

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2023

THESE 2023/TOU3/2063

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Aurélia WADEL

DON DE GAMETES : ASPECTS SCIENTIFIQUES, JURIDIQUES ET ETHIQUES

Date de soutenance : Mardi 4 juillet 2023

Directeurs de thèse : **Madame le professeur Florence Taboulet**

JURY

Président : Madame le professeur Bettina Couderc
1er assesseur : Madame le professeur Florence Taboulet
2ème assesseur : Madame le docteur Marie-Elisabeth Roussel
3ème assesseur : Madame le docteur Anaïs Taraire



PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 20 février 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier le jury pour cette thèse.

Je remercie tout d'abord, Madame Florence Taboulet, Professeur des Universités à la faculté de Toulouse, pour m'avoir inspiré durant toutes ces années universitaires. Son expérience et ses connaissances dans le domaine ainsi que sa bienveillance ont très fortement contribué à la réalisation du présent travail.

Je voudrais remercier tout particulièrement Madame Bettina Couderc, Professeur des Universités à la faculté de Toulouse, qui me fait l'honneur de présider cette soutenance malgré ses multiples occupations.

Je suis spécialement reconnaissante envers Marie-Elisabeth Roussel, Docteur en pharmacie, adjointe en officine à Toulouse et Anaïs Tارايرة, Docteur en pharmacie, adjointe en officine à Toulouse pour leurs disponibilités et l'intérêt qu'elles accordent à ce sujet.

J'exprime ma gratitude à Mr Thomas De Viguerie Jérôme, Docteur en pharmacie, titulaire d'une officine à Lorris pour sa patience et sa compréhension ainsi qu'à toute son équipe.

J'adresse un immense merci à Sébastien Falanga pour sa relecture enrichissante et à Camille Lecoq pour son soutien.

Je remercie également toutes les personnes avec qui j'ai partagé mes études et notamment ces années de thèse, mes amis et maintenant collègues "pharmacie si la famille", nous avons fait un bout de chemin côte à côte et je suis ravie des professionnels qu'ils deviennent.

Mes remerciements vont aussi à ma famille, avec cette question récurrente et angoissante « où en es-tu de ta thèse ? ». Ils m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif. Un grand merci à mes parents, ma sœur, ma tata, mes grands-parents et mon « jumeau » ; vous êtes les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais.

Merci à ma marraine, présente depuis le début, lors de la journée portes ouvertes du PACES de l'Université Paul Sabatier, dans cet immense amphithéâtre. « Regarde Aurélia tous ces étudiants, ces professeurs, la bibliothèque universitaire, [...] tu vas

apprendre tellement de choses ici. Ce lieu sera une partie de toi, façonnant d'une certaine manière tes ambitions et ta personnalité. Dans dix ans, nous assisterons à ta soutenance ! » Elle nous a quitté beaucoup trop tôt et je peux lui dire : tu avais raison, ces années ont été mes plus belles années.

En dernier lieu, je remercie mon cher époux sans qui rien n'aurait été possible pour sa présence et son amour indéfectible. Huit ans que notre couple s'épanouit, représentant le socle solide aux réussites de nos vies professionnelles. Je remercie la vie de nous permettre de devenir chaque jour un peu plus les parents d'une merveilleuse petite fille qui nous comble de bonheur.

Pour clore ce préambule, je souhaiterais vous faire part de mon impression. Depuis mon enfance, je suis fascinée par les avancées scientifiques. Trop cartésienne et trop souvent dans la pensée dichotomique, j'ai découvert avec perplexité l'impact que pouvait avoir de si petites cellules sur le fonctionnement de notre société. Ces recherches m'ont offert la possibilité d'évoluer dans ma réflexion personnelle. Dans une société de consommation « où l'on souhaite tout contrôler », je ne vous propose pas de révolution dans le domaine du « don de gamètes », après un état des lieux, il est intéressant de se questionner sur l'aspect éthique de ce sujet.

LISTE DES ACRONYMES	8
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
I- PARTIE 1 : ASPECTS SCIENTIFIQUES	16
A- Gamètes mâles	16
1- Rappels physiologiques	16
2- Don de spermatozoïdes	18
a- Information et consentement	19
b- Examens médicaux	19
c- Entretien avec un psychologue	19
d- Recueil pour analyse	20
e- Recueil pour don	20
f- Validation	20
B- Gamètes femelles	21
1- Rappels physiologiques	21
a- Ovaires et utérus	21
b- Folliculogénèse	22
c- Ovogénèse	23
d- Cycle menstruel	25
e- Fécondation	28
2- Don d'ovocytes	28
a- Consentement	28
b- Bilan médical	29
c- Entretien	29
d- Stimulation ovarienne	29
e- Ponction d'ovocytes	30
C- Conservation des gamètes	30
D- Différentes techniques d'AMP	32
1- Insémination intra-utérine	33
2- Fécondation in vitro	33
E- FIV avec ICSI et don de gamètes	37
1- FIV avec don d'ovocytes	37
a- Etapes	37
i- Stimulation ovarienne	38
ii- Déclenchement de l'ovulation	43
iii- Ponction des ovocytes	43
iv- Préparation des gamètes	43
v- Mise en fécondation (J1)	44
vi- Transfert embryonnaire	46
b- Médicaments utilisés en FIV/ICSI	46
i- Médicaments de la stimulation ovarienne	47
a) Gonadotrophines	47
b) Analogues GnRH	49
ii- Thérapie adjuvante en pré-traitement ou en cours de stimulation ovarienne	50
iii- Médicaments du déclenchement de l'ovulation	50
2- FIV avec don de spermatozoïdes	51

II- PARTIE 2 : ASPECTS JURIDIQUES ET ECONOMIQUES _____ 53

A- Encadrement juridique	53
1- Conditions d'organisation et de prise en charge des parcours d'AMP	53
a- Conditions d'âge	53
i- Prélèvement ou recueil de ses gamètes	53
ii- Bénéfice de l'autoconservation de ses gamètes	53
iii- Insémination artificielle	54
b- Equipe de médicale	54
2- Accès aux données non identifiantes et à l'identité du donneur	55
a- Modalités de consentement des donneurs à la communication de leurs données non identifiantes et de leur identité	55
i- Consentement du donneur préalable au don	55
ii- Modalités de collecte de l'identité et des données non identifiantes	55
iii- Consentement du donneur	56
b- Demandes d'accès aux données non identifiantes et à l'identité du donneur	56
c- Traitement de données mis en œuvre par l'agence de la biomédecine	57
B- Loi de bioéthique	58
1- Historique des dispositions relatives à l'AMP	59
a- Entrée de la bioéthique dans la loi	59
b- Apport de la loi de 2004	59
c- Loi de 2011 et modification de 2013	59
d- Loi du 2 août 2021	59
2- Principe d'anonymat en France	60
a- Loi française	60
b- Convention internationale des droits de l'enfant (CIDE)	60
3- Obligation du consentement	61
a- Qu'est-ce que le consentement ?	61
b- Critères de validité du consentement	61
4- Principe de gratuité	63
C- Analyse de l'activité de don de gamètes	63
1- Données quantitatives	63
a- Activités d'AMP de 2016 à 2020	63
b- Evolution de l'âge des femmes à l'AMP	65
c- Centres et FIV	66
d- Donneuses d'ovocytes et couples receveurs	68
e- Donneurs de spermatozoïdes et couples receveurs	70
2- Résultats : pourcentage de grossesse et de réussite	71
a- Taux de grossesse	71
b- Taux d'accouchement	72
c- Enfant issu d'une AMP	73
3- Risques et conséquences	76
a- AMP vigilance	77
b- Effets indésirables de la femme	82
c- Effets indésirables de l'enfant	86
4- Données économiques	88
a- Lois de financement de la sécurité sociale	88
b- Prestations facturables	89
c- MIG AMP	90
i- Surcoûts de l'AMP	91
ii- Don d'ovocytes	91
iii- Don de spermatozoïdes	93
iv- Exemple de la dotation MIG « AMP » d'un centre clinico-biologique	94
d- Cas au comptoir de l'officine	95

i-	Ordonnance n°1 : protocole court	95
i-	Ordonnance n°2 : protocole long en phase lutéinique	98
III-	PARTIE 3 : ASPECTS ETHIQUES	101
A-	Consentement et anonymat	101
1-	Consentement ?	101
2-	Levée de l’anonymat	102
3-	Filiation	104
a-	Droit de filiation par vérité biologique	105
b-	Filiation détachée de la biologie	106
B-	Rupture de l’offre de soin	106
1-	Autonomie	107
a-	Prix d’un ovocyte ?	108
i-	Ovocyte « gratuit »	108
ii-	Ovocyte « hors de prix »	109
iii-	Ovocyte « au juste prix » ?	110
b-	Critères de sélection	111
i-	Choix de la donneuse	111
ii-	Choix du sexe	111
iii-	Amélioration génétique	112
2-	Justice	113
	CONCLUSION	117
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	118

LISTE DES ACRONYMES

ABM : agence de la biomédecine

ADN : acide désoxyribonucléique

ADOT : fédération des associations pour le don d'organes et de tissus humains

AMP : assistance médicale procréation

ARN : acide ribonucléique

ARS : agence régionale de santé

CCAM : classification commune des actes médicaux

CCNE : comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé

CCNE : comité consultatif nationale d'éthique

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

CIDE : convention internationale des droits de l'enfant

CHU : centre hospitalier universitaire

CNAM : caisse nationale assurance maladie

CNSE : centre national des soins à l'étranger

CSG : contribution sociale généralisée

CSP : code de la santé publique

DRESS : direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

ECLJ : european centre for law and justice

EI : effet indésirable

FIV : fécondation in vitro

FIVDO : fécondation in vitro avec don d'ovocytes

FSH : follicule stimulating hormone

GHM : groupe homogène de malades (classification des séjours PMSI)

GHS : groupe homogène de séjour (le tarif du GHS)

Gn-RH : gonadotrophin releasing hormone

HMG : gonadotrophine ménopausique humaine ou ménotropine

IAC : insémination artificielle avec sperme du conjoint

IAD : insémination artificielle avec don

ICSI : intracytoplasmic sperm injection, injection de sperme en intracytoplasmique

IGAS : inspection générale des affaires sociales

IIU : insémination intra-utérine

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

ITAF : impôts et taxes affectés

LH : luteinizing hormone

MIG : missions d'intérêt général

MIGAC : missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation

NABM : nomenclature des actes de biologie médicale

ONDAM : objectif national des dépenses d'assurance maladie

OPECST : office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

SC : sous cutanée

SHO : syndromes d'hyperstimulation ovarienne

T2A : tarification à l'activité

TEC : transfert d'embryons congelés

TFR : tarif forfaitaire de responsabilité

UNEDIC : union nationale pour l'emploi dans l'industrie et le commerce

VIH : virus de l'immunodéficience humain

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation de l'appareil reproducteur masculin.

Figure 2 : Représentation de la spermatogénèse.

Figure 3 : Représentation schématique de l'appareil génital féminin.

Figure 4 : Représentation schématique de la folliculogénèse en relation avec la croissance ovocytaire.

Figure 5 : Représentation schématique de l'ovogénèse.

Figure 6 : Représentation de l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien.

Figure 7 : Représentation schématique du cycle ovarien.

Figure 8 : Paillettes de sperme congelées au CECOS de Lyon.

Figure 9 : Représentation schématique des étapes de la FIV.

Figure 10 : Représentation schématique des étapes de vitrification.

Figure 11 : Représentation graphique de la part des enfants nés après AMP en 2020 selon les techniques d'AMP quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons

Figure 12 : Représentation schématique des étapes de la FIV avec ICSI

Figure 13 : Représentation schématique des voies de contrôles et rétrocontrôles des hormones du cycle féminin.

Figure 14 : Représentation schématique du protocole de stimulation ovarienne du protocole long en phase lutéale

Figure 15 : Représentation schématique du protocole agoniste long en phase folliculaire

Figure 16 : Représentation schématique du protocole de stimulation ovarienne court

Figure 17 : Représentation du protocole de préparation des gamètes males en vue d'une FIV.

Figure 18 : Répartition des CECOS en France en 2023.

Figure 19 : Représentation graphique de l'offre de soins en FIV en 2020.

Figure 20 : Activité de FIV par département en France.

Figure 21 : Représentation schématique du taux de grossesses échographiques après tentative d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2020.

Figure 22 : Taux d'accouchements après tentative d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2020.

Figure 23 : FIV/ICSI avec don d'ovocytes chez les couples receveurs : tentatives, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants selon la technique de 2017 à 2020.

Figure 24 : *Inséminations intra-utérines avec spermatozoïdes de donneur : inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2017 à 2020*

Figure 25 : *ICSI avec spermatozoïdes de donneur : ponction, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2017 à 2020.*

Figure 26 : *Représentation schématique de la démarche à effectuer post événement indésirable.*

Figure 27 : *Représentation de la corrélation entre les étapes et les sous-étapes des incidents d'AMP vigilance.*

Figure 28 : *Représentation schématique du financement des établissements de santé depuis 2004.*

Figure 29 : *Représentation schématique du parcours d'une donneuse d'ovocytes et le financement du don.*

Figure 30 : *Ordonnance n°1 : protocole court.*

Figure 31 : *Ordonnance n°2 : protocole long en phase lutéinique.*

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : *Pourcentage de chances de développement embryonnaire selon le score.*

Tableau 2 : *Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2017 et 2020.*

Tableau 3 : *Evolution de l'âge des femmes à l'insémination ou à la ponction en vue de fécondation in vitro de 2017 à 2020, quelle que soit l'origine des gamètes et la technique utilisée*

Tableau 4 : *Don d'ovocytes : donneuses et couples receveurs de 2016 à 2020.*

Tableau 5 : *Donneuses d'ovocytes : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2016 à 2019.*

Tableau 6 : *Don de spermatozoïdes de 2016 à 2020.*

Tableau 7 : *Evolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Don).*

Tableau 8 : *Liste de certains effets indésirables selon les spécialités pharmaceutiques.*

Tableau 9 : *Effets indésirables des enfants issus d'AMP en 2021.*

Tableau 10 : *Nombre de séjour et tarif du prélèvement d'ovocyte en ambulatoire.*

Tableau 11 : *Case-mix 2021 du GHM 13M08 et tarifs 2022 de ce GHM.*

Tableau 12 : *Tarifs 2022 des 4 indicateurs compartiment Don de Spermatozoïdes.*

Tableau 13 : *Tarif alloué à un centre pour l'année N suite aux données de l'année « N-1 ».*

INTRODUCTION

L'ovocyte humain est décrit par Reinier de Graaf en 1672 quelques années après la découverte des follicules ovariens en 1670 grâce au microscope. C'est en 1678 que le scientifique néerlandais Antoni van Leeuwenhoek fit la découverte du spermatozoïde dans le sperme et l'annonça à la Royal Society de Londres [1].

Ces avancées permettent de mieux comprendre la procréation. C'est à cette époque que deux théories s'affrontent : les ovistes et les animalculistes. Les ovistes prônent le fait que l'embryon est contenu dans l'ovule et que le sperme permet de réveiller cet embryon. Les animalculistes affirment que le spermatozoïde contient l'embryon et que l'ovule sert à le nourrir. Oscar Hertwig départagera ; il publie en 1876 un article sur la fécondation expliquant qu'il s'agit d'une union parfaite entre le noyau d'un gamète mâle et le noyau d'un gamète femelle. Une notion indispensable à la procréation développant des pratiques d'aide pour des couples n'arrivant pas à avoir d'enfants. L'assistance médical à la procréation, AMP apparaît, c'est la course aux techniques.

La première technique d'aide à la procréation est d'injecter le sperme directement dans le corps de la femme au moyen d'une éprouvette : il s'agit de l'insémination artificielle. Au départ avec le sperme du couple, on parle alors d'insémination artificielle avec sperme du conjoint, IAC. En 1780, John Hunter, chirurgien anglais, proposa à un homme atteint d'hypospadias l'insémination de son sperme dans le vagin de son épouse, ce qui mena à une insémination intraconjugale réussie. L'idée d'utiliser du sperme de donneur mena à l'insémination artificielle avec donneur, IAD. En 1803, en France, Michel-Augustin Thouret publie le premier ouvrage recueillant les techniques d'insémination et ses résultats. La première tentative réussie d'insémination artificielle avec don de sperme a été faite par le docteur William Pancoast aux États-Unis, en 1884. Il utilisa en toute clandestinité le sperme de donneur chez une femme dont le mari n'avait pas de spermatozoïdes dans l'éjaculat, permettant la naissance d'un garçon.

C'est en 1978 qu'apparaît le premier « bébé-éprouvette » issu d'un ovule unique du cycle naturel de la mère. Le « bébé-éprouvette » est obtenu à partir d'un ovule en contact in vivo avec des spermatozoïdes. L'embryon formé est alors injecté dans l'utérus de la femme. Une nouvelle technique d'AMP apparaît : la fécondation in vitro [2].

Dans la deuxième moitié du XIXe siècle, le phénomène s'emballe. Des publicités présentent l'insémination comme un traitement de référence contre l'infertilité. Les autorités médicales et religieuses tentent de freiner la pratique considérée immorale. En 1949, l'Académie des sciences morales et politiques considérait l'hétéro-insémination comme une atteinte aux assises du mariage, de la famille et de la société. Malgré ces réticences, des gynécologues pratiquent en clandestinité, des inséminations avec sperme de donneur. En 1954, les États-Unis affichent fièrement les premières grossesses avec du sperme congelé. Cette technique de congélation se perfectionna en 1963 avec l'utilisation de l'azote liquide, une évolution qui fait de l'insémination une pratique réalisée à l'hôpital menant à de nombreux recueils de spermatozoïdes. Il faut alors créer « une banque de sperme ».

En 1973, les deux premières banques françaises de sperme étaient créées à l'hôpital Necker et à l'hôpital Bicêtre à Paris. La banque de sperme de l'hôpital Necker rémunérait les jeunes donneurs de sperme pour inséminer des femmes dont les maris étaient stériles. Ces deux structures ont mené à la création du Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS) à l'Hôtel-Dieu en 1978. L'enthousiasme de Georges David (directeur du laboratoire d'histologie-embryologie de Bicêtre) et Albert Netter (directeur du service de gynécologie à l'hôpital Necker) rassemblent les banques pour former un seul centre et déposent les statuts du CECOS selon la loi de 1901 sur les associations. Le CECOS est le « Centre d'études et de conservation de sperme humain ». Simone Veil alors ministre de la santé soutenait que l'insémination avec sperme de donneur soit mise en place et organisée, permettant notamment de lutter contre la clandestinité avec un cadre éthique associé aux mêmes règles juridiques de la transfusion sanguine. « La transfusion sanguine s'effectue dans l'intérêt du receveur et relève des principes éthiques du bénévolat, de l'anonymat du don, et de l'absence de profit... ». Le don de gamètes est alors encadré par la loi de 1994 selon l'article L1221-1 du code de la santé publique reposant sur trois principes : le consentement du donneur, l'anonymat du donneur et la gratuité du don.

Le développement de ces centres d'abord en marge des hôpitaux est par la suite intégré dans « le service de reproduction humaine ». L'objectif des centres étant de développer le recueil et l'utilisation du sperme ainsi que les meilleures conditions techniques pour y parvenir. La mise en place de la fécondation in vitro, quelques années plus tard, fera évoluer la définition du sigle CECOS qui devient alors les « centres d'études et de conservation des œufs et du sperme humains ». Aujourd'hui, un CECOS est un centre au sein du centre hospitalier universitaire (CHU). En effet il est formé d'une équipe médicale pluridisciplinaire (médecins, biologistes, psychologues, généticiens, ...) disposant d'une plateforme de cryobiologie spécialisée leur permettant le stockage par congélation des gamètes. Plus de 70 000 enfants sont nés, en France, depuis la création des CECOS.

Ces centres publics sont maintenant indispensables aux recueils des gamètes ainsi qu'à leur conservation. Ils sont un pilier pour les activités d'assistance médicale à la procréation, AMP. Le don de gamètes est une activité d'AMP. Un autre pilier aux activités d'AMP : l'agence de la biomédecine, ABM. L'ABM est une agence publique nationale de l'Etat créée en 2004 suite aux révisions des lois de bioéthique. L'ABM est ainsi indispensable au don de gamètes. En effet, elle rédige notamment tous les ans un rapport d'AMP vigilance où sont recensés les effets indésirables déclarés dans les différents centres [3].

Un don est un nom masculin qui vient du latin *donum*. Dans notre cas, il s'agit de l'action de céder quelque chose que l'on possède, de faire un cadeau [4].

Cette dotation doit être désintéressée, sans contrepartie directe ou indirecte et faite par une personne sans que ça lui « coûte ». Ce geste ne doit pas affecter le fonctionnement de son corps. En effet, il est impossible de donner son cœur, un organe indispensable à la vie. Il est par contre possible de donner son sang qui se régénère continuellement, le volume prélevé est à adapter à chaque personne, variant en fonction du poids et de la taille du donneur. Globalement, il est possible de donner « une partie de soi » mais il ne faut pas que cet acte nuise au donneur. Un cadre est

à mettre en place afin de garantir la santé du donneur. Son état de santé ne doit pas être altéré avant et après le don. Il s'agit là d'un principe indispensable et inviolable. Dans le domaine médical, il existe de nombreux don : de sang, d'organes et de tissus. Les principaux organes prélevés sont le rein, le foie, le cœur.

Quelle place peut occuper le don de gamète ?

Les gamètes sont quantitativement plus nombreux qu'un rein mais moins nombreux que des globules rouges. Il s'agit de cellules « non indispensables à la vie du donneur ». Le don de gamètes serait hypothétiquement possible à chaque « nouveau gamète » selon l'aspect exclusivement biologique.

Cependant, un gamète est « indispensable pour donner la vie ». En effet, le don de gamète au sens apport de gamète est un don parental. Les gamètes spermatozoïde et ovule ensemble associés au milieu adéquat permettent le développement de l'embryon. Il s'agit d'un don de cellules reproductibles non indispensables à la vie du donneur permettant de donner la vie. On remarque bien toute la complexité de l'encadrement que cela implique : l'impact psychologique pour chaque personne concernée est non négligeable. Les parents doivent légalement déclarer l'enfant à la naissance. Ils reconnaissent ainsi leur enfant : « je déclare m'engager à m'occuper de toi, de répondre à tes besoins ». Un lien se crée entre les parents et l'enfant, ce lien est indispensable à la construction de l'enfant, pour lui permettre de devenir « l'enfant » de ses « parents », puis de devenir un adulte. L'enfant doit se sentir à la hauteur des attentes de ses parents. Ce lien enfant-parent est à double sens, les parents apprennent à devenir les « parents » de leur enfant. Un lien de filiation se crée à la vie, à la mort dans une notion d'estime réciproque. De part ce lien de filiation émane le don d'identification comme par exemple le lien père-fils. « Tu portes une part de moi, tu hérites d'une part de moi comme une forme de mémoire que tu conserves en toi ». Le caractère personnel et sentimental rend ce sujet délicat.

Pour tenter de répondre au problème posé, nous verrons dans un premier temps, les aspects scientifiques du don et des gamètes. Puis, nous verrons dans un deuxième temps les aspects juridiques et économiques qui encadrent la pratique. Enfin, les aspects éthiques nous permettront appréhender toute la complexité du sujet.

I- PARTIE 1 : ASPECTS SCIENTIFIQUES

Dans un premier temps, nous développerons brièvement les rappels physiologiques des organes génitaux d'où sont extraits les gamètes mâles et les gamètes femelles.

Ensuite, nous aborderons leurs conservations et leurs utilisations par différentes techniques d'AMP. Nous développerons particulièrement une des techniques utilisées avec don d'ovocytes.

A-Gamètes mâles

1- Rappels physiologiques

L'appareil reproducteur masculin est composé de :

- La verge
- Les testicules

La verge est l'organe de l'acte sexuel et de l'élimination urinaire. Il est composé d'un appareil érecteur comprenant un corps spongieux, deux corps caverneux autour, très vascularisés. L'appareil reproducteur se termine par le gland où aboutit l'urètre.

Les testicules sont composés de deux glandes ovoïdes situées dans le scrotum. Au moment de la vie utérine, les testicules se trouvent dans la cavité abdominale ; ils migrent vers les bourses pendant la vie embryonnaire à travers le canal inguinal. Les testicules ont une fonction exocrine par la production des gamètes mâles ou spermatozoïdes, composés de cytoplasme et d'un flagelle. Ils sont stockés dans l'épididyme, acheminés par le canal déférent jusqu'au col de la vessie. Le testicule a une fonction endocrine par la production des hormones androgènes, essentiellement la testostérone.

Les spermatozoïdes, pouvant dépasser 100 millions par jours, sont transportés par le liquide séminal, et le liquide prostatique formant le sperme qui s'écoule par la verge lors de l'éjaculation.

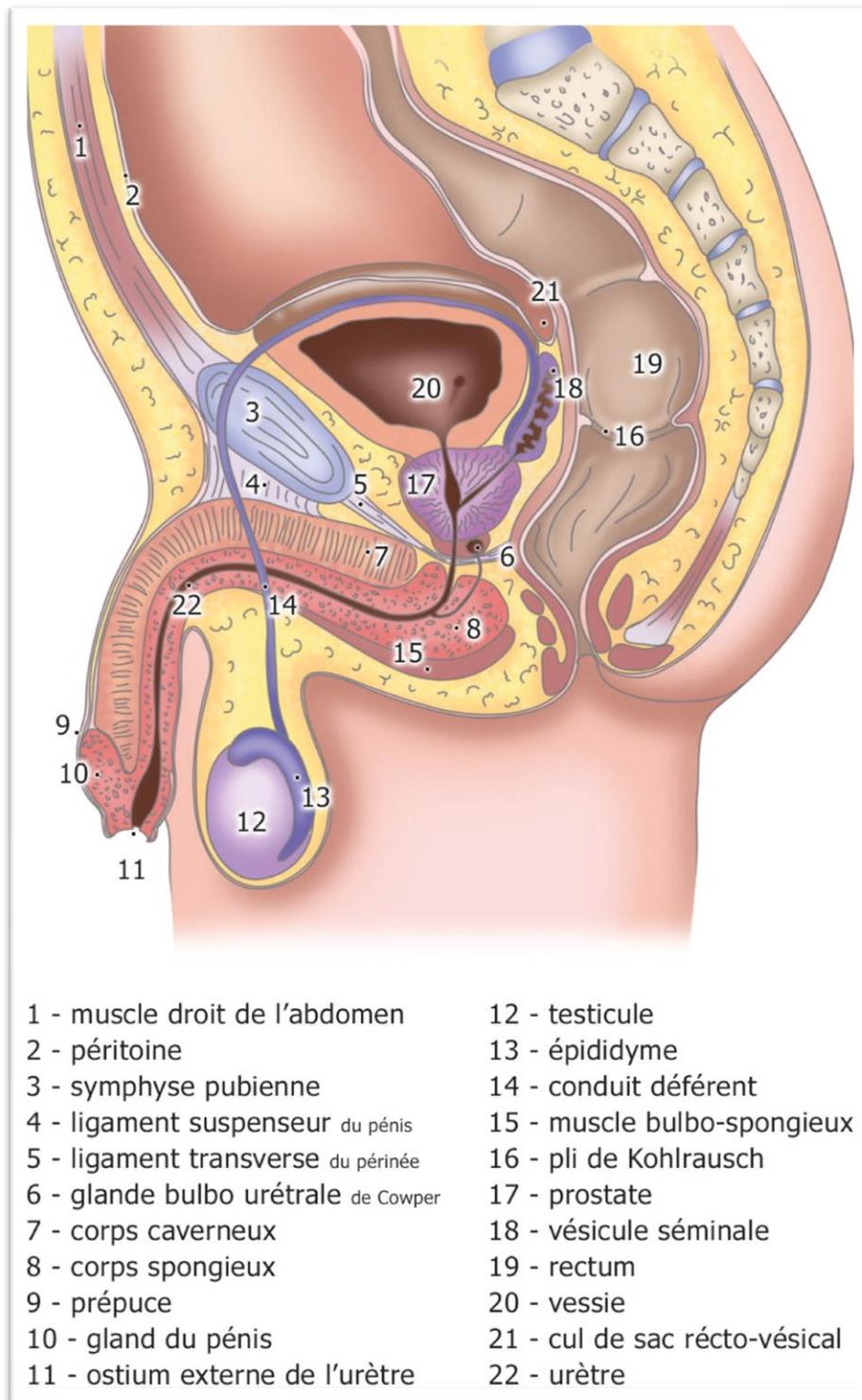


Figure 1 : Représentation de l'appareil reproducteur masculin [5].

Le spermatozoïde est issu de la spermatogénèse. Celle-ci se déroule au sein des tubules séminifères situés dans les testicules et s'effectue à partir des spermatogonies, « cellules souches », qui se multiplient par simple division cellulaire. Les spermatogonies se transforment ensuite en spermatocytes I qui vont subir la mitose réductionnelle de la méiose pour donner les spermatocytes II. Ces spermatocytes II vont donner les spermatides après avoir subi la mitose équationnelle. Les spermatides ou spermatozoïdes immatures, vont subir une phase de maturation,

appelée spermiogenèse, pour donner naissance aux spermatozoïdes, petites cellules formées d'un noyau. Cette dernière phase permet au spermatozoïde d'acquérir les outils nécessaires à la fécondation, acrosome, flagelle, et de modifier son noyau.

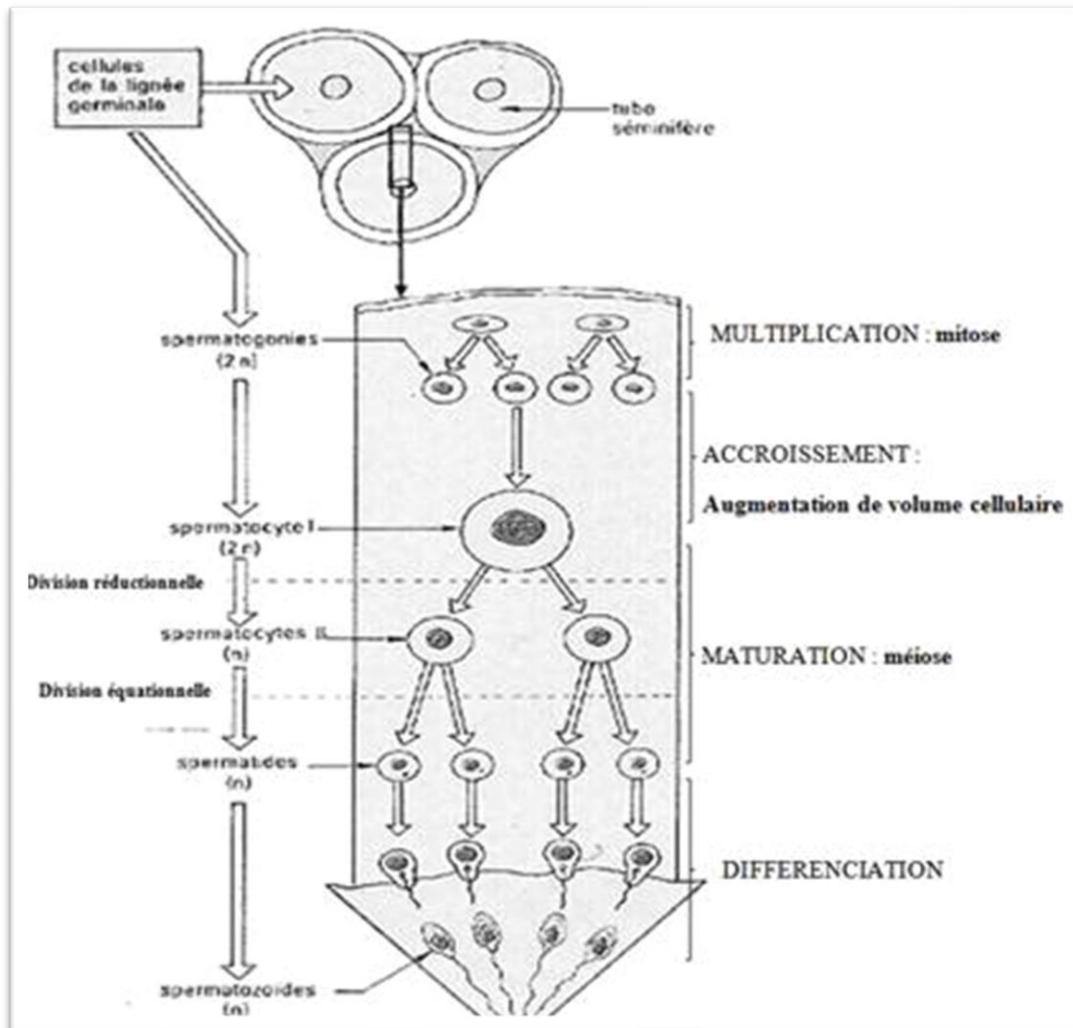


Figure 2 : Représentation de la spermatogenèse [6].

La spermatogenèse débute à la puberté et est permanente. Il faut environ 72 jours pour qu'une spermatogonie donne naissance à un spermatozoïde.

Les testicules sont sous le contrôle des hormones FSH et LH qui vont stimuler la spermatogenèse et la synthèse des androgènes ; ce fonctionnement est un cycle continu.

Comment se déroule ce don en France ?

2- Don de spermatozoïdes

En 2022, 764 hommes ont donné leurs spermatozoïdes, un chiffre à la hausse : ils étaient 600 donneurs en 2021 et 317 en 2019 [7].

Le don de spermatozoïdes est réalisable en 6 étapes. Il est relativement simple et dure généralement plusieurs mois afin que le donneur prenne conscience et puisse interrompre le processus à tout moment.

En France, tout homme de 18 à 45 ans, en bonne santé, ayant eu ou non des enfants, peut faire ce don. Le consentement de son conjoint ou de sa conjointe n'est pas demandé. Ce don est réalisé dans un CHU. En effet, ces centres disposent d'un CECOS permettant le recueil et le stockage du don.

a- Information et consentement

Le donneur prend un rendez-vous au centre de don afin d'être renseigné sur les modalités techniques et éthiques. Lors de cet entretien, une équipe médicale doit délivrer des informations loyales, claires et compréhensibles.

Après qu'une équipe médicale se soit assurée de la bonne compréhension de ces informations, le donneur doit signer le formulaire de consentement. Depuis le 1^{er} septembre 2022, tous les donneurs doivent consentir à la transmission de leur identité et de leurs données non identifiantes (II) aux personnes nées de leur don si celles-ci en font la demande à partir de leur majorité [8].

Les anciens donneurs ne sont pas concernés, mais ils pourront être contactés par une commission pour savoir s'ils acceptent ou non de révéler leur identité, si une personne issue de leur don en fait la demande.

b- Examens médicaux

Le donneur doit réaliser des examens médicaux et informer l'équipe médicale sur son état de santé et sur la présence d'antécédents personnels et familiaux. Cet entretien est suivi d'une consultation génétique et d'examens complémentaires :

- groupage sanguin
- bilan infectieux afin d'exclure une infection en cours (hépatites, VIH...)
- réalisation d'un caryotype pour identifier les facteurs de risque de transmission d'une anomalie génétique à l'enfant.

c- Entretien avec un psychologue

La troisième étape est un entretien avec un psychologue ou un psychiatre du centre de don sur les raisons qui l'incitent à entreprendre cette démarche et sur ce qu'implique ce don. Cet entretien est obligatoire pour les hommes n'ayant pas eu d'enfant.

d- Recueil pour analyse

Chaque recueil est réalisé après 3 à 5 jours d'abstinence sexuelle pour obtenir un maximum de spermatozoïdes mobiles. Plusieurs recueils de sperme seront nécessaires. Les recueils sont réalisés par masturbation au centre de don.

L'analyse des spermatozoïdes du premier recueil permet d'évaluer le nombre et la mobilité des spermatozoïdes de s'assurer de l'absence d'infection, de vérifier les caractéristiques des spermatozoïdes et de tester leur résistance à la décongélation.

Le premier recueil permet aussi de déterminer le nombre de recueils suivants à effectuer.

e- Recueil pour don

La cinquième étape consiste à recueillir un maximum de spermatozoïdes via plusieurs recueils au centre.

Le donneur, n'ayant pas eu d'enfant au préalable du don, a la possibilité d'effectuer un autre recueil de sperme. Ce dernier est une mesure de précaution dans le cas où, il aurait besoin de recourir à l'assistance médicale à la procréation, ultérieurement. On parle d'un recueil pour une autoconservation de gamètes.

f- Validation

La sixième étape permet de sécuriser et finaliser le processus de don.

Six mois après le dernier recueil, afin de tenir compte des périodes d'incubation des virus, le donneur a un nouvel entretien au centre. Une prise de sang permet de contrôler les tests sérologiques (hépatites, VIH...), avant l'utilisation des spermatozoïdes pour les receveuses.

Sans ce dernier rendez-vous, qui marque la dernière étape dans le parcours de don, le don ne pourra pas être utilisé.

Les spermatozoïdes congelés sont conservés en laboratoire jusqu'à leur attribution à une ou plusieurs femmes receveuses, en vue d'une assistance médicale à la procréation. En vertu du principe d'anonymat, le donneur ne pourra pas connaître les receveuses du don.

Ce recueil permet une mise à disposition de millions de spermatozoïdes pouvant servir à plusieurs femmes ou à plusieurs couples, dans la limite d'une dizaine de naissances [8].

Les spermatozoïdes peuvent être donnés soit le jour même - les spermatozoïdes sont frais - soit après avoir été congelés, conservés dans de l'azote liquide à une température de -196°C pour être décongelés le jour de leur attribution.

Le donneur peut décider de changer d'avis à tout moment dans le processus jusqu'au don effectif.

A l'issu de ces étapes une commission se réunit autorisant ou pas le don.

B-Gamètes femelles

1- Rappels physiologiques

L'appareil génital féminin se compose principalement des ovaires, des trompes, de l'utérus, du vagin et des organes génitaux externes.

a- Ovaires et utérus

Les ovaires disposent de deux fonctions :

- exocrine correspondant à la croissance, maturation et libération du gamète femelle (ovocyte).
- endocrine correspondant à la sécrétion des hormones stéroïdes sexuelles féminines (œstrogène et progestérone principalement).

On compte deux ovaires de chaque côté à la suite des trompes, dites trompes de Fallope (lieu de la fécondation).

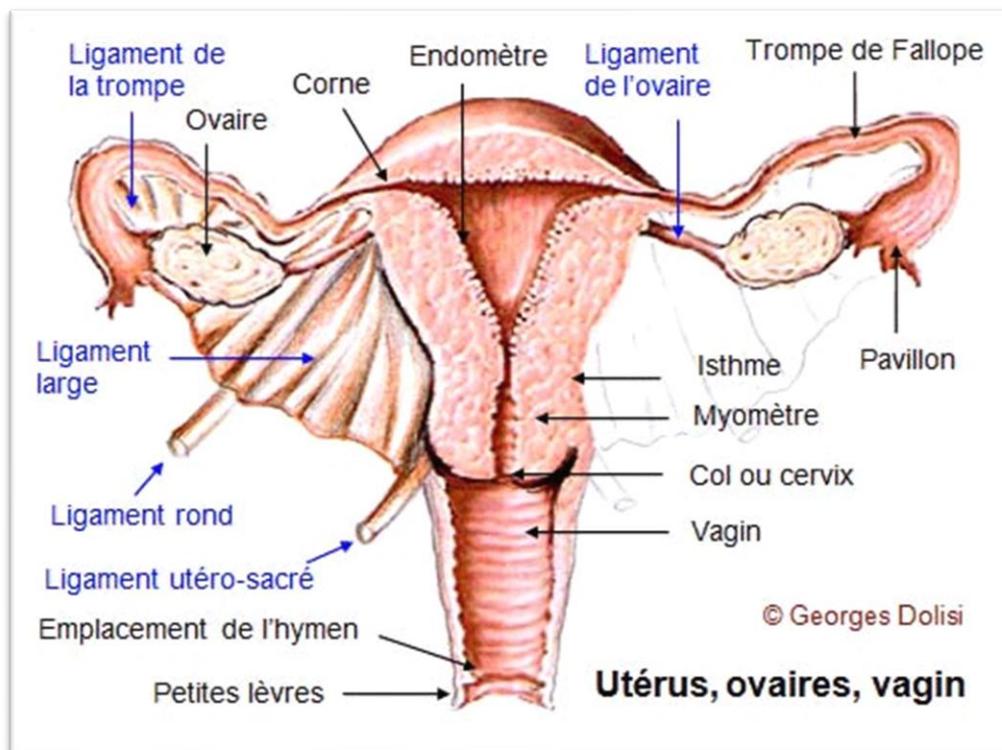


Figure 3 : Représentation schématique de l'appareil génital féminin [9].

Ces deux trompes se rejoignent dans l'utérus où se déroule le développement embryonnaire, s'ouvrant dans le vagin par le col utérin.

b- Folliculogénèse

Les follicules primordiaux sont un ensemble formé de l'ovocyte I dit de premier ordre entouré de cellules folliculeuses endothéliformes qui ont deux évolutions possibles :

- Entrer en apoptose, pour la majorité des follicules
- Entrer en croissance constituant ainsi la folliculogénèse

La folliculogénèse correspond au développement des follicules primordiaux évoluant pour atteindre l'ovulation. C'est un processus continu durant près de 85 jours, qui se développe de la puberté à la ménopause dans le cortex ovarien avec recrutement, sélection et dominance (follicule tertiaire ou de Graaf) [10].

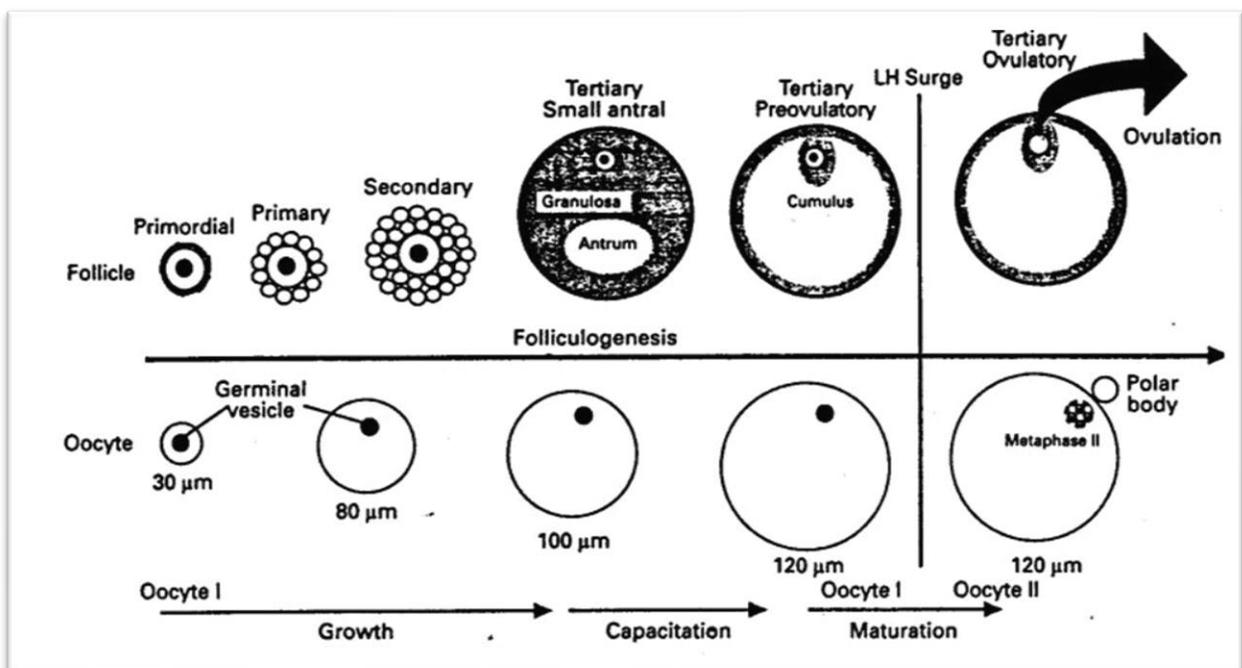


Figure 4 : Représentation schématique de la folliculogénèse en parallèle de la croissance ovocytaire [10].

Le passage des follicules primordiaux à primaires s'organise par une modification des cellules folliculaires devenant cubiques avec sécrétion de matrice permettant la création de la zone pellucide.

Au stade de follicule secondaire, l'ovocyte I est entouré de plusieurs couches de cellules folliculaires, la granulosa. Le follicule secondaire devient totalement différencié via la formation par la granulosa de la thèque interne et externe entourant une cavité : l'antrum. Ainsi, la sélection commence : ces follicules sont sensibles aux gonadotrophines. Il va s'en suivre une augmentation de la taille des follicules et une sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque interne sous l'effet de la LH

(Luteinizing Hormone). Un des follicules sélectionnés devient dominant. Les développements des autres s'arrêtent.

Le follicule pré-ovulatoire ou follicule de De Graaf se distingue par son antrum bordé par la granulosa. Les cellules de la granulosa vont acquérir des récepteurs à la LH devenant le cumulus oophorus. L'ovocyte I fait saillie dans l'antrum au sommet du cumulus oophorus.

Au sein du follicule pré-ovulatoire, l'antrum prend le pas sur la granulosa ne laissant qu'une seule assise de cellules folliculeuses : la corona radiata entourant l'ovocyte I. Le cumulus oophorus est l'ensemble de l'ovocyte et de la corona radiata.

c- Ovogénèse

L'ovogénèse correspond à la gamétogénèse femelle. Il s'agit de la différenciation des cellules germinales femelles en gamètes fécondables : l'ovocyte est bloqué en métaphase II. C'est un processus discontinu qui comporte trois phases : la multiplication, la croissance et la maturation.

La phase de multiplication concerne les ovogonies, cellules souches diploïdes qui vont subir une succession de mitoses pour aboutir à la production d'ovocytes primaires, diploïdes eux aussi. Les ovogonies sont dispersées parmi les cellules du stroma de l'ovaire, dans la partie interne de la zone corticale. On ne les trouve que dans l'ovaire fœtal. Contrairement aux spermatogonies, les ovogonies qui se multiplient ne permettent pas la conservation d'un pool d'ovogonies souches. Les ovocytes produits par la femme sont donc en nombre "limité". En effet le stock d'ovogonies tout comme le stock folliculaire est constitué au septième mois de la vie utérine sans renouvellement.

La phase de croissance concerne l'ovocyte I et l'obtention du follicule tertiaire. L'ovocyte I est bloqué en première division de méiose jusqu'au moment de l'ovulation puis effectue la deuxième division de méiose. Durant cette phase, le follicule passe de follicule primordial à tertiaire. A la naissance, les ovaires contiennent 400 000 ovocytes I diploïdes entourés chacun de cellules folliculaires : ce sont les follicules primordiaux. Une grande partie de ce stock dégénère au cours de la vie.

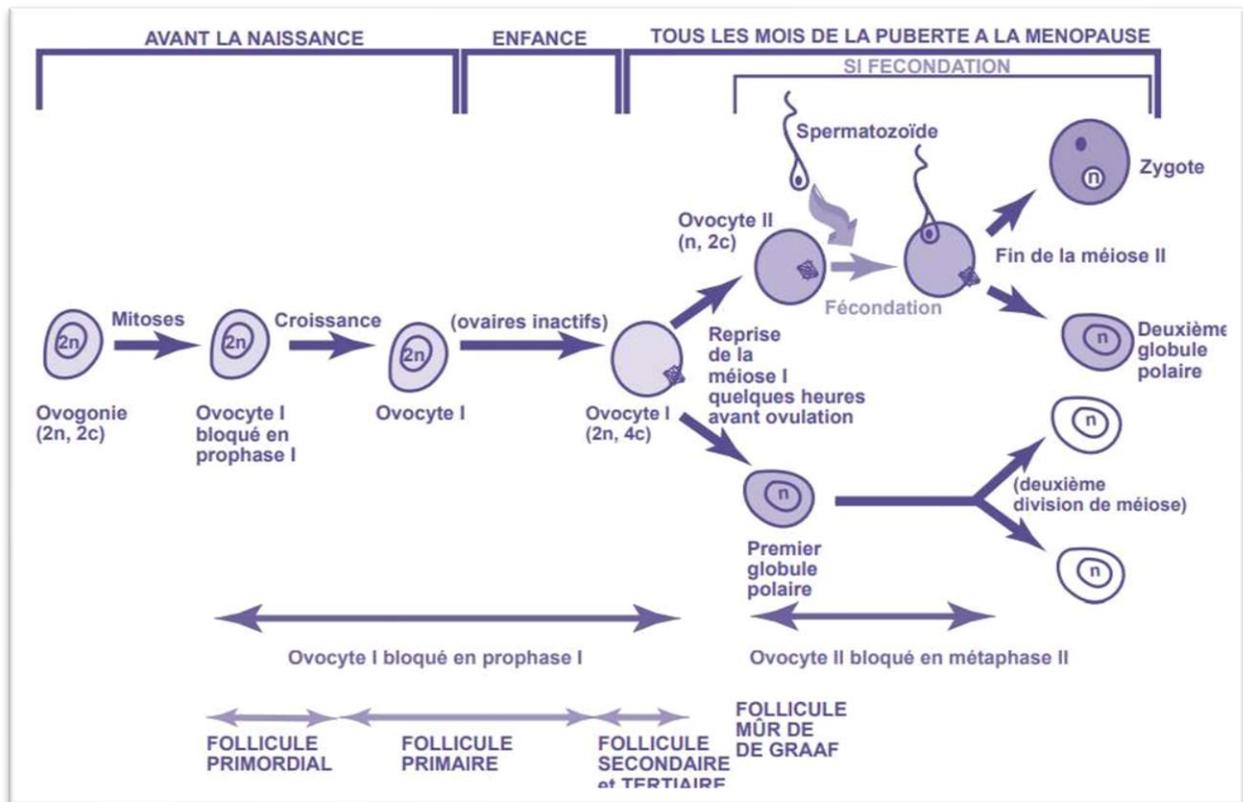


Figure 5 : Représentation schématique de l'ovogénèse [11].

La phase de maturation comprend la méiose avec deux maturations :

- **La phase de maturation nucléaire** concerne les ovocytes, situées dans la partie externe de la zone corticale, et comporte deux divisions méiotiques. A l'issue de cette phase de maturation, le gamète femelle est haploïde. La 1^{ère} division est réductionnelle, elle permet le passage d'ovocytes primaires diploïdes à des ovocytes secondaires haploïdes. Lors de la division réductionnelle, si la répartition des chromosomes est équitable, celle du cytoplasme ne l'est pas ; l'une des cellules filles (l'ovocyte secondaire) conserve la quasi-totalité du cytoplasme, tandis que l'autre cellule fille (le 1^{er} globule polaire) en est pratiquement dépourvue et sera une cellule abortive. La 2^{ème} division est dite équationnelle. Elle permet le passage d'ovocytes secondaires haploïdes à zygotes si fécondation, en fournissant un 2^{ème} globule polaire. Au terme de cette phase de maturation nucléaire, un ovocyte primaire a donc fourni un seul gamète, qui est un ovocyte secondaire.
- **La phase de maturation cytoplasmique** permet le développement de l'ovocyte primaire puis secondaire. Cette phase se caractérise par une synthèse importante de protéines (traduction de l'ARN) qui rendront l'ovocyte compétent pour reprendre la méiose à deux reprises (lors de l'ovulation et lors de la fécondation).

d- Cycle menstruel

Le cycle menstruel dure en général vingt-huit jours, l'ovulation est au milieu du cycle soit à J14.

Le cycle se compose de trois phases :

- La phase folliculaire
- L'ovulation
- La phase lutéale.

Ce cycle est sous la dépendance de deux hormones protidiques : la FSH (Follicule Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone) qui sont des glycoprotéines à haut poids moléculaire, sécrétées par les cellules gonadotropes de l'hypophyse. Ces gonadotrophines sont contrôlées par la sécrétion pulsatile (pics toutes les 90 minutes) de la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) au niveau de l'hypothalamus. Les cellules gonadotropes de l'hypophyse répondent au pic de GnRH par une sécrétion de LH et FSH. Les sécrétions de LH et FSH induisent une augmentation du taux d'œstrogène et progestérone pouvant elles-mêmes effectuer un rétrocontrôle au niveau hypothalamo-hypophysaire.

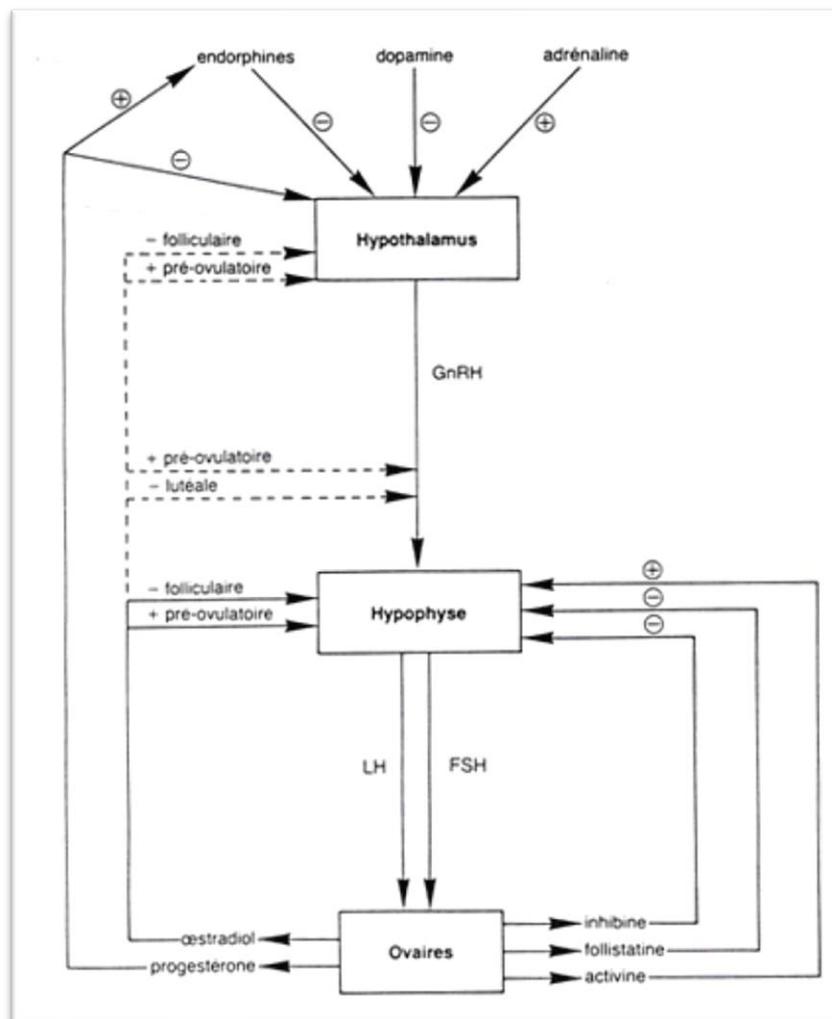


Figure 6 : Représentation de l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien [12].

La phase folliculaire

Cette phase commence au premier jour des règles et se termine avant le pic de LH. Elle dure en moyenne 12 jours. En début de cycle, la GnRH stimule la sécrétion de FSH et LH. Le follicule ovarien primordial ayant le seuil de sensibilité à la FSH le plus bas parmi les follicules ovariens primordiaux devient de ce fait le follicule dominant.

A partir du sixième jour du cycle, le follicule dominant empêchera la croissance des autres follicules et devient, comme vu plus haut, follicule de Graaf. La FSH participe à l'augmentation du taux d'œstradiol produit par les cellules de la granulosa du follicule de Graaf. Au départ, ce taux croissant d'œstradiol exerce un rétrocontrôle sur les sécrétions hypophysaires mais, dans un deuxième temps, induit une décharge de LH et FSH en période pré-ovulatoire à l'origine de l'ovulation.

En parallèle, l'œstradiol stimule la phase de prolifération de l'endomètre : la muqueuse utérine s'épaissit, les tubes glandulaires et les vaisseaux capillaires apparaissent permettant une nidation si et seulement si une fécondation a lieu.

La phase d'ovulation

Elle dure en moyenne 48 heures. Dès que les taux d'œstradiol atteignent 300 - 350 pg/ml, l'hypophyse stimulée sécrète de la LH.

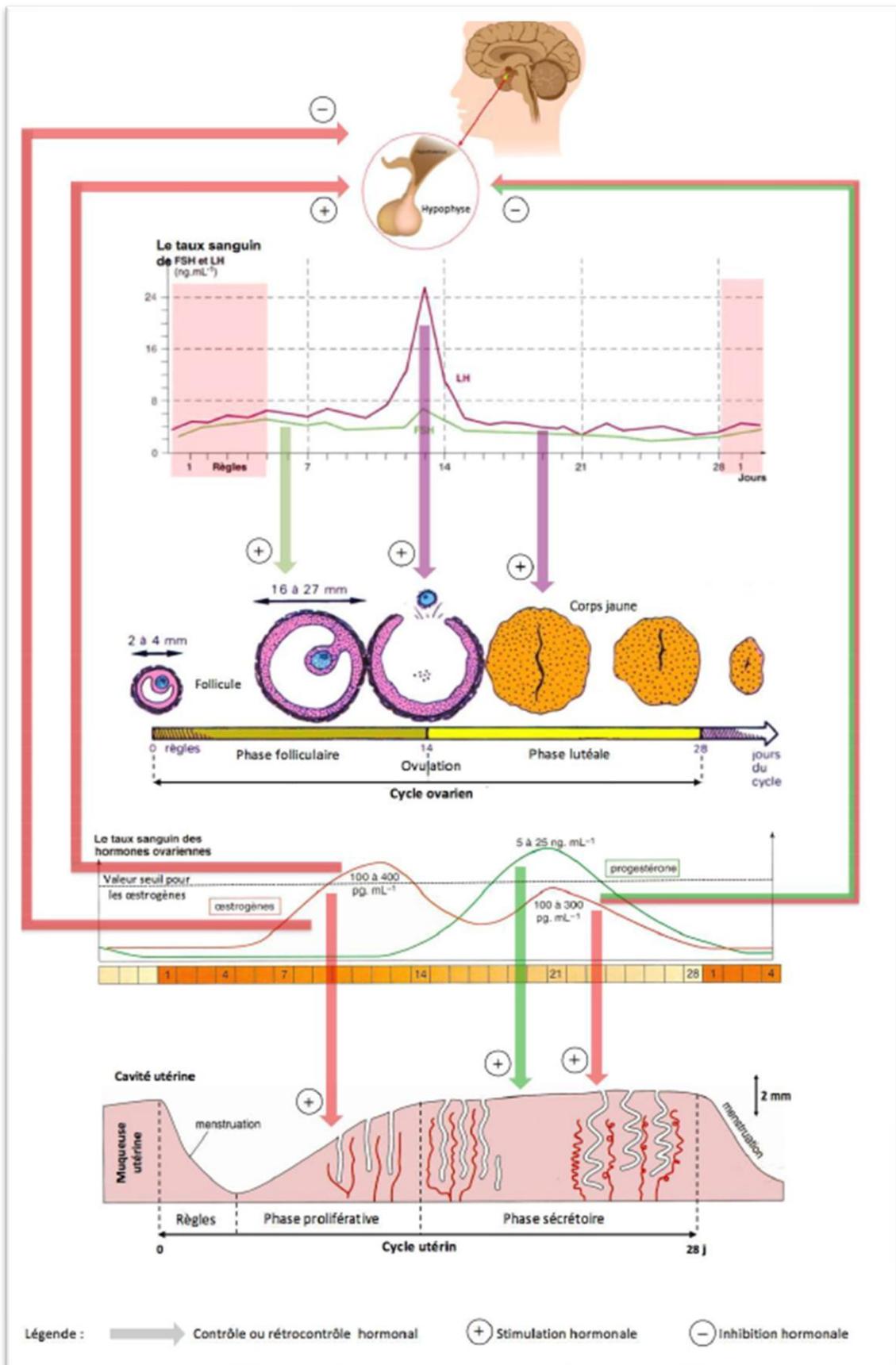


Figure 7 : Représentation schématique du cycle ovarien [12].

La phase lutéale

La phase lutéale commence après l'ovulation et dure environ quatorze jours sauf si fécondation. Durant cette phase le taux d'œstrogène est élevé permettant de continuer l'épaississement de l'endomètre utérin.

e- Fécondation

La fécondation est la fusion d'un spermatozoïde avec l'ovocyte pour former une cellule unique diploïde : le zygote. Elle se déroule dans la trompe.

L'ovocyte II qui était bloqué en méiose I est expulsé par l'ovaire et est viable pendant douze à vingt-quatre heures. Les spermatozoïdes disposent d'un pouvoir de fécondation pendant vingt-quatre à soixante-douze heures après éjaculation.

Pour que la fécondation soit possible, le rapport sexuel doit avoir lieu au plus tôt dans les soixante-douze heures qui précèdent l'ovulation et au plus tard dans les vingt-quatre heures qui suivent.

Le zygote correspond donc à l'ovule fécondé, il s'agit du tout premier stade de vie avec 46 chromosomes (23 chromosomes du père et 23 chromosomes de la mère). Ce zygote migre dans la trompe vers l'utérus. Au bout de 24 heures, cette cellule unique commence à se diviser, c'est la phase embryonnaire. Dans cette phase, le zygote passe en phase de multiplication : stade deux cellules, on parle alors de blastomère. Puis vient le stade trois, quatre, jusqu'à une centaine de cellules formant une boule creuse, on parle alors de blastocyte. Vers le 5ème jour, ce blastocyte commence à se fixer à l'endomètre : il s'agit du processus de nidation qui dure une dizaine de jours.

A la fin de la 7ème semaine après la fécondation, l'embryon continue son développement dans l'utérus, il ne lui reste plus qu'une semaine avant d'arriver au stade fœtus. On parle de « fœtus » jusqu'à l'accouchement. Une fois né, le fœtus est appelé « bébé » ou « nouveau-né » jusqu'au 28ème jours puis « nourrisson » jusqu'aux deux ans.

2- Don d'ovocytes

En France, toute femme entre 18 et 37 ans, en bonne santé, ayant eu ou non des enfants, peut faire un don d'ovocytes. Ce don est réalisé dans un CECOS. En 2022, on compte près de 990 donneuses dont 38 avec un phénotype « rare ». Le nombre de donneuses augmente, 900 donneuses en 2021 et 835 donneuses en 2019 [13].

Ce don d'ovocytes s'organise en 5 étapes. Dans la majorité des étapes, la donneuse doit se rendre au centre de don le plus proche de chez elle.

a- Consentement

Au premier rendez-vous, la donneuse est informée sur les modalités, la technique de don et de la contraception.

Une fois que l'équipe médicale s'est assurée de la bonne compréhension des informations délivrées, la donneuse doit signer un formulaire de consentement comprenant notamment pour les personnes nées de leur don, la possibilité d'accéder aux données non identifiantes et à l'identité de la donneuse.

b- Bilan médical

Au cours d'une consultation, les médecins s'informent de l'état de santé, de la présence d'antécédents personnels et familiaux de la future donneuse. Cet entretien est suivi d'une consultation génétique et d'examen complémentaires afin [14] :

- D'évaluer sa fonction ovarienne ;
- De déterminer son groupe sanguin ;
- De réaliser un caryotype pour identifier les facteurs de risque de transmission d'une anomalie génétique (X fragile, mucoviscidose, ...) ;
- De dépister des maladies sexuellement transmissibles (HIV, Hépatite B et C, Syphilis, ...) ;
- De connaître le capital folliculaire des ovaires (échographie et bilan hormonal) ;
- Dans certains cas, en fonction de l'anamnèse, des tests supplémentaires peuvent être nécessaires (HTLV-1, malaria, Trypanosoma cruzi, ...)

La « carte » des chromosomes permettra de s'assurer qu'il n'y a pas d'éventuelles pathologies génétiques transmissibles, et d'aborder les questions sur les antécédents médicaux de la famille proche.

c- Entretien

La troisième étape consiste en un entretien avec un psychologue ou un psychiatre du centre de don afin d'échanger librement sur les motivations qui incitent la donneuse à entreprendre cette démarche et sur ce qu'implique le don avec notamment les effets indésirables de la prochaine étape. Cet entretien est obligatoire pour les femmes n'ayant pas eu d'enfant.

d- Stimulation ovarienne

La quatrième étape est la phase de stimulation des ovaires. Cette phase ne peut intervenir que lorsque les étapes antérieures sont jugées comprises et validées par la donneuse. La stimulation ovarienne est souvent précédée d'une ou plusieurs injections visant à mettre les ovaires au repos.

Pendant 10 à 12 jours, la donneuse reçoit des injections sous-cutanées quotidiennes d'hormones stimulant les ovaires, qui permettront d'aboutir à la maturation de plusieurs ovocytes. Durant cette phase 3 à 4 prises de sang et/ou échographies ovariennes sont nécessaires pour adapter le traitement à la réponse ovarienne et examiner l'état de l'appareil reproducteur.

e- Ponction d'ovocytes

La cinquième étape est le prélèvement des ovocytes. Il se déroule en une journée à l'hôpital, 35 à 36 heures après la dernière injection. Les ovocytes sont prélevés sous échographie par voie vaginale, avec une analgésie simple, une anesthésie locorégionale ou une anesthésie générale de courte durée. Le prélèvement des ovocytes dure 10 minutes et est suivi d'une surveillance et d'un repos d'environ 3 heures. Si les conditions le permettent, la donneuse peut alors quitter l'hôpital en fin de journée si elle est accompagnée.

Dans le cas d'une donneuse sans enfant, elle a la possibilité de conserver une partie des ovocytes recueillis pour elle-même, sous réserve que la quantité prélevée soit suffisante. Il s'agit d'une mesure de précaution dans le cas où cette personne veut recourir à l'assistance médicale à la procréation. Comme pour le don de spermatozoïdes, on parle d'autoconservation de gamète.

Les ovocytes congelés sont conservés en laboratoire jusqu'à leur attribution à un ou plusieurs couples receveurs, que la donneuse ne connaîtra pas, en vue d'une assistance médicale à la procréation, la fécondation in vitro dans ce cas [15].

La donneuse a la possibilité de signer une clause autorisant l'usage d'ovocytes pour la recherche. Elle peut décider de changer d'avis à tout moment dans le processus jusqu'au don effectif.

A l'issue de ces étapes, une commission se réunit autorisant ou pas le don ; d'après certains forums [16] et des discussions avec des patientes à l'officine, ce délai est autour d'un mois.

Comme énoncé, la disponibilité et le prélèvement sont bien plus complexes pour les gamètes femelles comparativement aux gamètes mâles. D'autres différences comme les traitements et leurs complications sont significatives.

C-Conservation des gamètes

Les gamètes une fois prélevés sont conservés dans des paillettes identifiées avec le nom, le prénom et la date de naissance de la personne. Les paillettes sont des conditionnements pour les échantillons biologiques de faible quantité comme sperme, ovule ou embryon.



Figure 8 : Paillettes de sperme congelées au CECOS de Lyon [17].

Les paillettes ou paillettes de semence sont de petits tubes cylindriques en plastique pour congeler des spermatozoïdes, des ovocytes, des embryons, ou même des cellules dans l'azote liquide (à -196°C) et les conserver pour les mettre en place (insémination ou transfert). Pour des paillettes de sperme congelé, elles sont congelées durant une dizaine de minutes dans de la vapeur d'azote à -80°C , puis elles sont immergées dans de l'azote liquide à -196°C . Ces paillettes resteront dans cette cuve d'azote jusqu'à utilisation, un contrôle strict des températures est mis en place au CECOS. Le biologiste de garde de l'hôpital est prévenu par un système d'alarme à la moindre alerte.

Cette conservation présente deux objectifs ; en vue d'un don ; ou pour soi-même soit une autoconservation.

L'autoconservation peut être médicale, pour préserver sa fertilité lors d'un cas pathologique. En effet, des traitements médicamenteux gonadotoxiques comme la chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, chirurgie de la gonade, biothérapie, ... peuvent avoir un impact sur la fertilité future. La congélation d'ovocytes et de tissu ovarien selon le stade de puberté de la femme permet d'y pallier. De même, la congélation de spermatozoïdes ou de fragments testiculaires chez le garçon prépubère permet de préserver la fertilité chez l'homme. Chaque année le ou la patiente recevra un courrier lui demandant s'il souhaite poursuivre ou non la conservation de ses paillettes de gamète [18]. En cas de projet parental, il est possible d'utiliser les paillettes pour une assistance médicale à la procréation. Les transferts de paillettes d'un centre à l'autre se font par demande à l'issue de laquelle un compte rendu du nombre et de la qualité des paillettes est remis. Le transfert est à la charge du patient. Dans le cas où les gamètes ne seront pas utilisés, le patient peut décider à tout moment d'en faire don.

L'autoconservation peut être non médicale. Suite aux modifications des lois, la préservation de fertilité non médicale est autorisée. Le donneur ou la donneuse peut demander à conserver une partie de ses gamètes à des fins personnelles. Chaque année, la personne reçoit un courrier lui demandant la poursuite ou non de la

conservation des ovocytes ainsi qu'une facture annuelle de 40.50 euros correspondant aux frais de conservation des gamètes. Le transfert dans un autre centre est aux frais du patient. Si la personne ne désire plus de projet parental, il est possible de faire un don du reste de ses gamètes à tout moment.

Les frais médicaux du don sont pris en charge par l'assurance maladie, sans avance de frais [19]. Les frais non médicaux de type hébergement, transport sont pris en charge par l'hôpital sur présentation des justificatifs.

Le don d'ovocytes n'est pas rémunéré ; toutefois, pour les salariées, les journées d'absence de leur poste sont rémunérées.

Les gamètes une fois prélevés et stockés peuvent être utilisés en vue d'une assistance médicale à la procréation.

D-Différentes techniques d'AMP

L'assistance médicale à la procréation (AMP) regroupe les pratiques cliniques et biologiques permettant l'insémination artificielle intra-utérine (IIU), la fécondation in vitro (FIV), la conservation des gamètes et des tissus germinaux ainsi que la conservation et le transfert d'embryons.

Les procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence de la biomédecine.

« Art. L. 2141-2. – L'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à un projet parental. Tout couple formé d'un homme et d'une femme ou de deux femmes ou toute femme non mariée ont accès à l'assistance médicale à la procréation après les entretiens particuliers des demandeurs avec les membres de l'équipe médicale clinicobiologique pluridisciplinaire effectués selon les modalités prévues à l'article L. 2141-10 ».

Elle était jusqu'à présent réservée aux couples hétérosexuels sur indication médicale. C'est-à-dire aux couples composés d'une femme et d'un homme rencontrant un problème de fertilité, à risque d'altération de la fertilité (prise de traitement gonadotoxique notamment dans les cancers, interventions chirurgicales, endométriose...) et souhaitant la préserver, ou aux couples souhaitant éviter la transmission d'une maladie génétique grave à l'enfant.

Ainsi, l'AMP est accessible :

- Aux couples composés d'un homme et d'une femme ;
- Aux femmes célibataires et aux couples de femmes.

Les tentatives d'AMP sont prises en charges à 100% par la sécurité sociale dans certaines limites comme l'âge maternel, un maximum de quatre tentatives de FIV et six IIU dont au maximum une IIU par cycle. Dès la naissance d'un enfant déclaré, les droits sont renouvelés.

Il existe de nombreuses techniques plus ou moins invasives.

Selon l'INSEE, en 2020, 735 196 nouveau-nés ont vu le jour en France. Les enfants nés vivants, issus d'une AMP réalisée en 2020, au nombre de 20 223 représentent 2,7% des enfants nés de la population générale [18].

En 2020, 123 174 tentatives d'AMP ont été recensées rassemblant toutes les techniques.

1- Insémination intra-utérine

L'insémination intra-utérine, IIU est la technique la plus simple et la moins coûteuse. En 2020, on compte près de 35 631 cycles, soit 29% de l'ensemble des tentatives. Le recours aux spermatozoïdes de donneurs représente 5,3% des cas [18]. L'IIU est la technique de première intention utilisant les spermatozoïdes de donneurs, si le bilan féminin le permet.

Elle consiste à recueillir et préparer le sperme du conjoint ou d'un donneur pour l'injecter directement dans l'utérus de la femme synchronisée avec l'ovulation.

La femme suit préalablement une stimulation ovarienne pour obtenir le développement d'un à plusieurs follicules matures, susceptibles d'être fécondés. Lorsque le ou les follicules sont matures, le jour de l'insémination est programmé. L'homme se rend dans un laboratoire spécialisé pour recueillir son sperme.

Les spermatozoïdes sont préparés puis déposés à l'intérieur de l'utérus à l'aide d'un cathéter introduit au fond de la cavité utérine. Les spermatozoïdes mobiles remontent naturellement vers les trompes à la rencontre des ovocytes ayant été expulsés des follicules ovariens. La fécondation se fait naturellement, dans le corps de la femme.

En 2019, 21,4% (5 788 enfants) ont été conçus par insémination intra-utérine. En 2020, on compte 20,4% des naissances issues de cette technique comportant 18,3 % avec spermatozoïdes de conjoint et 2,0 % pour les IIU avec spermatozoïdes issus de tiers donneurs [18]. En 2019, 642 enfants sont nés de don de spermatozoïdes contre 413 en 2020, suite à l'épidémie. En 2020, 1895 cycles d'IIU avec spermatozoïdes de donneurs ont été réalisés, menant à 437 grossesses échographiques et 387 accouchements. Certains accouchements ont donné lieu à des jumeaux, triplés, quadruplés et plus.

2- Fécondation in vitro

Il s'agit d'une technique plus invasive qui consiste à provoquer la rencontre d'un ovule et d'un spermatozoïde en laboratoire (fécondation extracorporelle), puis à transférer l'embryon ou les embryons obtenus dans l'utérus. Elle représente plus de 60% des tentatives d'AMP.

Les gamètes utilisés peuvent être des deux conjoints ou d'un tiers donneur (spermatozoïde ou ovocyte).

La première étape est la stimulation ovarienne de la femme ou des femmes dans le cas d'un don d'ovocyte (la femme donneuse de l'ovocyte et la femme qui accueille

l'ovocyte). Lorsque les follicules sont matures, ils sont prélevés et transmis au laboratoire. En parallèle, du sperme est recueilli et préparé au laboratoire. Il est également possible d'utiliser des spermatozoïdes ou des ovules préalablement congelés et conservés dans des centres.

La fécondation a ensuite lieu *in vitro*, c'est-à-dire à l'extérieur du corps de la femme. Les spermatozoïdes sont déposés au contact des ovocytes dans une boîte de culture. Les ovocytes fécondés deviennent des embryons. Deux à cinq jours après la fécondation, le ou les embryons sont transférés via un cathéter dans l'utérus de la femme.

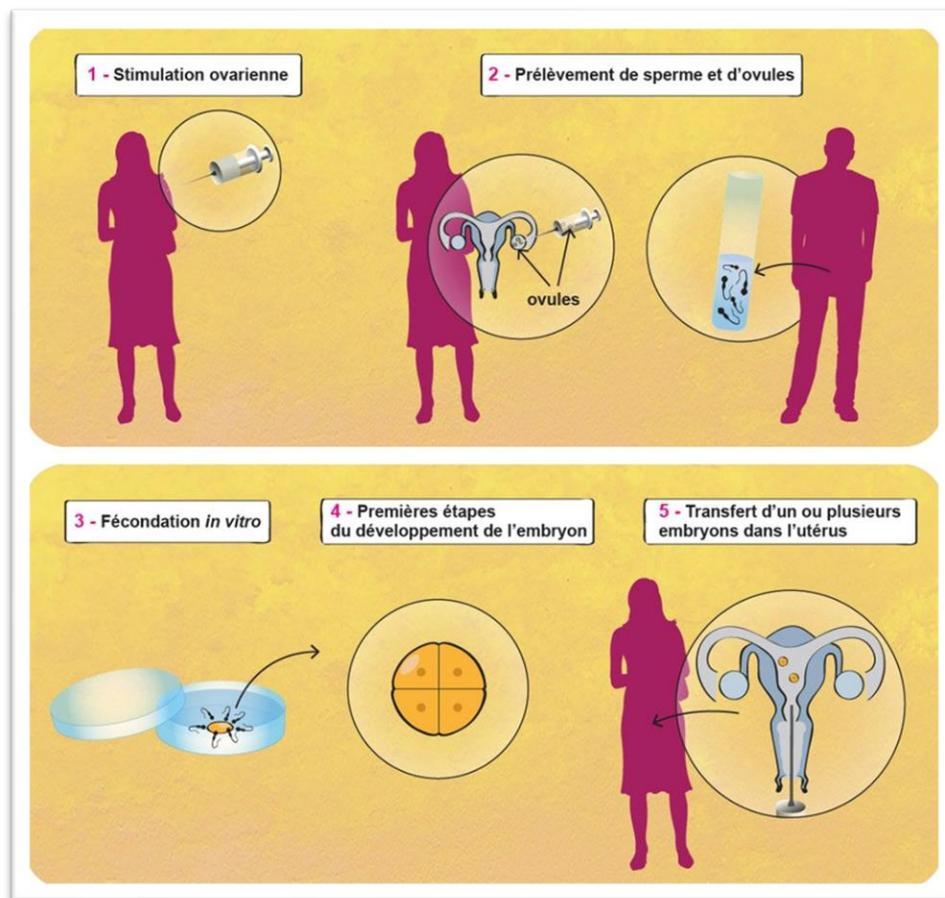


Figure 9 : Représentation schématique des étapes de la FIV [20].

Le nombre d'embryons transférés dépend de l'âge de la femme, mais également des stratégies de prise en charge propres aux centres d'AMP. Quand le nombre d'embryons obtenus est supérieur au nombre d'embryons transférés, on parle d'embryons surnuméraires. Près de 90% des embryons résistent à la décongélation, ces embryons surnuméraires peuvent ainsi être congelés en vue d'un transfert ultérieur.

Il existe de nombreuses techniques de FIV variables suivant les gamètes utilisés.

L'origine des gamètes et des embryons peut être :

- intraconjugal
- un don de spermatozoïdes

- un don d'ovocytes
- un accueil d'embryon.

Les techniques peuvent être :

- FIV hors ICSI
- FIV avec ICSI
- FIV avec TEC

La FIV hors ICSI ou « FIV classique » représente près de 13,5% de l'ensemble des tentatives sur l'année 2020. Il s'agit de la technique de FIV générale, mentionnée précédemment. La rencontre des gamètes s'organise sans manipulation supplémentaire.

La FIV avec ICSI pour « intracytoplasmic sperm injection » représente 40% des FIV. Cette technique consiste à injecter directement un spermatozoïde dans l'ovocyte préalablement « décoronisé » ; on a enlevé la corona radiata pour mieux visualiser la micro-injection. On y a recours après échec de FIV classique (absence de fécondation) ou, d'emblée, pour pallier à la grande majorité des problèmes d'infertilité masculine puisque seuls quelques spermatozoïdes mobiles sont nécessaires pour obtenir des embryons. Le biologiste réalise la micro-injection à l'aide d'un microscope. Elle est renouvelée pour chaque ovocyte mature fécondable. Les autres étapes sont identiques à celles de la FIV dite « classique ».

L'ICSI est pratiquée dans 88,1% des tentatives réalisées à partir des spermatozoïdes de donneurs et dans 99,5% des tentatives de fécondation in vitro à partir d'ovocytes de donneuses. C'est donc une technique indispensable lors d'intervention d'un tiers donneur. Cette technique sera particulièrement développée par la suite.

La technique du transfert d'embryon congelé (TEC) consiste à décongeler un embryon, congelé lors d'une précédente tentative de FIV et à le transférer dans l'utérus de la femme. La TEC prend une place plus importante dans la stratégie de prise en charge des couples en AMP, mais aussi par le développement de la technique de vitrification. Le procédé de vitrification consiste à congeler de façon ultrarapide les embryons qui ne seront pas endommagés par la formation de cristaux.

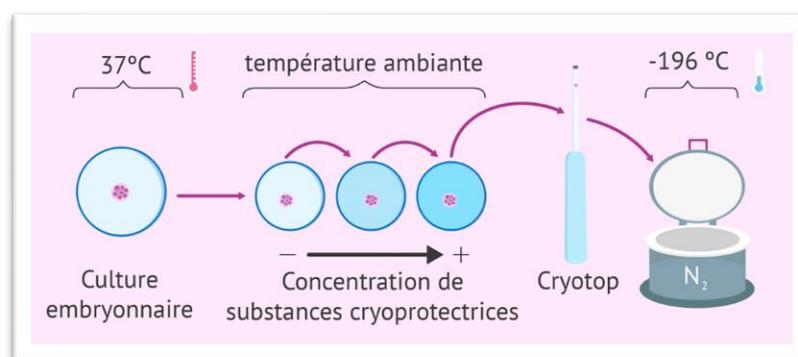


Figure 10 : Représentation schématique des étapes de vitrification [21].

Chaque année, les couples sont consultés sur le devenir de leurs embryons congelés. Ils peuvent les conserver pour poursuivre un projet parental, en faire don à la recherche, en faire don à un autre couple ou décider de les détruire. D'après l'INSERM,

en 2015, 221 538 embryons étaient conservés en France pour 74 144 couples, contre un peu plus de 176 000 en 2006, soit une augmentation de 25 % [20]. Au 31 décembre 2020, on dénombrait 265 489 embryons conservés pour 91 104 couples. Parmi eux, plus de 70% continuent de faire l'objet d'un projet parental. Dans 11,8% des cas (31 251 embryons), les couples (11 076) n'ont plus de projet parental pour les embryons conservés. Les embryons pourront être accueillis par un autre couple ou donnés pour la recherche si les couples y consentent. Dans 12,7% des cas, les couples ne répondent pas aux relances des centres et les embryons sont détruits au bout de cinq ans [18].

Les transferts d'embryons représentent 44,1% des enfants nés sous AMP en 2020.

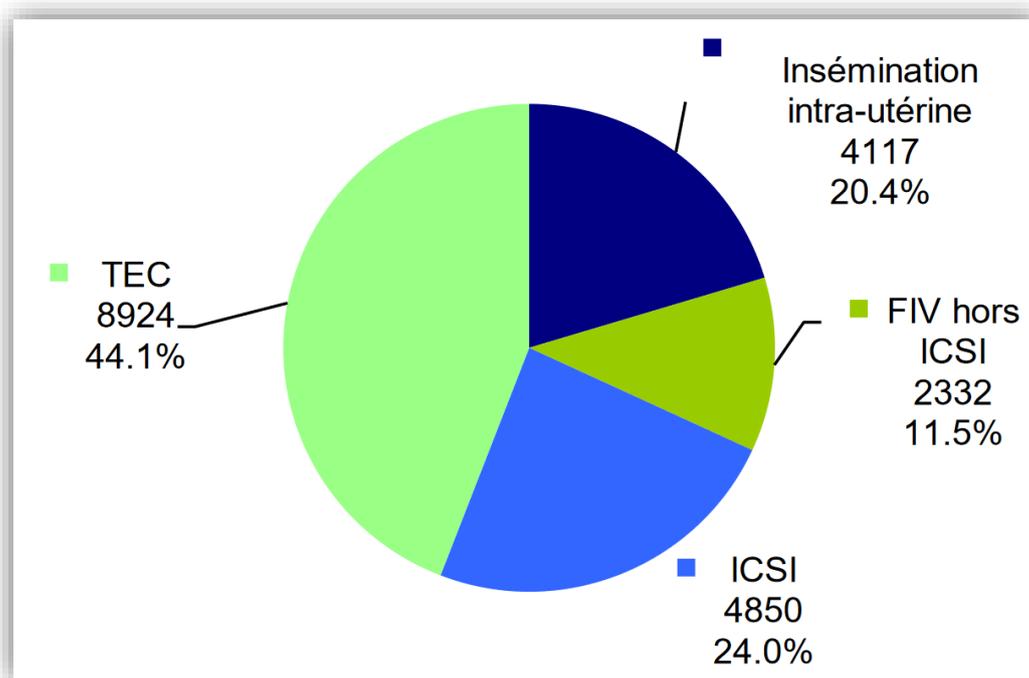


Figure 11 : Représentation graphique de la part des enfants nés après AMP en 2020 selon les techniques d'AMP quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons [18].

La FIV avec ICSI est à l'origine de 24% des enfants nés après AMP en 2020.

E-FIV avec ICSI et don de gamètes

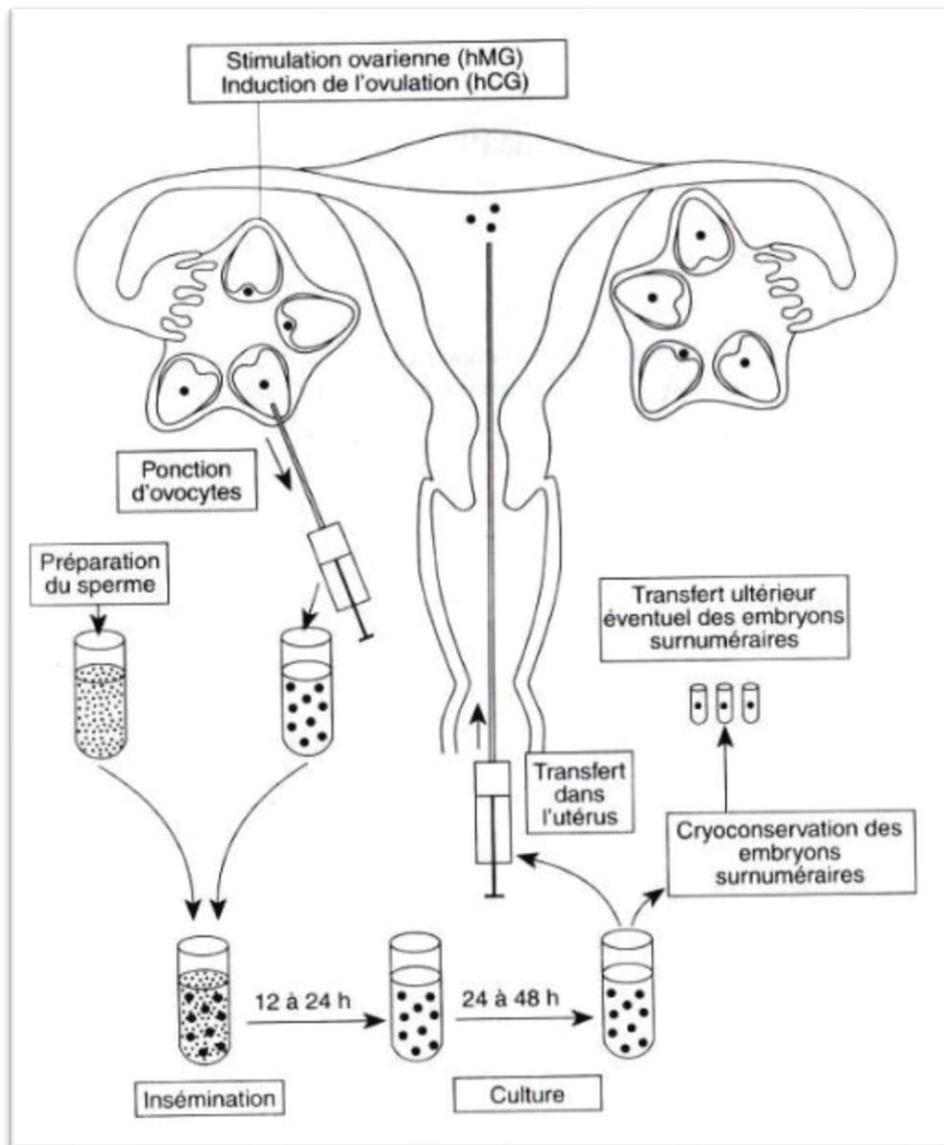


Figure 12 : Représentation schématique des étapes de la FIV avec ICSI [12].

1- FIV avec don d'ovocytes

a- Étapes

La fécondation in vitro nécessite plusieurs étapes : la stimulation ovarienne, le déclenchement de l'ovulation, la ponction des ovocytes, la préparation des gamètes au laboratoire, la mise en fécondation, le développement embryonnaire et le transfert embryonnaire.

Parmi les trois premières étapes, il existe de nombreux protocoles pouvant être classés en long (lutéale ou folliculaire) et court. Le principe commun à tous ces protocoles repose sur :

- 1 : la mise au repos de l'hypophyse afin de mettre au repos les ovaires pour bloquer le risque d'un déclenchement d'ovulation spontanée,
- 2 : la stimulation ovarienne et la croissance de plusieurs follicules,
- 3 : le déclenchement de l'ovulation,
- 4 : la ponction des ovocytes.

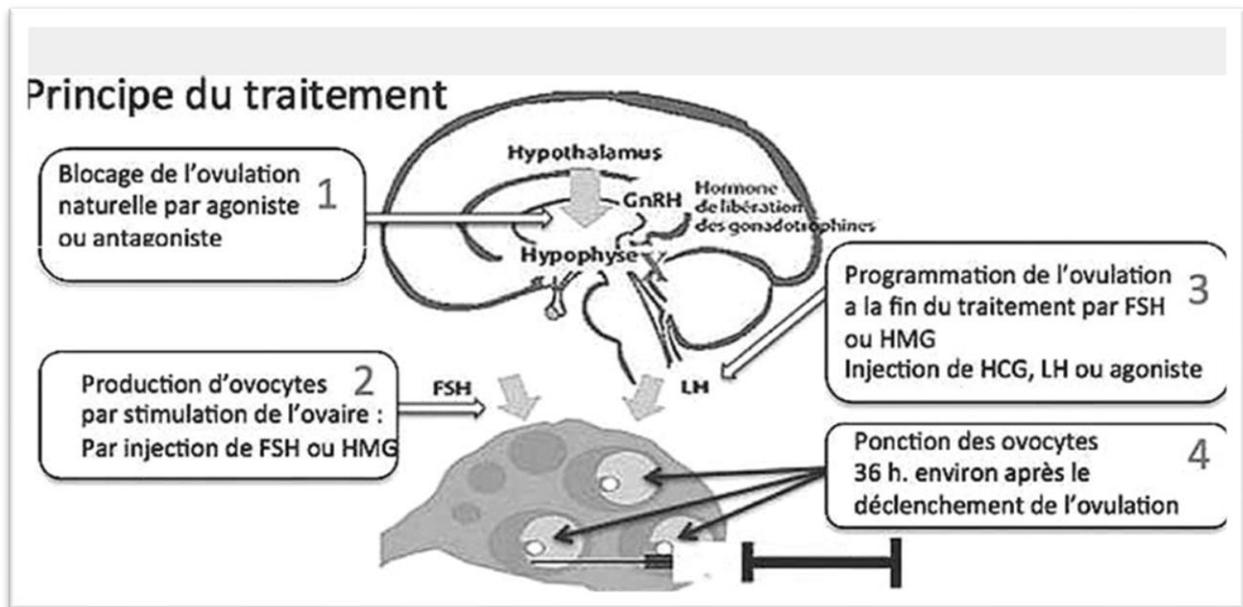


Figure 13 : Représentation schématique des voies de contrôles et rétrocontrôles des hormones du cycle féminin [22].

i- Stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne est une stimulation pluri-folliculaire. Le but est de transformer le maximum de follicules en follicules matures (et donc d'ovocytes matures) et de bloquer l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien pour éviter une ovulation spontanée.

Cette stimulation est une étape indispensable :

- pour la donneuse : cette étape permet le recueil d'ovocytes ;
- pour la receveuse post-don : en vue d'une gestation.

Les cycles sont totalement artificiels via les analogues de GnRH (agoniste ou antagoniste) pour permettre une hyperstimulation contrôlée.

Plusieurs hormones vont être administrées simultanément ou séquentiellement afin d'obtenir plusieurs ovocytes matures au même moment (au lieu d'un seul ovocyte produit naturellement chaque mois).

- Un premier type d'hormone : les « **inhibiteurs de la GnRH** » vont être utilisés pour inhiber le contrôle de l'hypophyse sur le fonctionnement des ovaires afin d'éviter une ovulation spontanée qui entraînerait l'annulation du traitement. Selon le schéma recommandé par le médecin, ce médicament sera prescrit

sous forme de spray nasal (SUPREFACT®) ou d'injections administrables par voie sous-cutanée, SC (DECAPEPTYL®, ORGALUTRAN®, CETROTIDE®). Il s'agit de la première étape sur la figure 13.

- Un deuxième type d'hormone : les « **gonadotrophines** » vont stimuler la croissance simultanée de plusieurs follicules au niveau des deux ovaires. Il s'agit soit d'un complexe hormonal composé de FSH et de LH (MENOPUR®), soit de FSH seule (PUREGON®, GONAL F®, FOSTIMON®). Il s'agit de la deuxième étape sur la figure 13.

Ces hormones sont également administrées par voie SC. Les patientes peuvent réaliser elles-mêmes les injections le plus souvent au niveau du bas du ventre et des cuisses.

Il existe de nombreux protocoles d'hyperstimulation ovarienne en fonction des résultats biologiques ou échographiques. Le prescripteur peut modifier le protocole standard via les doses injectées ou le nombre de jours de stimulation qui peut être allongé ou raccourci. Ainsi en cas de doute à l'officine, il faut toujours contacter le médecin.

Face à une pénurie chronique des médicaments utilisés dans la procréation médicale, les prescripteurs se doivent de ne pas commencer le traitement avant d'être assurés d'avoir la totalité des médicaments du protocole.

Trois protocoles vont être développés : le protocole agoniste long lutéinique, le protocole agoniste long folliculaire et le protocole court.

Protocole agoniste long lutéinique

Il débute à la fin du cycle précédant la stimulation ovarienne ; généralement autour du 21ème jour du cycle, c'est à dire en phase lutéale.

L'objectif est de bloquer l'hypophyse avant de commencer la stimulation, ce qui n'est envisagé que lorsque l'hypogonadisme est complet (GnRH au plus bas, soit la phase de désensibilisation). Cette phase n'entraîne pas d'interférence possible avec les gonadotrophines (FSH et LH) endogènes. La phase de désensibilisation s'effectue par des doses d'agonistes de GnRH (Décapeptyl, Enanthone, Synarel,...) quotidiennement jusqu'au déclenchement de l'ovulation. Cette phase de désensibilisation permet dans la première partie de la prise de Synarel®, une mise au repos des ovaires. Ce repos est vérifiable par échographie et prise de sang. Les injections d'hormones qui stimulent le développement des follicules peuvent débuter. En revanche, si les ovaires ne sont pas au repos, le traitement devra être prolongé avec la programmation d'un nouveau contrôle. Une fois le traitement hormonal de FSH ou HMG par voie injectable (ampoule ou stylo injecteur) débuté, il sera poursuivi avec l'agoniste (injection ou pulvérisation nasale) tous les jours. La dose initiale d'hormone est indiquée en nombre d'unités sur l'ordonnance de départ.

L'HMG ou gonadotrophine humaine ménopausique est constitué d'un mélange d'hormones, associant de la folliculostimuline (FSH), de l'hormone lutéinisante (LH) et de la gonadotrophine chorionique humaine (HCG).

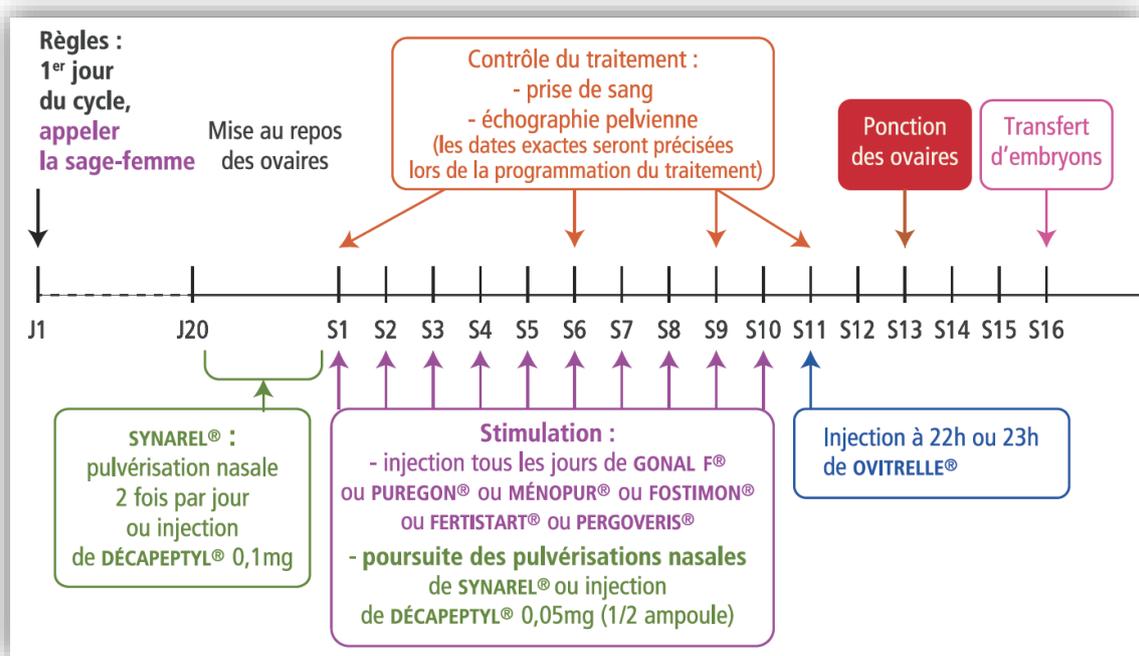


Figure 14 : Représentation schématique du protocole de stimulation ovarienne du protocole long en phase lutéale [23].

A la fin du traitement, on déclenchera artificiellement l'ovulation par injection sur le schéma d'Ovitrelle®, utilisable dans les trois protocoles.

Protocole agoniste long folliculaire

Ce protocole est semblable au protocole agoniste long lutéal excepté le début. Ce protocole débute en tout début du cycle (premier jour des règles) en phase folliculaire. La stimulation ovarienne est précédée d'une phase de désensibilisation, par les agonistes, avec mise au repos de l'ovaire pendant une quinzaine de jours.

Puis en même temps que l'on continue les injections d'agonistes jusqu'au moment du déclenchement de l'ovulation, on ajoute les injections qui vont permettre de stimuler l'ovaire pour obtenir des follicules de bonne qualité.

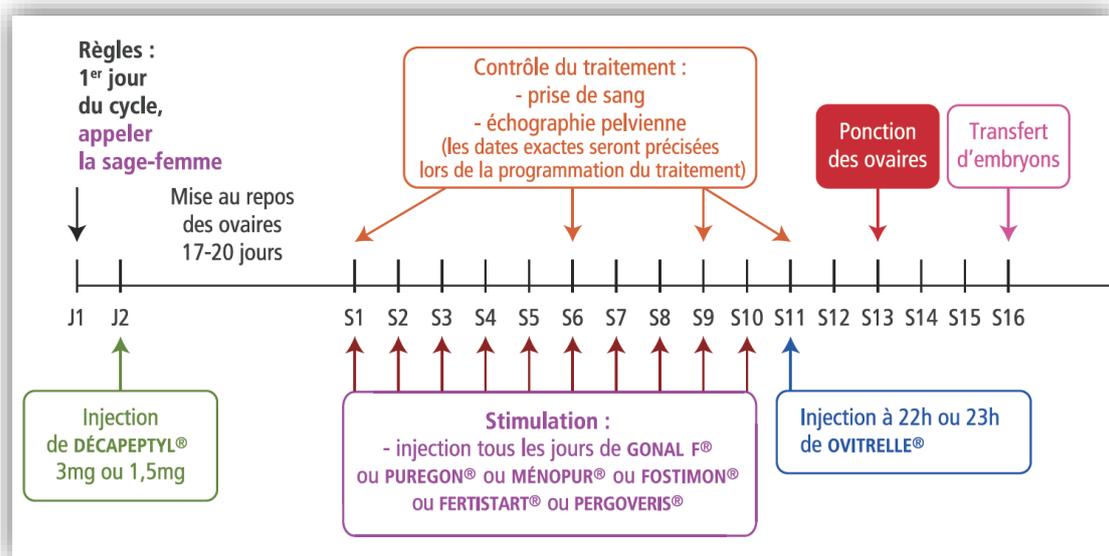


Figure 15 : Représentation schématique du protocole agoniste long en phase folliculaire [23].

Le protocole court

Ce protocole débute en tout début du cycle (premier jour des règles) en phase folliculaire. Il consiste à administrer les gonadotrophines humaines (FSH et HMG) et l'antagoniste de GnRH de manière concomitante. En effet, la stimulation ovarienne commence immédiatement, dès le premier jour des règles, en revanche, la désensibilisation se fera par un médicament dont l'action est très rapide, l'antagoniste de GnRH. Les antagonistes de GnRH se lient de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse. Cette compétition induit rapidement une chute des gonadotrophines endogènes (FSH et LH) sans stimulation au préalable contrairement aux agonistes de GnRH, le blocage de l'ovulation est immédiat.

C'est le médecin qui décide de l'incorporation de l'antagoniste dans le traitement, en fonction de la réponse ovarienne, généralement après 5-6 jours de stimulation ovarienne par FSH ou HMG.

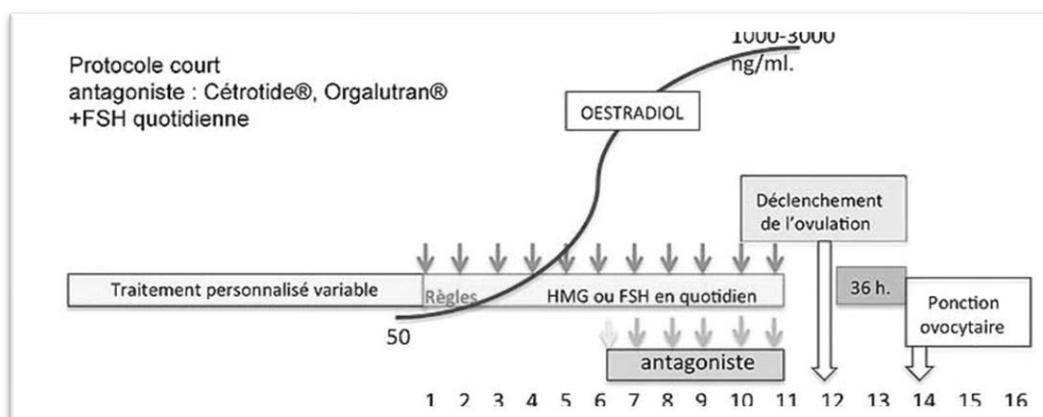


Figure 16 : Représentation schématique du protocole de stimulation ovarienne court [22].

Le protocole court est de plus en plus proposé à la donneuse ayant l'avantage d'être plus rapide que les deux autres. On utilise de l'HMG ou de la FSH dès le 1^{er} jour des règles de manière quotidienne. Ces injections sont associées, dans un deuxième temps à un antagoniste de la GnRH type Cétrotide ou Orgalutran pour éviter un dérapage spontané de l'ovulation. L'ovulation est déclenchée artificiellement par injection d'HCG ou par d'autres types de médicament.

La réponse des ovaires à la stimulation est très variable d'une femme à l'autre. Une surveillance très stricte va permettre d'adapter le traitement suivant la réponse et de déterminer le moment précis où la maturation folliculaire sera optimale pour induire l'ovulation.

Cette surveillance consiste à mesurer :

- le taux d'hormones produites par les follicules en croissance (il est établi grâce à des prises de sang) ;
- la taille des follicules mesurée par échographie (ou « ultrasons ») vaginale.

Ces contrôles seront plus fréquents en fin de stimulation. Les dates de contrôle étant communiquées seulement au fur et à mesure selon la réponse ovarienne, la disponibilité de la donneuse est indispensable au bon déroulement. Il arrive exceptionnellement que la réponse à la stimulation ovarienne soit excessive (taux hormonal trop élevé). Dans ce cas, il est parfois nécessaire d'abandonner le cycle ou de retarder le déclenchement de l'ovulation tout en continuant l'inhibition médicamenteuse de l'hypophyse en attendant que le taux hormonal redescende à un niveau plus habituel. Le terme médical pour désigner cette pause pendant le traitement est le *coasting*.

Les donneuses habitant à distance d'un centre peuvent effectuer des examens près de chez elles. En effet la surveillance échographique de la croissance folliculaire peut être réalisée par une gynécologue ou un centre de radiodiagnostic habituel. La surveillance hormonale peut être réalisée par un laboratoire d'analyses médicales proche du domicile de la donneuse qui peut réaliser les dosages hormonaux nécessaires (œstradiol, progestérone et LH sériques) en l'espace de quelques heures. Ces contrôles s'effectuent en général après 7 jours de stimulation puis tous les 2-3 jours jusqu'au déclenchement de l'ovulation, ce qui demande donc une certaine disponibilité pour réaliser ces contrôles. Les résultats doivent être envoyés au centre. En revanche, l'adaptation du traitement de stimulation à la réponse ovarienne, ainsi que le déclenchement de l'ovulation seront du ressort des gynécologues du centre.

Ainsi, les donneuses doivent s'assurer quelques jours avant d'initier le traitement, d'être bien en possession de tous les médicaments nécessaires au traitement. Au premier jour des règles (1^{er} jour du cycle), les donneuses doivent contacter les infirmières ou les sage-femmes selon les centres. Elles communiqueront alors le jour et l'heure du premier examen de suivi de stimulation. La suite du traitement sera adaptée aux résultats.

Lorsque la stimulation ovarienne est adéquate, l'ovulation peut être déclenchée.

ii- Déclenchement de l'ovulation

L'objectif est de mimer le pic de LH. Lorsque les paramètres de stimulation ovarienne seront optimaux, soit quand les follicules seront matures, l'ovulation sera déclenchée par une injection. Cette injection peut être :

- soit l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) : Ovitrelle® 250µg (6500UI) ;
- soit d'un analogue de la GnRH : Décapeptyl® 0.2 mg (2 ampoules).

Cette injection doit être réalisée 36 heures avant le moment de la ponction ovocytaire ; la donneuse doit respecter scrupuleusement l'heure d'injection, en général entre 22 heures et 23 heures.

iii- Ponction des ovocytes

La ponction des ovocytes doit être réalisée 34 à 38 heures après le déclenchement de l'ovulation pour éviter que la donneuse ovule prématurément, ce qui induirait un échec (la ponction doit se faire avant l'ovulation effective).

Après désinfection vaginale, la sonde échographique munie d'un guide portant l'aiguille de ponction est appliquée juste à côté du col de l'utérus. Les follicules de bonne taille (plus de 14 mm) seront aspirés. Le gynécologue peut ainsi atteindre avec l'aiguille chaque follicule visualisé sur l'écran et en collecter le contenu, ovocyte et fluide folliculaire. L'ensemble de l'opération dure environ un quart d'heure. Les fluides collectés sont examinés par un biologiste qui y repère les ovocytes. Une ponction d'ovocytes permet en moyenne le recueil d'une dizaine d'ovocytes. Ces ovocytes extraits sont placés dans un milieu de culture approprié, conservés dans un incubateur qui reproduit les conditions proches de celles rencontrées dans la trompe. Une ponction d'ovocytes est généralement répartie sur deux ou trois receveuses.

La veille et le jour de la ponction, la patiente doit prendre une douche corporelle complète avant de venir à l'hôpital et être strictement à jeun. Le prélèvement des ovocytes se fait en hospitalisation de jour sous anesthésie locale du fond du vagin associée à une sédation (neuroleptanalgie) par voie intra veineuse. La donneuse ne peut pas travailler ce jour-là (un certificat médical lui sera remis si nécessaire). A la suite de la ponction, il est possible que la patiente ressente quelques douleurs dans le bas-ventre ainsi que des pertes de sang. Si les symptômes persistent plus de quelques jours, une consultation sera nécessaire [14].

Cette ponction nécessite une disponibilité totale de la donneuse puisque le jour de sa réalisation n'est connu que 36 heures à l'avance.

iv- Préparation des gamètes

La ponction par aspiration a permis le prélèvement des ovocytes dans leur follicule avec le liquide folliculaire. Or tous les follicules aspirés ne contiennent pas forcément des ovocytes, ainsi ils sont triés régulièrement au microscope dans le laboratoire. Le

contenu des follicules est examiné à l'aide d'une loupe binoculaire (grossissant 10 à 40 fois) afin de repérer les ovocytes (0,120 mm de diamètre). La décoronisation permet de mieux apprécier la qualité des ovocytes, leur maturité, et leur capacité à être fécondés. Seuls les ovocytes matures seront micro-injectés. Les ovocytes décoronisés sont pipetés et transférés dans un milieu de culture pour fécondation, puis conservés dans une étuve à 37°C en atmosphère humide contenant 5 % de gaz carbonique, afin de conserver un pH de 7,4.

Pour la préparation des spermatozoïdes, le sperme est recueilli par masturbation ou prélèvement chirurgical et préparé au laboratoire le jour de la ponction ovarienne ou à une date antérieure, auquel cas il aura été congelé. Si des paillettes ont été congelées au préalable, elles devront être décongelées ce même jour afin de recueillir des spermatozoïdes mobiles.

v- Mise en fécondation (J1)

La fécondation en FIV sans ICSI s'organise avec des ovocytes recueillis et placés dans un milieu de culture. Puis une heure après, environ 50000 spermatozoïdes, préalablement préparés, vont être mis dans le milieu de culture où se trouvent les ovocytes. Le contact entre spermatozoïdes et ovocytes dure environ 4 heures et s'effectue en étuve à 37°C.

Le lendemain de la ponction, le milieu de culture est changé et observé au microscope (grossissement 40 à 400 fois). Les ovocytes sont alors remis à l'étuve pour 24 heures. Si la fécondation a eu lieu, on peut observer au microscope des embryons à 2, 4 ou 8 cellules (le plus souvent 4 cellules à cette date).

Chaque embryon est observé selon son aspect morphologique, permettant de définir un score de 1 à 4. Plusieurs classifications sont utilisées pour évaluer la qualité embryonnaire ; au CHU de Toulouse le score embryonnaire utilisé est celui décrit par Giorgetti. Ce score, établi 48 heures après la ponction, tient compte du nombre de cellules, de leur régularité et de la présence de fragments cellulaires. Plus le score est important, meilleure sera la chance du développement embryonnaire. Toutefois, ce score est une valeur seulement statistique.

Les probabilités de développement en fonction du score embryonnaire ont été calculées :

- score 4 : 11% de chance pour un embryon à 4 cellules ;



- score 3 : 8% de chance pour un embryon à :



4 cellules avec fragments cellulaires,



2 cellules,



3 cellules ;

- Score 2 : 5% de chance pour un embryon à :



4 cellules,



2 cellules,

- Score 1 : 4% de chance pour un embryon à trois cellules.



Tableau 1 : *Pourcentage de chances de développement embryonnaire selon le score [24].*

Certaines étuves disposent de caméras permettant de proposer un film de l'évolution embryonnaire. Après le stade de cellules, les cellules vont fusionner entre elles permettant de passer du stade embryon à fœtus [25].

La FIV avec ICSI s'effectue sous contrôle d'un microscope : un micromanipulateur maintient l'ovocyte avec une micropipette. A l'aide d'une autre micropipette d'injection de verre très fine, on aspire l'unique spermatozoïde sélectionné dont le flagelle a été cassé pour assurer son immobilité dans le cytoplasme ovocytaire. Ce spermatozoïde est injecté à l'intérieur de l'ovocyte. Cette micro-injection est renouvelée pour chaque ovocyte fécondable. Les ovocytes sont ensuite remis dans une boîte de culture dans l'incubateur à 37°C pour les étapes suivantes. La fécondation est ici directement initiée par la technique.

vi- Transfert embryonnaire

Le transfert embryonnaire est réalisé au moyen d'un cathéter fin et souple introduit par voie vaginale qui permet de déposer l'embryon dans l'utérus.

Quelques jours après la ponction (2-3 jours), les couples sont alors informés de la présence ou non d'embryon. Si c'est le cas, le transfert d'embryon est réalisé dans la matinée. La patiente receveuse vient à l'hôpital environ une heure avant le transfert. Les embryons sont déposés dans la cavité utérine, à l'aide d'un fin cathéter. Le transfert est indolore et très rapide. La receveuse ressort du service une à deux heures après le transfert. Le CHU de Toulouse transfère selon les cas, de 1 à 4 embryons pour augmenter les chances de grossesse. Certes les chances de grossesse augmentent avec le nombre d'embryons transférés mais les risques de grossesse multiple augmentent parallèlement. Le nombre d'embryons transférés est donc étudié au cas par cas entre la receveuse et le gynécologue selon tous les éléments du dossier (type de stérilité, âge de la patiente, qualité des embryons...) afin d'obtenir un taux de grossesse maximum tout en limitant le risque de grossesse multiple.

Néanmoins, il peut arriver que le processus soit interrompu pour diverses raisons (non réponse à la stimulation, absence ou problème de qualité ovocytaire ou embryonnaire, échec de la fécondation...). Dans ce cas, la receveuse est informée des causes de l'échec, et si elle est désireuse d'une nouvelle tentative et que les conditions médicales le permettent, un nouveau traitement sera possible après une période correspondant à deux ou trois cycles de repos ovarien.

Après le transfert, la receveuse prend un traitement endo-vaginal : Utrogestan®, Progesteron® ou Estima®. Il s'agit de progestérone ayant l'indication de favoriser une grossesse notamment au cours des cycles de fécondation in vitro (FIV), la posologie et le délai est à définir selon les cas. Il n'y a pas de précaution particulière à prendre pour les donneuses reprenant une vie strictement normale (reprise du travail, des activités physiques et sportives...).

b- Médicaments utilisés en FIV/ICSI

Dans cette partie, une liste non exhaustive de traitements utilisés en FIV avec ICSI va être développée. Certains traitements de la stimulation ovarienne puis du déclenchement de l'ovulation seront développés et commentés à partir d'ordonnances collectées en officine. Les prix des médicaments mentionnés à titre d'exemple selon

les dosages ne tiennent pas compte des « honoraires de dispensation » du pharmacien.

i- Médicaments de la stimulation ovarienne

Il existe de nombreux médicaments permettant une stimulation ovarienne. L'objectif premier étant de prédire quantitativement une réponse à la stimulation ovarienne, il est recommandé d'évaluer la « réserve ovarienne », soit par une échographie pelvienne mesurant le compte de follicules antraux, soit par l'hormone anti-müllérienne. Suite à cette évaluation, les patientes sont qualifiées de « bonnes répondeuses », « normales répondeuses » ou « mauvaises répondeuses ». Le choix du protocole de stimulation sera adapté en fonction du bénéfice et des risques pour la patiente.

Nous l'avons évoqué, les inducteurs de l'ovulation permettant la stimulation ovarienne (gonadotrophines) et les analogues de la GnRH (agoniste et antagonistes de la GnRH) permettent la mise au repos des ovaires par blocage hypophysaire.

a) Gonadotrophines

Les gonadotrophines (FSH et LH) assurent la croissance folliculaire en ayant pour but d'obtenir un ou plusieurs ovocytes de qualité.

Naturellement présente dans l'organisme, la FSH participe au contrôle des organes de la reproduction. Chez la femme, elle facilite l'ovulation et favorise le développement des follicules contenant les ovules. Chez l'homme, elle stimule la production de spermatozoïdes.

Elle est utilisée chez la femme dans le traitement des troubles de la fertilité :

- pour provoquer l'ovulation chez les femmes qui n'ovulent pas et qui n'ont pas répondu à la stimulation par le citrate de clomifène, un autre inducteur de l'ovulation ;
- pour stimuler la croissance de plusieurs follicules chez les femmes ayant recours à la fécondation in vitro ou à d'autres techniques de procréation assistée.

Elle est utilisée chez l'homme dans le traitement des troubles de la fertilité dus à un déficit hormonal.

En thérapeutique, la FSH peut avoir une origine urinaire (FSH urinaire : Fostimonkit®) ou produite par génie génétique (FSH recombinante : Gonal-F®). Certaines spécialités combinent la FSH et la LH comme Menopur® et Fertistartkit®. Toutes les gonadotrophines sont soumises à une surveillance particulière pendant le traitement avec prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, gynécologie-obstétrique et endocrinologie. En effet, il existe de grandes variations inter- et intra-individuelles dans la réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes. De ce fait, la mise en œuvre d'examen échographiques et d'une surveillance des taux d'œstradiol est

indispensable pour ajuster la posologie individuellement en fonction de la réponse ovarienne.

Il existe de nombreuses spécialités ; seulement certaines vont être présentées.

- **Fostimonkit®** [26]

Il s'agit d'une FSH urinaire commercialisée par le laboratoire Genevrier, comportant un flacon de lyophilisat et une seringue préremplie de 1ml d'eau ppi et d'une aiguille. Après reconstitution, c'est une solution injectable destinée à la voie sous-cutanée (SC), existant en 75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI. La posologie initiale est comprise entre 150 à 225 UI de FSH, à adapter en fonction de la réponse ovarienne sans dépasser 450 UI de manière générale. Les indications principales sont l'anovulation (y compris le syndrome des ovaires polykystiques) et l'AMP. La boîte des 5 solutions de 150 UI coûte 144.72 euros.

- **Gonal-F®** [27] et **Bemfola®** [28] :

Il s'agit une FSH recombinante, commercialisée par le laboratoire Merck Serono. Bemfola®, son biosimilaire est commercialisée par le laboratoire MSD France. Ils sont obtenus par génie génétique à partir de cellules ovariennes d'hamsters chinois. Le principe actif est la follitropine alfa, il se présente dans un flacon poudre dosé à 75 UI et 1 050 UI avec une seringue préremplie de solvant pour la reconstitution, et également en stylo pré rempli à 300 UI, 450 UI et 900 UI. La dose de départ pour l'induction d'ovulations multiples dans le cadre d'une procréation médicalement assistée est de 150 UI à 225 UI par jour en commençant le 2e ou 3e jour du cycle. Par exemple, on peut voir sur une ordonnance la prise de 150 UI à renouveler jusqu'à 2000 UI, soit une injection à partir du 1^{er} jour du retour des règles pendant 4 jours puis le nombre d'unités sera adapté en fonction des résultats des dosages hormonaux et des contrôles échographiques à partir du 5^{ème} jour (ordonnance n°1). La patiente peut pratiquer elle-même si et seulement si des explications précises et une première auto-injection, réalisée en présence du médecin ou de l'infirmière, sont réalisées au préalable.

La solution est injectée par voie SC. Il est recommandé de changer de site d'injection chaque jour. Gonal-F® est la spécialité parmi le groupe FSH la plus délivrée en pharmacie en 2021. Le prix de l'injection selon le dosage varie de 22,14 à 305,03 euros. Le stylo prérempli de 150 UI coûte 40,30 euros.

A titre comparatif, le stylo de Bemfola® 150UI coûte 34,07 euros.

- **Menopur®** [29] et **Fertistartkit®** [30] :

Menopur® est une spécialité commercialisée par le laboratoire Ferring, Fertistartkit® est son biosimilaire par le laboratoire Genevrier. Il s'agit de poudre de gonadotrophine ménopausique humaine ou ménotropine (HMG) hautement purifiée soit un mélange de FSH et LH au même dosage. Il existe deux présentations à 75 UI et à 150 UI. La ménotropine a pour mécanisme d'action d'augmenter la sécrétion d'œstradiol par les follicules, dont la croissance est stimulée par la FSH.

La posologie standard est de 75 à 150 UI, pouvant être augmentée à 300 UI jusqu'à obtenir une réponse adéquate. L'injection est par voie SC ou en IM, la préparation est à faire juste avant l'injection. Cette préparation comprend le fait d'introduire le solvant

de 1 ml dans le flacon de poudre en ayant préalablement retiré l'opercule et désinfecter le bouchon en caoutchouc, remuer doucement le flacon sans l'agiter et sans enlever la seringue puis contrôler la limpidité de la solution et l'absence de particules, retourner le flacon et avec cette même seringue aspirer le contenu du flacon selon le nombre UI demandé sur l'ordonnance. A titre d'exemple, dans le cas de l'ordonnance n°1, la patiente doit prélever 100 UI sur les 150UI totaux dans le flacon. Si le dosage augmente à 300 UI dans ce cas la patiente prélève les 150 UI et les introduit dans un 2^{ème} flacon poudre de 150 UI pour faire une solution finale à 300 UI. Il est important de préciser de changer le site d'injection chaque jour (ventre, cuisses).

La boîte de 10 flacons de poudre de Fertisatarkit® coûte 315,48 €.

b) Analogues GnRH

La GnRH, Gonadotrophin Releasing Hormone est un décapeptide allant agir sur les récepteurs GnRH (protéines enchâssées dans les membranes des cellules hypophysaire gonadotrope). Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires. Les analogues de la GnRH servent à interrompre momentanément la communication de l'axe ovaire/ hypothalamo-hypophysaire. Ils agissent en se fixant sur les récepteurs à la GnRH, inhibant ainsi l'action de l'hormone hypothalamique [31]. On trouve les agonistes et les antagonistes.

Les agonistes principalement utilisés pour le déclenchement de l'ovulation.

Les antagonistes inhibent l'axe hypothalamo-hypophysaire par blocage des récepteurs de la GnRH. Ils sont produits par substitution de 4 à 6 acides aminés dextrogyres non physiologiques de la chaîne décapeptidique native de Gn-RH. Ils se lient aux récepteurs du Gn-RH par compétition et empêchent la GnRH d'exercer son effet stimulateur sur l'hypophyse. La sécrétion de gonadotrophines chute directement en quelques heures, contrairement aux agonistes, sans effet flare up (n'induisant pas une augmentation initiale importante et rapide des taux de LH et FSH dans les 48 premières heures). L'effet supprimeur des antagonistes sur le niveau de gonadotrophines est plus marqué que celui des agonistes.

L'utilisation clinique des antagonistes de la GnRH a été longtemps limitée par les phénomènes d'intolérance cutanée ou systémique, observés avec les composés de première génération du fait de leur capacité histaminolibératrice. Deux molécules sont commercialisées : Cetrorelix (Cetrotide®) et Ganirelix (Orgalutran®). Ce sont des décapeptides synthétiques dotés d'une haute activité antagoniste de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH). L'indication principale est la prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) lors d'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP.

- **Orgalutran®** [32] s'administre le matin ou le soir à heure fixe et à raison de 0,25 mg par jour, en sous-cutané, à partir du 6^{ème} jour de l'administration de FSH. L'injection s'effectue au même moment que la FSH mais en des sites d'injections différents.

La boîte de 5 ampoules de 0,25 mg coûte 113.12 euros.

Le jour d'initiation du traitement par Orgalutran® ou Cetrotide® est déterminé en fonction de la réponse ovarienne, soit selon la taille et la quantité des follicules en croissance et/ou du taux d'œstradiol circulant [33]. Le début du traitement peut donc être retardé en l'absence de croissance folliculaire. Que ce soit pour les protocoles agonistes ou antagonistes, le type de FSH n'augmente pas significativement l'amélioration de la stimulation ovarienne.

ii- Thérapie adjuvante en pré-traitement ou en cours de stimulation ovarienne

Les œstrogènes et la progestérone sont largement utilisés pour la programmation des protocoles. Il est important de souligner et d'informer les patientes que l'utilisation de Metformine, d'hormones de croissance, de testostérones ou encore d'aspirine n'augmente pas l'efficacité de la stimulation ovarienne. La prise éventuelle doit se faire seulement sous avis et suivi médical.

On y trouve par exemple, **Provames**, un œstradiol ayant notamment pour but d'optimiser la stimulation ovarienne. Il sera alors possible de contrôler la programmation du traitement et ainsi planifier la date de ponction. En début de cycle, la prise de Provames permet d'optimiser la réponse à la stimulation ovarienne en homogénéisant la croissance des follicules présents dans les ovaires. Dans le cas d'une FIV avec don d'ovocytes, la receveuse ne présente pas le cycle ovarien adéquat de manière naturelle. De ce fait, la receveuse devra suivre un traitement afin de préparer son utérus à accueillir le ou les embryons.

Les compléments alimentaires peuvent être rajoutés conformément aux souhaits des patients en pré-traitement. Le commerce fleurissant dans ce secteur, de nombreux compléments alimentaires arrivent sur le marché. Ils prônent l'allégation « contribue à une fertilité et une reproduction normale ». Il s'agit de compléments alimentaires, comportant notamment les vitamines du groupe B ainsi que les vitamines C et E, zinc, sélénium et autres minéraux contribuant à la synthèse normale de l'ADN.

iii- Médicaments du déclenchement de l'ovulation

Les agonistes de la Gn-RH inhibent réversiblement l'axe hypothalamo-hypophysaire par rétrocontrôle négatif.

- **Decapeptyl®** [34] contient de la Triptoréline, modification de deux acides aminés par rapport à la Gn-RH native. La Triptoréline a une durée d'action plus longue que la Gn-RH naturelle par liaison aux récepteurs hypophysaires induisant une augmentation initiale importante et rapide des taux de LH et FSH appelé flare-up dans les 48 premières heures. Ces taux diminuent en raison de la désensibilisation des récepteurs hypophysaires de la Gn-RH, avec pour conséquence une diminution marquée de la sécrétion gonadique. C'est l'effet flare-up qui est utilisé pour déclencher le pic ovulatoire de LH au cours des cycles de FIV. Elle a un effet désensibilisant qui annule la production endogène

et bloque le processus de l'ovulation naturelle. Cet effet est réversible 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Le Decapeptyl® peut être utilisé pour le déclenchement de l'ovulation si et seulement si les antagonistes de la Gn-RH sont utilisés lors de la stimulation. En effet, dans ce cas il y a déjà eu l'effet flare-up, donc il ne pourra être reconduit lors du déclenchement.

On utilise deux ampoules de Decapeptyl® 0,1 mg par voie SC pour déclencher l'ovulation à heure et jour précisés par le gynécologue lors d'un appel téléphonique.

- **Ovitrelle®** [35] du laboratoire Merck Serono se présente sous la forme d'un stylo prérempli de solution injectable de choriogonadotropine alpha. Cette hormone est une gonadotrophine chorionique humaine recombinante obtenue à partir de cellules ovariennes de hamsters chinois. Sa séquence d'acides aminés est identique à celle de l'HCG urinaire. La choriogonadotropine se lie aux cellules de la thèque de l'ovaire via un récepteur transmembranaire commun avec la LH à l'origine de l'ovulation et la formation puis production de progestérone et d'œstradiol par le corps jaune. L'objectif est de déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire. La solution injectable est dosée à 250 µg correspondant à 6 500 UI d'HCG. L'injection s'effectue par voie SC, selon l'indication du médecin à heure précise pour déclencher l'ovulation. Il s'agit d'un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement avec une prescription réservée aux spécialistes en gynécologie, en gynécologie-obstétrique ou en endocrinologie et métabolisme.
Le stylo prérempli coûte 24.72 euros.

2- FIV avec don de spermatozoïdes

Dans le cas d'une FIV avec don de spermatozoïdes, les étapes sont plus simples qu'avec don d'ovocytes. En effet le donneur effectue les 6 étapes du don de spermatozoïdes (I). Après un délai d'abstinence sexuelle (absence d'éjaculation) compris entre 2 et 6 jours, le recueil du sperme est obtenu par masturbation ou chirurgie. Il est indispensable que les donneurs urinent juste avant le recueil afin de "nettoyer l'urètre" pour éviter les contaminations bactériennes. Il leur est demandé aussi de se laver soigneusement la verge et les mains à l'eau et au savon. Le recueil est fait dans une pièce prévue à cet effet. Un contrôle d'identité sera effectué juste avant le recueil.

Après recueil par masturbation dans un réceptacle stérile, le sperme est préparé au laboratoire afin de reproduire les modifications subies lors d'un rapport sexuel, quand les spermatozoïdes traversent la glaire cervicale :

- séparer le plasma séminal des spermatozoïdes,
- éliminer les débris cellulaires et autres cellules,
- sélectionner les spermatozoïdes mobiles et normaux aptes à féconder.

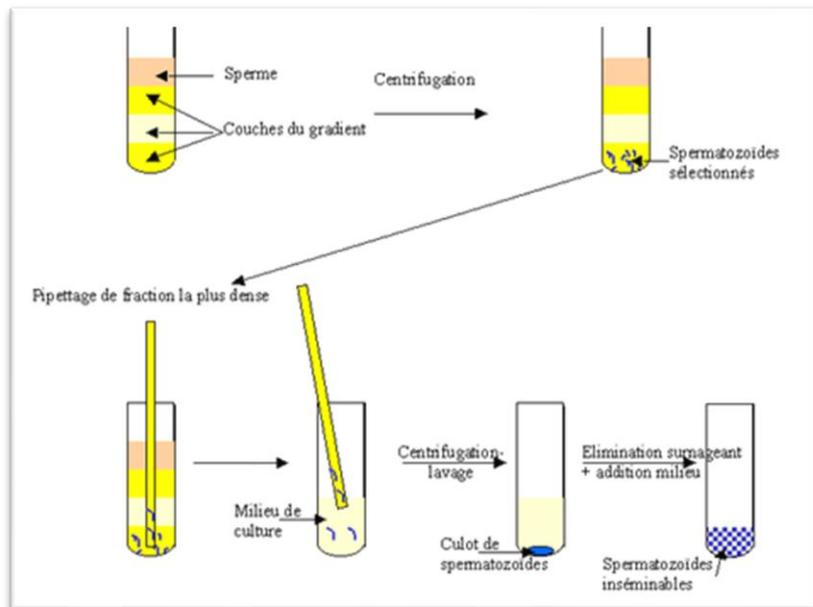


Figure 17 : Représentation du protocole de préparation des gamètes mâles en vue d'une FIV [36].

L'objectif est d'assurer une séparation des cellules en fonction de leur mobilité par des phénomènes physiques qui sont la traversée de liquides de différente densité et la centrifugation.

Les spermatozoïdes les plus mobiles traverseront facilement tous les obstacles rencontrés. Ils seront ensuite lavés avec un milieu de culture approprié. A ce stade, les spermatozoïdes sélectionnés peuvent féconder l'ovocyte, pouvant ainsi effectuer la capacitation qui est l'ensemble des modifications membranaires et intracellulaires du spermatozoïde dans les voies génitales femelles qui provoquent sa maturation afin de pouvoir effectuer la fécondation.

Parfois on est amené à effectuer le recueil du sperme dans une substance antioxydante capable de neutraliser les composants toxiques du sperme.

Le jour de la congélation, les spermatozoïdes sont récoltés par le patient par masturbation. Dans l'heure suivant le prélèvement, le sperme est mélangé avec une solution permettant la conservation des cellules à très basse température. Le mélange est ensuite réparti dans des « paillettes » identifiées avec le nom, le prénom et la date de naissance du patient. Le nombre de paillettes dépend de la qualité du sperme récolté [14].

Les paillettes sont rangées dans une cuve d'azote liquide jusqu'à leur utilisation. Les cuves sont soumises à un contrôle strict des températures et sont reliées à un système d'alarme prévenant un biologiste de garde s'il y avait le moindre risque pour la conservation des paillettes.

Lors de la congélation avant traitement FIV ou IIU, une convention, la « convention relative à la congélation du sperme avant FIV » et une note explicative « Informations relatives à la congélation de sperme » sont remises.

II- PARTIE 2 : ASPECTS JURIDIQUES ET ECONOMIQUES

Dans cette deuxième partie, nous développerons les aspects juridiques du don de gamètes en se focalisant sur les changements de 2021 et 2022 puis sur les lois de bioéthique. Ensuite, nous aborderons les activités d'AMP afin de se faire une idée du volume qu'elles représentent pour finalement s'intéresser aux données économiques de ses dernières.

A-Encadrement juridique

1- Conditions d'organisation et de prise en charge des parcours d'AMP

Nous décrivons les dispositions législatives et réglementaires en vigueur depuis 2021, suite à la loi du 9 août 2021 et aux décrets d'application du 28 septembre 2021 et du 25 août 2022.

a- Conditions d'âge

i- Prélèvement ou recueil de ses gamètes

Les conditions d'âge requises pour bénéficier d'un prélèvement ou recueil de ses gamètes, en vue d'une assistance médicale à la procréation sont fixées par la loi différemment en fonction du sexe de la personne.

En effet, le prélèvement d'ovocytes peut être réalisé chez la femme jusqu'à son quarante-troisième anniversaire tandis que le recueil de spermatozoïdes peut être réalisé chez l'homme jusqu'à son soixantième anniversaire.

ii- Bénéfice de l'autoconservation de ses gamètes

Les conditions d'âge requises pour bénéficier de l'autoconservation de ses gamètes en vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation sont également différentes en fonction du sexe de la personne et sont définies par intervalle.

En effet, le prélèvement d'ovocytes peut être réalisé chez la femme à compter de son vingt-neuvième anniversaire et jusqu'à son trente-septième anniversaire ; le recueil de spermatozoïdes peut être réalisé chez l'homme à compter de son vingt-neuvième anniversaire et jusqu'à son quarante-cinquième anniversaire.

Les gamètes autoconservés peuvent être utilisés jusqu'au quarante cinquième anniversaire de la femme et jusqu'au soixante neuvième anniversaire de l'homme. Une fois le délai dépassé, les CECOS ne les conservent plus. Il est alors encore possible d'en faire don.

iii- Insémination artificielle

L'insémination artificielle, l'utilisation de gamètes ou de tissus germinaux recueillis, prélevés ou conservés à des fins d'assistance médicale à la procréation en application ainsi que le transfert d'embryons peuvent être réalisés :

- jusqu'à son quarante-cinquième anniversaire chez la femme, non mariée ou au sein du couple, qui a vocation à porter l'enfant ;
- jusqu'à son soixantième anniversaire chez le membre du couple qui n'a pas vocation à porter l'enfant.

b- Equipe de médicale

L'équipe médicale clinicobiologique pluridisciplinaire du CECOS pour les activités d'AMP, est composée d'au moins :

- un médecin qualifié en gynécologie-obstétrique ou en gynécologie médicale ou en endocrinologie, diabète, maladies métaboliques pour les activités cliniques de prélèvement d'ovocytes ;
- un médecin qualifié en urologie ou en chirurgie générale ou en gynécologie-obstétrique pour le prélèvement de spermatozoïdes.

Elle comprend également, pour la réalisation des entretiens particuliers des deux membres du couple ou de la femme non mariée :

- au moins un psychiatre, un psychologue ou un infirmier disposant d'une formation ou d'une expérience en psychiatrie ;
- selon le besoin, un assistant de service social.

Elle comprend par ailleurs au moins un biologiste médical et un technicien de laboratoire.

2- Accès aux données non identifiantes et à l'identité du donneur

a- Modalités de consentement des donneurs à la communication de leurs données non identifiantes et de leur identité

Les données non identifiantes sont les suivantes :

- 1° leur âge ;
- 2° leur état général tel qu'elles le décrivent au moment du don ;
- 3° leurs caractéristiques physiques ;
- 4° leur situation familiale et professionnelle ;
- 5° leur pays de naissance ;
- 6° les motivations de leur don.

Les informations relatives aux données d'identité du donneur sont les suivantes :

- 1° le nom de naissance ;
- 2° les prénoms ;
- 3° le sexe ;
- 4° la date de naissance ;
- 5° le lieu de naissance.

i- Consentement du donneur préalable au don

Les donneurs de gamètes ou d'embryons consentent, pour chaque don, à la communication de leur identité et de leurs données non identifiantes.

Il peut alors être procédé au don et le formulaire de consentement est conservé par l'établissement de santé qui a recueilli le don.

ii- Modalités de collecte de l'identité et des données non identifiantes

Le médecin de l'équipe médicale collecte l'identité et les données non identifiantes des donneurs, au moyen d'un formulaire de collecte dont le modèle est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence de la biomédecine.

Avant de procéder à sa validation, le médecin vérifie le contenu du formulaire de collecte. Il s'assure que les données non identifiantes mentionnées, ne permettent pas d'identifier le donneur.

Le médecin, en cas de doute sur le caractère identifiant des données, suspend la procédure de recueil du consentement. Il en informe alors la commission d'accès des personnes nées d'une AMP. Celle-ci se prononce dans les meilleurs délais sur le caractère non identifiant des données. Lorsque la commission confirme que les données présentent un risque d'identification, le médecin demande au donneur de modifier les données concernées dans le formulaire. En cas de refus, il met fin à la procédure de recueil du consentement.

Après l'utilisation du don, les données du donneur seront complétées par les données des bénéficiaires de l'AMP ainsi que celles de l'enfant issu du don. Par la suite, toutes ces informations seront conservées dans le registre de l'agence de la biomédecine.

iii- Consentement du donneur

Les donneurs peuvent, à tout moment, s'adresser à la commission d'accès aux données, afin de consentir auprès de celle-ci à la communication de leur identité et de leurs données non identifiantes.

Les enfants issus d'une AMP peuvent, à partir de leur majorité, demander à la commission l'accès aux données d'identité ou non identifiantes de leur donneur. Celle-ci contacte alors le donneur afin de savoir s'il donne son accord. Le donneur peut donner son accord soit sur les données d'identité soit sur les données non identifiantes, ou les deux. Si l'accord n'est pas donné, les données ne sont pas transmises à l'enfant.

Les tiers donneurs qui font part à la commission de leur refus de consentir à la communication de leurs données d'identité et de leurs données non identifiantes ou qui ne répondent pas à la sollicitation de la commission gardent la possibilité d'y consentir ultérieurement en s'adressant à celle-ci.

b- Demandes d'accès aux données non identifiantes et à l'identité du donneur

Les enfants issus d'une AMP qui, à leur majorité, souhaitent accéder aux données du donneur doivent saisir la « commission d'accès aux données » au moyen d'un formulaire.

Les demandes transmises au moyen de ce formulaire sont accompagnées des pièces justificatives suivantes :

Une pièce d'identité comportant :

- ses prénoms,
- sa date,
- son lieu de naissance,

- sa photographie,
- sa signature,
- l'identification de l'autorité qui a délivré le document, la date et le lieu de sa délivrance.

Il doit également justifier de son lien de filiation avec les bénéficiaires de l'AMP via une copie de son acte de naissance datée de moins de trois mois.

Après avoir vérifié la complétude de la demande d'accès, la commission en accuse réception dans un délai de deux mois. Par la suite, elle s'assure auprès de l'agence de la biomédecine que l'enfant issu de l'AMP figure bel et bien dans son registre.

L'agence de la biomédecine dispose d'un délai de deux mois pour transmettre les données du donneur à la commission qui les transmet à son tour à l'enfant s'il les demande. Ces transmissions doivent être dans le respect strict de leur confidentialité.

Dans le cas où l'enfant issu de l'AMP ne figure pas dans les registres de l'agence de la biomédecine, celle-ci en informe la commission, qui prendra alors en charge de saisir le CECOS dans lequel le don a eu lieu afin d'obtenir l'identité et les coordonnées du donneur.

Lorsqu'une demande d'accès est réalisée par un enfant issu d'une AMP, trois cas peuvent survenir :

- le donneur n'est pas retrouvé par la commission,
- le donneur ne répond pas à la sollicitation de la commission,
- le donneur refuse de communiquer ses données.

Dans chacun de ces trois cas, la commission indique à l'enfant que sa demande ne peut pas aboutir.

c- Traitement de données mis en œuvre par l'agence de la biomédecine

Le traitement de données à caractère personnel est dénommé " Registre des dons de gamètes et d'embryons ".

Ce registre a pour objectif :

- de permettre aux personnes nées d'une AMP avec donneur d'accéder, à leur majorité et si elles le souhaitent, à l'identité des donneurs et à leurs données non identifiantes,
- de permettre à l'agence de la biomédecine de s'assurer du respect des dispositions,
- d'établir des statistiques sous forme anonyme sur l'activité de l'agence et sur la mise en œuvre de la législation relative à l'AMP.

Ainsi, dans le registre de l'agence de la biomédecine, sont classées les données suivantes :

- s'agissant des donneurs :
 - o les données relatives à leur identité,
 - o les données non identifiantes déjà citées plus haut,
 - o les données relatives à l'utilisation des gamètes et des embryons pour la réalisation d'une AMP avec donneur ;

- s'agissant des personnes nées d'une AMP avec donneur :
 - o les données relatives à leur identité,
 - o les données relatives à la filiation avec les bénéficiaires de l'AMP avec donneur ;

- s'agissant des bénéficiaires d'une AMP avec donneur :
 - o les données relatives à leur identité,
 - o les données relatives à la filiation avec l'enfant né,
 - o les données permettant d'établir un lien avec le donneur.

Les données sont conservées par l'agence de la biomédecine pour une durée de vingt ans à compter de la date de leur enregistrement dans le traitement. Dans le cas où un don ne donne lieu à aucune naissance vivante, les données sont supprimées.

B-Loi de bioéthique

En France, les lois de bioéthique encadrent depuis 1994 certaines activités médicales et de recherche, afin d'assurer le respect de la dignité de la personne et de prévenir les éventuelles dérives. Évolutives, ces lois sont régulièrement révisées pour prendre en compte les avancées scientifiques et les nouvelles attentes de la société.

Les développements dans les domaines de la biologie et de la médecine mettent en jeu des principes éthiques fondamentaux : dignité de l'être humain, préservation de l'autonomie, respect de l'intégrité du corps humain, principe d'équité. La nécessité de protection de ces principes est aujourd'hui reconnue à travers le monde entier et des législations se structurent pour répondre au besoin d'encadrement des thématiques, toujours plus nombreuses, liées à la bioéthique.

La France est précurseur en matière de bioéthique. Elle a construit une réflexion en profondeur depuis les années 1970, de façon pluraliste et pluridisciplinaire, en impliquant de nombreuses instances et un débat citoyen.

Les domaines touchant à la bioéthique évoluant rapidement, un mécanisme de révision est prévu dans la loi.

Le processus de révision débute par un débat public, sous forme d'états généraux. Le Gouvernement s'appuie sur le résultat de cette consultation citoyenne pour élaborer

un projet de loi, ainsi que sur les rapports ou avis de l'agence de la biomédecine, du comité consultatif nationale d'éthique (CCNE), du Conseil d'État, des commissions parlementaires compétentes et de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPESCT).

Le projet de loi est examiné par le Conseil d'État et présenté en Conseil des ministres avant d'être soumis au vote de l'Assemblée nationale et du Sénat. La loi est promulguée à l'issue du processus parlementaire et d'une éventuelle saisie du Conseil constitutionnel.

1- Historique des dispositions relatives à l'AMP

a- Entrée de la bioéthique dans la loi

Les premières lois de bioéthique sont adoptées en France en juillet 1994.

La loi du 1er juillet 1994 pose des règles de traitement, juridique et administratif, des données de santé nominatives.

La loi du 29 juillet 1994 pose quant à elle trois principes : **l'anonymat et la gratuité des dons de gamètes et l'obligation du consentement.**

b- Apport de la loi de 2004

La loi du 7 juillet 2004 vient compléter les précédentes en posant notamment un cadre juridique à la thérapie cellulaire. Elle interdit le clonage d'un être humain vivant ou décédé et ouvre un cadre limité à la recherche sur les embryons humains.

Enfin, elle crée l'agence de la biomédecine, qui remplace pour certaines de ses missions l'Établissement français des greffes.

c- Loi de 2011 et modification de 2013

Aboutissement d'une clause de révision inscrite dans la loi de 2004, la loi de bioéthique de 2011 apporte plusieurs innovations, en particulier l'autorisation du don croisé d'organes en cas d'incompatibilité entre proches et l'autorisation, très contrôlée, de la vitrification (l) des ovocytes.

La loi du 6 août 2013 a modifié le texte de 2011 en inscrivant la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines dans un régime d'autorisation encadrée.

d- Loi du 2 août 2021

Elle est marquée par des évolutions majeures dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP). Les couples de femmes et les femmes non mariées peuvent désormais en bénéficier. Il est possible, sous certaines conditions, d'autoconserver ses gamètes en vue de la réalisation ultérieure d'une AMP, en dehors de toute indication médicale. Enfin, un nouveau droit est créé pour les enfants nés d'une AMP avec don : le droit d'accès à des informations non identifiantes sur la personne donneuse à l'origine de leur conception, ainsi qu'à son identité.

2- Principe d'anonymat en France

a- Loi française

Ce que l'on résume sous le vocable « principe d'anonymat des donneurs » est en réalité l'ensemble des dispositions qui n'ont été inscrites dans la loi française qu'en 1994, notamment l'Article 16-8 du Code civil :

« Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don d'un élément ou d'un produit de son corps et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée. Le donneur ne peut connaître l'identité du receveur ni le receveur celle du donneur. En cas de nécessité thérapeutique, seuls les médecins du donneur et du receveur peuvent avoir accès aux informations permettant l'identification de ceux-ci ».

b- Convention internationale des droits de l'enfant (CIDE)

La France a ratifié la CIDE en 1990 et a pris, de ce fait, l'engagement de respecter les droits qu'elle contient.

Article 7-1 de la CIDE :

« L'enfant est enregistré aussitôt à sa naissance et a dès celle-ci le droit à un nom, le droit d'acquérir une nationalité et, dans la mesure du possible, le droit de connaître ses parents et d'être élevé par eux »

Dominique VERSINI, ex-défenseuse des droits de l'enfant au Comité des Droits de l'Enfant des Nations Unies a précisé dans son rapport de 2008 que le terme de « parents » dans cet article pouvait s'entendre au sens de parents biologiques : *« Concernant le principe de l'anonymat dans les procréations médicalement assistées avec tiers donneur (interdiction totale de révéler l'identité du donneur), s'il tend à préserver les relations entre le couple receveur et l'enfant à naître, il peut sembler contestable au titre du droit de l'enfant à connaître ses origines dans la mesure du possible (article 7 de la Convention). De nombreux pays européens ne connaissent pas cet anonymat. Il apparaît en conséquence à la Défenseure des enfants que certains aménagements pourraient être envisagés pour concilier l'équilibre entre accès de l'enfant à ses origines personnelles et maintien de l'interdiction d'une action en établissement de filiation ou à fin d'aliments à l'encontre du donneur »* [37].

Il recommande de *« concilier dans le cadre des procréations médicalement assistées, l'équilibre entre accès de l'enfant à ses origines personnelles et maintien de*

l'interdiction d'une action en établissement de filiation ou à fin d'aliments à l'encontre du donneur » [37].

3- Obligation du consentement

a- Qu'est-ce que le consentement ?

Le consentement est défini comme « toute manifestation de volonté, libre, spécifique, éclairée et univoque par laquelle la personne concernée accepte, par une déclaration ou par un acte positif clair, que des données à caractère personnel la concernant fassent l'objet d'un traitement ».

Le consentement est un concept fondamental en matière de respect des droits et de la dignité humaine. En effet, le consentement consiste en une expression libre et éclairée de la volonté d'une personne à participer ou à être soumise à une action ou une situation. Il peut s'agir d'un consentement verbal, écrit ou implicite, selon les circonstances. Le consentement est crucial dans de nombreux domaines, tels que les soins médicaux, les relations sexuelles, le partage d'informations personnelles ou la participation à des expériences scientifiques.

Dans ces domaines, le consentement est souvent réglementé par des lois et des protocoles éthiques qui garantissent la protection des droits des personnes impliquées. Cependant, il est important de noter que le consentement ne peut être donné que par une personne capable de comprendre les implications de sa décision et de donner son accord en toute connaissance de cause. Par conséquent, le consentement doit être obtenu de manière éthique et responsable, en évitant toute forme de pression ou de coercition. Le respect du consentement est essentiel pour promouvoir la confiance et le respect mutuel dans toutes les interactions humaines.

b- Critères de validité du consentement

Ainsi, quatre critères cumulatifs doivent être remplis pour que le consentement soit valablement recueilli. Le consentement doit être :

- **Libre**

Le consentement ne doit pas être contraint ni influencé. La personne doit se voir offrir un choix réel, sans avoir à subir de conséquences négatives en cas de refus.

Le caractère libre du consentement doit faire l'objet d'une attention particulière dans le cas de l'exécution d'un contrat, y compris pour la fourniture d'un service : refuser de consentir à un traitement qui n'est pas nécessaire à l'exécution du contrat ne doit pas avoir de conséquence sur son exécution ou sur la prestation du service.

Par exemple, un opérateur de téléphonie mobile recueille le consentement de ses clients pour l'utilisation de leurs coordonnées par des partenaires à des fins de prospection commerciale. Le consentement est considéré comme libre à condition que le refus des clients n'impacte pas la fourniture du service de téléphonie mobile.

- **Spécifique**

Un consentement doit correspondre à un seul traitement, pour une finalité déterminée. Dès lors, pour un traitement qui comporte plusieurs finalités, les personnes doivent pouvoir consentir indépendamment pour l'une ou l'autre de ces finalités. Elles doivent pouvoir choisir librement les finalités pour lesquelles elles consentent au traitement de leurs données.

Par exemple, un organisateur d'événements culturels souhaite recueillir le consentement des spectateurs pour deux types de prestations : la conservation de leurs coordonnées de paiement (carte bancaire) afin de faciliter leurs prochaines réservations ; la collecte de leur adresse électronique pour leur adresser des courriels concernant des prochaines représentations. Pour que le consentement soit valide, les spectateurs doivent pouvoir consentir librement et séparément pour chacun de ces deux traitements : la conservation des coordonnées bancaires et l'utilisation de leur adresse électronique.

- **Eclairé**

Pour qu'il soit valide, le consentement doit être accompagné d'un certain nombre d'informations communiquées à la personne avant qu'elle ne consente.

Au-delà des obligations liées à la transparence, le responsable du traitement devrait fournir les informations suivantes aux personnes concernées pour recueillir leur consentement éclairé :

- l'identité du responsable du traitement,
- les finalités poursuivies,
- les catégories de données collectées,
- l'existence d'un droit de retrait du consentement.

Par exemple, lors de l'union de deux personnes par le mariage sans contrat spécifique, le maire doit s'assurer que chacun des futurs mariés signent en total connaissances des impacts juridiques et économiques de leur décision.

- **Univoque**

Le consentement doit être donné par une déclaration ou tout autre acte positif clair. Aucune ambiguïté quant à l'expression du consentement ne peut demeurer.

Les modalités suivantes de recueil du consentement ne peuvent pas être considérées comme univoques :

- les cases pré-cochées ou pré-activées,
- les consentements « groupés » (lorsqu'un seul consentement est demandé pour plusieurs traitements distincts),
- l'inaction (par exemple, l'absence de réponse à un courriel sollicitant le consentement).

4- Principe de gratuité

Le principe de gratuité est basé sur la notion que quelque chose peut être offert sans contrepartie financière. Cela peut s'appliquer à une variété de domaines, tels que les services publics, les produits numériques ou encore les dons caritatifs.

La gratuité peut être considérée comme un moyen de rendre les biens et les services accessibles à un plus grand nombre de personnes, indépendamment de leur situation financière. Cependant, elle peut également soulever des questions sur la durabilité et la qualité des offres gratuites, ainsi que sur les coûts indirects qui peuvent être imposés à d'autres parties prenantes, tels que les fournisseurs de services ou les contribuables.

La gratuité du don de gamète implique que le donneur ne reçoit pas de contrepartie financière.

C-Analyse de l'activité de don de gamètes

Sous tutelle du ministre de la santé, l'ABM évalue et encadre l'accès et l'offre de soins dans six domaines :

- prélèvement et greffe d'organes et de tissus,
- prélèvement et greffe de moelle osseuse,
- assistance médicale à la procréation,
- recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines,
- diagnostics prénatals et préimplantatoires,
- génétique médicale.

L'intervention de l'Agence de la biomédecine répond donc aux mêmes objectifs que les autres domaines : encadrer, développer, sécuriser et informer sur l'offre de soins.

Les besoins de dons sont de plus en plus nombreux avec des délais de plusieurs mois voire plusieurs années. Elle met en place des actions de sensibilisation et de communication régulières auprès du grand public pour promouvoir le don de gamètes en parallèle du plan d'action ministériel 2022-2026 pour la procréation.

1- Données quantitatives

a- Activités d'AMP de 2016 à 2020

En 2020, 123 174 tentatives d'AMP ont été recensées, regroupant les inséminations intra-utérines (IIU), les fécondations in vitro (FIV) avec ou sans micro-injection (ICSI) et les décongelations d'embryons congelés avec gamètes et embryons issus ou non d'un don.

Le nombre d'inséminations intra-utérines reste relativement stable (autour de 30%) aussi bien en intraconjugal qu'avec sperme de donneur.

À l'inverse, le nombre de tentatives réalisées en FIV a augmenté de plus de 10% entre 2017 et 2019. La FIV est la technique d'AMP incontournable lors d'un don d'ovocyte ainsi, on s'attend à une nette augmentation ces prochaines années.

	2017	2018	2019	2020
Nombre de centres
Nombre de laboratoires d'AMP*	90	84	80	72
Nombre de centres clinico-biologiques et cliniques*	106	105	105	101
Nombre total d'inséminations intra-utérines	49366	47187	47140	35631
Inséminations intra-utérines intraconjugales	46395	44393	44145	33736
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	2971	2794	2995	1895
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	102515	105652	110981	87543
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)
Intraconjugal	98931	101915	106896	84422
Don de spermatozoïdes	1612	1664	1821	1351
Don d'ovocytes	1817	1902	2099	1614
Accueil d'embryons	154	160	151	156
Non renseignée	1	11	14	.
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)
FIV hors ICSI	20805	20839	20961	15677
ICSI	43425	42665	43743	31777
Décongélation d'embryons	38285	42148	46277	40089
Nombre total de tentatives*	151881	152839	158121	123174

Tableau 2 : Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2017 et 2020 [18].

* On entend par « laboratoire d'Assistance Médicale à la Procréation » les laboratoires de biologie médicale pratiquant uniquement en AMP des inséminations artificielles et par « centre clinico-biologique » les centres où sont également pratiqués les FIV et les autres techniques d'AMP autorisées.

Parmi les centres clinico-biologiques et cliniques certains n'ont pas d'activité de fécondation in vitro :

- Un centre clinico-biologique a pour seule activité, le prélèvement, la préparation, et la conservation d'ovocytes dans le cadre du don, ainsi que le recueil et la préparation de sperme dans le cadre du don ;

- Le seul centre clinique actif a pour autorisation le prélèvement de spermatozoïdes et réalise des prélèvements chirurgicaux de spermatozoïdes.

Seuls les centres ayant rendu un rapport d'activité dans les délais imposés ont été comptabilisés.

**Tentatives : inséminations artificielles intra-utérines, ou ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI), ou décongélation d'embryons en vue de TEC, ou mises en fécondation (don d'ovocytes) et ou décongélation d'ovocytes (ICSI).

En 2020, les centres d'AMP n'ont pas pu rattraper le retard accumulé durant la période d'arrêt des activités lors de la pandémie : le nombre total de tentatives a diminué de 22,1% en un an. Avant 2020, le volume global des activités d'AMP était en augmentation (+4% entre 2017 et 2019). En outre, on remarque une diminution du nombre de décongélation d'embryons en vue de TEC de 2020 (- 13,7%). Les décongélation embryonnaires représentent près d'un tiers des tentatives. Cette proportion augmente chaque année (25,2% en 2017), ce qui traduit l'évolution des

pratiques avec le développement du transfert mono-embryonnaire, la technique de vitrification embryonnaire et la culture prolongée, l'objectif poursuivi étant de limiter le nombre de grossesses multiples et d'augmenter les chances d'obtenir une naissance à partir d'une seule tentative.

Le recours à l'ICSI, technique pratiquée en fonction des paramètres spermatiques et ovocytaires (lors de vitrification préalable) et afin de minimiser les échecs de fécondation, représente 67% de l'ensemble des tentatives de fécondation in vitro quelle que soit l'origine des gamètes utilisés. Ce chiffre est stable depuis plusieurs années.

Le nombre de tentatives réalisées à partir d'ovocytes issus d'un don connaît une progression (+15,5% entre 2017 et 2019 et +58% par rapport à 2016), en lien avec l'augmentation du nombre de donneuses (ouverture du don de gamètes aux femmes n'ayant pas procréé).

De nombreuses demandes ne sont pas satisfaites pour autant car de nombreux couples receveurs sont en attente d'attribution d'ovocytes.

b- Evolution de l'âge des femmes à l'AMP

Le tableau 2 indique la répartition des tentatives d'insémination et des ponctions d'ovocytes en vue de FIV ou d'ICSI en fonction de l'âge des femmes. Cette répartition est stable entre 2019 et 2018. La part des tentatives réalisées pour des femmes entre 40 et 42 ans augmente progressivement. On remarque une diminution progressive de la proportion des femmes âgées de moins de 30 ans bénéficiant d'une procédure d'AMP (passant de 20,6% en 2017 contre 18,0% en 2020).

Le pourcentage le plus important de ces femmes se situe entre 30-34 ans avec 34%. Le pourcentage le plus faible est pour les femmes de 43 ans et plus, en lien avec les conditions exigées. En effet, le CECOS refuse l'accès tardif aux tentatives d'AMP.

Age à l'AMP	2017		2018		2019		2020	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<30 ans	23358	20,6%	21756	19,7%	21617	19,3%	14995	18,0%
30 - 34 ans	38762	34,2%	37644	34,0%	38113	34,1%	29096	35,0%
35 - 37 ans	23412	20,6%	22693	20,5%	22587	20,2%	16442	19,8%
38 - 39 ans	12184	10,7%	12398	11,2%	12906	11,5%	9640	11,6%
40 - 42 ans	13852	12,2%	14403	13,0%	14882	13,3%	11279	13,6%
>=43 ans	1912	1,7%	1797	1,6%	1739	1,6%	1633	2,0%
Total renseigné	113480	100%	110691	100%	111844	100%	83085	100%
Non renseigné	116	.	0	.	0	.	1	.

Tableau 3 : Evolution de l'âge des femmes à l'insémination ou à la ponction en vue de fécondation in vitro de 2017 à 2020, quelle que soit l'origine des gamètes et la technique utilisée [18].

c- Centres et FIV

Le CECOS disposent de nombreuses missions. Il gère toutes les procréations par don, du prélèvement à l'AMP en passant par un rôle de soutien. Il participe notamment de par son rôle dans le recrutement des donneurs(es) à des campagnes locales pour promouvoir le don de gamètes. De plus, il joue un rôle important dans la préservation de la fertilité pour des hommes, des femmes, avec ou sans indication médicale. L'objectif étant que la pratique soit accessible à tous.

Afin de maintenir les missions, la Fédération française des CECOS s'est munie de plusieurs commissions (de génétique, d'éthique, des psychologues et psychiatres, scientifique et technique et administrative) et groupes de travail se réunissant plusieurs fois par an. Les 33 CECOS se trouvent dans les métropoles. Parmi ces centres, celui de Mulhouse n'intervient pas dans le cadre du don.



Figure 18 : Répartition des CECOS en France en 2023 [38].

Les activités cliniques ou biologiques d'AMP ne peuvent être pratiquées que dans des établissements autorisés. Les autorisations sont délivrées par le directeur général de l'agence régionale de santé après avis de la commission spécialisée de la conférence régionale de santé et de l'autonomie compétente pour le secteur sanitaire et de l'agence de la biomédecine. La plupart de ces centres sont au sein d'un centre hospitalier mais aussi au sein d'une clinique. Selon les centres l'AMP clinique peut varier : certains proposent exclusivement le prélèvement de spermatozoïdes comme le CHRU RENNES site Pontchaillou alors que d'autres proposent aussi l'accueil d'embryons, le prélèvement d'ovocytes, pour AMP et pour dons ainsi que le transfert d'embryons, comme au sein du CHU Toulouse Hôpitaux Mère & Enfants [39].

En 2020, en tenant compte de centres ayant adressé un rapport annuel d'activité à l'agence de biomédecine, 100 centres clinico-biologiques d'AMP ont assuré les

activités de fécondation in vitro et 169 laboratoires ont assuré les préparations de spermatozoïdes en vue d'insémination intra-utérine. On remarque que ces centres sont assez bien répartis sur le territoire national hormis pour deux régions (Guyane et Mayotte) qui ne disposent pas de centre. Certains n'ont pas un accès à l'AMP équitable. Les femmes résidant en Guyane et qui souhaitent bénéficier d'une FIV ailleurs en France sont prise en charge en Guadeloupe ou dans des centres d'AMP de la métropole.

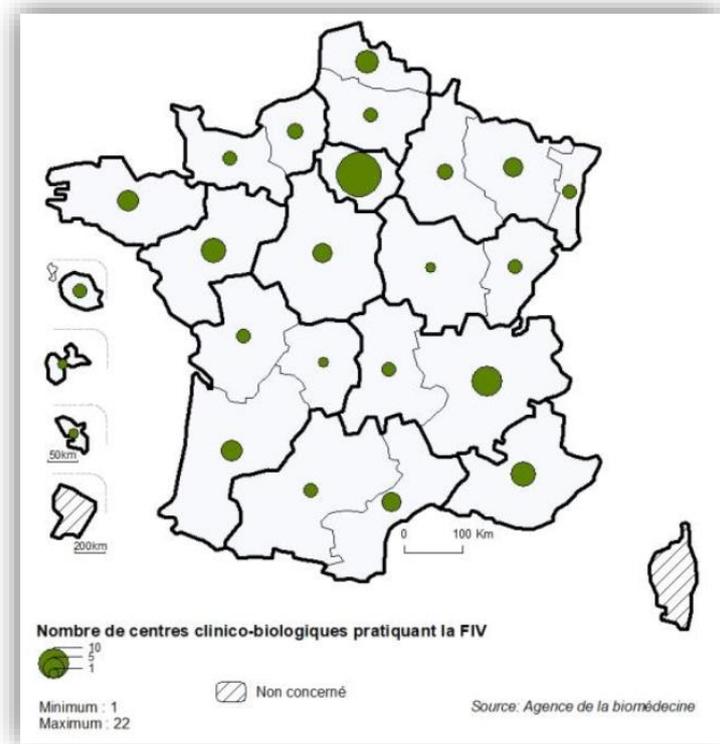


Figure 19 : Représentation schématique de l'offre de soins en FIV en 2020 [18].

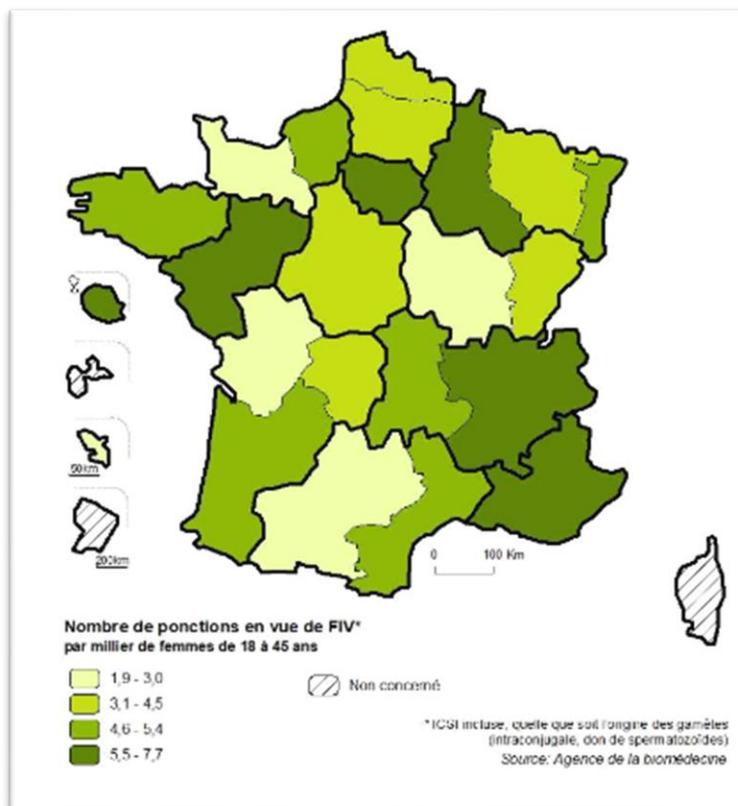


Figure 20 : *Activité de FIV par département en France [18].*

d- Donneuses d'ovocytes et couples receveurs

Les 31 centres actifs répartis dans 13 régions et autorisés pour l'activité de don d'ovocytes ont effectué 836 prélèvements d'ovocytes qui ont abouti à un don en 2019. En 2020, il s'agit de 489 prélèvements d'ovocytes répartis en trois catégories :

- les dons de femmes ayant cédé une partie de leurs ovocytes au cours d'une tentative d'AMP, minoritaires (1%),
- les dons de femmes ayant déjà procréé, majoritaires avec 54,8% des dons,
- les dons de femmes n'ayant jamais procréé, représentant 44,2% des dons.

Les donneuses n'ayant pas procréé peuvent bénéficier d'une autoconservation d'une partie de leurs ovocytes si au moins 5 ovocytes peuvent être donnés ; en 2020, 48,6% de ces donneuses ont bénéficié d'une autoconservation. En moyenne en 2020, une ponction de donneuse a permis la réalisation de 1,7 tentative d'AMP pour les couples receveurs.

	2016	2017	2018	2019	2020
Donneuses					
Ponctions réalisées dans l'année ayant abouti à un don d'ovocytes	752	755	777	835	489
- Dons en cours de FIV/ICSI (ponction réalisée pour la donneuse elle-même, une partie de ses ovocytes ayant été réattribués)	28	13	16	3	5

- Dons chez les femmes ayant déjà procréé	580	501	479	455	268
- Don chez des femmes n'ayant pas procréé	144	241	282	377	216
% dons en cours de FIV	3.7%	1.7%	2.1%	0.4%	1.0%
Nombre de donneuses n'ayant pas procréé qui ont bénéficié d'une autoconservation	45	112	121	174	105
% de dons avec autoconservation / dons chez des femmes n'ayant pas procréé	31.3%	46.5%	42.9%	46.2%	48.6%
Couples receveurs					
Nouvelles demandes acceptées	989	1223	1288	1327	1087
Couples receveurs ayant effectué au moins une tentative d'AMP avec don d'ovocytes dans l'année	1060	1069	1137	1276	975
Couples receveurs en attente de don d'ovocytes au 31/12	3050	3070	3272	4038	4211

Tableau 4 : Don d'ovocytes : donneuses et couples receveurs de 2016 à 2020 [18].

Depuis l'ouverture du don aux femmes n'ayant pas procréé, le nombre de ponctions dans ce groupe ne cesse de croître (+166,7% entre 2016 et 2019) : le nombre de ces donneuses a augmenté de 36% entre 2018 et 2019, passant de 282 à 384. A l'inverse, le nombre de donneuses ayant déjà procréé diminue depuis 2016 (- 22% entre 2016 et 2019).

En moyenne en 2019, une ponction de donneuses a permis la réalisation de 1,5 tentative d'AMP pour les couples receveurs.

Toutefois, bien qu'en progression, le nombre de dons d'ovocytes est insuffisant pour répondre à la demande des couples inscrits en attente. En effet, on recense à la fin de l'année 2019, 3 974 couples inscrits, en attente de don d'ovocytes, soit 38,5% de plus qu'observé en 2018. Près de 2 000 femmes étaient en attente d'un don d'ovocytes durant l'année 2022. Le délai de parcours pour un don d'ovocytes est en moyenne de 23 mois au niveau national. Ce délai étant estimé trop long, les couples s'orientent de plus en plus vers les dons d'ovocytes à l'étrangers. Les demandes auprès du centre national des soins à l'étranger, CNSE, une branche de la Sécurité sociale française, augmentent chaque année et étaient de 1 866 dont 1 851 instruites en 2018.

En 2016, les nouvelles demandes acceptées dans l'année étaient inférieures au nombre de couples ayant bénéficié d'au moins une tentative la même année. Depuis 2017, le nombre de nouvelles demandes acceptées a dépassé celui des couples ayant bénéficié d'une AMP avec don (1 309 contre 1 262 en 2019).

En 2022, on compte près de 764 donneurs de spermatozoïdes (hommes dont le sperme a été congelé dans l'année) et 990 donneuses d'ovocytes (femmes dont la ponction a été faite dans l'année) [38].

S'agissant de la répartition de l'âge de ses donneuses, la part des donneuses ayant moins de 25 ans qui avait notablement augmenté en 2016, du fait de l'inclusion de donneuses n'ayant jamais procréé, se stabilise en 2019. La proportion des 26-30 ans

tend à diminuer et les donneuses de 31 à 35 ans restent majoritaires (45,9% en 2019 sur le tableau 5). La proportion de donneuses de plus de 35 ans a augmenté en 2019 en comparaison de ce qui était observé au cours des années précédentes (21% en moyenne entre 2016 et 2018).

Age à la ponction	2016		2017		2018		2019	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<25 ans	73	9,7%	69	9,1%	82	10,6%	83	9,9%
26 - 30 ans	187	24,9%	165	21,9%	171	22,0%	166	20,0%
31 -35 ans	335	44,5%	358	47,4%	362	46,6%	381	45,9%
36 - 37 ans	157	20,9%	163	21,6%	162	20,8%	204	24,2%
Total renseigné	752	100%	755	100%	777	100%	834	100%
Non renseigné	.	.	0	.	0	.	2	.

Tableau 5 : *Donneuses d'ovocytes : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2016 à 2019 [18].*

Parallèlement à l'évolution des prélèvements en vue de don, on constate une augmentation du nombre de tentatives de fécondation in vitro avec ovocytes de donneuses réalisées pour des couples receveurs (+ 10,4% par rapport à 2018, +58% par rapport à 2016), sans doute en raison du recours à la vitrification ovocytaire d'une partie des ovocytes donnés.

e- Donneurs de spermatozoïdes et couples receveurs

Au total, 28 centres autorisés [39] sont actifs pour le recueil, la préparation, la conservation et la mise à disposition de spermatozoïdes en vue de don.

Après une hausse notable en 2016, liée à l'ouverture du don de gamètes aux hommes n'ayant pas procréé (+ 56,4% par rapport à 2015), le nombre de donneurs de spermatozoïdes de 2019 a diminué de 17,9% en une année pour l'ensemble des donneurs :

- 12 % de donneurs n'ayant pas procréé ;
- 25,3 % de donneurs ayant procréé.

	2016	2017	2018	2019	2020
Donneurs					
Donneurs acceptés dont le sperme a été congelé dans l'année	399	404	386	317	135
Donneurs n'ayant pas procréé acceptés dont le sperme a été congelé dans l'année	NA*	205	196	175	73
- Dont donneurs ayant bénéficié d'une autoconservation	NA*	89	99	74	25
Dons					
Paillettes congelées dans l'année issues des donneurs acceptés dans l'année	20558	1812	2019	2017	4621
Nombre de paillettes congelées/donneur	51.5	41.1	39.6	46.1	34.2
Paillettes utilisées dans l'année	7609	7185	7056	6875	5148
Nombre de paillettes en stock au 31/12 de l'année	NA	NA	98328	106749	104151
Couples receveurs					
Demandes d'AMP avec sperme de donneur dans l'année	2305	1812	2019	2017	1504
Nombre de demandes d'AMP dans l'année/donneur accepté dans l'année	5.8	4.5	5.2	6.4	11.1
Couples ayant effectué au moins une tentative d'AMP avec sperme de donneur dans l'année	1962	1961	1872	1837	1591

* Cette information est colligée depuis le recueil de l'activité 2017.

Tableau 6 : Don de spermatozoïdes de 2016 à 2020 [18].

Depuis 2016, on constate une baisse progressive du nombre de donneurs ayant déjà procréé. Ces donneurs, seuls à pouvoir faire un don avant 2016, étaient 255 en 2015, ils sont au nombre de 142 en 2019 et représentent 44,8% des donneurs.

Ainsi le ratio du nombre de nouvelles demandes d'AMP dans l'année rapporté au nombre de donneurs acceptés dans l'année augmente en raison de la baisse du nombre de donneurs, les demandes étant stables. On s'attend à une nette augmentation des demandes de don de spermatozoïdes dans les années à venir avec les demandes des femmes seules et les demandes des femmes homosexuelles.

La diminution du nombre de donneurs n'a pas d'impact immédiat sur l'activité d'AMP. Le stock de 106 749 paillettes attribuables à la fin de l'année 2019 est suffisant pour satisfaire la demande actuelle (2 017 demandes en 2019). Cependant, ce stock n'est pas homogène sur le territoire et un manque est identifié concernant les donneurs issus de minorités géographiques (Afrique, Asie notamment). Le nombre de demande d'AMP avec sperme donneur explose avec pas moins de 23 000 demandes de première consultation au bénéfice de couples de femmes ou de femmes non mariées ont été recensées depuis l'application de la loi d'aout 2021 [7].

2- Résultats : pourcentage de grossesse et de réussite

a- Taux de grossesse

De manière général, quelle que soit la technique après une tentative, la femme a au maximum 1 chance sur 3 d'être enceinte. Il s'agit du pourcentage avec la technique

d'accueil d'embryon où le pourcentage de grossesse est le plus fort. Ensuite selon l'origine des gamètes (en intraconjugale ou suite à un don), les pourcentages sont équivalents.

Le taux de grossesse le plus faible est l'IIU en intraconjugal. Le couple a 1 chance sur 5 d'obtenir une grossesse. Le taux de réussite de l'IIU augmente après la première tentative, de sorte que la femme a plus de chance de tomber enceinte au cours des prochaines tentatives : taux de réussite cumulatif. En France, il est autorisé et remboursé jusqu'à 6 tentatives quelle que soit l'état « pathologique » ou non du couple ou de la femme.

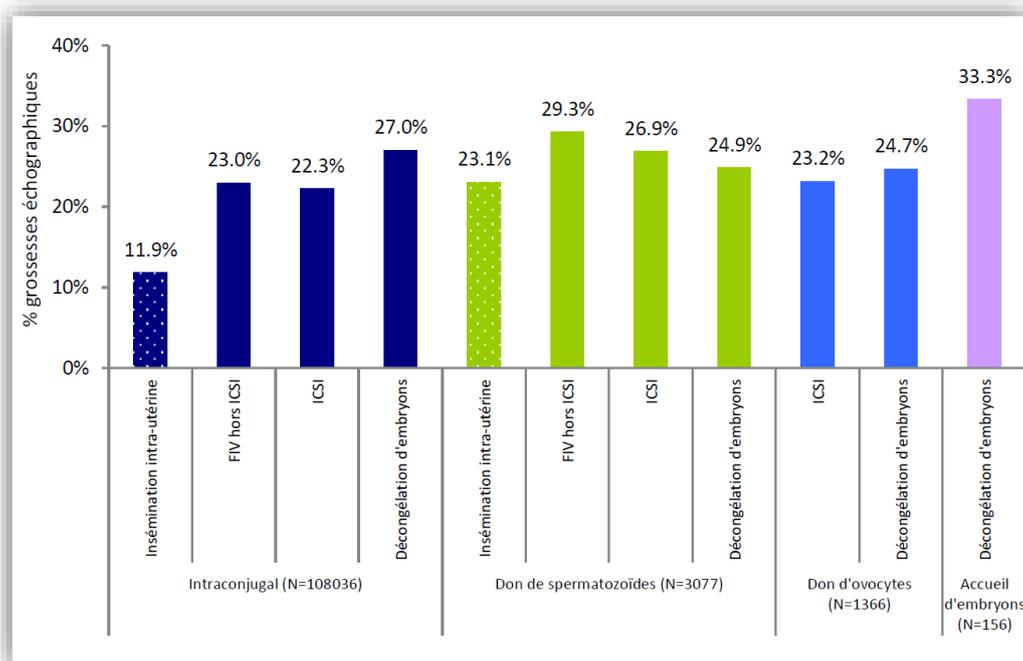


Figure 21 : Représentation schématique du taux de grossesses échographiques après tentative* d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2020 [18].

*Tentatives : cycles d'insemination intra-utérines ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI), à l'exclusion des ponctions suivies de la congélation de la totalité de la cohorte embryonnaire transférable ou congelable, ou de la totalité de la cohorte ovocytaire ; décongélation d'embryons en vue de TEC ; mises en fécondation (don d'ovocytes) ; décongélation d'ovocytes (ICSI) ;

N : nombre de tentatives

b- Taux d'accouchement

Le taux d'accouchement par tentative est relativement proche du taux de grossesse mais un peu plus faible, avec une perte en moyenne de 2%. Cette différence s'explique notamment par des grossesses multiples et des fausses couches. Plusieurs facteurs peuvent expliquer les fausses couches : des anomalies utérines comme la présence de polype, l'endométriose ou encore le syndrome d'Asherman (présence d'adhérences en plus ou moins grande quantité dans la paroi utérine empêchant la

nidation ou le développement embryonnaire) [40]. Ce syndrome se développe après un curetage sur utérus gravide soit après notamment des fausses couches manquées ou incomplètes, un placenta qui reste après une naissance ou encore une interruption volontaire de grossesse.

D'autres facteurs peuvent expliquer des fausses couches comme une incompatibilité immunologique, des altérations de la coagulation sanguine, des anomalies génétiques, une mauvaise qualité des embryons... Par ailleurs, on note, une diminution plus marquée du taux de grossesse et d'accouchement chez les femmes plus âgées.

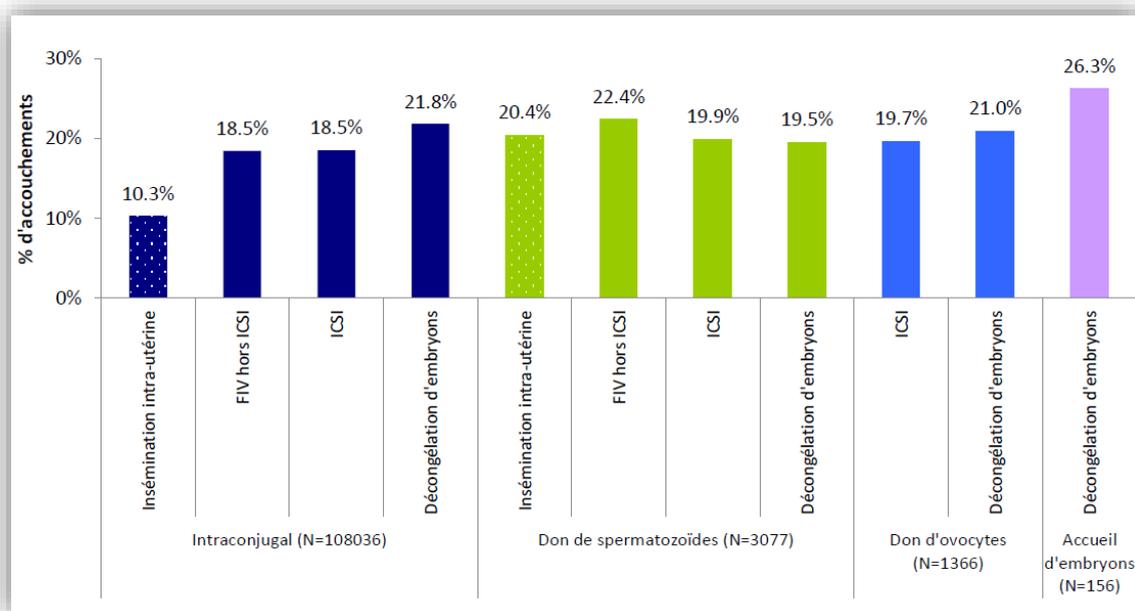


Figure 22 : Taux d'accouchements après tentative* d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2020 [18].

*Tentatives : cycles d'insémination intra-utérine ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations *in vitro* (FIV, ICSI), à l'exclusion des ponctions suivies de la congélation de la totalité de la cohorte embryonnaire transférable ou congelable, ou de la totalité de la cohorte ovocytaire ; décongélation d'embryons en vue de TEC ; mises en fécondation (don d'ovocytes) ; décongélation d'ovocytes (ICSI) ;

N : nombre de tentatives

c- Enfant issu d'une AMP

En 2020, on compte 20 370 enfants nés d'une AMP dont 4,9% enfants issus d'un don. Soit 1002 enfants sont issus d'un don de gamètes. En 2019 près d'un enfant sur 28 est issu d'une AMP.

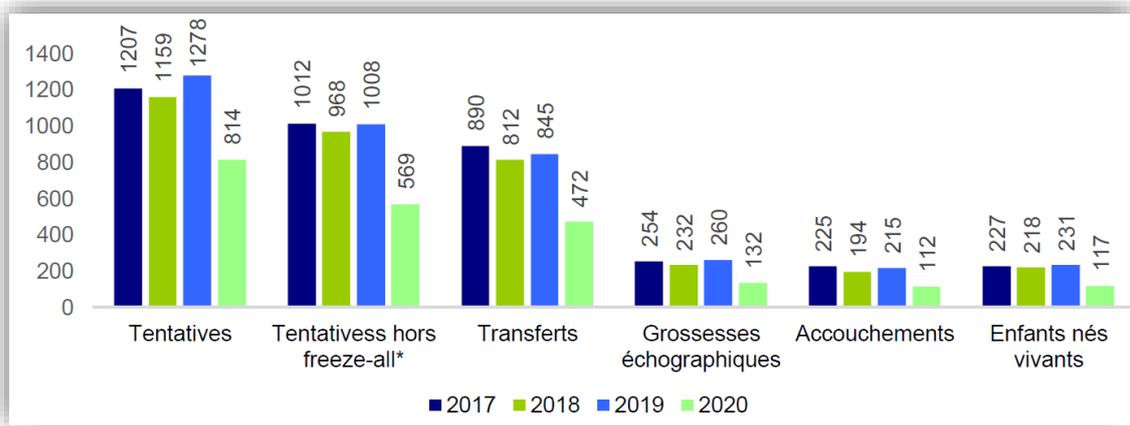


Figure 23 : *FIV/ICSI avec don d'ovocytes chez les couples receveurs : tentatives, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants selon la technique de 2017 à 2020 [18].*

La technique d'ICSI s'impose dans le cadre d'une utilisation d'ovocytes préalablement vitrifiés, et permet une distribution équitable des ovocytes matures obtenus après décoronisation, entre les couples receveurs.

L'augmentation des décongélations d'embryons se poursuit (+ 11,4% par rapport à 2018, + 103,8% par rapport à 2016). Cette évolution est en partie expliquée par la baisse du nombre d'embryons transférés (développement des transferts mono-embryonnaires) et par la technique du freeze-all soit la congélation de la totalité de la cohorte embryonnaire sans transfert d'embryons frais.

Des taux de grossesses multiples après transfert d'embryons frais sont supérieurs aux taux obtenus en intraconjugal (en 2019 (ICSI), 10,2% en don d'ovocytes contre 8,9% en intraconjugal).

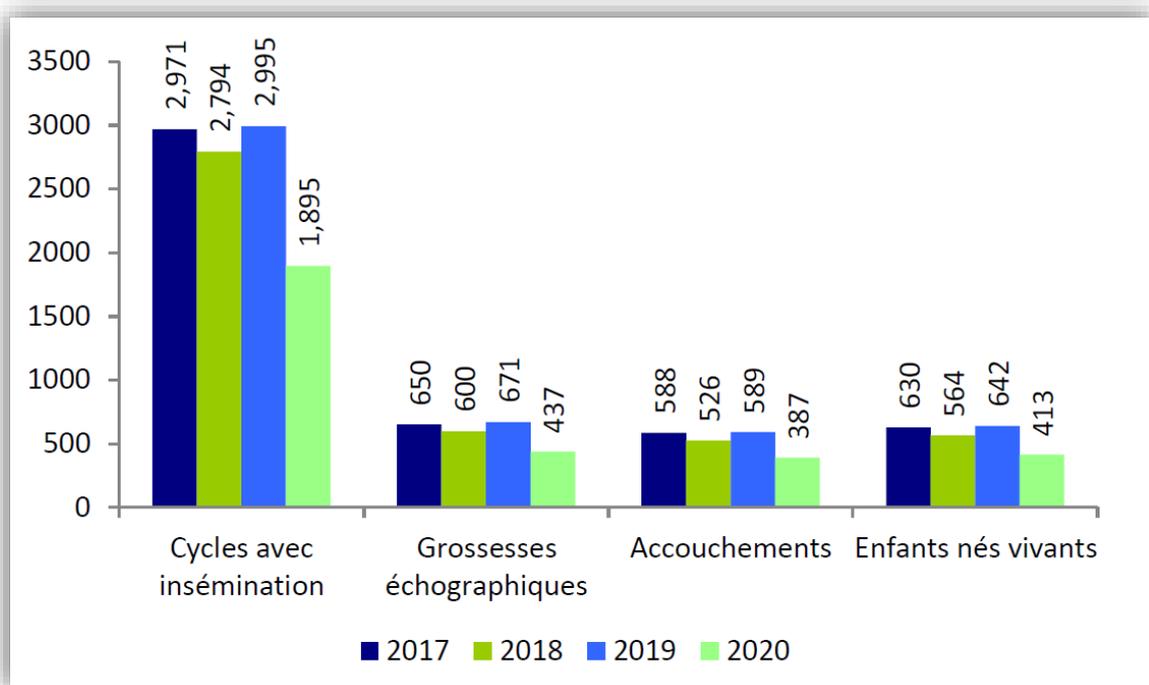
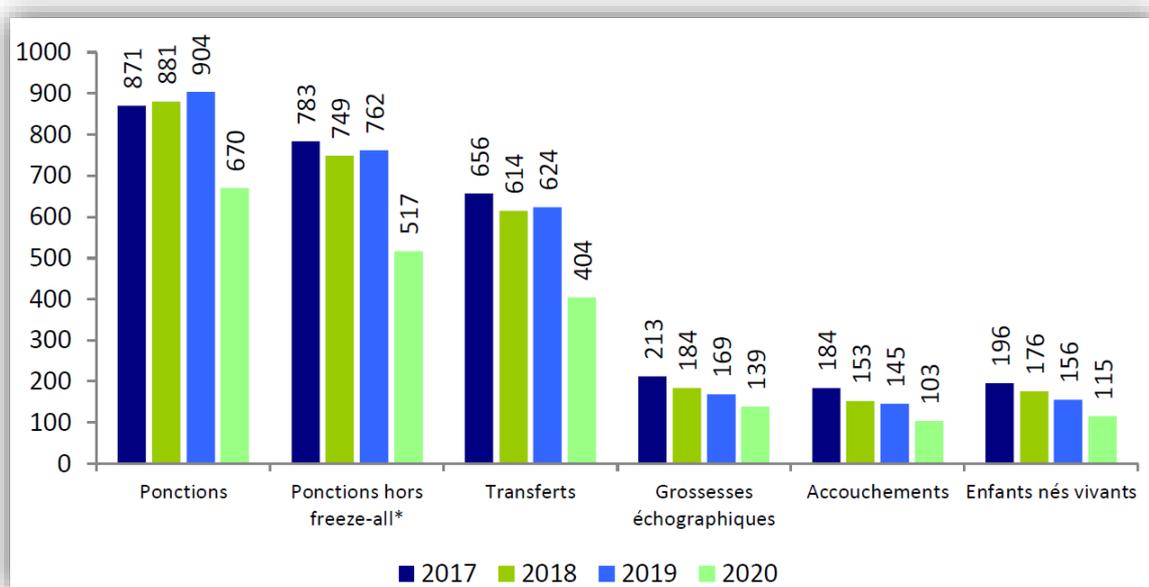


Figure 24 : *Inséminations intra-utérines avec spermatozoïdes de donneur : inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2017 à 2020 [18].*



* Ponctions d'ovocytes à l'exclusion des ponctions suivies de la congélation de la totalité de la cohorte embryonnaire

Figure 25 : *ICSI avec spermatozoïdes de donneur : ponction, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2017 à 2020 [18].*

La technique d'ICSI est principalement choisie pour les tentatives de fécondation in vitro utilisant des spermatozoïdes de donneurs (90% des fécondations in vitro). Les tentatives réalisées en ICSI en 2020 ont permis la naissance de 115 enfants.

Cependant, la récupération des spermatozoïdes après décongélation parfois insuffisante pour certaines paillettes cryoconservées ne permet pas une utilisation en technique d'insémination intra-utérine. Ces paillettes utilisables en technique d'ICSI, sont moins mobilisables car cette technique est moins pratiquée pour les couples en parcours de don de spermatozoïdes.

Certains sites proposent le palmarès des « meilleurs taux de réussite de FIV avec don de gamètes » dans le monde. L'Espagne et l'Afrique du Sud s'affichent en tête du classement. Cette incitation au tourisme procréatif n'est pas sans risque. Ces risques peuvent être dans certains pays plus importants qu'en France, ces pays n'ayant pas les mêmes exigences sanitaires.

3- Risques et conséquences

Toutes les étapes de l'AMP peuvent être à l'origine de conséquences non voulues et inattendues sur les performances du processus et en termes humains. Ces conséquences peuvent être multiples, il peut s'agir d'un effet indésirable (grave, inattendu ou attendu) ou d'un incident grave. L'événement indésirable est un terme générique qui regroupe les termes « effet indésirable » et « incident » [41].

Un effet indésirable, EI correspond à toute réaction nocive survenant chez les personnes concernées par l'AMP (donneur(se)s, patient(e)s et personnes qui en sont issues) liée ou susceptible d'être liée aux gamètes, tissu germinaux ou embryons ou aux activités d'AMP. Il peut être grave en « ayant entraîné la mort ou ayant mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité, ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide », selon le code de la santé publique, article R2142-41. Il peut être aussi « inattendu » ou « inacceptable », tout effet indésirable, grave ou non grave, dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendue au regard des référentiels établis par l'agence de la biomédecine ou compte tenu de l'état de santé de la personne.

Un incident grave selon le code de la santé publique, article R1125-21, est le fait d'un accident ou une erreur liée aux activités portant sur les gamètes, tissus germinaux ou embryons, entraînant ou susceptible d'entraîner :

- un effet indésirable grave ou inattendu chez les personnes concernées par les activités d'AMP ;
- une perte importante de gamètes, de tissus germinaux ou d'embryons ;
- un défaut de qualité ou de sécurité des gamètes, des tissus germinaux ou des embryons ;
- toute erreur d'attribution des gamètes, tissus germinaux ou embryons, ou une perte importante de ces éléments du corps humain au cours de la tentative de procréation médicalement assistée ;

- toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des personnes qui ont recours à un don dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation ou en sont issues.

Afin de limiter ces conséquences, il est indispensable de les recenser, de réagir et surtout d'informer les donneurs, donneuses et les receveuses, le cas échéant.

a- AMP vigilance

L'AMP vigilance consiste à surveiller, hors « essais cliniques », les risques liés à l'utilisation à des fins thérapeutiques des gamètes, embryons et tissus germinaux dans le cadre d'activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP) et à effectuer des déclarations ciblées. Cette surveillance des événements indésirables s'accomplit à chaque étape du processus : recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination, transfert et étape post-insémination ou post-transfert [41].

Les professionnels de santé de l'AMP, qu'ils pratiquent en établissement de santé ou dans un cadre libéral, doivent collaborer à l'AMP vigilance. En l'absence de correspondant local (cas essentiellement des professionnels exerçant dans un cadre libéral comme le pharmacien), le professionnel peut effectuer sa déclaration à l'agence de la biomédecine en passant par le portail de signalement du ministère (<https://signalement.social-sante.gouv.fr>) ou en se mettant en relation avec le centre d'AMP ayant pris en charge le couple ou le patient afin que ce dernier fasse la déclaration auprès de l'agence de la biomédecine.

L'ABM est l'autorité compétente en matière d'AMP vigilance. Son rôle consiste à évaluer toutes les déclarations qui lui parviennent. Pour cela, « elle s'appuie sur une expertise interne et le cas échéant peut faire appel à des experts externes. Elle est également en lien avec les autres vigilances concernées (matéiovigilance, pharmacovigilance, ...) qui ont comme autorité compétente l'ANSM ». Suite à la loi de bioéthique du 6 août 2004, elle doit évaluer les conséquences techniques d'assistance médicale à la procréation sur la santé des personnes qui y ont recours et sur celle des enfants qui en sont issus ainsi que de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matière d'activité clinique et biologique de l'AMP.

Le dispositif d'AMP vigilance est axé désormais sur deux composantes suite au décret de novembre 2016 :

- la déclaration des événements graves et inattendus par les professionnels de l'AMP,
- la surveillance de certains événements attendus grâce à une exploration du système national des données de santé (SNDS) sur les principales complications rapportées chez les femmes en parcours d'AMP.

Pour la déclaration des événements graves et inattendus, elle doit se faire sans délai à l'agence de la biomédecine : ce délai de déclaration ne doit pas excéder 48 heures.

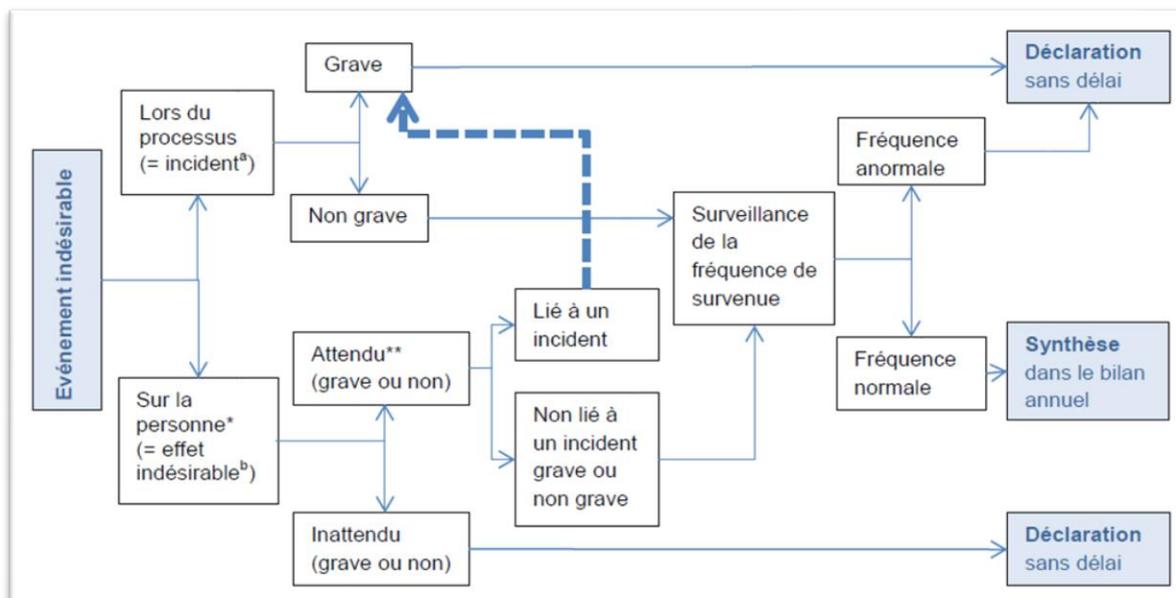


Figure 26 : Schéma récapitulatif de la démarche à effectuer post événement indésirable [41].

Cette figure est un schéma représentant l'ensemble de ces cas (surveillance des événements « attendus », déclaration des incidents graves et des effets indésirables « inattendus ») qui constitue le socle de l'AMP vigilance.

Entre le 1er janvier 2021 et le 31 décembre 2021, l'agence de la biomédecine a reçu 450 déclarations d'AMP vigilance provenant de 83 centres d'AMP (79 centres clinico-biologiques et 4 laboratoires d'insémination artificielle). Parmi ces déclarations, 425 déclarations entrent dans le champ de l'AMP vigilance. Elles sont réparties en 322 déclarations d'effets indésirables dont 7 déclarations concernaient les donneuses, 100 déclarations d'incidents et 3 incidents et effets indésirables liés.

Un thesaurus est développé en 2017 pour identifier les incidents par étape du processus d'AMP. La répartition des incidents sur l'année 2021 montre trois processus qui apparaissent comme les plus à risque d'incidents : la préparation et la culture des gamètes/embryons, le prélèvement des gamètes et l'utilisation clinique de ces derniers.

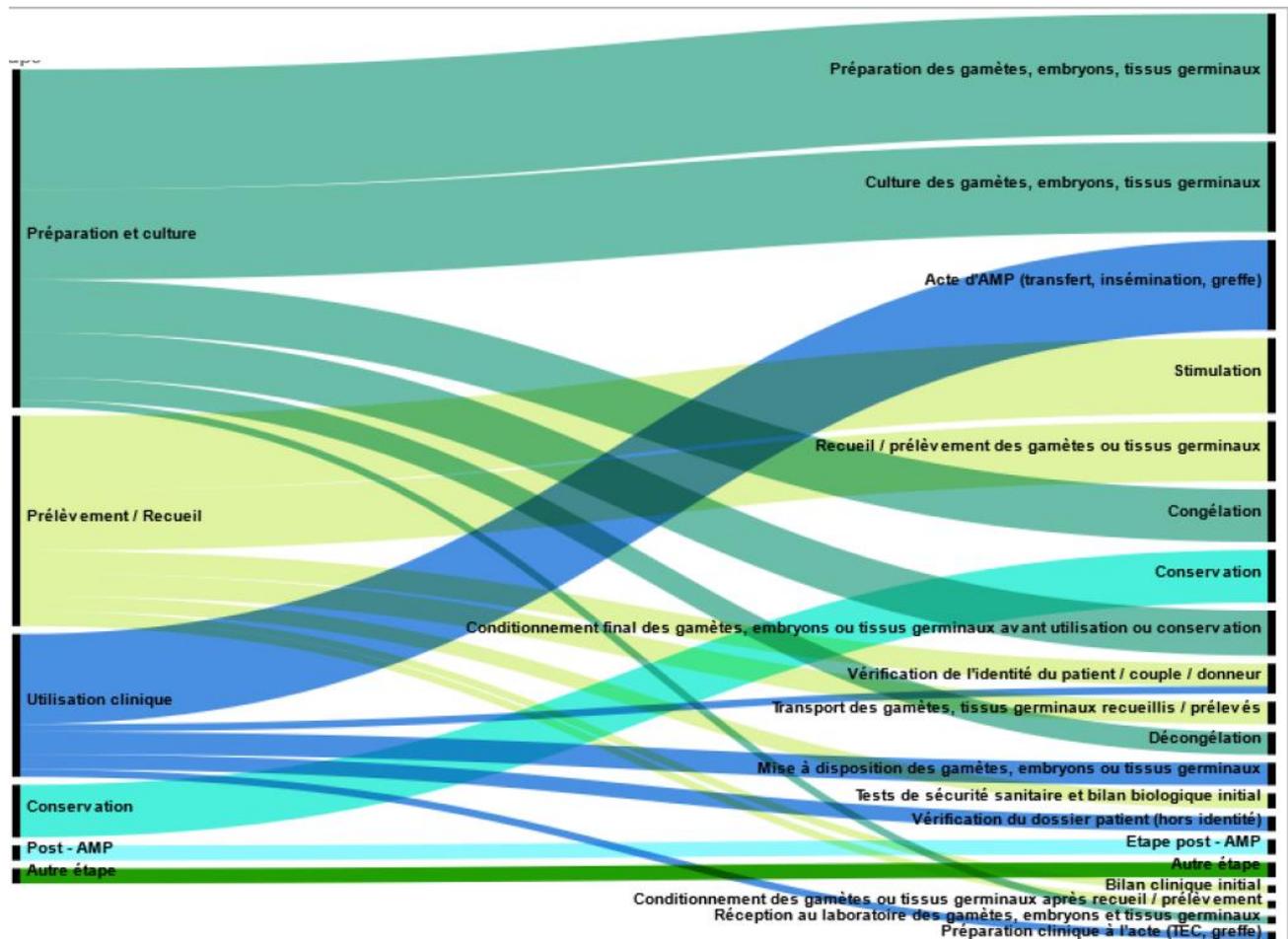


Figure 27 : Représentation de la corrélation entre les étapes et les sous-étapes des incidents d'AMP vigilance [41].

Lors du processus toutes les étapes peuvent être à l'origine d'incidents menant à des conséquences et des effets indésirables. Les incidents de manipulation, les anomalies lors de l'identification et la chute de matériel sont les trois incidents les plus fréquents, souvent à l'origine de la destruction des gamètes et de l'embryon, de l'arrêt total du protocole d'AMP ; ils conduisent aussi à des erreurs d'attribution.

Une succession non exhaustive d'incidents issus du rapport d'AMP vigilance de 2021 [41] est présentée :

Cas 1 : Un container d'azote est utilisé pour le transport de deux paillettes de sperme vers le laboratoire en vue d'une insémination. A l'arrivée dans l'établissement, on retrouve au fond du container, deux autres paillettes cassées, bien identifiées, contenant des embryons et appartenant à un autre couple. Après contrôle, il s'agit de paillettes qui étaient destinées à la destruction.

Cas 2 : Une patiente est suivie dans un centre A du fait d'une prise en charge à risque viral. Une FIV avec ICSI est prévue et la décongélation et le réchauffement de l'ovocyte de ce couple (couple 1) est prévu dans un centre B. Au moment de la décongélation de la paillette, le centre B effectue une double vérification de l'identité et du numéro indiqué sur la paillette. Les identifiants sont comparés avec les données transmises par le centre A, l'identité indiquée sur la paillette et le numéro unique de la paillette

correspondent bien aux données enregistrées pour la patiente du couple 1. Le compte-rendu de congélation précise par ailleurs qu'il y a 1 ovocyte dans la paillette. Il n'est alors pas relevé de discordance sur la couleur de la paillette décongelée par rapport à ce qui est indiqué sur les documents (blanc versus jaune). Durant la décongélation, le biologiste constate que la paillette contient deux ovocytes. La technique de décongélation est menée à son terme et les ovocytes sont mis en incubation avant toute autre décision. Le centre A est alerté de la discordance sur le contenu de la paillette (2 ovocytes versus 1 ovocyte). Après enquête, il met en évidence une erreur d'identification ayant eu lieu au moment de la congélation de la patiente 1 et de la patiente 2. L'équipe décide de détruire les 2 ovocytes décongelés et d'informer la patiente du couple 1 que la tentative est annulée. La patiente du couple 2 est prévenue de la destruction de ses 2 ovocytes.

Cas 3 : Un donneur de sperme, dont le don date d'une dizaine d'années, apprend, dans le cadre d'une enquête génétique familiale, qu'il présente une maladie de Cadasil (artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie). Le neurologue du donneur contacte le CECOS avec l'accord de celui-ci. Le CECOS récupère les informations liées à ce don ; dix couples ont bénéficié d'une AMP avec les gamètes de ce donneur :

- Un couple a deux enfants issus de ce don ;
- Huit couples ont un enfant issu de ce don ;
- Deux couples ont en plus en conservation des embryons congelés ;
- Un couple est perdu de vue.

Concernant les enfants, une réunion est organisée entre l'ABM, le centre de référence des maladies vasculaires du cerveau et les responsables du CECOS. Il est décidé de contacter les couples concernés pour les informer de la survenue d'une pathologie génétique tardive chez le donneur et de leur proposer une consultation d'information avec le neurologue référent. Il est prévu d'adresser un courrier avec le numéro de référence de dossier correspondant au donneur pour faciliter la prise de rendez-vous et sans rompre l'anonymat du don. A ce stade, il n'est pas proposé de test diagnostique chez les enfants, mais il sera proposé à l'âge adulte lors d'une consultation. Concernant les embryons congelés, un couple est séparé, les embryons vont être détruits. Pour l'autre couple, la femme a dépassé les conditions d'âge requises pour l'AMP.

Cas 4 : Il est découvert à posteriori de la naissance d'un enfant issu d'une AMP qu'une erreur d'attribution est survenue.

Cas 5 : A son arrivée au laboratoire le jour du recueil de sperme, le conjoint du couple présent déclare avoir oublié ses papiers d'identité et s'engage à les apporter dans un second temps. L'équipe clinicobiologique est informée du problème. Ils sollicitent la conjointe dont la ponction a déjà eu lieu. Elle présente une photographie enregistrée dans son téléphone portable de son conjoint et remplit une attestation sur l'honneur déclarant que le conjoint qui s'est présenté le matin est bien la personne dont elle a présenté la pièce d'identité et avec qui le parcours d'AMP est effectivement en cours. Elle s'engage aussi à repasser sous peu au laboratoire avec son conjoint et leurs pièces d'identité respectives. L'équipe décide de pratiquer l'insémination.

Deux jours plus tard, sans nouvelle de la patiente, il est décidé de contacter le conjoint à partir des coordonnées de contact enregistrées dans le dossier. La personne qui répond est effectivement le conjoint qui a initié le parcours d'AMP mais ce n'est pas celui qui s'est présenté il y a 3 jours pour un recueil ; il déclare, de plus, que sa conjointe et lui sont actuellement séparés et qu'il ne sait rien sur les démarches que celle-ci a pu entamer en regard de cette AMP. L'équipe clinico-biologique décide d'arrêter le suivi de la tentative en cours. La patiente et l'homme venu pour le recueil sont injoignables et ne se sont pas représentés dans l'établissement. Il est demandé au conjoint dont l'identité est bien enregistrée dans le dossier de se présenter pour un ultime contrôle d'identité. Il est donc reçu par l'équipe, ses papiers sont enregistrés à nouveau et le secrétariat confirme qu'il ne s'agit pas de la même personne que celle venue pour le recueil.

Outre les nombreux incidents possibles, les effets indésirables sont aussi malheureusement nombreux. En effet, au sujet de l'activité de don, on observe un taux d'EI /1000 patients variable selon les années : 6,1 ‰ en 2019 et 3,2 ‰ en 2020.

Activité	2019			2020			2021
	Nombre de tentatives (a)	Nombre d'EI (b)	EI déclaré /1000 tentatives	Nombre de tentatives (a)	Nombre d'EI (b)	EI déclaré /1000 tentatives	Nombre d'EI (b)
AMP	158121	390	2,5	123174	278	2,3	291
Inséminations	47140	5	0,1	35631	3	0,08	6
Fécondations (FIV, ICSI)	64704	352	5,4	47454	262	5,5	284
TEC	46277	11	0,2	40089	9	0,2	1
Type AMP non renseigné	0	22		0	4		0
Activité	Nombre de patients	Nombre d'EI	EI déclaré /1000 patients	Nombre de patients	Nombre d'EI	EI déclaré /1000 patients	Nombre d'EI
Préservation de la fertilité (c)	8654	15	1,7	8058	18	2,2	22
Dons (gestion des donneurs)	1152	7	6,1	624	2	3,2	7
Donneurs de gamètes	317	0	0	135	0	0	0
Donneuses de gamètes	835	7	8,4	489	2	4,1	7

Tableau 7 : Evolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Don) (48).

Le déclarant doit évaluer l'imputabilité et la gravité de l'effet indésirable selon une échelle proposée par l'agence de la biomédecine. Le niveau de gravité des déclarations de 2021 est dans 92,28 % grave à type sévère. En effet, on constate que 95,4% des EI déclarés ont entraîné une hospitalisation. L'imputabilité des effets indésirables déclarés a été évaluée le plus souvent comme certaine (86%) en raison d'un lien connu entre l'activité d'AMP et la survenue de l'effet indésirable. Cette relation est quasi systématique pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne et les

hémopéritoïnes (développé par la suite). En 2021, 66,7% des déclarations d'effets indésirables ont fait l'objet d'un signalement conjoint à la pharmacovigilance (recensant notamment tous les effets indésirables des médicaments des protocoles AMP).

Les effets indésirables concernent exclusivement les donneuses de gamètes. Sur les 3 dernières années, aucun EI n'a été déclaré chez un donneur de sperme.

b- Effets indésirables de la femme

L'engagement à un don de gamète n'est pas anodin. En 2021, 345 effets indésirables ont été rapportés, dont 7 concernaient les donneuses d'ovocytes.

L'étape de ponction expose à des risques immédiats ou secondaires [42] :

- suite à l'anesthésie ;
- suite à l'aiguille de ponction : un vaisseau sanguin ou un organe pourrait être endommagé engendrant alors une intervention chirurgicale immédiate ;
- suite à l'intervention par un syndrome post-grippal (fièvre, frissons, altération de l'état général) ainsi que des troubles du transit. Ces symptômes sont fréquents mais ne doivent pas durer plus de quelques jours.

La ponction peut induire différentes complications : des blessures coliques et vasculaires, des hémorragies au point de ponction, des douleurs abdominales. Les hémopéritoïnes représentent la majorité des complications post-ponction soit en moyenne 18% des effets indésirables déclarés (cas par an) et environ 0,06% des tentatives d'AMP.

En 2021, on remarque que les 3 types d'effets indésirables (EI) le plus souvent rapportés sont :

- les affections des organes de reproduction et du sein qui représentent environ 55% des EI (des hyperstimulations ovariennes et des torsions annexielles) ;
- les affections vasculaires qui représentent environ 30% des EI. Par ordre de fréquence, on trouve : des hémopéritoïnes, des embolies pulmonaires, des thromboses, des kystes ovariens hémorragiques, des hématomes de l'ovaire, des hémorragies pelviennes, des syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible) ;
- les infections qui représentent environ 8% des EI. Par ordre de fréquences des déclarations, on trouve : des abcès de l'ovaire, des péritonites pelviennes, des pyosalpinx, des infections d'hématome, des abcès tubo-ovarien et pelvien, des infections génitales, des endométrites, des pyélonéphrites aiguës, des infections urinaires, des cellulites des organes génitaux notamment chez l'homme.

Les affections vasculaires représentent 29,6% (102 cas) des effets indésirables déclarés. Les hémopéritoïnes post-ponction ovariennes représentent tous les ans une part importante des déclarations d'effets indésirables. Ces hémopéritoïnes représentent 84% des affections vasculaires déclarées et 24,9% des effets indésirables déclarés. Du fait de cette importante fréquence et compte tenu de leur

criticité potentielle, ils font actuellement l'objet d'une étude cas / témoin sur plusieurs années et sont tout particulièrement suivis en AMP vigilance.

Les accidents thrombo-emboliques représentent encore 9,8% (10/102) des affections vasculaires et 2,9% des effets indésirables déclarés. Parmi ces thromboses, il s'agit uniquement de thromboses veineuses et plus particulièrement d'embolies pulmonaires (6/10).

Environ 8,1% des déclarations d'effets indésirables concernent des complications relatives aux infections (28/345). Ces événements infectieux au décours de ponctions folliculaires concernent principalement des infections liées aux organes de reproduction [41].

Les médicaments de la stimulation ovarienne et du déclenchement sont les plus à risque avec des effets à court et long terme. Le syndrome d'hyperstimulation des ovaires (SHO) est l'EI le plus fréquent, représentant 92,6% des déclarations à lui seul. Il peut se manifester modérément à type de nausées ou d'inconfort. Dans de plus rares cas, ce syndrome peut être sévère et mener à une défaillance organique, comme une détresse respiratoire, ce qui a coûté la vie d'une jeune fille de 23 ans [43].

***Classification des hyperstimulations ovariennes
sur la base d'une échelle de sévérité,
proposée par le Comité d'Experts de l'Agence de la biomédecine**

Hyperstimulation ovarienne modérée

- Inconfort, douleurs, nausées, distension
- Profil biologique normal ou modérément perturbé
- À l'échographie : ascite et augmentation du volume ovarien

Hyperstimulation ovarienne sévère

- **Grade A : signes cliniques sévères sans anomalie biologique sévère :**
 - Vomissements, diarrhée, oligurie
 - Signes respiratoires (dyspnée)
 - Ascite cliniquement évidente avec abdomen très distendu
 - Hydrothorax
 - À l'échographie : gros ovaires et ascite marquée sous le foie
 - Anomalies biologiques non sévères
- **Grade B : signes cliniques majorés + anomalies biologiques sévères :**
 - Prise de poids très rapide (> 2 kg en 24 h)
 - Dyspnée sévère et oligurie marquée
 - Hématocrite augmenté (> 50%)
 - Créatinine élevée (> 100 µmol/l) et dysfonction hépatique (enzymes hépatiques * 3 fois la normale)
- **Grade C : défaillance organique :**
 - Syndrome de détresse respiratoire aiguë
 - Insuffisance rénale aiguë

Autres complications de l'hyperstimulation ovarienne

- Thrombose
- Torsion d'annexe

La torsion d'annexe révèle généralement une taille et une forme d'ovaire particulières. Parfois, elle fait suite à des changements hormonaux apparaissant en début de grossesse ou à une prise en charge en procréation médicalement assistée. Ces phénomènes favorisent le mouvement de l'ovaire qui vrille sur lui-même. À noter que le poids d'un kyste en développement est susceptible de provoquer un effet de torsion.

La torsion d'annexe se manifeste par de vives douleurs dans le bas ventre ressenties comme des coups de poignard. Par ailleurs, l'on rapporte des vomissements, des nausées, une constipation, la diarrhée, une fièvre ainsi que des douleurs dans le bas du dos et dans les cuisses.

L'exploration d'une éventuelle torsion de l'ovaire se fait généralement par échographie. L'examen est réalisé à l'aide d'une sonde à ultrasons placée dans le vagin. Il s'agit d'une échographie transvaginale permettant de confirmer le diagnostic. Les résultats sont déterminants quant à l'interruption ou non du flux sanguin de l'ovaire.

La torsion d'annexe réduit la circulation sanguine dans l'ovaire. En l'absence de traitement précoce, ce dysfonctionnement est susceptible d'altérer les tissus non drainés. Par conséquent, des lésions importantes peuvent apparaître, nécessitant souvent une ablation [44].

Le tableau qui suit, informe des différents effets indésirables possibles selon les spécialités vues plus haut.

Spécialités	Effets indésirables
Gonadotrophines : FSH urinaire (Fostimonkit®) ou recombinante (Gonal- F®) FSH et la LH (Fertistartkit®)	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions cutanées au site d'injection (ecchymoses, rougeur, gonflement, prurit, douleurs localisées) ; - Maux de tête et kystes ovariens dans plus de 10% des cas ; - Syndrome d'hyperstimulation ovarienne, de manière fréquente dans 1 à 10% des cas : augmentation de la taille des ovaires et prise de poids, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, élévation trop importante du taux d'œstradiol plasmatique, kystes ovariens bilatéraux voire rupture du kyste ovarien avec ascite, hydrothorax et hémococoncentration ; - Risque de grossesse multiple assez élevé (20 à 35% des cas) ; - Choc allergique ; - Accidents thrombo-emboliques type phlébite et embolie pulmonaire.
Antagoniste Gn-RH : Orgalutran®	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions hypersensibilité locales et généralisées (choc anaphylactique, angio-oedème, urticaire) ; - Réactions cutanées au site d'injection (ecchymoses, rougeur, gonflement, prurit, douleurs localisées) ; - Maux de tête ; - Nausées ; - Syndrome d'hyperstimulation ovarienne ; - Grossesse extra-utérine.
Agoniste Gn-RH : Decapeptyl®, Ovitrelle®	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions cutanées au site d'injection (ecchymoses, rougeur, gonflement, prurit, douleurs localisées) ; - Conséquences d'une baisse du taux d'œstrogène (bouffées de chaleur, maux de tête, baisse de la libido, troubles du sommeil et de l'humeur, hirsutisme, règles douloureuses, sécheresse vaginale, fatigue, douleur pelvienne) ; - Nausées, vomissements, douleurs abdominales ; - Dépression, prise de poids ; - Douleur mammaire et articulaire ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Modification de la densité osseuse avec décalcification ; - Syndrome d'hyperstimulation ovarienne. - Hémorragie génitale pendant la mise au repos des ovaires - Grossesses multiples - Phlébite, embolie pulmonaire - Malformations congénitales
--	---

Tableau 8 : *Liste de certains effets indésirables selon les spécialités pharmaceutiques.*

De nombreux effets indésirables non classés dans « les trois grandes affections » sont également recensés avec notamment les grossesses extra-utérines, des grossesses multiples et des lésions à la vessie. Hors du syndrome d'hyperstimulation ovarienne propre à la FIV, on peut noter une augmentation de 8,2 % à 9,9 % du risque de diabète gestationnel, et une augmentation plus significative du risque de placenta prævia, qui concerne 0,6 % des grossesses hors FIV et 2,9 % de celles issues de FIV. En effet, lorsque le placenta n'est pas localisé en haut de l'utérus, la présence d'un placenta prævia expose à des risques d'hémorragie et de naissance prématurée.

Depuis 1990, l'aide médicale à la procréation est en plein essor avec, pour conséquence, une augmentation du nombre de grossesses multiples. En effet, un couple possède 25% de chances d'avoir des jumeaux (contre 1,6% naturellement) et 2,5% d'avoir des triplés (contre 0,03 % naturellement). Le risque d'une grossesse multiple naturelle est de 5,8‰ à 20 ans contre 13‰ entre 35-39 ans soit un risque multiplié par 2,2 [45].

Très peu connu, les donneuses peuvent éprouver des symptômes de dépression post don. Les effets des hormones associés à de la tristesse expliquent ce ressenti.

Exemple de déclaration pour une donneuse :

La donneuse d'ovocytes bénéficie d'une ponction sans difficulté particulière ; elle est porteuse d'un stérilet et ne présente pas d'antécédent particulier. A J10 post-ponction, elle consulte en urgence pour des douleurs pelviennes et un syndrome infectieux clinique. Le diagnostic initial retenu est celui d'une angine qui est traitée par une antibiothérapie per os. La fièvre disparaît mais la patiente continue de présenter dans les semaines qui suivent des douleurs pelviennes fluctuantes plus ou moins intenses. A 2 mois post-ponction, elle consulte à nouveau en urgence devant l'aggravation de ses symptômes. Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire important avec une CRP à 206, le scanner met en évidence un abcès ovarien de 9 cm. Une ponction sous échographie est pratiquée, le liquide de ponction est positif à *Streptococcus anginosus*. Une antibiothérapie de 3 semaines est prescrite. L'évolution sous traitement est favorable. Suite à cet événement, le protocole de désinfection pré-ponction est revu.

c- Effets indésirables de l'enfant

Depuis 1978, 8 millions d'enfants dans le monde, sont issus d'une FIV. Cette dernière est apparue en France en 1982. Elle a depuis donné lieu à 400 000 naissances, soit 3,4% des enfants. Mais il y a aujourd'hui peu de données sur la santé des personnes issues d'une AMP, en raison « du petit nombre de personnes ayant participé » à « un petit nombre d'études ». Les premiers enfants nés par FIV ont aujourd'hui une quarantaine d'années, un recul sur le sujet difficile à avoir. Sachant que les enfants issus d'un don ne sont pas toujours informés qu'ils sont nés par FIV ou insémination artificielle.

Les déclarations possibles à l'ABM concernent toutes les informations portant sur « le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des personnes qui ont recours à un don dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation ou en sont issues ». Une précision a été apportée via le décret d'AMP vigilance de 2016 : peuvent s'ajouter à la liste des personnes pour faire l'objet d'AMP vigilance, les « personnes [...] qui en sont issues », soit les enfants nés d'une AMP. Ainsi, les déclarations concernant des interruptions médicales de grossesse dans les suites de la découverte de malformations fœtales ou d'anomalies chromosomiques ne sont pas recensées dans les déclarations des EI relatifs aux personnes issues d'une AMP. Cette précision limite le nombre d'EI.

En 2021, 5 déclarations ont été enregistrées.

Affections congénitales, familiales et génétiques	Malformation fœtale	1
	Malformations congénitales	2
	Mucoviscidose	1
Affections du système nerveux	Retard du développement moteur	1

Tableau 9 : *Effets indésirables des enfants issus d'AMP en 2021 [41].*

« Nous avons observé une augmentation significative, mais peu élevée, du risque de malformations pour les personnes nées d'AMP », précise le Professeur Patricia Fauque, chef de service de biologie de la reproduction au CHU de Dijon. Pour ces enfants, les risques de faible poids, de naissance prématurée ou de malformation congénitale, sont accrus de 20 à 30 % par rapport aux naissances hors FIV [45].

L'objectif premier est d'identifier les causes exactes pouvant être liées aux techniques mais aussi au contexte d'infertilité du couple. A ce jour, il n'est pas possible d'expliquer ces affections préoccupantes.

Une base de données se développe afin de suivre à long terme la santé des enfants nés d'AMP. La santé de l'enfant, puis de l'adulte né grâce à une technique d'assistance à la procréation (AMP) diffère-t-elle de la santé de ceux conçus naturellement ? Pour tenter de répondre à cette question, l'Agence de la biomédecine a mis en place en 2018, un groupe de travail dédié, rassemblant différents acteurs de l'AMP, les professionnels du CLA (correspondant local d'AMP vigilance) et professionnels de santé non CLA (pédiatre, généraliste, ...) [41].

Des facteurs liés « à la technique d'AMP utilisée » ou aux traitements hormonaux peuvent être à « l'origine de problèmes de santé chez les personnes nées après une AMP ». D'après les données, les enfants nés après une FIV « présentent un risque légèrement accru » de naissance prématurée, d'un poids de naissance plus faible « après un transfert d'embryon frais ». Les bébés présentant des anomalies congénitales sont plus à risque de cancer s'ils ont été conçus par FIV. Selon Barbara Luke, chercheuse à l'Université du Michigan, « les altérations épigénétiques (...) qui se produisent lorsqu'un embryon est cultivé en laboratoire entraînent une reprogrammation qui peut provoquer des malformations congénitales et des cancers dans cette population ». En effet, d'après les résultats d'une étude de cohorte publiée dans la revue JAMA Network Open, « les enfants conçus par FIV ont environ un tiers de risques supplémentaires de malformations congénitales par rapport à leurs homologues conçus naturellement ». Et « les enfants atteints d'une anomalie congénitale majeure conçus par FIV ont presque sept fois plus de risques de développer un cancer que ceux qui n'ont pas d'anomalie congénitale ».

Les chercheurs ont utilisé les données des naissances de quatre états américains entre 2004 et 2016. Ils les ont croisées avec les registres des anomalies congénitales, les registres du cancer, la base de données de la FIV et les résultats cliniques déclarés de la Society for Assisted Reproductive Technology. Ils ont uniquement pris en compte les bébés conçus avec les gamètes de leurs parents, non congelés, pour se rapprocher au maximum des conditions d'une conception naturelle. Enfin, ils ont écarté les bébés nés avant 22 semaines de grossesse.

L'étude a ainsi porté sur plus d'un million d'enfants conçus naturellement et environ 53 000 conçus par fécondation in-vitro. Constatant plusieurs différences notables entre les deux groupes, il semblerait donc que les altérations épigénétiques résultant du processus de FIV pourraient être à l'origine d'un « mécanisme potentiel de malformations congénitales et de cancer » [46].

De même, « le taux d'admission en réanimation néonatale et le taux de mortalité durant la première année de vie » sont plus élevés chez les enfants issus d'une FIV que chez ceux nés d'une grossesse spontanée. Par ailleurs, il semble que les troubles congénitaux et les cancers ne soient pas plus nombreux chez les enfants issus d'une AMP. Cependant, l'agence de la biomédecine souligne la nécessité « de prolonger les études sur de plus larges cohortes et au cours de l'âge adulte ».

En ce qui concerne la santé des adultes nés par PMA, les données manquent également. Notamment en ce qui concerne leur fertilité. Mais, on note « une baisse relative du nombre de spermatozoïdes chez certains hommes nés après une ICSI ». Et les chercheurs ont relevé « des anomalies échographiques sur les vaisseaux sanguins ».

4- Données économiques

a- Lois de financement de la sécurité sociale

La protection sociale est née en France après la seconde guerre mondiale. Dans un contexte d'insécurité économique, la classe ouvrière s'interroge sur le chômage, la maladie et l'accident du travail, le revenu étant uniquement lié à la location de la force de travail. A mi-chemin entre le régime Bismarckien et de Beveridge, l'ordonnance du 4 octobre 1945 est le fondement de la protection sociale française [47]. Selon les principes d'universalité et d'uniformité : les prestations sont les mêmes pour tous. La protection sociale a pour objectif principal, la protection des individus contre ces risques sociaux, au travers de la protection de leur sécurité économique. L'assurance maladie est une branche de la sécurité sociale soit une partie de la protection sociale, spécifique pour la santé.

Le Parlement vote chaque année le budget national des dépenses d'Assurance maladie pour l'année « N+1 ». Ce vote se base sur les dépenses de l'année « N » et les dépenses dites « tendanciennes » [48]. En effet, il est accepté un certain nombre de dépenses supplémentaires par rapport à l'année précédente (« N »), avec pour objectif de cibler ses dépenses selon le besoin.

Depuis 2004 avec la « Loi n° 2003-1199 de Financement de la Sécurité Sociale du 18 décembre 2003, articles 22 à 34 », le système de financement des établissements associe le paiement à l'activité réalisé, il s'agit de la tarification à l'activité ou T2A.

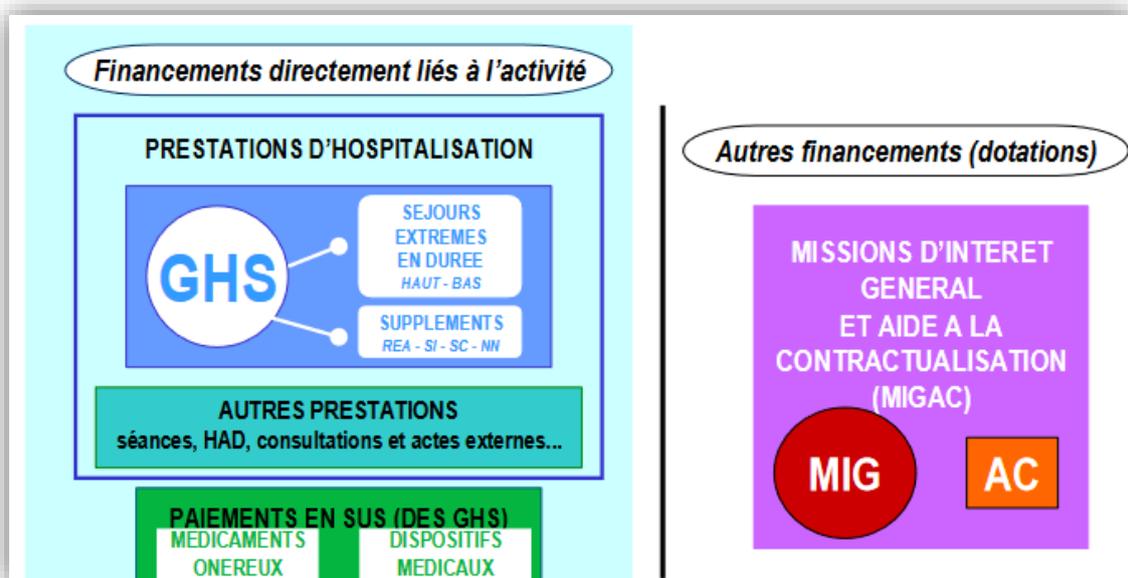


Figure 28 : Représentation schématique du financement des établissements de santé depuis 2004 [49].

Pour définir ce financement à l'activité, 2 volets sont indispensables :

- les financements directement liés à l'activité ,
- d'autres financements liés aux dotations.

Le financement directement lié à l'activité porte sur l'activité de diagnostic, de traitement et de soins par des tarifs de prestation et des forfaits nationaux : les ressources sont ainsi allouées aux établissements en fonction du volume et de la nature de leur activité. Les forfaits nationaux correspondent à des prestations offertes à un « même profil de malade » se référant à un même prix défini à l'avance. Ce « même profil de malade » selon les informations administratives et médico-économiques de chaque patient, permet de classer le séjour d'hospitalisation de chacun au sein d'un Groupe Homogène de Malades (GHM). Chaque GHM se voit ensuite associé à un tarif opposable à l'assurance maladie obligatoire (le GHS, pour Groupe Homogène de Séjours). Ces tarifs nationaux sont publiés par arrêtés annuels du ministre en charge de la santé.

Dans le cas de l'AMP, il existe 3 prestations facturables directement lié à l'activité.

Cependant, certaines dépenses comme la charge de personnel et d'équipement ne rentrent pas directement dans l'activité. Cette compensation de charges liées à l'accomplissement de missions d'intérêt général est permise par des dotations spécifiques appelées MIG ou MIGAC (AC pour aide à la contractualisation).

A titre d'information, les activités de don comptaient pour 7,5 M€ dans le calcul de la MIG 2018 [45].

b- Prestations facturables

Il existe trois prestations facturables en AMP : l'hospitalisation pour ponction d'ovocytes, les actes de FIV/ICSI et le transfert embryonnaire.

Le nombre d'**hospitalisations pour ponction d'ovocytes** est en constante augmentation, plus 8,24% entre 2020 et 2021. Le libellé « prélèvement d'ovocytes en ambulatoire » visible sur le tableau 9 est une prestation facturable en AMP si et seulement si ce prélèvement est hors don.

Libellé	Nombre de séjours PMSI 2020		Tarif 2021 (en €)		Evolution tarif 2020-21 (en %)	
	Privé	Public	Privé	Public	Privé	Public
Prélèvement d'ovocytes en ambulatoire	22 093	24 477	372,00 €	1 272,42 €	6,48%	8,24%

Tableau 10 : *Nombre de séjours et tarif du prélèvement d'ovocyte en ambulatoire* [48].

L'hospitalisation pour ponction d'ovocytes en vue d'un don est une prestation facturable en MIG AMP. Dans les deux cas, la patiente est en hospitalisation de jour pour un diagnostic de fécondation in vitro.

L'**acte biologique de « FIV sans ou avec ICSI »** est dépendant du GHS « hospitalisation pour ponction d'ovocytes », il s'agit d'une facturation extérieure à l'établissement de santé, on parle de facturation en sus des GHS.

L'acte de transfert d'embryon(s) intra-utérin par voie vaginale nécessite un environnement hospitalier opératoire mais la plupart du temps sans hospitalisation, sans anesthésie générale, ou locorégionale. Cet acte est à 65.14 euros en 2022. Toutefois, l'admission en hospitalisation est réservée aux rares cas où le transfert nécessite une anesthésie générale. Pour un transfert embryonnaire nécessitant une anesthésie générale avec une faible sévérité, ce GHM comprend 112 250 euros sur l'année 2021. Il existe quatre niveaux de sévérité.

N° GHM	Libellé	Niveau de sévérité	Nombre de séjours PMSI 2021		Tarif 2022 (en €)		Evolution tarif 2021-22 (en %)	
			Privé	Public	Privé	Public	Privé	Public
13M081	Assistance médicale à la procréation	1	-	274	209,14	427,43	0,01%	0,71%
		1	-	-	122,47	251,86		
13M082		2	-	-	555,10	1 292,10	0,01%	0,71%
13M083		3	-	-	971,22	2 236,32	0,01%	0,71%
13M084		4	-	-	1 447,08	3 331,96	0,01%	0,71%

Tableau 11 : Case-mix 2021 du GHM 13M08 et tarifs 2022 de ce GHM.

A titre d'information, cet acte était à 424 euros pour un niveau 1 et à 3 310 euros pour un niveau 4 de sévérité, en 2021 [48].

Après avoir énuméré les 3 actes facturables en AMP, nous allons développer certaines dotations rentrant dans le financement de l'AMP.

c- MIG AMP

La « MIG AMP » dispose d'une enveloppe supplémentaire pour les charges du personnel et d'équipement. En effet, au sein de la MIG AMP, il faut y ajouter la totalité des dépenses non médicales du donneur, l'exonération du ticket modérateur et du forfait journalier.

Depuis 2016, beaucoup de MIG ont été impactées par les mesures de maîtrise des dépenses de santé. La MIG AMP n'a pas été impactée, son budget est donc augmenté par rapport à d'autres.

En 2022, la dotation MIG AMP s'élève à plus de 24 millions d'euros au total contre 22 millions d'euros en 2021. Elle comprend 6 compartiments :

- les surcoûts de l'AMP ;
- l'AMP en contexte viral ;
- le don d'ovocytes ;
- le don de spermatozoïdes ;

- l'accueil d'embryon ;
- la préservation de la fertilité.

Certains centres de don démarrent l'activité ou sont en situation de déploiement conjoncturel. Dans ce cas les perspectives de financement seront intégrées à une démarche de contractualisation avec l'agence régionale de santé (ARS) sur la base d'un forfait de démarrage prévu pour l'ensemble de ces compartiments.

Certains compartiments vont être développés.

i- Surcoûts de l'AMP

« La dotation MIG imputable à l'activité d'AMP est calculée en fonction du nombre de ponctions d'ovocytes réalisées l'année « N-1 ». Ce nombre de ponction d'ovocytes est calculé pour toutes les techniques utilisés (FIV ou ICSI), et quelle que soit l'origine des gamètes (intraconjugal, don de sperme ou d'ovocytes).

Suite aux nouveaux tarifs liés au Ségur de la santé, un 5ème niveau forfaitaire est créé de 122 180 euros correspondant à une activité de 1101 ponctions et plus dans un même centre. Les établissements qui démarrent l'activité bénéficient d'un niveau 1 soit d'une enveloppe de 40 180 euros correspondant à une activité allant de 1 à 349 ponctions.

Les dépenses entrant dans cette même enveloppe sont « les dépenses concernant toutes les activités connexes à la prise en charge des couples en AMP à savoir l'organisation et la planification des tentatives, les réunions d'information des couples, les entretiens individuels avec des professionnels, les réunions pluriprofessionnelles/pluridisciplinaires intervenant au cours des cycles, le suivi des grossesses et la participation au recueil de données du registre national des FIV. »

ii- Don d'ovocytes

La donneuse n'avance aucun frais dans toutes les étapes du don. Pour cela, plusieurs acteurs vont financer ces étapes. Les établissements de santé financent les prestations facturables et les missions d'intérêt général. Le remboursement des frais, médicaux et non médicaux en dehors de l'établissement est entièrement pris en charge par l'assurance maladie (aucune complémentaire n'est requise).

Le Ministère de la santé et de la prévention tente de réduire les pénuries d'ovocytes, le tarif « donneuse » tend à être un financement dynamique et incitatif.

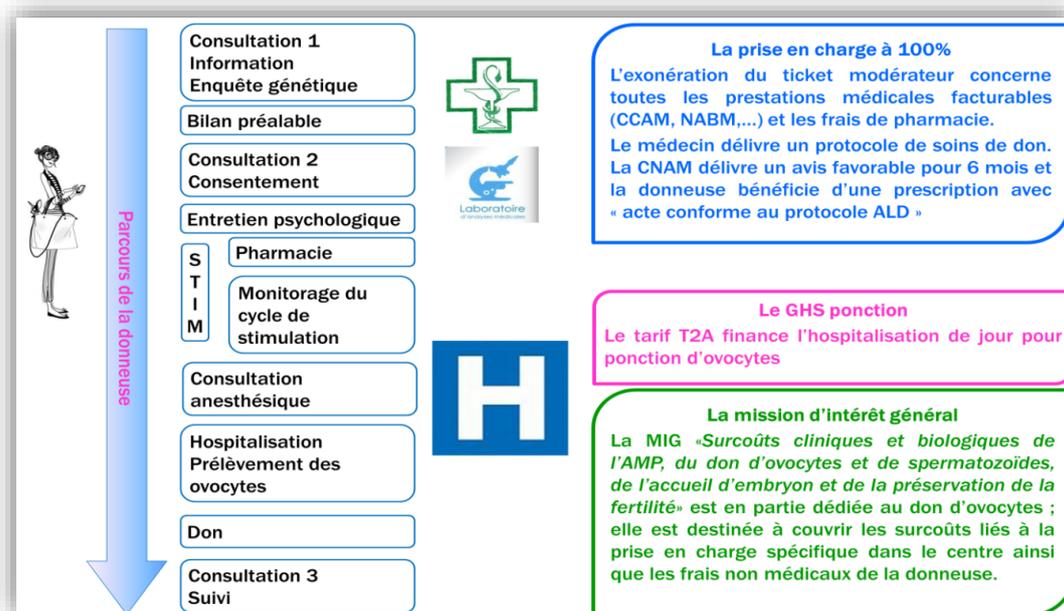


Figure 29 : Représentation schématique du parcours d'une donneuse d'ovocytes et le financement du don [48].

La CCAM et la NABM sont des classifications et nomenclatures permettant de définir et classer les actes médicaux.

Les donneuses d'ovocytes bénéficient d'un régime de prise en charge à 100% par l'assurance maladie (en bleu clair sur la figure 29), pour les dépenses de soins effectuées en dehors du centre d'AMP. Cette prise en charge est effective pour une durée de 6 mois après le protocole de soin du médecin. Les soins hors centre sont, par exemple, le recours à une infirmière libérale, les achats de médicaments réalisés « en ville » comme pour la stimulation ovarienne, les actes médicotechniques. La présentation de la carte vitale suffit à la prise en charge intégrale. Dans l'éventualité où cette prise en charge à 100% ne serait pas effective, les donneurs doivent être intégralement remboursés par le centre d'AMP.

Afin d'inciter aux dons, le tarif hospitalier de « ponction d'ovocytes » est majoré par rapport à une « ponction normale ». Il s'agit du GHS ponction (en rose sur la figure 29). En effet, une ponction « normale » est à 1283,78 euros contre 1587,66 euros pour une ponction d'ovocytes en vue d'un don en 2022.

Les dépenses de la MIG « AMP » pour la donneuse d'ovocytes concernent :

- les surcoûts de la mise en œuvre du don d'ovocytes dans un centre d'AMP,
- le remboursement des charges non médicales de la donneuse (transport, hôtellerie, forfait journalier, garde d'enfant, compensation salariale le cas échéant).

Le financement des surcoûts de l'activité de don d'ovocytes par la MIG « AMP » est calculé à partir de 2 paramètres : l'activité réalisée l'année « N-1 » et les niveaux d'activité. Les niveaux d'activité sont des paliers suivant le nombre de ponction d'ovocytes que les établissements s'engagent à mettre en œuvre dans leur contrat pluriannuel d'objectifs et de moyens. Le niveau 1 correspond à un montant forfaitaire

de 60 400 euros pour une activité contractualisés de 1 à 9 ponctions par an, dans le cas d'un établissement qui démarre d'activité la plupart du temps. Au niveau 13, l'établissement a une activité d'au moins 65 ponctions par an, il se voit ainsi obtenir une enveloppe supplémentaire de 25 400 euros par paliers de 5 ponctions.

L'indicateur d'activité est le nombre annuel de ponctions d'ovocytes en vue de don. En 2020, près de 400 ponctions ont été réalisées.

iii- Don de spermatozoïdes

Le mode de financement de l'activité de don de spermatozoïdes a évolué en 2022 afin de tenir compte des évolutions liées à la mise en place de la loi de bioéthique de 2021 (modification des consentements des anciens donneurs, saisie du registre de l'ABM, réponses à la commission d'accès aux origines) et afin d'intégrer la prise en charge du donneur. La dotation MIG « AMP » liée à l'activité de don de spermatozoïdes est calculée sur l'activité « N-1 » en fonction de 4 indicateurs :

- le nombre de donneurs validés (en prenant en compte les surcoûts avec notamment les abandons et les exclusions de parcours),
- le nombre de délivrances de paillettes (qui tient compte de la prise en charge de la patiente receveuse, et du nombre de délivrances, à raison d'une délivrance par acte d'AMP),
- le nombre de demandes de la commission d'accès aux origines (indicateur valorisant la recherche de l'identité du donneur par le centre de don¹),
- le nombre d'anciens donneurs faisant la démarche de signer un consentement pour l'accès aux origines.

Indicateurs compartiment Don de Spermatozoïdes	Tarifs 2022
Nombre de donneurs validées, dans l'année	1 379 €
Nombre de délivrances, dans l'année	583 €
Nombre de demandes de la Commission, dans l'année	98 €
Nombre d'anciens donneurs faisant la démarche de signer un consentement pour l'accès aux origines, dans l'année	198 €

Tableau 12 : Tarifs 2022 des 4 indicateurs compartiment Don de Spermatozoïdes [48].

Les dépenses entrant dans le périmètre de cette rubrique de la MIG AMP sont notamment :

- les remboursements de frais non médicaux occasionnés par le don ;
- la gestion des donneurs (traitement des demandes, consultation médicale, consultation du psychologue, constitution et validation du dossier, anonymisation du dossier, transmission des données...) ;

¹ Lorsqu'une personne née de don fera une demande d'accès aux origines auprès de la commission ad hoc, celle-ci contactera le centre de don, qui cherchera l'identité du donneur. S'il la retrouve, il répondra à la commission

- la consultation de la receveuse avec constitution du dossier (consultation d'inscription, consultation psychologue, consultation d'assistante sociale, gestion du dossier et validation) ;
- la délivrance après appariement (appariement, organisation de la délivrance, déstockage et délivrance des paillettes, étapes de traçabilité) ;
- la gestion des paillettes, et plus précisément :
 - o l'entretien et l'amortissement des appareils de laboratoire,
 - o l'achat de containers pour le transport des paillettes,
 - o l'azote liquide pour le stockage,
- le suivi de l'issue de la tentative et de la grossesse (suivi et relances de l'issue de la tentative, de la grossesse, gestion des relances avec les centres extérieurs, suivi des enfants nés de dons...);
- la recherche du donneur à la demande de la commission saisie par une personne née de don ;
- la gestion des anciens donneurs (traitement des appels, consultation médicale et psychologue, modification du consentement, saisie dans le registre...);
- les consommables, des charges connexes imputables aux démarches qualité et accréditation, aux audits externes et à la formation continue ;
- les charges générales de fonctionnement des CECOS.

Il existe beaucoup d'autres dépenses dans le périmètre MIG AMP, tout comme des dépenses hors du périmètre MIG. Les consultations des cliniciens et les actes de biologie ne sont pas financés par la dotation MIG.

Au sujet de l'autoconservation dans le cadre du don d'ovocytes ou de spermatozoïdes, l'acte biologique de conservation annuelle des gamètes est facturable au donneur, au-delà de l'année du don.

iv- Exemple de la dotation MIG « AMP » d'un centre clinico-biologique

Pour un centre qui l'année « N-1 » :

- A réalisé 656 ponctions d'ovocytes au total ;
- A réalisé 203 tentatives d'AMP en contexte viral ;
- A réalisé 42 ponctions d'ovocytes en vue de don ;
- A reçu 19 donneurs de spermatozoïdes ;
- A réalisé 98 délivrances de paillettes ;
- A pris en charge 6 couples receveurs d'embryon(s) ;
- A obtenu un indicateur d'activité de 681 pour la préservation de la fertilité.

Le montant total cumulé est de : 624 015 euros pour l'année « N-1 ». Il s'agit donc du même montant qui sera alloué au titre de l'année « N » pour ce même centre. Ces données sont retrouvées dans le tableau 12.

Montant de la dotation MIG AMP			
Activité l'année "N-1"		Niveau	Montant
Surcoûts AMP	656	3	75 180 €
AMP en contexte viral	203	3	81 000 €
Don d'ovocytes	42	8	298 200 €
Nombre de donneurs acceptés	19		26 201 €
Nombre de délivrance de paillettes	98		57 134 €
Nombre de demandes de la Commisison	0		- €
Accueil d'embryons	6	1	11 300 €
Préservation de la fertilité	681	2	75 000 €
		Total	624 015 €

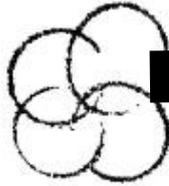
Tableau 13 : *Tarif alloué à un centre pour l'année N suite aux données de l'année « N-1 » [48].*

d- Cas au comptoir de l'officine

Les activités d'AMP étant en plein essor, la pharmacie d'officine voit de plus en plus d'ordonnances d'initiation de protocole d'AMP. En effet les étapes de stimulation et de déclenchement d'ovulation sont de plus en plus réalisées au domicile des patientes. Il s'agit d'injections d'hormones avec un monitoring de l'ovulation à réaliser afin de valider les étapes du protocole. Ainsi, il est très important de vérifier au comptoir la bonne compréhension des traitements ainsi que les dosages hormonaux et échographies de suivi à réaliser en vue d'adapter le protocole (le nombre d'injections varie suivant ces paramètres).

i- Ordonnance n°1 : protocole court

Il s'agit d'un couple hétérosexuel suivi dans un centre d'AMP pour cause d'infertilité masculine (azoospermie). Ce couple est à sa première tentative de FIV avec sperme de donneur. Il s'agit-là d'une ordonnance pour effectuer le prélèvement d'un ou plusieurs ovocytes afin par la suite d'obtenir un transfert embryonnaire.



centre d'amp

Gynécologues Obstétriciens AMP

[REDACTED]

[REDACTED]

Adelie [REDACTED]

Docteur [REDACTED]

[REDACTED]

Adelie [REDACTED]

Praticiens du centre AMP

Médecins biologistes AMP

Docteur [REDACTED]

[REDACTED]

Adelie [REDACTED]

Docteur [REDACTED]

RPPS [REDACTED]

Adelie [REDACTED]

[REDACTED] le Tuesday 11 October 2022

Madame : [REDACTED]

PROTOCOLE ANTAGONISTE (2)

Avant le début de la stimulation

1°) GAMETIX FEMME SACHET QSP 3 MOIS

1 SACHET LE MATIN JEUN

2, GAMETIX HOMME SACHET QSP 3 MOIS

1 SACHET LE MATIN A JEUN POUR MONSIEUR

Stimulation ovarienne

2°) BEMFOLA 150 : à renouveler jusqu'à 2000 unités.

3, FERTISATARKIT 300 / 1600 UNITES

Une injection sous cutanée de 150 unités DE BEMFOLA ET 100 UNITES DE FERTISATKIT par jour à partir du 1^{er} jour du retour des règles pendant 4 jours, puis le nombre d'unités sera adapté en fonction des résultats des dosages hormonaux et des contrôles échographiques à partir du 5^{ème} jour de stimulation.

Traitement antagoniste

3°) ORGALUTRAN 0.25 mg

7 ampoules

Injection à faire à 19 H heure fixe à partir du 6^{ème} jour de la stimulation, jusqu'au jour du déclenchement.

(2)

Déclenchement

Votre médecin vous indiquera si le déclenchement sera réalisé par Decapeptyl et/ou Ovitrelle. Un rattrapage par Ovitrelle peut être nécessaire en cas de déclenchement par Decapeptyl. Les deux médicaments doivent donc être délivrés si besoin.

4°) DECAPEPTYL 0,1 mg  1 boîte + seringue d'injection si besoin

Injection en sous cutané de 0,2 mg (soit 2 ampoules) pour déclencher l'ovulation (heure et jour précisés par téléphone par le Gynécologue)

L'horaire précis de l'injection doit être respecté.

Injection à faire par une infirmière à son cabinet

OU

5° Bis) OVITRELLE stylo pré-rempli : 250 µg 

Injection en sous cutané de 250 µg pour déclencher l'ovulation

L'horaire précis de l'injection doit être respecté.

Injection à faire par une infirmière à DOMICILE

Dr 

Figure 30 : Ordonnance n°1, exemple d'un protocole court.

La première partie de l'ordonnance concerne le début de la stimulation ovarienne avec la prise de complément alimentaire pour le couple. Ces produits ne sont pris en charge par l'assurance maladie.

La stimulation ovarienne comprend :

- Bemfola®,
- Fertistartkit® 150 UI.

Bemfola®, il s'agit de la FSH à réaliser dès le 1er jour des règles et ce de manière quotidienne. La boîte est à 34,04 euros, la patiente aura eu besoin de neuf boîtes.

Fertistartkit® 150 UI., il s'agit d'un mélange équimolaire de FSH et LH toujours pour stimuler la folliculogénèse, le dosage a été augmenté après le 4^{ème} jours de prise. Une boîte contient 10 flacons de 150 UI. La boîte est à 315,48 euros, la patiente aura eu besoin de deux boîtes.

Ces injections sont associées, dans un deuxième temps à un antagoniste de la GnRH, Orgalutran pour éviter un dérapage spontané de l'ovulation. La boîte d'Orgalutran® est à 22,89 euros, la patiente aura eu besoin de dix boîtes.

L'ovulation est déclenchée artificiellement par injection d'HCG naturelle ou de synthèse ou par d'autres types de médicament (agoniste). En général, on utilise Ovitrelle® ou Decapeptyl® qui sont des HCG. Dans notre cas, comme mentionné sur l'ordonnance le prescripteur demande la délivrance des deux principes. Ces deux principes pourront être utilisés simultanément selon l'évolution des paramètres du suivi.

- Ovitrelle®, une injection à 24,72 euros ;
- Decapeptyl®, une boîte de sept flacons à 33,57 euros.

Au total, 1041,96 euros ont été facturés à l'assurance maladie, pour cette ordonnance.

Il faut ajouter à ce montant la ponction en ambulatoire pour avoir une idée du coût d'un don d'ovocytes.

En moyenne, une insémination avec donneur est de l'ordre de 1000 euros, une FIV est de l'ordre de 4000 euros d'après la sécurité sociale en 2023 [50].

Grâce à cette stimulation, le couple a pu récupérer cinq follicules de qualité et quatre embryons en vue d'un transfert embryonnaires. Pour effectuer ce transfert, la patiente a subi de nouveau un protocole. En effet, elle a effectué un cycle stimulé : le transfert d'embryon a été effectué après stimulation par injection de FSH (Bemfola®), déclenchement de l'ovulation (Ovitrelle®) et un traitement par progestérone (Provames®).

Finalement, la tentative n'a pas abouti, mais le couple est toujours motivé et en cours d'une autre tentative.

i- Ordonnance n°2 : protocole long en phase lutéinique

Cette ordonnance est un exemple de stimulation ovarienne selon un protocole long lutéinique.

Ce couple désire un enfant. Il s'agit de la deuxième tentative, la première tentative a eu lieu en 2021. Comme nous venons de le voir, il faut en général plusieurs tentatives avant d'arriver à un taux de réussite convenable (1 chance sur 3).

La patiente est suivie dans un centre pouvant effectuer en AMP clinique les ponctions ovocytaires et les transferts embryonnaire. Ce centre ne peut pas réaliser de ponction de spermatozoïdes, mais il peut s'en procurer par un autre centre.



Secrétariat Médical
Tél. : [REDACTED]
Fax : [REDACTED]

01 38 74 45 68

ALD 100%

DEPARTEMENT DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
UNITE ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Unité Clinique

Docteur [REDACTED]
Docteur [REDACTED]
Docteur [REDACTED]
Docteur [REDACTED]

Unité de Biologie

Docteur [REDACTED]
Docteur [REDACTED]

Orléans, le [REDACTED]

Madame [REDACTED]

Appeler le secrétariat au 02.38.74.45.68, le 1er jour des règles, afin de savoir quand débiter le traitement et programmer le 1er bilan sanguin et échographique, dans l'Unité d'Assistance médicale à la Procréation.

1/ SYNAREL 0.2 mg/dose solution pour pulvérisation nasale : QSP 32 jours

Deux pulvérisations à 8 heures dans une narine et deux pulvérisations à 20 heures dans la narine controlatérale. Noter la prise du traitement sur un calendrier matin et soir. **Poursuivre jusqu'au déclenchement de l'ovulation.**

2/ GONAL F 900 solution injectable : QSP 15 jours

Une injection sous-cutanée par une infirmière diplômée d'état, tous les jours entre 18h et 20h, de 150 Unités. Débuter sur avis du médecin après le premier bilan de contrôle dans le service. **Poursuivre jusqu'au déclenchement de l'ovulation.**

3/ OVITRELLE 250 : 1 ampoule

Afin de déclencher l'ovulation.

Une injection sous-cutanée d'une ampoule par une infirmière diplômée d'état, à effectuer entre 21 et 23 heures sur avis et à l'heure précisée par le médecin.

Afin de disposer des médicaments en temps et en heure, contacter votre pharmacien.

Dr [REDACTED]

Figure 31 : Ordonnance n°2 : exemple d'un protocole long en phase lutéinique.

Cette tentative comprend trois médicaments :

- Synarel® 0.2mg/dose est un flacon pulvérisateur de 8 ml (60 doses), il est utilisé comme traitement adjuvant de la FIV. La nafaréline, après administration quotidienne pendant 3 à 4 semaines, on observe une diminution de la sécrétion de LH et FSH, à l'origine du blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le

traitement doit être débuté soit le 2^{ème} jour du cycle soit le 21^{ème} jour du cycle. Dans notre cas, suite à l'échec de désensibilisation lors d'un précédent cycle, la posologie est doublée par rapport à la posologie recommandée, c'est-à-dire une pulvérisation le matin dans chaque narine (200 microgrammes dans chaque narine) et une pulvérisation le soir dans chaque narine (200 microgrammes dans chaque narine). Afin de respecter le traitement de 32 jours, la patiente a eu besoin de quatre flacons à 109,87 euros l'unité [51].

- Gonal F® [27] 900 UI/1.5mL est une solution injectable sous forme de stylo prérempli de FSH. Après ouverture, il se conserve durant une période maximale de 28 jours. L'infirmière doit injecter tous les jours 150 unités pendant 15 jours, il est donc nécessaire de délivrer 2 stylos pour ce protocole. Le stylo est à 236,25 euros.
- Ovitrelle® [35] 250 est également une solution injectable qui avant ouverture, se conserve entre 2°C et 8°C pendant 24 mois. Le médecin indiquera le jour et l'heure du déclenchement de l'ovulation. Il est ainsi préférable que la patiente le stocke chez elle dès le début du traitement. Le stylo est à 24,72 euros.

Le montant total de cette ordonnance pour l'assurance maladie est de 943,84 euros. La durée du protocole n'ayant finalement pas augmenté, la quantité de médicament donnée initialement n'a pas été modifiée.

Le rôle de conseil au comptoir en pharmacie d'officine est très important, notamment de bien s'assurer de la disponibilité de tous les médicaments avant l'initiation du traitement. Dans le cas contraire, comme lors d'une rupture nationale, il est indispensable de contacter le centre d'AMP au préalable.

La tentative fut réussie mais malheureusement une fausse couche a suivi. Le couple se laisse un temps de réflexion.

Les pratiques d'AMP avec ou sans don exposent les femmes ainsi que l'enfant à naître à des risques pouvant dans certains cas engager le pronostic vital. La balance bénéfice/risque définissant toute pratique médicale, est difficile à définir. Le bénéfice n'est pas une guérison mais la possibilité de donner la vie, un acte merveilleux mais non indispensable. Quel est la place de l'enfant derrière ce bénéfice ? Cette réflexion montre que derrière l'indication médicale se posent de nombreuses questions éthiques.

III- PARTIE 3 : ASPECTS ETHIQUES

Comme nous l'avons vu dans la partie relative aux aspects juridiques, le don quel qu'il soit, doit respecter l'indisponibilité du corps humain conformément aux articles 16-5 et 16-6 du code civil. Depuis la création du CECOS français, le don de gamètes est basé sur les trois principes éthiques : gratuité, anonymat et volontariat.

Ce « 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. » Le CCNE insiste sur ce point [52].

Le volontariat est basé sur le consentement, lors des premières étapes de don, le donneur signe un consentement.

A-Consentement et anonymat

1- Consentement ?

Peut-on toujours parler d'un consentement ?

« La loi de 2004 a posé une condition de sagesse : pour procéder à un don, il faut être père ou mère. Ce n'est pas une garantie sanitaire, c'est un acte qui engage. Il est donc indispensable d'avoir connu la paternité ou la maternité pour procéder à ce don. Ce n'est pas une question d'âge, mais d'expérience, l'expérience de cette aventure humaine formidable qu'est la paternité ou la [53] ». Or les règles ont changé puisque cette condition n'est plus en vigueur.

Le don de gamètes présente l'inconvénient d'être un geste très abstrait pour la personne n'ayant pas fait l'expérience de la procréation. Le donneur ne pourra que difficilement réaliser la portée de son geste. Plusieurs conséquences psychologiques peuvent impacter le donneur.

Dans le cas où le donneur vient à procréer par la suite, le don antérieur risque de prendre une autre dimension pour lui. En effet, il arrive que certains donneurs éprouvent un sentiment de perte ou de deuil. Ils sont maintenant dans la vie de leurs enfants, ils les voient grandir, évoluer et ils peuvent se soucier de « l'autre enfant », l'enfant biologique mais absent et inconnu. Ils peuvent être préoccupés pour cette descendance. Certains donneurs sont réticents à l'idée que ces « enfants biologiques » soient élevés par des parents de même sexe. D'autres donneurs peuvent exprimer une réserve à l'idée que ces « enfants biologiques » soient élevés par des parents célibataires. Les donneurs peuvent se demander si ces enfants existent et s'ils sont heureux.

Ces conséquences peuvent impacter la relation du donneur avec ses propres enfants, et éventuellement de lui faire regretter son don.

Dans le cas où le donneur ne procréé pas après le don, l'enfant biologique pourra prendre pour le donneur une importance non prévue. « Si notre législation a retenu l'exigence d'avoir au moins un enfant pour pouvoir donner des gamètes, c'est pour s'assurer que ce don ne reste pas abstrait et que le consentement du donneur est éclairé. Il est indispensable que le donneur mesure la signification du don, mais aussi qu'il puisse donner un sens à son don par rapport à ses enfants. Si l'exigence d'avoir procréé est supprimée, le donneur ne pourra pas mesurer comment ce don pourra interférer dans sa relation avec ses enfants. De plus si la donneuse n'a finalement pas d'enfant pour telle ou telle raison, comment vivra-t-elle cette maternité biologique ? Ne risque-t-elle pas de rechercher à tout prix l'enfant issu de ses gamètes ? Après les enfants conçus par don de gamètes qui recherchent aujourd'hui l'identité de leurs parents biologiques, n'allons-nous pas créer un nouveau problème, avec des adultes cherchant l'enfant issu de leurs gamètes ? » [54]

Le donneur pourrait vouloir rentrer en contact avec cet enfant notamment pour compenser ce manque de procréation. Comme énoncé dans la deuxième partie, les dons chez les femmes n'ayant pas procréé sont en constante augmentation.

Comment peut-on savoir si le consentement des donneurs et des donneuses à travers une signature et un entretien est total ? Le don d'ovocytes est une ouverture à la vie. Ainsi, il est légitime de se demander si ce consentement est totalement éclairé et comment y pallier.

Bien évidemment ce consentement impose un libre arbitre du donneur, sans incitation financière, ni pression de tiers.

2- Levée de l'anonymat

L'anonymat est un rempart contre les dérives, garantissant le respect de la dignité de la personne humaine et l'égalité entre les hommes devant l'accès aux soins, selon la déclaration universelle des droits de l'homme de 1948. Cette notion est également présente dans de nombreux autres textes comme le Pacte international sur les droits civiques et politiques de 1966, ou la Convention internationale des droits de l'enfant de 1989. Le principe d'égal accès aux soins découle quant à lui du droit à la protection de la santé consacré par le système de Sécurité sociale mis en place en 1945, mais également par le préambule de la Constitution de 1946 ; il se rattache au principe plus général d'égalité.

L'anonymat assure le respect de la vie privée de chacun et l'égalité entre les receveurs. Le donneur ne peut pas choisir son receveur et inversement. En les privant d'une relation à visage découvert, ce principe préserve le donneur et le receveur des risques d'influence, de pression, de domination qui en résulteraient. Ceci évite donc une relation de dépendance qui pourrait se révéler très culpabilisante et pesante pour le receveur, voire obsédante et destructrice et permet aussi d'éviter une pression et une domination pouvant contraindre le donneur à l'exécution du « don ». Pierre Noir, vice-président de France ADOT, la fédération des associations pour le don d'organes

et de tissus humains, affirme que « le don du vivant fait peser un poids terrible : si vous ne donnez pas votre rein à un membre de votre famille, vous savez qu'il risque de mourir. Si la greffe échoue, la culpabilité du receveur est immense. Si elle réussit, c'est la dépendance du receveur envers son donneur qui est énorme. Certaines familles se retrouvent dans des situations ingérables » [55].

Dans l'enquête de la fédération des CECOS datée de 2006, 53,5% des parents affirmaient qu'ils informeraient leur enfant du mode de conception, mais ils n'étaient plus que 50,5% à l'envisager en cas de modification de la loi : levée de l'anonymat. La suite de cette étude révèle que sur 193 donneurs, une large majorité tranche en faveur de l'anonymat : 79,3% disent être d'accord avec l'anonymat du donneur, et 60,6% affirment qu'ils ne donneraient plus si l'anonymat était levé. En revanche, 60,1% d'entre eux accepteraient de délivrer aux familles des infos non identifiantes – caractéristiques physiques, origine, informations médicales. Pour le Professeur Louis Bujan, président du CECOS, le donneur ne fait pas partie de l'histoire de l'enfant. Il énonce qu'il « faut bien comprendre que l'anonymat, c'est permettre aux parents de construire une famille, avec un père, une mère, un ou des enfants. » « Le donneur ne peut être qu'imaginaire, parce que si l'enfant est en conflit avec son père, comme c'est souvent le cas à l'adolescence, il va fantasmer le donneur comme un meilleur père » [56].

Certains donneurs sont anxieux à l'idée que leurs enfants biologiques cherchent à les retrouver. Cette idée d'une interruption dans leurs vies peut engendrer un mal être quotidien. « Quand vais-je avoir ce coup de téléphone ou ce message sur les réseaux sociaux ? » « Que dois-je faire ? » Il est tout à fait légitime de se demander si ce parent biologique doit aider cet enfant maintenant adolescent. Doit-il apporter une aide financière pour ses études, une aide psychologique pour connaître ses origines, ... ? Le donneur a-t-il obligation de créer un lien ? Des questions qui font diminuer le nombre de donneurs. La levée de l'anonymat du donneur détourne 35% d'entre eux d'envisager de faire un don [57].

Au Royaume-Uni comme en Suède, l'autorisation de la levée de l'anonymat n'a pas diminué le nombre de donneurs, excepté les deux premières années. Puis, le nombre est revenu au niveau habituel. En revanche, elle a contribué à modifier le profil des donneurs. Ces donneurs paraissent plus âgés, plus mûrs et plus responsabilisés par la finalité de leur geste [58].

Pourtant, en France, la tranche d'âge 18-24 ans est ciblée par l'agence de la biomédecine en France via ses campagnes sur les réseaux sociaux et ses influenceurs mis à contribution [59]. En effet, d'après l'étude de l'agence de la biomédecine, 62% des 18-24 ans consentiraient à faire un don de gamètes. Toutefois, il semble difficile pour un jeune de 18 ans de se projeter dans une vingtaine d'années sur la demande de « ses enfants biologiques » d'avoir accès à leurs origines [60].

L'entretien lors des étapes du don est primordial avec une réflexion sur la maturité du donneur. Peut-être serait-il plus judicieux de proposer un entretien systématique et non exclusivement au donneur sans enfant au préalable du don ? De plus, il doit être mené par une équipe médicale indépendante sans pression de pénurie de gamètes, de manière bienveillante avec un temps de réflexion convenable.

Les partisans de la levée d'anonymat redoutent des risques de consanguinités. « La question de la recherche des origines, telle qu'on la rencontre actuellement chez nombre de jeunes adultes conçus par don de sperme anonyme, est intrinsèquement liée à la peur d'une rencontre incestueuse entre frère et sœur, c'est-à-dire qu'ils redoutent souvent une rencontre amoureuse – voire procréative – avec des siblings (« demi-frères et sœurs ») conçus avec les gamètes du même homme, celui qui a donné du sperme pour leur conception ; et ce, même si on leur oppose des calculs statistiques de population montrant que les risques sont faibles. Reconnaissons cependant qu'ils ne sont pas nuls, dans la mesure où donneurs et receveurs vivent dans le même environnement géographique » [61].

Les partisans de la levée d'anonymat prônent également la possibilité à l'enfant de connaître ses origines, lui permettant de se construire.

L'enfant se construit en tant que sujet au sein d'une structure familiale. Il peut avoir besoin de connaître son histoire, de connaître ses origines biologiques afin de créer son identité [37]

3- Filiation

L'identité du sujet réside dans la dualité entre une identité permanente, invariante et une identité changeante, variable suivant le temps. La question à définir à chaque enfant est de savoir s'il y a, au « fondement du moi », une base, une source, une unité ou encore un principe qui instituerait de façon historique l'identité du sujet [62].

En effet certains enfants ressentent le besoin de savoir. Ces enfants sont en général bien conscients que le contexte éducatif et culturel de leurs parents particulièrement investis est le plus influent. Une étude propose de s'intéresser aux enfants en mal d'informations [63].

Elle permet d'explorer le sentiment de ceux qui souffrent de cet anonymat et qui se sentent mal à l'aise avec l'anonymat du donneur. Le patrimoine génétique ne fait pas le tout de la personnalité, mais il contribue à certaines caractéristiques. Les enfants issus de don, restent, malgré cela, conscients que ce qui a le plus d'influence et d'effet sur eux-mêmes, c'est le contexte éducatif et culturel.

Cette connaissance peut s'inscrire dans le cadre d'une quête de sens de l'existence se traduisant par la recherche de la vérité. La personne née du don se sent légitime dans la connaissance de cette information, non pas pour envisager de changer de père ou de « faire relation » avec cet autre qu'est le géniteur, mais pour posséder l'information de ses gènes qui peut venir donner du sens, dans la mesure où elle complète la vérité de sa vie, sa vérité à lui. Loin d'altérer la capacité d'être un sujet, cet anonymat, s'il était levé, pourrait contribuer à la connaissance de l'être dans un objectif de vérité.

Existe-t-il un droit à connaître ses origines ? Le mot origine est emprunté au latin *originem*, accusatif de *origo*, inis, source, appliqué aux ascendants ou ancêtres d'une personne. Connaître ses origines permet à une personne de savoir qui est son père, sa mère ; lui permettre de pouvoir identifier son ascendance paternelle et maternelle : une notion importante dans la construction de l'enfant.

a- Droit de filiation par vérité biologique

Avant la loi du 3 janvier 1972, la filiation découlait d'abord du mariage. La maternité déclenchait la paternité du mari de la mère, cette filiation paternelle reposait ainsi sur une présomption.

La vérité biologique s'impose en matière de filiation sauf s'il existe un motif légitime de ne pas y procéder. L'importance pour l'enfant de connaître ses origines s'en est trouvée accrue aussi bien sur le plan scientifique, sociologique que psychologique.

Sur le plan scientifique, les progrès permettent de développer cette vérité biologique qui est accessible dans tous les cas, de nombreux sites proposent une « carte d'identité génétique ».

Sur le plan sociologique, notre société dispose d'un taux de divorce relativement stable depuis 2000 affectant un couple sur trois et plus de la moitié des enfants sont nés hors mariage. Face à ce développement de vies familiales complexes, ce critère biologique apparaît comme le seul critère à la fois objectif et incontestable.

Sur le plan psychologique, des études soulignent l'importance de « tout dire à l'enfant », notamment sur ses origines. Ce discours est à adapter selon les cas car d'autres études montrent la souffrance des enfants auxquels on a pu dire qu'ils sont nés de père inconnu mais aussi, dans les pays autorisant la gestation pour le compte d'autrui, de mère inconnue. L'adoption plénière donne, par exemple une impossibilité juridique d'accéder aux origines de l'enfant, la filiation devient fictive.

La Convention des Nations Unis relative aux droits de l'enfant, dite Convention de New York, entrée en vigueur en France le 2 septembre 1990, donne un fondement juridique sur le droit de connaître ses origines. « Dans tous les actes publics ou des institutions privées, l'intérêt supérieur de l'enfant doit être une considération primordiale ». Selon l'article 7.1, ce droit recouvre le droit de connaître ses origines donc ces parents : « l'enfant est enregistré aussitôt sa naissance et dès celle-ci le droit à un nom, le droit d'acquérir une nationalité et, dans la mesure du possible, le droit de connaître ses parents et d'être élevé par eux. »

Cette convention internationale associe les droits de l'enfant et son intérêt supérieur à savoir sa protection et son bien-être. Selon le Pr Adeline Gouttenoire, agrégée de droit privé et de sciences criminelles, l'intérêt de l'enfant constitue une norme générale qui est « applicable à l'ensemble des enfants » qui va évoluer en « fonction des conceptions éducatives et morales ». Mais l'intérêt de l'enfant peut également être « une appréciation concrète d'une situation précise » [65].

Les magistrats spécialisés dans les problèmes de l'enfance doivent répondre aux affaires au cas par cas selon le rapport principe (proclamation d'un droit de l'enfant ou d'un principe) / limite (fondée sur l'intérêt supérieur de l'enfant).

Le droit français ne consacre pas pour autant un droit de l'enfant d'établir sa filiation tel quel.

b- Filiation détachée de la biologie

Dans certains cas, la filiation ne se réduit pas à la vérité biologique. En effet, il n'y a pas par exemple, de vérification de la paternité du mari désigné comme tel par le mariage, ni de l'auteur d'une reconnaissance de paternité. Il est possible de consacrer juridiquement une filiation incontestable par écoulement d'un certain délai, non fondée sur la biologie. Une filiation « artificielle » garantit ainsi à l'enfant une filiation cohérente, vraisemblable. Il s'agit d'un principe essentiel du droit de la filiation [66].

En droit commun de la filiation, la vraisemblance continue d'être exigée et seule l'adoption permet de désigner un second parent du même sexe. La loi du 17 mai 2013, qui a introduit en droit français le concept de parents de même sexe, pose la question de la signification d'une filiation détachée de la biologie, au point d'aller à l'encontre de la vraisemblance biologique. La suppression de la différence de sexe « introduit une nouvelle forme de filiation dont les contours ne sont plus dessinés par le droit mais par la volonté de personnes qui s'approprient l'enfant » [67].

Une harmonisation des textes de loi serait la bienvenue. En l'état du droit positif, lorsque le père est par exemple donneur anonyme, la seconde maternité est une maternité adoptive. L'enfant devenu assez grand et ayant accès aux données du donneur, peut-il écarter la seconde mère biologique au profit de son père biologique ? Comment désigner parmi les trois, quatre ou plus « parents » investis dans l'éducation de l'enfant, lesquels sont les plus légitimes ? On peut distinguer rapidement les parents biologiques et les parents sociaux et pourquoi pas fonder la parentalité non plus sur l'engendrement de l'enfant (biologique ou symbolique) mais sur l'investissement du parent pour l'enfant ? Il serait alors extrêmement difficile au juge de rendre un jugement en toute objectivité basée sur des critères subjectifs et évolutifs. La pluri-parentalité est une conséquence normale de l'évincement de la biologie dans la filiation. La cour de l'Ontario au Canada reconnaît trois parents à un enfant : la mère (parent 1), la compagne de la mère (parent 2) et le père biologique (père, parent 3). Il serait tout à fait légitime de rajouter la compagne du père (parent 4).

Ce schéma pour l'instant atypique rentre progressivement dans les mœurs, le plus important pour l'enfant étant une forme de stabilité. Un enfant peut avoir plusieurs couples de parents et se construire comme un autre enfant avec un couple de parents ou encore se construire dans une monoparentalité. Les parents doivent faire passer l'enfant avant tout, changer de parents « 2 » et « 4 » pourquoi pas, à condition que ce choix soit réfléchi et dans l'intérêt de l'enfant.

B-Rupture de l'offre de soin

L'éthique médicale invite à penser l'action soignante selon un référentiel porté par les quatre principes éthiques : l'autonomie, la bienfaisance/non-malfaisance et la justice.

Rappelons que l'objectif premier est de permettre à un couple stérile de concevoir un enfant. Comme nous l'avons montré dans la deuxième partie, le don d'ovocytes expose la donneuse à de nombreux risques. Selon les rapports annuels d'AMP Vigilance, plus de la moitié des effets indésirables déclarés fait suite à la stimulation ovarienne (dont une bonne partie est classée comme sévère). Non compatible de fait,

avec le principe de bienfaisance, nous pouvons nous demander si cette pratique est compatible avec le principe à minima de non-malfaisance.

Le principe de non-malfaisance s'inspire du *primum non nocere* d'inspiration hippocratique et qui signifie « principalement ne pas nuire ».

« Il garantit contre toute tentation du soignant, de céder aux pressions de l'entourage du malade, voire du malade lui-même, qui serait prêt à accepter de prendre le risque de mettre sa vie en danger afin de parvenir à une guérison plus rapide. Il consiste donc dans une prise en compte rationnelle des risques et des bénéfices d'un acte afin que l'on n'impose pas à un malade un traitement ou une intervention pouvant entraîner des risques disproportionnés par rapport aux avantages attendus. Il s'agit de toujours avoir à l'esprit les intérêts du malade et de les faire passer avant ceux des soignants. Le respect de ce principe impose également que l'on considère d'abord le malade avant la maladie, et que l'on n'agisse pas sur ce dernier en vue d'accomplir une quelconque performance médicale en l'exposant à des dangers inutiles [68].

Les principes de bienfaisance et non-malfaisance doivent être analysés pour chaque « malade ». La balance bénéfice-risque nous permet de juger du traitement le plus approprié pour la « guérison » du « malade ». Dans notre cas la balance bénéfice-risque est difficile à définir. Le bénéfice est la naissance d'un nouvel être, qui permet dans certains cas de donner du sens à la vie d'une femme ou d'un couple. Toutefois, comme nous l'avons vu, les risques sont nombreux et peuvent être graves. Une des réponses à la problématique serait de chercher si les acteurs du don de gamètes sont pleinement conscients de leur choix et des répercussions qui en résultent. Les donneurs, donneuses, receveurs et receveuses doivent être pleinement conscients, libres et autonomes dans cette démarche.

1- Autonomie

Le CCNE définit l'autonomie en trois sens [69].

- L'autonomie par la capacité de la personne de se déplacer dans l'espace au moyen de la force de son corps afin de subvenir à ses besoins.
- L'autonomie au sens d'être capable de s'adapter, de pouvoir diriger ses actions : le jeune enfant ainsi que la personne handicapée mentale sont privés de cette autonomie.
- Le dernier sens est celui de l'autonomie de pensée, celui d'acquérir un savoir sur sa maladie lui permettant de comprendre une information médicale et d'y exercer un esprit critique.

L'AMP avec don de gamètes fait intervenir des acteurs qui disposent, à priori, de toutes ces autonomies. L'autonomie de pensée peut être diminuée dans certains cas quand le don est incitatif.

a- Prix d'un ovocyte ?

Nous assistons à une pénurie d'ovocyte, avec un déséquilibre entre l'offre et la demande. En France, l'ovocyte a une valeur mais il n'a pas de prix, selon le principe légal de la gratuité du don.

Dans d'autres pays comme les Etats-Unis, l'Inde, la Chine, il existe un véritable marché de l'ovocyte dont le prix varie selon l'offre et la demande. On peut observer aux Etats-Unis des centres de banques de donneuses potentielles classées selon leur ethnie (asiatique, noire, latine...), leur groupe sanguin ainsi que la couleur des yeux et des cheveux. Le montant de l'ovocyte est alors fonction de la donneuse ; par exemple pour des donneuses asiatiques rares et recherchées, jusqu'à 20 000 dollars ; une donnée qui peut intéresser les étudiantes pour financer leurs études. Le trafic d'ovocytes, également connu sous le nom de commerce d'ovules, est une pratique controversée qui implique l'achat et la vente d'ovules humains pour la reproduction assistée. Le but est généralement de fournir des ovules à des femmes ayant des problèmes de fertilité, mais cela peut également être fait pour créer des embryons à des fins de recherche. Le trafic d'ovocytes soulève des questions éthiques, notamment en ce qui concerne le consentement éclairé, la sécurité et la santé des donneuses, ainsi que la marchandisation du corps humain. Les donneuses peuvent être poussées à prendre des risques pour leur santé et à subir des traitements invasifs en échange d'une rémunération financière, ce qui soulève des préoccupations sur l'exploitation. De plus, la commercialisation des ovules peut conduire à une inégalité d'accès aux technologies de reproduction assistée pour les femmes qui ne peuvent pas se permettre de payer le prix élevé des ovules. Malgré ces problèmes, le trafic d'ovocytes continue d'exister, principalement en raison de la demande croissante pour des technologies de reproduction assistée, ainsi que le manque d'ovules.

D'autres pays comme l'Espagne et la Belgique indemnisent forfaitairement la donneuse, pour un montant allant de 900 à 2000 euros selon le territoire. « *Une amie m'a dit que c'était un bon plan pour se faire de l'argent facile* », explique Chloé, une étudiante belge de 23 ans qui pense profiter des 2000 € pour s'acheter une voiture ou se payer des vacances. Sylvie, elle, a déjà touché 8000 € avec ses quatre dons d'ovocytes, utilisés pour « *financer des travaux dans son nouvel appartement* », et envisage de faire d'autres dons à l'avenir [70].

Il existe trois situations possibles [71] :

- le don est gratuit si « l'ovocyte n'a pas de prix » ;
- le don est rémunéré si « l'ovocyte est hors de prix » ;
- le don est indemnisé si « l'ovocyte est au juste prix ».

i- Ovocyte « gratuit »

Cette gratuité repose sur les principes de primauté de la personne et de respect de son corps, inscrits dans le Code civil. « L'Homme n'est pas autorisé à vendre un seul de ses membres pour de l'argent, même s'il devait recevoir 10 000 thalers pour un seul de ses doigts car autrement, on pourrait lui acheter tous ses membres. On peut

disposer des choses qui n'ont pas de liberté mais pas d'un être qui dispose d'un libre arbitre » [72].

Kant nous explique que la liberté d'un homme dans l'utilisation de son corps est limitée. Un individu ne peut pas disposer de celui-ci à son gré puisqu'il a des devoirs envers lui-même : un « devoir naturel » et un « devoir de vertu ». Le « devoir naturel » réside dans la qualité de l'homme en tant qu'être animal, l'homme a un devoir de conservation qui lui interdit de s'automutiler. « Au nom de la conservation de soi, les personnes peuvent disposer de leur corps et abandonner une partie de celui-ci si leur vie en dépend – seule la conservation de soi semble justifier une ablation » [72].

Le « devoir de vertu » réside dans la qualité de l'homme en tant qu'être de raison. L'homme doit préserver sa liberté de choix et donc contraindre son libre arbitre. « En dégradant leur corps, par la vente ou le don de parties de soi, les individus diminueraient le degré de leur liberté. Si Kant manifeste une réticence particulière pour la vente de parties du corps humain, il soutient aussi qu'un individu qui donne une partie de lui-même s'autodétruit. L'ablation d'un organe est contraire aux devoirs de vertu de chacun envers soi-même ». « Kant ne fait aucune distinction entre les différents organes. La vente et le don d'organes sont rejetés par Kant pour les mêmes raisons, à savoir que cela porte atteinte à l'autonomie ». Les hommes en se privant de leurs devoirs détérioreraient leur capacité d'agir, ne pouvant faire usage de leur raison.

Cette philosophie a dû être modulée afin que le prélèvement et la circulation des gamètes puissent être possibles.

En effet, dans ce cas le don est autre chose qu'une donation, il n'y a pas de droit patrimonial soit pas de droit financier. Le don de gamètes est un don de soi, un don de vie, un « don d'hérédité », cité le Doyen Cardonnier [61].

Ce don ne peut être que gratuit, sans contrepartie patrimoniale telle qu'un prix. En effet, la rigueur des notions « d'indisponibilité » et « non patrimonialité » du corps humain et de ses éléments permet le prélèvement et la circulation des gamètes si et seulement si ce don est gratuit et désintéressé au nom de la solidarité entre couples de donneurs et couples receveurs.

Ce principe de gratuité apparaît aujourd'hui comme un obstacle à la pénurie d'ovocytes. Le nombre de demande est bien plus important que le nombre de donneuses. Près 2 000 femmes sont par exemple en attente d'un don d'ovocytes contre 990 donneuses d'ovocytes en 2022 [38].

ii- Ovocyte « hors de prix »

L'ovocyte est en réalité « hors de prix » en France. Les demandes sont bien plus importantes que l'offre.

Pour tenter d'augmenter l'offre, certains CECOS utilisent le « **don par réciprocité** ». Ce type de don est utilisé dans le cas d'un don de sperme. Lors d'une deuxième demande de don de sperme, il est proposé à la femme de donner ses ovocytes. En contrepartie, la femme bénéficie d'une réduction du délai d'attente pour ce deuxième don de sperme.

Face à cette pénurie, s'est aussi développée la pratique du « **don relationnel croisé** ». Si un couple en attente d'un don d'ovocytes trouve une donneuse, il peut voir ses délais d'attente diminuer en la présentant au centre où il est en attente d'un don. Le couple ne recevra pas les ovocytes de cette donneuse pour préserver l'anonymat du don, mais il aura accès à un don plus rapidement. Ce donnant- donnant est équivoque, la donneuse peut subir des pressions psychologiques et matérielles en attendant le don. Un employeur peut faire pression sur son employée, la receveuse peut rémunérer la donneuse officieusement. Un rapport de l'IGAS révèle que seulement quelques pourcents des dons sont réellement spontanés et non provoqués en France. La majorité du recrutement des donneuses réalisé en France est aujourd'hui relationnelle. Des couples receveurs cherchent et présentent des donneuses. En l'absence de donneuse, le couple s'expose automatiquement à un délai accru, voire à une réorientation vers un centre étranger, notamment lorsque la demandeuse a plus de 38-40 ans. Les délais d'attente pour ces couples sans donneuses sont donc des délais à minima et seraient bien plus élevés si la demande ne trouvait à se satisfaire à l'étranger [73].

Donc on s'éloigne de la gratuité et de l'autonomie de l'acte en incitant les receveuses à recruter des donneuses mais aussi en invitant les receveuses à acheter leurs ovocytes à l'étranger. Cette pratique est critiquée y compris par nos voisins dénonçant l'hypocrisie de la gratuité française. Les acteurs de l'AMP suggèrent au couple de passer les frontières pour bénéficier d'un don onéreux dans les pays voisins avec des délais d'attente moins long alors qu'au nom de l'égalité de l'accès aux soins au sein de l'Union européenne, ils bénéficient d'une prise en charge partielle des frais par leur caisse d'assurance maladie.

iii- Ovocyte « au juste prix » ?

Un ovocyte au juste prix ? Le prix serait pour certains celui de l'indemnité total (cas actuel) auquel s'ajoute une indemnité. Cette indemnité serait là pour compenser la pénibilité et le risque du don d'un montant compris entre 500 et 1000 euros. Le rétablissement de la condition de procréation antérieure donnerait en partie une garantie d'exclure des donneuses étudiantes ou célibataires dans le seul but de vaincre des difficultés financières. Une indemnisation qui lutte temporairement contre la pénurie mais qui peut corrompre l'altruisme de la donneuse et rendre l'accès à l'AMP des receveurs complètement inégal.

Afin de motiver les donneuses autrement que par l'aspect pécuniaire, le législateur a élargi le champ de l'autoconservation. L'autoconservation de ses gamètes seulement dans le cas du don sans nécessité médicale contribue à limiter également cette pénurie d'ovocytes, ce qui permet à une femme de pouvoir plus tard si finalement elle le souhaite de rentrer dans une démarche d'AMP et avoir un enfant. « Une telle disposition permettrait à une femme n'ayant pas eu d'enfant de donner ses gamètes, puis d'achever ses études et d'engager une carrière professionnelle, avant de reprendre ses gamètes pour avoir des enfants » souligne M. Alain Milon, rapporteur de la commission des affaires sociales [74].

Ces solutions permettent de répondre à la pénurie d'ovocytes mais posent d'autres questions. On peut se demander notamment si ce don est toujours désintéressé.

Le point de départ du don vu comme un geste purement altruiste devient motivé et réfléchi. Rappelons que l'AMP a été conçue dans le but d'offrir à un couple infertile ou à risque de transmission d'une maladie génétique grave, la possibilité comme les couples « sains » d'être parents. L'indication médicale est exclue, un couple infertile ou pas, tout comme une femme seule, peut désormais accéder à l'AMP. Le seul critère demandé est de « vouloir un enfant ». Ce désir d'enfant peut être perçu dans certains cas comme un « caprice » sans réflexion profonde et centrée sur le bien-être de l'enfant à venir.

Plutôt que de chercher comment « obtenir plus de gamètes », il serait aussi intéressant de se questionner sur « les demandes de gamètes ».

b- Critères de sélection

L'utilisation abusive des techniques d'AMP peut prendre plusieurs formes, notamment la sélection du sexe, la sélection d'embryons sur la base de caractéristiques génétiques, l'amélioration génétique ou encore la production de nombreux embryons en vue de la sélection des meilleurs.

i- Choix de la donneuse

Actuellement en France, le choix de la donneuse se fait par l'équipe médicale exclusivement et par la patiente ou le couple. Cette sélection doit respecter une ressemblance phénotypique et immunologique entre les femmes. Si la donneuse accepte de divulguer ses données non identifiantes, l'enfant peut connaître ses caractéristiques phénotypiques comme la couleur de sa peau, ses cheveux, ses yeux...

Certains centres à l'étranger vantent l'intelligence, la beauté, la blondeur de leurs donneuses afin de développer ce commerce fleurissant. Il est aujourd'hui possible d'acheter en ligne des ovocytes tout en choisissant de nombreux critères [75].

ii- Choix du sexe

La sélection du sexe est une pratique controversée et illégale dans de nombreux pays, qui peut conduire à des déséquilibres de genre et à une discrimination contre les filles ou les garçons non désirés [76].

Aujourd'hui, la seule technique fiable à 100 % dans le choix du sexe du bébé est le DPI (diagnostic préimplantatoire). Cette méthode est interdite en Europe lorsqu'il n'y a pas de visée thérapeutique. C'est le cas quand on sélectionne des embryons par pure convenance (choix du sexe de l'enfant). En France, le DPI est strictement encadré par la loi bioéthique de 2011. Il est réservé aux parents risquant de transmettre une

maladie génétique grave à leur enfant. En pratique, on recueille les ovocytes de la future maman qui a subi un traitement hormonal. Puis on effectue une fécondation in vitro. Après quelques jours de culture, une cellule de chaque embryon ainsi obtenu est examinée. On sait alors si l'embryon est de sexe féminin ou de sexe masculin et surtout, s'il est sain. Enfin, on implante dans l'utérus de la femme les embryons indemnes de la maladie. Cette méthode est très coûteuse et le taux de grossesses obtenues reste très faible, de l'ordre de 15 %.

On peut aisément comprendre que choisir le sexe du bébé par ce type de pratique pose d'importants problèmes éthiques. Aux Etats-Unis et dans d'autres régions du monde, cette question ne fait pourtant pas polémique. Le diagnostic génétique des embryons réalisé après une FIV est autorisé, quelles que soient les intentions des futurs parents. C'est même devenu un business juteux. En Californie ou au Texas, des cliniques proposent à des couples de choisir le sexe de leur enfant pour environ 25 000 dollars. Le Docteur Steinberg, pionnier dans le domaine, est à la tête du Fertility Institute, situé à Los Angeles. Son établissement attire des Américains venus de tout le continent, mais aussi des Canadiens. Il promet même aujourd'hui de choisir la couleur des yeux de son enfant.

La sélection d'embryons sur la base de caractéristiques génétiques peut également conduire à des discriminations contre des groupes particuliers, tels que les personnes atteintes de certaines maladies génétiques.

iii- Amélioration génétique

L'amélioration génétique est également une pratique controversée, qui soulève des questions éthiques importantes. Elle implique la modification des gènes d'un embryon pour améliorer certaines caractéristiques, comme le fait d'éradiquer certaines maladies. Cette pratique soulève des inquiétudes quant à la création de générations privilégiées et à la discrimination contre les personnes qui ne possèdent pas ces caractéristiques [77].

Par exemple, depuis sa découverte en 2012, la technique d'édition génétique CRISPR-Cas9 suscite de nombreux espoirs dans le traitement de maladies rares incurables ou pour modifier des traits génétiques. Peu coûteuse et bien plus facile que les techniques de modification génétique traditionnelle, cette méthode fait l'objet de nombreuses expériences à travers le monde. La plus retentissante est celle du généticien chinois He Jiankui, qui avait été à l'origine de la naissance en 2018 à deux fillettes possédant une version modifiée du gène CCR5 permettant de les prémunir d'une infection par le VIH. Un journaliste de la MIT Technology Review avait, par la suite, révélé que les bébés avaient subi des mutations involontaires dans leur génome « aux conséquences imprévues ».

Une nouvelle expérience menée par le Francis Crick Institute, un centre de recherche biomédicale de Londres, vient une nouvelle fois tuer les espoirs des partisans de cette technique. Kathy Niakan et ses collègues ont utilisé CRISPR-Cas9 pour supprimer un gène nommé POU5F1 chez 18 embryons humains. Lorsqu'ils ont procédé au séquençage génétique d'un chromosome, ils se sont aperçus que dix embryons

présentaient de graves anomalies dont quatre avec des délétions ou des additions de séquences directement adjacentes à l'endroit où l'ADN avait été cassé.

En fin de compte, il est important que les techniques d'AMP soient utilisées de manière responsable et éthique, en évitant toute forme d'utilisation abusive qui pourrait conduire à des discriminations ou des préjudices. Les professionnels de santé doivent travailler en étroite collaboration avec des comités d'éthique pour s'assurer que leurs pratiques sont conformes aux principes éthiques et respectent les droits et les intérêts des patients.

2- Justice

La justice est un principe matriciel dans l'éthique et la santé. Elle permet une équité entre les individus renforçant l'autonomie et la bienveillance.

Comme nous l'avons vu, il existe donc une différence intrinsèque entre les gamètes et n'importe quel autre élément ou produit du corps humain, car si, pour ces derniers, la notion de « but thérapeutique » a une signification parfaitement claire, le don de sang, d'organe jouant un rôle direct sur la santé du patient qui en bénéficie, il semble que la signification du « but thérapeutique » soit moins évidente dans le cas des gamètes. Dans cette même logique, il est difficile de concevoir une augmentation du budget accordée aux prestations liées à l'AMP et au don de gamètes quand les ressources de la solidarité nationale ont des difficultés à répondre aux besoins de santé. La prise en charge de l'infertilité comme l'accident vasculaire cérébrale invalidant bénéficient de l'exonération du ticket modérateur. L'hypertension artérielle sévère, à titre comparatif, a été retirée de cette liste des affections longues durées exonérantes, suite au décret du 24 juin 2011. « L'état de stérilité s'apparente à un dysfonctionnement, et ne peut pas être considéré comme une pathologie tant que le droit à l'enfant n'est pas reconnu en tant que tel » explique le professeur Florence Taboulet au center for epidemiology and research in population health (CERPOP) à l'Université Toulouse III [55].

Par ailleurs, cette spécificité du don de gamètes a une importance qui varie en fonction de l'espace-temps dans lequel on se situe. Il convient de distinguer la période de l'acte du don, allant de la collecte des gamètes jusqu'à l'attribution de ces gamètes à un donneur, à la période de consommation du don, dont le commencement se situe au jour où le gamète est utilisé. Effectivement, dans l'intervalle de ces deux périodes, le gamète passe du statut d'objet du don au statut de fruit du don, et cette importance s'accroîtra d'avantage quand l'enfant naîtra, puisque le rapport qui était jusqu'alors dual (donneur/receveur), devient triangulaire (donneur/receveur/enfant). Le législateur conscient de cette évolution en a d'ailleurs prévenu les dérives, selon l'article 311-19 en prohibant tout établissement de lien de filiation entre le donneur et l'enfant issu du don [78].

La modification apportée avec le levé de l'anonymat cause un réel impact d'organisation dans l'attribution des gamètes. Que faire des « anciens gamètes » ? Et si l'utilisation permet des heureuses naissances, ces enfants auront-ils accès aux informations des donneurs comme « les autres » ? L'ABM cherche la « bonne date » pour passer de l'ancien stock de gamètes liés à des dons anonymes au « nouveau

stock », tout en faisant face aux demandes d'AMP. Timothée Marteau porte-parole de PMA anonyme est scandalisé, « deux ans après l'adoption de la loi, ce droit reste théorique puisque la plupart des centres ont fait le choix d'épuiser le stock ancien pour continuer de satisfaire la demande. Ce qui est inacceptable car c'est source de préjudice pour les personnes nées de ces dons anonymes » [57].

A partir de cette date, qui sera fixée par un décret, les paillettes issues de dons couverts par le régime de l'anonymat, antérieur à septembre 2022, ne pourront plus être utilisées et devront être détruites.

L'idée de détruire des ovocytes est accablant quand on sait tous les risques encourus par certaines femmes. Une injustice certes naturelle mais à souligner par rapport aux hommes. En effet, les hommes lors d'un parcours de donneurs qui n'ont pas besoin d'injections d'hormones, qui n'ont pas besoin de réaliser un suivi régulier, d'une ponction sous anesthésie, d'une grossesse et d'un accouchement avec des répercussions possibles. Il est également inimaginable d'accorder plus de « valeur » à des ovocytes qu'à des spermatozoïdes.

Par ailleurs, cette destruction sera lourde de conséquence pour ces femmes et ces couples dans l'attente depuis plusieurs années. Aujourd'hui, certains couples hétérosexuels avec problème d'infertilité ont une attente plus longue que des couples homosexuels ou des femmes seules. Une injustice difficile à gérer pour les centres, l'AMP va dépendre de la présence de spermatozoïdes et d'ovocytes disponibles et bien-sûr du besoin. De nombreux témoignages critiquent cette gestion des centres.

« Audrey, 38 ans, vit à Lyon. Infographiste, elle est en couple depuis treize ans avec une femme qui ne veut pas d'enfant. Mais, fille d'assistante maternelle, il lui est tout bonnement inconcevable de ne pas devenir maman. Elle décide donc fin 2019 de se lancer dans un parcours en solo en Espagne. La veille de son départ pour une première insémination, le pays est confiné. Stoppée dans son élan, elle reprend son parcours au Portugal qui offre la possibilité de donneurs ouverts. Elle y fait trois inséminations, sans succès. Puis la nouvelle loi est votée en France. Audrey appelle directement le Cecos de Lyon. Le premier rendez-vous fin juillet à l'hôpital est "catastrophique". L'entretien avec le chef de service dure "trois minutes", un "calvaire", au cours duquel elle s'est sentie "jugée, infantilisée". Sans dire bonjour, il lui assène d'entrée : "38 ans ? C'est foutu pour vous !" [...] Il l'incite à poursuivre à l'étranger. "J'avais ma liste de questions, je n'ai pu en poser aucune", se désole encore Audrey qui a tout couché sur son compte Instagram pour "vite oublier".

Audrey débute donc un protocole de FIV au Portugal mais se rend tout de même au rendez-vous fixé avec la psychologue du CECOS en mars. Sa gynécologue l'a prévenue qu'"à Lyon, ils ont créé une sorte de tableau et qu'elle ne rentrait pas dans les cases", trop âgée, problème de fertilité. Elle décide de jouer la carte de la transparence. Manque de chance, la psychologue est une "amie" du chef de service. Elle l'oriente tout de même vers un autre praticien la semaine suivante qui lui assène le dernier "coup de massue : 'On ne pourra pas vous aider. Poursuivez à l'étranger'." Audrey a beau invoquer que la limite d'âge fixée par la loi est de 45 ans, rien n'y fait. Elle en est convaincue : "Si j'habitais dans une autre ville, j'aurais été prise". Elle dénonce la régionalisation des banques de sperme et parle de "discrimination géographique". Audrey considère que la loi de bioéthique a été "complètement bâclée. S'ils avaient anticipé la demande, ils auraient lancé des appels aux dons quatre ou

cinq mois avant, ils auraient prévu l'effectif médical. À Lyon, il n'y a qu'une seule psychologue. À raison de deux entretiens par protocole, elle ne peut pas recevoir tout le monde !", pointe-t-elle. Audrey ne comprend pas que "chaque CECOS puisse appliquer ses propres règles". Elle dénonce également une discrimination financière. La nouvelle loi prévoit une prise en charge d'environ 2 000 euros sur une FIV qui en coûte 6 000 à l'étranger. Mais c'est un "parcours du combattant. La Sécu doit répondre sous 15 jours mais en réalité, ça prend des mois". Et si jamais le dossier est accepté, Audrey a été prévenue : l'argent ne sera de toute façon pas versé avant huit à neuf mois. Au final, Audrey est "contente de partir à l'étranger. Parce que je ne m'y sens pas jugée ou rabaissée" [79].

Catherine Metzler-Guillemain, présidente du CECOS apporte des précisions, « *j'espère que c'est très anecdotique, ce n'est pas quelque chose qui est admissible à l'heure actuelle. La limite d'âge c'est une borne presque administrative. C'est 45 ans pour pouvoir recevoir des gamètes, éventuellement congelés avant. Et en revanche, pour les ponctions ovocytaires, c'est 43 ans. Il ne faut jamais oublier que c'est un parcours médical. Si vous avez une fonction ovarienne qui est extrêmement altérée, vous avez beau stimuler, vous aurez beau faire toutes les inséminations que vous voudrez, si les ovocytes ne sont pas matures, il n'y aura jamais de grossesse à la clé. Dans les situations d'insuffisance ovarienne avérée et pratiquement totale, le recours au don de spermatozoïdes seul ne donne pas de solution. Il faut avoir recours soit au double don de gamètes, soit à l'accueil d'embryons cédés par des couples ou des personnes qui avaient bénéficié d'une FIV. Le double don n'est vraiment pas fréquent en France puisque c'est seulement permis depuis la loi de 2021. C'est une pratique nouvelle. Il faut la mettre en place. Et le double don, en termes de délais et de disponibilité de gamètes, c'est un problème. Il y a déjà une inadéquation totale entre le nombre d'ovocytes disponibles et le nombre de demandes en don d'ovocytes seuls. Et il y a seulement quelques dizaines de transferts d'embryons congelés par an [79]."*

Certaines situations sont délicates à gérer, les demandes d'AMP doivent être réfléchies, dans un cadre équitable soit les mêmes règles pour tous.

Le don de gamètes et l'AMP, quelles sont leurs perspectives pour 2050 ?

Les progrès technologiques créeront des débats éthiques de plus en plus importants. Nous avons mentionné la possibilité du choix du sexe et d'une amélioration génétique pour des traits tels que l'intelligence, l'attrait ou les capacités physiques. Cette technologie sera au service des plus riches. Les bébés de parents riches pourraient être génétiquement supérieurs à ceux nés dans des familles à faible revenu. Une problématique développée par Susan Golombok, directrice du Center for Family Research de l'Université de Cambridge et à l'origine de nombreuses études sur la famille. « Les ovules et le sperme artificiels sont à l'horizon, ce qui ne sera pas seulement utile aux couples hétérosexuels infertiles, mais permettra aux couples de même sexe d'être tous les deux les parents biologiques de leurs enfants. Pour les célibataires qui veulent avoir des enfants, il leur serait même possible de produire des ovules et du sperme. »

Sommes-nous dans de la science-fiction ? Malheureusement, cette évolution est crédible et sera à l'origine de nouveaux problèmes éthiques. « Des utérus artificiels reproduisant autant que possible l'utérus humain, sont développés actuellement pour

aider les bébés très prématurés. Mais finalement, il est possible à terme que des utérus artificiels soient utilisés à la place de la grossesse. Cela aurait pour conséquence de « libérer » des femmes pour qui la grossesse – et ses conséquences physiques et psychologiques, ainsi que le coût financier qu’elles subissent en prenant du temps sur leur carrière – est quelque chose de subie plutôt qu’appréciée » [80].

Toutefois, la grossesse est une étape de conception qui permet d’initier le lien avec l’enfant. Ce lien est indispensable à la préparation physique et physiologique de la future mère. Le nouvel être en devenir sera une source immense de joie mais n’oublions pas qu’il s’agit aussi de contraintes quotidiennes.

Le développement d’utérus artificiels permettrait également à un homme célibataire ou un couple d’homme de concevoir des enfants, ce qui semble plus égalitaire par rapport aux femmes.

De plus, « un nombre croissant de femmes congèle leurs ovules et l’âge auquel les femmes ont leur premier enfant augmente également. En 2050, sera-t-il plus normal pour les femmes dans la cinquantaine, voire la soixantaine, de devenir mères ? C’est techniquement possible », explique Susan Golombok.

Elle explique également que « peu de chercheurs se sont penchés sur le phénomène des mères célibataires par choix » [80].

Des études ont démontré que les enfants élevés uniquement par leur mère ont plus de risques de développer des problèmes émotionnels et comportementaux.

Selon la psychologue Caroline Cohen, les femmes seules qui décident d’avoir un enfant, sont dans une démarche mature et réfléchie. « Elles ont tendance à être plus informées et à tâcher d’éviter les carences, par exemple en côtoyant une figure masculine pour pallier l’absence de père », note-t-elle. Ces dernières doivent toutefois éviter de devenir « l’amie » de leur enfant et d’entretenir une relation symbiotique, étouffante pour l’enfant. « Il faut bien s’entourer pour favoriser une diversité de contacts et de liens affectifs. Et il est primordial que chacun ait son propre cercle d’amis », soutient la psychologue [81].

De nombreuses perceptives vont continuer à nous interroger, le plus important est de de penser dans l’intérêt de l’enfant avant tout.

« Le mot progrès n’aura aucun sens tant qu’il y aura des enfants malheureux, » nous rappelle Albert Einstein.

CONCLUSION

Les gamètes sont des petites cellules singulières. Non indispensables à la vie, elles sont indispensables pour donner la vie. Leurs productions sont remarquables bien que inégales : plusieurs millions de spermatozoïdes sont produits chaque jour pour un seul homme contre quelques milliers pour toute la vie d'une femme. La production de ses dernières implique de nombreux acteurs hormonaux, les traitements de « l'infertilité » miment le cycle naturel. La médecine dispose et développe de nombreuses techniques d'AMP pour s'adapter au besoin et tenter d'augmenter les chances de réussite de concevoir des enfants. L'insémination artificielle est majoritaire dans le cadre d'un don de spermatozoïdes. La technique de fécondation in vitro est incontournable lors d'un don d'ovocytes. Ces techniques sont organisées depuis maintenant cinquante ans au sein des CECOS, implantés aux CHU. Ces centres permettent le prélèvement, le stockage mais surtout la gestion des dons de gamètes qui s'organise en six étapes avec plusieurs rendez-vous.

Le don de gamètes a considérablement évolué depuis ces dernières années. Depuis ses origines, le don de gamètes permet à de nombreux couples stériles de faire grandir leur famille, en effet, plus de 70 000 enfants sont nés d'un don de gamètes permettant le bonheur de nombreux parents. Aujourd'hui, suite à la loi du 9 août 2021 et des décrets d'applications, les pratiques ne sont plus exclusives aux couples hétérosexuels mais à toutes les femmes. La levée d'anonymat permet à l'enfant issu du don de pouvoir demander à accéder aux données identifiantes et non identifiantes si le donneur ou la donneuse le souhaite. L'analyse des activités d'AMP avec don de gamète nous montre que le nombre de tentatives ne cesse de progresser avec des profils différents, la part des tentatives pour les femmes de plus de quarante ans augmente. Le budget alloué à l'activité ainsi que l'enveloppe de MIG AMP est revalorisé pour tenter de répondre à ses demandes. Toutefois, ces pratiques ne sont pas sans risque. De nombreux effets indésirables sont recensés tant pour les donneuses, que pour les receveuses et pour les enfants à naître. Des études tentent d'expliquer et de répertorier les effets indésirables à long terme notamment sur l'enfant malgré le manque de recul. Le syndrome d'hyperstimulation des ovaires est l'effet indésirable le plus fréquent avec plusieurs niveaux de gravité allant de nausées à une défaillance organique, comme la détresse respiratoire. Le pharmacien d'officine a un rôle de conseil et doit déclarer, comme les autres professionnels de santé, tous les effets indésirables à l'AMP vigilance. L'agence de la biomédecine recense malheureusement de nombreux effets et incidents graves.

La gratuité, l'anonymat et le volontariat du donneur sont les trois piliers du don en France, permettant d'offrir une autonomie, de la bienveillance et de l'équité dans notre système de santé. Seulement, aujourd'hui, l'AMP avec don de gamètes s'écarte du besoin médical. Face à une « pénurie » de gamètes, et un nombre de demandes exponentielles nous assistons à la rupture avec l'offre de soins. Le bonheur et la joie de voir nos enfants grandir et s'épanouir ne devrait pas être au détriment d'un droit à l'enfant. Les avancées technologiques nous proposent d'acheter les caractéristiques phénotypiques de notre descendance ou encore de nous éviter les désagréments de la grossesse. Le rêve d'être parents doit s'accompagner d'un devoir de vigilance éthique dans l'intérêt de l'enfant, selon le droit à l'enfant. La médecine ne devrait pas répondre à un désir mais à une pathologie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] C. A. Pickover, « 1678 : la découverte des spermatozoïdes », 10/03/2014.
<https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-plus-grandes-decouvertes-medecine-1830/page/7/>
- [2] M. Roche, « Louise Joy Brown, 32 ans, premier bébé-éprouvette », *Le Monde.fr*, 05/10/2010.
https://www.lemonde.fr/planete/article/2010/10/05/louise-joy-brown-32-ans-premier-bebe-eprouvette_1420470_3244.html
- [3] Agence de la biomédecine, « Le rapport médical et scientifique 2021 », 2022.
<https://rams.agence-biomedecine.fr/>
- [4] É. Larousse, « Définitions : don - Dictionnaire de français Larousse », 2022.
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/don/26410>
- [5] P. Hallouët, « Le système reproducteur », *Elsevier Connect*, 19/06/2017.
<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiiinfirmier/le-systeme-reproducteur>
- [6] CHU de Toulouse, « Formation des spermatozoïdes et éjaculation - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse », 28/10/2004.
<https://www.chu-toulouse.fr/formation-des-spermatozoides-et>
- [7] M. Derdevet, « PMA pour toutes : près de 23 000 demandes de première consultation depuis l'entrée en vigueur de la loi », *France Inter*, 08/03/2023.
<https://www.radiofrance.fr/franceinter/pma-pour-toutes-pres-de-23-000-demandes-de-premiere-consultation-depuis-l-entree-en-vigueur-de-la-loi-6831150>
- [8] Agence de la biomédecine, « Comment se déroule le don de spermatozoïdes ? », *Don de spermatozoïdes*, 2022.
<https://www.dondespermatozoides.fr/don-spermatozoides-six-etapes/>
- [9] B. Belala, « Cancer du col de l'utérus », 2017.
<https://slidetodoc.com/cancer-du-col-de-lutrus-dr-b-belala/>
- [10] ENS Lyon, « Notion de compétence de l'ovocyte », 27/11/2003.
<http://accs.ens-lyon.fr/biotic/procreat/clonage/html/CompetenceOvocyte.htm>
- [11] « hupso.co/cours/gametogenese-femelle ». Disponible sur :
<https://www.hupso.co/cours/gametogenese-femelle>
- [12] Pauline Bouillis, « Impact des traitements de stimulation ovarienne contrôlée en cycle FIV/ICSI sur la qualité de vie des patientes : développement d'outils pour le pharmacien d'officine, personne ressource pour l'observance du traitement », 05/06/2018.
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758733/document>

- [13] D. Coulomb, « AMP pour toutes : en 2022, la tendance à la hausse des dons, des inséminations et des FIV se confirme », *Le Quotidien du Médecin*, 09/03/2023.
<https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/gynecologie-obstetrique/amp-pour-toutes-en-2022-la-tendance-la-hausse-des-dons-des-inseminations-et-des-fiv-se-confirme>
- [14] CHU de Liège, « Don d'ovocyte », *CPMA*, 2022.
<http://cpma-ulg.be/dons/don-dovocyte/>
- [15] Agence de la biomédecine, « Le don d'ovocytes en 5 étapes », *Don d'ovocytes*, 2022.
<https://www.dondovocytes.fr/don-ovocytes-cinq-etapes/>
- [16] U. madmoizelle, témoignage d'une femme anonyme, « J'ai fait un don d'ovocytes, voilà comment ça s'est déroulé ! », 08/09/2017.
<https://www.madmoizelle.com/don-d-ovocytes-822069>
- [17] J.-P. Wolf, « Don de gamètes : "Les enfants ne régleront pas tous leurs problèmes en rencontrant leur géniteur" », 19 janvier 2018.
https://www.lemonde.fr/idees/article/2018/01/19/don-de-gametes-les-enfants-ne-regleront-pas-tous-leurs-problemes-en-rencontrant-leur-geniteur_5243787_3232.html
- [18] Agence de la biomédecine, « activité d'AMP en 2020 ABM », 08/2022.
https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2022-08/ABM_PEGH_RAMs_AMP_2020_MB_11.pdf
- [19] Service Public, « Don de sperme », 01/09/2022.
<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1068>
- [20] Inserme, « Assistance médicale à la procréation (AMP) · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*, 11/07/2017.
<https://www.inserm.fr/dossier/assistance-medicale-procreation-amp/>
- [21] J. D. G. Donato, « Congélation et vitrification : ovocytes, sperme et embryons », *inviTRA*, 27/08/2018.
<https://www.invitra.fr/congelation-et-vitrification/>
- [22] Fivfrance, « Protocole de traitement en fécondation in vitro », 02/2017.
https://www.fivfrance.com/page_protocoles.html
- [23] CHU de Rennes, « LA FÉCONDATION IN VITRO ».
[https://www.chu-rennes.fr/documents/Documents/04-Je cherche/Services/Laboratoire de biologie de la reproduction - CECOS/CHURennes LivInfoTherFecondationFIV 12.2020.pdf](https://www.chu-rennes.fr/documents/Documents/04-Je%20cherche/Services/Laboratoire%20de%20biologie%20de%20la%20reproduction%20-%20CECOS/CHURennes_LivInfoTherFecondationFIV_12.2020.pdf)
- [24] CHU de Toulouse, « Scores embryonnaires - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse », 26/05/2009.
<https://www.chu-toulouse.fr/scores-embryonnaires>

- [25] Parents, « *Bébé à tout prix, les nouvelles méthodes* », 25/09/2022.
<https://www.youtube.com/watch?v=TlkhKBX7deY>
- [26] Ministère des solidarités et de la santé, « Fiche info - FOSTIMONKIT 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments », 05/06/2023.
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61166549>
- [27] Ministère des solidarités et de la santé, « Fiche info - GONAL-F 300 UI/0,5 ml (22 microgrammes/0,5 ml), solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments », 05/06/2023.
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62483399#>
- [28] Ministère des solidarités et de la santé, « Fiche info - BEMFOLA 300 UI/0,50 ml, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments », 05/06/2023.
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68954979>
- [29] Ministère des solidarités et de la santé, « Fiche info - MENOPUR 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments », 05/06/2023.
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62538194&typedoc=R>
- [30] Ministère des solidarités et de la santé, « Fiche info - FERTISTARTKIT 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments », 05/06/2023.
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66610050>
- [31] ENS Lyon, « Propriétés du récepteur à la GnRH - Cas 6 », 20/12/2003.
<http://acces.ens-lyon.fr/biotic/procreat/phenotypes-sexuels/html/cas6-proprietes-mol.htm>
- [32] Ministère des solidarités et de la santé, « Fiche info - ORGALUTRAN 0,25 mg/0,5 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments », 05/06/2023.
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62225235>
- [33] C. Bami, « Inductions d'ovulation en FIV : les recommandations de l'ESHRE | Gynéco Online », 01/2020.
<https://www.gyneco-online.com/fertilite/inductions-dovulation-en-fiv-les-recommandations-de-leshre>
- [34] Ministère des solidarités et de la santé, « Fiche info - DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM ou SC) forme à libération prolongée sur 3 mois - Base de données publique des médicaments », 05/06/2023.
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67772596>
- [35] Ministère des solidarités et de la santé, « Fiche info - OVITRELLE 250 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments », 05/06/2023.
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68822746>

- [36] CHU de Toulouse, « Insémination artificielle avec sperme du conjoint (IAC) - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse », 29/10/2004.
<https://www.chu-toulouse.fr/-l-insemination-artificielle-avec->
- [37] Association Procréation Médicalement Anonyme, « Le principe d’anonymat en France », *PMAAnonyme*, 2022.
<https://pmanonyme.asso.fr/le-principe-danonymat-en-france/>
- [38] Cecos, « Accueil », *CECOS*, 2023.
<https://www.cecos.org/>
- [39] ARS, « Liste des établissements de santé autorisés par les Agences régionales de santé », 26/01/2023.
https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/liste_ets_autorises_amp_clin_260123.pdf
- [40] Cloud Hospital, « Syndrome d’Asherman », 02/03/2023.
<https://icloudhospital.com/fr/specialties/syndrome-dasherman>
- [41] Agence de la biomédecine, « AMP Vigilance - Agence de la biomédecine », 09/12/2022.
<https://www.agence-biomedecine.fr/AMP-Vigilance-914>
- [42] CHU de Toulouse, « Fécondation in vitro (FIV) »
<https://www.chu-toulouse.fr/la-fecondation-in-vitro-fiv>
- [43] M. Cook, « syndrome d’hyperstimulation ovarienne : Décès d’une femme de 23 ans », 08/11/2022.
<https://www.genethique.org/syndrome-dhyperstimulation-ovarienne-deces-dune-femme-de-23-ans/>
- [44] D. F. Reinaud, « Torsion d’annexe : définition, symptômes et traitements », *Concilio*, 15/03/2018.
<https://www.concilio.com/gyn-pathologies-gynecologiques-torsion-dannexe>
- [45] « L’assistance médicale à la procréation : une efficience à renforcer », 2019.
<https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-09-assistance-medecale-procreation.pdf>
- [46] A. DUPORT, « Risque accru de malformations et de cancers chez les bébés conçus par FIV », *Genethique*, 30/10/2020.
<https://www.genethique.org/risque-accru-de-malformations-et-de-cancers-chez-les-bebes-concus-par-fiv/>
- [47] Ministère de l’économie et des finances, « La protection sociale en France et en Europe en 2011 », 2013.

- [48] Agence de la biomédecine, « Modalités de financements 2021 des activités d'AMP, de CPDPN, et de DPI », 2021.
https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/plaquette_financements_en_pegh_2021.pdf
- [49] Ministère de la santé, de la jeunesse et des sport, « Rappel des enjeux des modalités des schémas cibles et transitoires ».
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rappel_des_enjeux_des_modalites_des_schemas_cibles_et_transitoires.pdf
- [50] C. Beydon, « Prise en charge PMA : coût, remboursement et démarches », *Aide-Sociale.fr*, 14/02/2023.
<https://www.aide-sociale.fr/remboursement-pma/>
- [51] Ministère des solidarités et de la santé, « Base de données publique des médicaments ».
17/11/2022.
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- [52] M. Le Fur, « Assemblée nationale ~ Deuxième séance », 10/02/2011.
<https://www.assemblee-nationale.fr/13/cri/2010-2011/20110119.asp>
- [53] Ameli, « Don d'ovocytes, de spermatozoïdes et d'embryons ».
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/assistance-medicale-procreation-amp/don-ovocytes-spermatozoides-embryons>
- [54] X. Breton, « Assemblée nationale ~ Deuxième séance du jeudi 10 février 2011 », 10/02/2011.
<https://www.assemblee-nationale.fr/13/cri/2010-2011/20110119.asp>
- [55] Henri Bléhaut, Clotilde Brunetti-Pons, Christian Flavigny, Aude Mirkovic, Gilles Raoul-Corneil, François Sauvage, Florence Taboulet, *Le don de gamètes*, Bruyant, 02/2014.
- [56] Libération, « Née d'un don de sperme, elle demande à la justice l'accès à ses origines », 14/06/2012.
https://www.liberation.fr/societe/2012/06/14/nee-d-un-don-de-sperme-elle-demande-a-la-justice-l-acces-a-ses-origines_826044/
- [57] C. Lot, « Banques de gamètes : la loi de bioéthique a “chamboulé les équilibres” », *Genethique*, 26/05/2023.
<https://www.genethique.org/banques-de-gametes-la-loi-de-bioethique-a-chamboule-les-equilibres/>
- [58] PMAAnonyme, « L'accès aux origines pour les personnes issues d'un don de gamètes un droit d'humanité », 01/2018.
https://pmanonyme.asso.fr/wp-content/uploads/2018/01/Plaquette-PMA-Web_janvier2018.pdf

- [59] C. MANSILLA, « Dons de gamètes : les jeunes au cœur de l'attention », *Genethique*, 16/06/2023.
<https://www.genethique.org/dons-de-gametes-les-jeunes-au-coeur-de-lattention/>
- [60] Le Figaro, « Le cerveau, mature à 25 ans mais en constant remaniement », 28/07/2019.
<https://www.lefigaro.fr/sciences/le-cerveau-mature-a-25-ans-mais-en-constant-remaniement-20190728>
- [61] G. Delaisi de Perseval, « Secret des origines / inceste / procréation médicalement assistée avec des gamètes anonymes », 2009.
<https://www.erudit.org/fr/revues/as/2009-v33-n1-as3337/037818ar.pdf>
- [62] P. Ricoeur, « Soi-même comme un autre, Paul Ricoeur... », 14/03/1990.
<https://www.seuil.com/ouvrage/soi-meme-comme-un-autre-paul-ric-ur/9782020114585>
- [63] Le Monde « Le don de gamètes ne s'oublie pas », 12/02/2008.
https://www.lemonde.fr/vous/article/2008/02/12/dominique-mehl-sociologue-au-cnrs-le-don-de-gametes-ne-s-oublie-pas_1010354_3238.html
- [64] S. Cordier, « PMA pour femmes seules : « Le risque est que l'enfant prenne la place du père », 21/09/2019.
https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/09/21/pma-pour-les-femmes-seules-le-risque-est-que-l-enfant-prenne-la-place-du-pere_6012532_3224.html
- [65] A. Gouttenoire, « Les droits de l'enfant », *Rev. Int. Droit Comparé*, vol. 66, n° 2, p. 565-580, 2014.
- [66] *Cour de cassation, civile, Chambre civile 1, 7 juin 2012, 11-30.262, Publié au bulletin.* 2012.
<https://www.legifrance.gouv.fr/juri/id/JURITEXT000025993709/>
- [67] C. Brunetti-Pons, « L'égalité en droit de la famille : conséquences de la loi dite Mariage pour tous. », n° 105, p. 73-78, juin 2013.
- [68] E. Delassus, « Analyse critique du principisme en éthique biomédicale », 2017.
<https://hal.science/hal-01486803/document>
- [69] P. Le Coz, « Éthique : pourquoi respecter l'autonomie du patient ? », *Cancers Psys*, vol. 5, n° 1, p. 147-158, 2020, doi: 10.3917/crpsy.005.0147.
- [70] H. D. PONTBRIAND, « Indemnisées ou rémunérées ? Les donneuses d'ovocytes belges touchent jusqu'à 2000 € par don », *Genethique*, 13/05/2019.
<https://www.genethique.org/indemnissees-ou-remunerees-les-donneuses-dovocytes-belges-touchent-jusqua-2000-e-par-don/>
- [71] A. Mirkovic, *Le don de gamète*, 2014. _ François Sauvage, « le prix d'un ovocyte », 29/01/2009
<https://emf.fr/3486/sortie-de-lactualite-et-rencontre-autour-de-la-revue/>

- [72] C. Sambuc et P. Le Coz, « La dignité humaine kantienne : une justification théorique des transplantations d'organes ? », *Raison Publique*, vol. 17, n° 2, p. 219-238, 2012, doi: 10.3917/rpub.017.0219.
- [73] Inspection générale des affaires sociales, « Etat des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France », 02/2011.
https://medias.vie-publique.fr/data_storage_s3/rapport/pdf/114000113.pdf
- [74] « Séance du 7 avril 2011 », *Sénat*, 7/04/2011.
https://www.senat.fr/seances/s201104/s20110407/s20110407_mono.html
- [75] « Catalogue des donneuses d'ovules - Can-Am Cryoservices ».
<https://www.canamcryo.com/fr/catalogue-des-donneuses-ovules>
- [76] Parents, « Fille ou garçon - la PMA pour choisir le sexe de son enfant », 04/03/2008.
<https://www.parents.fr/envie-de-bebe/tomber-enceinte/anticiper-la-conception/choisir-le-sexe-de-son-enfant-les-differentes-techniques-medicales-77863>
- [77] C. Deluzarche, « Une expérience sur des embryons humains génétiquement modifiés tourne au fiasco », *Futura*, 19/06/2020.
<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/genetique-experience-embryons-humains-genetiquement-modifies-tourne-fiasco-81582/>
- [78] L. Lange, É. Lemoine, et S. Letiévant, « Regards croisés sur l'anonymat du don de gamètes : entre droit et philosophie », *Rev. Ethique Theol. Morale*, vol. 277, n° 4, p. 75-105, 2013,
<https://www.cairn.info/revue-d-ethique-et-de-theologie-morale-2013-4-page-75.htm>
- [79] C. Vergnaud et A. Schwab, « TEMOIGNAGES. PMA pour toutes : un an après la loi, neuf femmes racontent leurs joies et leurs désillusions », *Franceinfo*, 30/09/2022.
https://www.francetvinfo.fr/societe/loi-de-bioethique/temoignages-pma-pour-toutes-un-an-apres-la-loi-neuf-femmes-racontent-leurs-joies-et-leurs-desillusions_5349784.html
- [80] Didier Dubasque, « Quelles seront les futures évolutions de la famille d'ici à 2050 ? | Didier Dubasque », 07/01/2020.
<https://dubasque.org/comment-la-famille-va-se-redefinir-dici-a-2050/>
- [81] V. Charest-Sigouin, « Solo parentalité : avoir un bébé sans papa », *Elle Québec*, 30/03/2017.
<https://www.ellequebec.com/societe/psycho/solo-parentalite-avoir-un-bebe-sans-papa>

TITLE : Gamete donation: scientific, legal and ethical aspects

ABSTRACT :

Gamete donation complements medically assisted procreation techniques: an anonymous third party donates oocyte or sperm for fertilization, thereby allowing access to parenthood. Artificial insemination and in vitro fertilization techniques, developed within the CECOS attached to hospitals, are precisely described. Although this medicine of artificial reproduction deviates from the strict field of therapy, it makes it possible to satisfy the desires of having a child. An analysis of the literature highlights the undesirable effects on both the woman and the unborn child. Raising the question of the rights to a child and the rights of the child; these practices question the pillars of medical ethics: benevolence, non-maleficence, independence and fairness.

KEY-WORDS :

Gamete donation, Reproductive Techniques Assisted, Artificial insemination, FIV, ICSI

RESUME en français

Le don de gamètes complète les techniques d'assistance médicale à la procréation : un tiers anonyme livre ovocytes ou spermatozoïdes en vue d'une fécondation et d'un accès à la parentalité. Les techniques d'insémination artificielle et de fécondation in vitro développées au sein des CECOS rattachés aux hôpitaux sont précisément décrites. Cette médecine de la reproduction artificielle s'écarte du strict champ de la thérapeutique et permet de satisfaire des désirs d'enfant. L'analyse de la littérature met en évidence la fréquence des effets indésirables tant sur la femme que sur l'enfant à naître. Soulevant la question du droit à l'enfant et du droit de l'enfant, ces pratiques interrogent les piliers de l'éthique médicale : la bienveillance, la non-malfaisance, l'autonomie et l'équité.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Don de gamètes, Assistance médicale à la procréation, Insémination artificielle, FIV, ICSI

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraichers
31 000 TOULOUSE

Directeur de thèse : Madame le Professeur Florence Taboulet