua, C. Ferdynus, A. Facy, X. Flamm, J. B. Gouyon, et C. Jimenez, « Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study », *Hum. Reprod.*, vol. 27, no 3, p. 902–909, 2012.
- [35] M. J. Davies, V. M. Moore, K. J. Willson, P. Van Essen, K. Priest, H. Scott, E. A. Haan, et A. Chan, « Reproductive technologies and the risk of birth defects », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no 19, p. 1803–1813, 2012.
- [36] C. Bouillon et P. Fauque, « Devenir des enfants issus des techniques d'assistance médicale à la procréation », *Follow- Child. Conceived Assist. Reprod. Technol.* vol. 20, no 5, p. 575–579, janv. 2013.
- [37] P. Doyle, K. Bunch, V. Beral, et G. Draper, « Cancer incidence in children conceived with assisted reproduction technology », *The Lancet*, vol. 352, no 9126, p. 452–453, août 1998.
- [38] H. Klip, C. W. Burger, J. de Kraker, F. E. van Leeuwen, et others, « Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF », *Hum. Reprod.*, vol. 16, no 11, p. 2451–2458, 2001.
- [39] L. Lerner-Geva, A. Toren, A. Chetrit, B. Modan, M. Mandel, G. Rechavi, et J. Dor, « The risk for cancer among children of women who underwent in vitro fertilization », *Cancer*, vol. 88, no 12, p. 2845–2847, 2000.
- [40] T. Bergh, A. Ericson, T. Hillensjö, K. G. Nygren, et U. B. Wennerholm, « Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study », *The Lancet*, vol. 354, no 9190, p. 1579–1585, 1999.
- [41] F. Bruinsma, A. Venn, P. Lancaster, A. Speirs, et D. Healy, « Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization », *Hum. Reprod.*, vol. 15, no 3, p. 604–607, 2000.
- [42] M. Ceelen, M. M. van Weissenbruch, J. P. Vermeiden, F. E. van Leeuwen, et H. A. Delemarre-van de Waal, « Growth and development of children born after in vitro fertilization », *Fertil. Steril.*, vol. 90, no 5, p. 1662–1673, 2008.
- [43] B. Källén, O. Finnström, A. Lindam, E. Nilsson, K.-G. Nygren, et P. O. Olausson, « Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization », *Pediatrics*, vol. 126, no 2, p. 270–276, 2010.
- [44] Inserm, « Orphanet: Syndrome de Beckwith Wiedemann ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=116&lng=FR. [Consulté le: 25-déc-2014].

- [45] J. Halliday, K. Oke, S. Breheny, E. Algar, et D. J. Amor, « Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 75, no 3, p. 526, 2004.
- [46] J. P. W. Vermeiden et R. E. Bernardus, « Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? », *Fertil. Steril.*, vol. 99, no 3, p. 642-651, mars 2013.
- [47] G. F. Cox, J. Bürger, V. Lip, U. A. Mau, K. Sperling, B.-L. Wu, et B. Horsthemke, « Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 71, no 1, p. 162-164, 2002.
- [48] K. H. Ørstavik, K. Eiklid, C. B. Van Der Hagen, S. Spetalen, K. Kierulf, O. Skjeldal, et K. Buiting, « Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic sperm injection », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 72, no 1, p. 218, 2003.
- [49] H. Hiura, H. Okae, N. Miyauchi, F. Sato, A. Sato, M. Van De Pette, R. M. John, M. Kagami, K. Nakai, H. Soejima, et others, « Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies », *Hum. Reprod.*, vol. 27, no 8, p. 2541-2548, 2012.
- [50] M. E. Doornbos, S. M. Maas, J. McDonnell, J. P. Vermeiden, et R. C. Hennekam, « Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study », *Hum. Reprod.*, vol. 22, no 9, p. 2476-2480, 2007.
- [51] M. Ludwig, A. Katalinic, S. Gross, A. Sutcliffe, R. Varon, et B. Horsthemke, « Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples », *J. Med. Genet.*, vol. 42, no 4, p. 289-291, 2005.
- [52] A. G. Sutcliffe, C. J. Peters, S. Bowdin, K. Temple, W. Reardon, L. Wilson, J. Clayton-Smith, L. A. Brueton, W. Bannister, et E. R. Maher, « Assisted reproductive therapies and imprinting disorders—a preliminary British survey », *Hum. Reprod.*, vol. 21, no 4, p. 1009-1011, janv. 2006.
- [53] Inserm, « Orphanet: Syndrome de Prader Willi ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=739.
- [54] F. Taboulet, « Interrogations éthiques relatives au don d'ovocytes dans le contexte français », *Médecine Droit*, vol. 2014, no 129, p. 144-152, nov. 2014.
- [55] CCNE, « Questions éthiques soulevées par le développement de l'ICSI », avis n° 75, déc. 2002.

Références chapitre III :

- [1] G. H. Zeilmaker, A. T. Alberda, I. van Gent, C. M. Rijkmans, et A. C. Drogendijk, « Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos », *Fertil. Steril.*, vol. 42, no 2, p. 293-296, août 1984.
- [2] L. Hesters, N. Achour-Frydman, J. Mandelbaum, et R. Levy, « Vitrification embryonnaire : état des pratiques en France par les BLEFCO », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 41, no 9, p. 554-557, sept. 2013.
- [3] P. Terriou, C. Giorgetti, E. Hans, J. Salzmann, O. Charles, L. Cignetti, C. Avon, et R. Roulier, « [How to improve ART results? Is France behind other countries? Strategy for single embryo transfer: The value of embryo selection and embryo freezing] », *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 34, no 9, p. 786-792, 2006.
- [4] T. El-Toukhy, Y. Khalaf, K. Al-Darazi, V. Andritsos, A. Taylor, et P. Braude, « Effect of blastomere loss on the outcome of frozen embryo replacement cycles », *Fertil. Steril.*, vol. 79, no 5, p. 1106-1111, 2003.
- [5] H. Martikainen, M. Orava, J. Lakkakorpi, et L. Tuomivaara, « Day 2 elective single embryo transfer in clinical practice: better outcome in ICSI cycles », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 19, no 6, p. 1364-1366, juin 2004.
- [6] 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.
- [7] C. Sifer, « L'apport de la vitrification dans l'efficacité de la fécondation in vitro », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 42, no 10, p. 721-724, oct. 2014.
- [8] K. E. Loutradi, E. M. Kolibianakis, C. A. Venetis, E. G. Papanikolaou, G. Pados, I. Bontis, et B. C. Tarlatzis, « Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis », *Fertil. Steril.*, vol. 90, no 1, p. 186-193, 2008.
- [9] F. F. AbdelHafez, N. Desai, A. M. Abou-Setta, T. Falcone, et J. Goldfarb, « Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis », *Reprod. Biomed. Online*, vol. 20, no 2, p. 209-222, 2010.
- [10] L. V. Landuyt, H. V. de Velde, A. D. Vos, P. Haentjens, C. Blockeel, H. Tournaye, et G. Verheyen, « Influence of cell loss after vitrification or slow-freezing on further in vitro development and implantation of human Day 3 embryos », *Hum. Reprod.*, vol. 28, no 11, p. 2943-2949, janv. 2013.
- [11] C. Sifer, « L'apport de la vitrification dans l'efficacité de la fécondation in vitro », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 42, no 10, p. 721-724, oct. 2014.
- [12] Agence de la biomédecine, « Le rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation de l'année 2012 ».

- [13] Agence de la biomédecine. « Recommandations de bonnes pratiques en accueil d'embryons.pdf ». Décembre 2010.
- [14] Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.
- [15] Arrêté du 22 août 2008 relatif au consentement et à la confirmation du consentement d'un couple ou du membre survivant en cas de décès de l'autre membre du couple à l'accueil de son ou de ses embryons par un couple tiers.
- [16] N. Haoulia, « De l'interdiction de la recherche sur l'embryon et les cellules souches au régime d'autorisation sous condition : brèves remarques sur la protection de la vie humaine dans la loi n° 2013-715 du 6 août 2013 », *Médecine Droit*, vol. 2014, no 124, p. 23-25, janv. 2014.
- [17] 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.
- [18] O. Dekens, *Fondements de la métaphysique des mœurs - Kant*. Editions Bréal.
- [19] Y. Englert, *L'embryon humain in vitro*. Editions De Boeck Supérieur, 1999.
- [20] B. Gailly, *L'influence des religions sur le droit laïc: l'exemple du statut juridique de l'embryon*. Editions l'Harmattan, 2013.
- [21] CCNE, « Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de fœtus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques. », avis n°1, mai 1984.
- [22] CCNE, « Une réflexion éthique sur la recherche sur les cellules d'origine embryonnaire humaine, et la recherche sur l'embryon humain in vitro », avis n°112, oct. 2010.
- [23] R. Frydman, *Dieu, la médecine et l'embryon*. Editions Odile Jacob, 1999.
- [24] Sénat, « Rapport d'information sur l'état d'application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Sénat n° 309 ».
- [25] L. Lepienne, *Vers une bioéthique européenne? L'exemple de l'embryon humain*. Editions Fondation Robert Schuman, 2003.
- [26] E. Dhonte-Isnard, *L'embryon humain in vitro et le droit*. Editions L'Harmattan, 2004.
- [27] Décret n° 2012-855 du 5 juillet 2012 portant publication de la 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, signée à Oviedo le 4 avril 1997.

- [28] L. Sève, Qu'est-ce que la personne humaine ? Bioéthique et démocratie. Paris: La Dispute, 2006.
- [29] CCNE, « Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains in vitro à des fins médicales et scientifiques. », avis n° 8, déc. 1986.
- [30] Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe, « Recommandation relative à l'utilisation d'embryons et fœtus humains à des fins diagnostiques, thérapeutiques, scientifiques, industrielles et commerciales », n°1046, 1986.
- [31] J. Ratzinger, Instruction Donum Vitae. Respect de la vie humaine naissante et de la dignité de la procréation. 1987.
- [32] Assemblée nationale, «Rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur la révision des lois de bioéthique ». N° 2235 tome 2.
- [33] J.-F. Collange, La vie, quelle vie? Bioéthique et protestantisme. Editions Olivetan, 2007.
- [34] COLLANGE et al, « États généraux de la bioéthique 2009, éléments de réflexion proposés par la Commission Église et Société de la FPF ». 2009.
- [35] Assemblée nationale « Compte rendu intégral de la première session ordinaire de 1992-1993 ». Séance n° 81. Nov 1992.pdf.
- [36] Conseil d'Etat, « Révision des lois de bioéthique ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.conseil-etat.fr/Decisions-Avis-Publications/Etudes-Publications/Rapports-Etudes/Revision-des-lois-de-bioethique>.
- [37] Sénat, « Séance du 8 avril 2011 (compte rendu intégral des débats) ».pdf.
- [38] A. Mirkovic, « Le statut de l'embryon, la question interdite! », Sem. Jurid., no 4, janv. 2010.
- [39] Décision n° 94-343-344 DC du 27 juillet 1994. .
- [40] P. Jouannet et C. Paley-Vincent, L'embryon, le fœtus, l'enfant : assistance médicale à la procréation (AMP) et lois de bioéthique. Paris: Editions Eska, 2009.
- [41] CCNE, « Etat des études conduites par le Comité concernant les dons de gamètes et d'embryons. », avis n°18, déc. 1989.
- [42] P. Jouannet, J.-M. Kunstmann, J.-C. Juillard, J.-L. Bresson, et L. F. française des Cecos, « La majorité des couples procréant par don de sperme envisagent d'informer l'enfant de son mode de conception, mais la plupart souhaitent le

- maintien de l'anonymat du donneur », *Andrologie*, vol. 20, no 1, p. 29-36, mars 2010.
- [43] N. Rives, « Peut-on se prononcer pour ou contre la levée de l'anonymat dans le don de gamètes ? », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 35, no 7-8, p. 695-700, juill. 2007.
- [44] Le Figaro, « PMA : le malaise d'enfants nés d'un don ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.lefigaro.fr/politique/2013/02/08/01002-20130208ARTFIG00628-pma-le-malaise-d-enfants-nes-d-un-don.php>.
- [45] P. Merviel, R. Cabry, E. Lourdel, M. Brzakowski, I. Maerten, E. Berthe, A. Devaux, H. Copin, H. Sevestre, et A. Hermant, « Faut-il vraiment lever l'anonymat des dons de gamètes en France ? », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 39, no 2, p. 67-69, févr. 2011.
- [46] A. Mirkovic, *L'essentiel de la Bioéthique*. Editions Gualino, 2013.
- [47] F. Taboulet, « Interrogations éthiques relatives au don d'ovocytes dans le contexte français », *Médecine Droit*, vol. 2014, no 129, p. 144-152, nov. 2014.
- [48] Inspection Générale des Affaires Sociales, « Etat des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France ».pdf.
- [49] Assemblée nationale « PMA enjeux et défis éthiques, compte rendu de l'audition publique ouverte à la presse du mardi 10 juin 2008 ».
- [50] F. Merlet et B. Sénémaud, « Prise en charge du don d'ovocytes : réglementation du don, la face cachée du tourisme procréatif », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 38, no 1, p. 36-44, janv. 2010.
- [51] « Rapport de l'IGAS "Etat des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France" ».
- [52] F. Taboulet, « A propos du rappel à la loi adressé aux gynécologues sur la collaboration aux soins transfrontaliers d'AMP avec don d'ovocytes », *Workshop Assist. Médicale À Procréation Enjeux Actuels En Eur.*, juill. 2013.
- [53] F. Taboulet, « Don d'ovocytes et tourisme procréatif : comment sortir de l'impasse ? », *Médecine Droit*, vol. 2014, no 125, p. 40-45, mars 2014.
- [54] Assemblée nationale « Compte rendu de réunion de la Commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi relatif à la bioéthique », 16-déc-2010. [En ligne].
- [55] Agence de la biomédecine, « Pour augmenter les dons d'ovocytes et de spermatozoïdes, l'Agence de la biomédecine fait campagne pour recruter des "donneurs de bonheur" [En ligne]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/campagne-don-gametes>.

[56] « Don d'Ovocytes près de chez vous ». [En ligne]. Disponible sur:
<http://www.dondovocytes.fr/presdechezvous/s/#s-centre>.

Assisted Reproductive Technology : medical, legal and ethical aspects

RESUME:

Assisted Reproductive Technology (ART) is the use of medical techniques helping a couple to conceive a child. This artificial and very complex reproductive medicine cannot reasonably be practiced without the consideration of scientific and ethical issues. An analysis of the medical literature and Biomedicine Agency reports has allowed providing valuable information on the impact of these techniques on the women and children health. Although, some issues remain open due to insufficient data. Ethical reflection on surplus embryos and gametes donation issues highlights the importance of a coherent legal framework in order to avoid the acknowledged abuses.

AUTEUR : Samia DAAS MATMAT

TITRE : L'assistance médicale à la procréation : aspects médicaux, juridiques et éthiques

DIRECTEUR DE THESE : Madame le Professeur Florence Taboulet

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de pharmacie Toulouse III, le 15 juin 2015

RESUME

L'assistance médicale à la procréation est l'ensemble des techniques médicales ayant pour but d'aider un couple à concevoir un enfant. Cette médecine de la reproduction artificielle, très complexe, ne peut raisonnablement être pratiquée sans s'interroger sur les différents enjeux médicaux et éthiques qui lui sont associés. Une analyse de la littérature médicale et des rapports de l'Agence de la biomédecine a permis d'apporter des informations précieuses sur l'impact de ces techniques sur la santé des femmes et des enfants ; mais certaines questions restent ouvertes, en raison de l'insuffisance des données. Une réflexion éthique sur les problématiques liées aux embryons surnuméraires et au don de gamètes, et particulièrement au don d'ovocytes, montre l'importance d'un encadrement juridique cohérent afin d'éviter des dérives.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS : Assisted Reproductive Technology : medical, legal and ethical aspects

Assisted Reproductive Technology (ART) is the use of medical techniques helping a couple to conceive a child. This artificial and very complex reproductive medicine cannot reasonably be practiced without the consideration of scientific and ethical issues. An analysis of the medical literature and Biomedicine Agency reports has allowed providing valuable information on the impact of these techniques on the women and children health. Although, some issues remain open due to insufficient data. Ethical reflection on surplus embryos and gametes donation issues highlights the importance of a coherent legal framework in order to avoid the acknowledged abuses.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine, droit de la santé, éthique.

MOTS-CLES :

AMP, insémination artificielle, FIV, ICSI, AMP vigilance, évènements indésirables, embryons surnuméraires, don de gamètes.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse
35 chemin des maraîchers
31062 Toulouse Cedex