



et l'insémination artificielle (IA). En 2007, 2,5 % des naissances françaises ont été obtenues à la suite du recours à l'une de ces techniques, d'après les données de l'Agence de la biomédecine. Ce chiffre est cohérent avec les résultats de l'Enquête nationale périnatale de 2003. Cette enquête montre aussi qu'une proportion équivalente de couples avait suivi un autre traitement (stimulation hormonale sans FIV). Au total, *au moins 5 % des couples ayant obtenu une naissance avaient donc été traités médicalement*. Compte tenu du taux d'échec et des abandons en cours de traitement, on peut estimer qu'au moins deux fois plus de couples (10 %) avaient commencé un traitement, et encore davantage consulté pour infertilité : on se rapproche donc des estimations de 1988 et 1994 (15 %), avec probablement une part plus importante de couples acceptant de commencer un traitement (peut-être 10 % au lieu de 7 %). Notons cependant que les enquêtes Ined ne portaient pas que sur la dernière grossesse, mais sur l'ensemble des tentatives antérieures.

Bien entendu, on ne peut pas considérer que l'augmentation du nombre des consultations ou des traitements reflète *ipso facto* une hausse des troubles réels : de

nombreux autres facteurs interviennent dans la décision de recourir à la médecine en cas de problème de fertilité.

### Conclusion

En résumé, il reste difficile de donner des estimations de l'infertilité dans une population. D'abord parce que les couples peuvent rarement « se savoir infertiles » sans avoir recherché une grossesse : en France, moins de 4 % des femmes de 25-35 ans avaient déclaré dans les enquêtes 1978, 1988 et 2000 (Cocon) qu'elles pensaient ne plus pouvoir avoir d'enfant, alors que le niveau réel de stérilité était sûrement plus élevé. Ensuite parce que les couples sont peu informés sur le fait que, même avec une fertilité normale, il faut en moyenne plusieurs mois pour obtenir une conception ; le sentiment d'échec dépend donc fortement du degré d'impatience des couples. Enfin parce que la mesure des délais nécessaires pour concevoir, malgré une apparente simplicité, pose des problèmes méthodologiques importants. Si l'on veut retenir deux chiffres, nous dirons qu'au moins 15 % des couples sont amenés à consulter pour infertilité, sans que celle-ci soit toujours définitive sans traitement ; une proportion équivalente mettra, de fait, plus d'un an à obtenir la grossesse souhaitée. ☹

## L'assistance médicale à la procréation, un des traitements de l'infertilité

**Jacqueline Mandelbaum**  
Docteur, AP-HP, UPMC Paris6, chef du service d'histologie, biologie de la reproduction/Cecos-Hôpital Tenon

**L'**AMP, souvent considérée à tort comme un ensemble de techniques, est une médecine de l'infertilité récente où l'histoire médicale de chaque couple est examinée en équipe pluridisciplinaire afin de leur proposer la prise en charge la plus adaptée.

Environ 15 % des couples n'ont toujours pas conçu après plus de 12 mois de rapports non protégés en période fertile. Tout traitement prescrit, même le plus simple comme le citrate de clomiphène par voie orale, qui stimule la croissance des follicules ovariens par un mécanisme de rétrocontrôle indirect, est une aide médicale à la procréation. Pourtant, la loi a fixé les pratiques que désigne ce sigle AMP et l'on peut lire cette définition dans le Code de la santé publique (art. L. 2141-1) : « *pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel...* ». Nous envisagerons ainsi l'insémination intra-utérine (IIU), la fécondation *in vitro* conventionnelle ou avec micro injection de spermatozoïdes, appelée ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection), les dons de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes) et l'accueil d'embryons ; et enfin l'autoconservation de gamètes ou de tissus gamétiques avant un traitement

ou une situation potentiellement stérilisante. Cette définition exclut donc tout acte qui ne comporte pas une manipulation des gamètes hors du corps humain, et en particulier les stimulations ovariennes simples, très utilisées comme traitement de première intention de l'infertilité du couple. Nous nous limiterons ici à l'AMP comme traitement de l'infertilité et n'aborderons pas l'AMP destinée à éviter un risque grave, infectieux ou génétique, aux conjoints et/ou enfants.

### L'insémination intra-utérine (IIU) avec sperme du conjoint

La première insémination dans l'espèce humaine est décrite en 1790 par un chirurgien écossais, John Hunter, qui propose à un drapier londonien, atteint d'une malformation de la verge, de déposer son sperme dans le vagin de sa femme à l'aide d'une seringue, obtenant ainsi une naissance. Le sperme fut d'abord injecté dans le vagin, puis le col utérin, car les inséminations intra-utérines génèrent des contractions très douloureuses en raison de la présence de prostaglandines dans le plasma séminal. C'est, paradoxalement, l'essor de la FIV, dans la seconde moitié du xx<sup>e</sup> siècle, qui va faire de l'IIU une technique d'AMP à part entière. En effet, la FIV nécessite une préparation du sperme séparant les sper-

matozoïdes du plasma séminal. Le dépôt dans la cavité utérine des seuls spermatozoïdes, ainsi sélectionnés et dilués dans 0,3 ml de milieu de culture approprié, devient indolore. La préparation est injectée lentement à travers le col de l'utérus, à l'aide d'un cathéter souple relié à une seringue. Le but de l'IIU est de favoriser la rencontre des gamètes dans le tractus génital féminin en augmentant la concentration en spermatozoïdes dans la cavité utérine et en optimisant la synchronisation entre l'insémination et l'ovulation. Un suivi ou monitoring de la croissance folliculaire (par échographie et dosages de l'hormone sécrétée, l'estradiol) permet de définir le moment optimal pour déclencher le processus ovulatoire qui s'achèvera 36 heures plus tard, moment où sera réalisée l'IIU. Très vite, il est apparu intéressant d'ajouter une stimulation ovarienne préalable à l'insémination, pour améliorer les taux de grossesse par cycle, protocole le plus largement utilisé actuellement [46]. C'est l'hormone hypophysaire, spécifique de la croissance folliculaire, la FSH (Follicle Stimulating Hormone), qui est la plus utilisée, tandis que l'ovulation est déclenchée par la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), équivalent de l'hormone physiologiquement dévolue à ce rôle, la LH (Luteinizing Hormone).

Les IIU sont indiquées pour lever un obstacle cervical à la rencontre des gamètes (anomalies du col ou de la production de glaire) ou en cas de déficience spermatique modérée, l'une ou l'autre indications étant authentifiées par un test de Hühner négatif. La stérilité inexplicée n'est pas une bonne indication et ne fait pas mieux que les rapports ciblés [57], même si certains

considèrent l'IIU comme une porte d'entrée obligatoire dans un parcours d'AMP.

Les taux de succès sont directement corrélés à l'âge des femmes (< 38 ans), à la présence de deux trompes utérines perméables, au rang de la tentative (3 à 4 premiers cycles) et au nombre de spermatozoïdes mobiles (> 1 M) et normaux ( $\geq 15\%$  de formes typiques) inséminés. Le risque majeur est celui d'une hyperstimulation et/ou d'une grossesse multiple, si le traitement inducteur n'est pas parfaitement contrôlé.

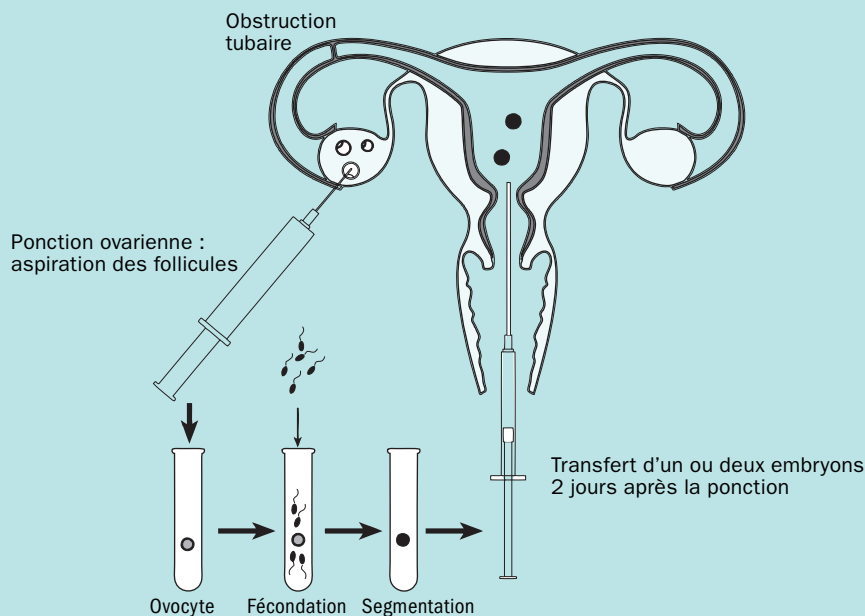
### La fécondation *in vitro* (FIV)

Le 25 juillet 1978 naissait, en Angleterre, Louise Brown, le premier enfant conçu par fécondation *in vitro* et transfert embryonnaire dans l'utérus, seule technique permettant de pallier la stérilité tubaire définitive de Leslie, sa mère. Ce jour-là, le biologiste Robert Edwards et le gynécologue Patrick Steptoe démontraient à la communauté scientifique sceptique, voire hostile, que les travaux réalisés depuis plus de vingt ans chez les petits mammifères étaient transposables à l'espèce humaine [56]. Cet enfant était environ le soixante-quatrième être vivant (après quelques lapins et autres rongeurs) à avoir été conçu hors du corps humain et du site physiologique de la fécondation naturelle : l'ampoule tubaire. C'est seulement quatre ans plus tard que naîtra le premier « veau-éprouvette » et il faudra attendre 1990 pour célébrer le premier « poulain FIV » [46].

Le protocole technique de la FIV conventionnelle (FIVc) semble maintenant d'une grande simplicité (figure 1).

figure 1

### Représentation schématique de la fécondation *in vitro* (FIV) dans l'indication princeps : la stérilité tubaire





Après une stimulation ovarienne plus forte que pour une IUI, on réalise juste avant l'ovulation une ponction transvaginale échoguidée qui permet d'aspirer le fluide contenu dans chacun des 10 follicules ovariens promus, en moyenne. Cette stimulation implique pour la femme un traitement de 2 à 5 semaines, suivant les protocoles choisis, et comprend des injections sous-cutanées, plusieurs prises de sang et échographies pelviennes, enfin une ponction sous anesthésie locale ou générale. Au laboratoire, sous stéréomicroscope, on repérera, dans les fluides folliculaires, les ovocytes entourés d'une couronne de cellules folliculaires qui seront immédiatement mis en culture dans des conditions de stérilité, milieu, température, pH, osmolarité, pression partielle d'oxygène et de gaz carbonique, essayant de reproduire au plus près l'environnement physiologique. La préparation du sperme est indispensable car le sperme éjaculé n'est pas fécondant et ne le devient, *in vivo*, qu'une fois les spermatozoïdes débarrassés du plasma séminal et de la gangue protéique protectrice qui les recouvre, grâce à l'action de la glaire cervicale et du brassage par les sécrétions du tractus génital féminin. Quelle que soit le type d'AMP, les spermatozoïdes seront préparés par lavage et centrifugation douce dans du milieu avec le plus souvent séparation sélective grâce à un gradient de densité. Les ovocytes sont alors mis en présence des spermatozoïdes et le reste de la fécondation se passe comme *in vivo*, si ce n'est qu'elle a lieu dans une boîte de culture et qu'il faut environ 40 000 spermatozoïdes pour qu'elle réussisse, cent fois plus que dans la trompe. Si tout se passe bien, on constatera cette réussite dix-sept heures après la rencontre des gamètes, par la présence des pronoyaux paternel et maternel au centre de l'œuf fécondé que l'on appelle un zygote. Le développement de l'embryon préimplantatoire va se poursuivre au rythme de divisions successives de segmentations (toutes les dix-sept heures dans l'espèce humaine) qui le partagent en 4 cellules au deuxième jour (J2), en 8 cellules au troisième jour (J3) et aboutissent au cinquième jour (J5) à la différenciation en blastocyste, petite sphère liquidienne, bordée par un feston de cellules (le trophoblaste, qui formera le placenta), sur lequel repose une petite masse cellulaire excentrée, le bouton embryonnaire, à l'origine du fœtus.

Le transfert embryonnaire dans l'utérus maternel a lieu essentiellement à J2 ou J3. Parfois, on cultive l'embryon jusqu'au stade blastocyste, ce qui permet une certaine sélection, avant un transfert à J5 ou J6. Si tout se passe bien, l'embryon, qui poursuit son développement *in vivo*, s'implantera au septième jour et commencera à sécréter, quelques jours plus tard, l'hCG que l'on retrouve dans le sang maternel dès l'envahissement des artères de la muqueuse utérine par le placenta en formation, témoignant d'une grossesse débutante. Son évolution sera suivie comme celle de toute grossesse.

La FIV conventionnelle a été imaginée pour traiter les stérilités tubaires devant le peu d'efficacité de la chirurgie réparatrice. Depuis les indications se sont élargies, la

FIV devenant le recours en cas d'échec des traitements plus simples : lors de déficience spermatique modérée, d'endométriase, de stérilité sans cause retrouvée (idiopathique). La FIV devient également obligatoire si l'on a recours à un don d'ovocytes (encadré 2).

En moyenne, 8-10 ovocytes sont recueillis à chaque tentative et permettent d'obtenir, après FIV, 4-5 embryons dont la morphologie et la cinétique de division sont normales. Ce sont ceux qui ont statistiquement le plus de chances de s'implanter et d'aboutir à la naissance d'un enfant vivant et normal. Pour éviter les grossesses multiples et leurs complications, on ne transfère actuellement qu'un ou deux embryons, sauf exception, tandis que les autres sont congelés et conservés pour un transfert d'embryons congelés (TEC) ultérieur (voir encadré 2). Le transfert d'un embryon unique (Single Embryo Transfer, SET) est de plus en plus souvent envisagé chez les femmes de moins de 35 ans, ayant obtenu  $\geq 2$  embryons de qualité optimale.

### L'injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire (ICSI)

L'ICSI est une fécondation assistée *in vitro*. En effet, la FIVc nécessite que le spermatozoïde fécondant possède toutes les qualités requises pour traverser les enveloppes externes de l'ovocyte (cellules péri-ovocytaires et zone pellucide), fusionner avec sa membrane plasmique et, une fois dans le cytoplasme du gamète femelle, déclencher tout le processus de fécondation (l'activation) et former le pronoyau mâle. Si les spermatozoïdes sont peu mobiles, trop peu nombreux ou mal équipés en enzymes et protéines indispensables à ces actions, la fécondation, même *in vitro*, échoue. Les stérilités masculines représentant la moitié des stérilités du couple, seules ou associées à des facteurs féminins, on comprend que la FIVc permettait seulement de traiter les déficiences spermatiques les plus modérées. L'idée de court-circuiter les enveloppes externes de l'ovocyte a été envisagée dès les années 1980, mais la micro-injection d'un spermatozoïde à l'intérieur de l'ovocyte, grâce à une micropipette guidée par des micromanipulateurs, chez la souris, le lapin, le hamster et les bovins donnait des résultats très décevants avec un taux très élevé d'ovocytes dégénératifs. C'est en 1992 que, pour la première fois, une équipe belge annonce au monde qu'elle a obtenu, grâce à cette technique, des performances identiques à celle d'un sperme strictement normal et les premières naissances après ICSI [45]. C'est un saut technique immédiatement reconnu, diffusé et reproductible qui va révolutionner le traitement des stérilités masculines. L'espèce humaine est celle chez laquelle l'ICSI a été le plus simple à réaliser ; ce n'est en effet qu'en 1995 que les résultats seront aussi efficaces chez la souris, à l'aune de l'expérience humaine ! Le bénéfice individuel et de santé publique est évident et l'ICSI est la technique utilisée pour 60 % des ponctions, en France. Elle représente le traitement des déficiences spermatiques sévères (oligo-asthénospermie).

permies), mais aussi le recours en cas d'azoospermie, car des spermatozoïdes, absents de l'éjaculat, peuvent être retrouvés dans l'épididyme, en cas d'obstacle sur les voies excrétrices masculines, ou le testicule, dans la moitié des azoospermies sécrétoires. L'ICSI s'est imposée et ne présente pas de différence significative avec la FIVc, une fois la fécondation obtenue. Seul échec, l'utilisation de cellules immatures de la spermatogenèse qui est actuellement abandonnée.

Récemment s'est développé un raffinement de l'ICSI, l'IMSI (Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm

Injection), qui consiste à examiner le spermatozoïde à micro-injecter à très fort grossissement (6 000 fois au lieu de 400) [46]. On peut ainsi repérer des défauts, essentiellement représentés par des vacuoles au niveau de la tête, pour une sélection drastique dont on n'a pas encore fait la preuve qu'elle améliorerait significativement les résultats.

### Préservation de la fertilité

La préservation de la fertilité masculine [12] concerne dans 90 % des cas, en France, des pathologies can-

## La congélation

La cryoconservation doit permettre le ralentissement, voire l'arrêt réversible de tous les phénomènes biologiques. À des températures inférieures à -150 °C, les mouvements moléculaires sont très réduits, les réactions enzymatiques inhibées : « le temps cellulaire est suspendu ». Mais, l'eau, constituant majeur des cellules, passe d'une phase liquide à une phase solide et ces transitions peuvent détruire les cellules, soit à cause de la formation de cristaux de glace acérés, soit à cause de perturbations osmotiques. Le problème sera d'atteindre et de revenir de ces basses températures sans dommages en récupérant un état liquide viable. Pour cela, on utilise des produits cryoprotecteurs et un contrôle de la vitesse de refroidissement. Moins une cellule est riche en eau, plus sa capacité à résister à la congélation sera grande : c'est le cas du spermatozoïde. À l'inverse, l'ovocyte (la plus grande cellule de l'organisme qui contient le fuseau de maturation et ses chromosomes, très sensible au froid) ne se congèle pas facilement. Deux grands types de protocoles sont actuellement employés : la congélation dite lente, où la vitesse de refroidissement est de 0,3 °C par minute entre -7 et -30 °C, et la vitrification, où les échantillons sont plongés dans l'azote liquide directement ( $\geq 2000$  °C par minute). Dans le premier cas, il persiste une cristallisation maîtrisée, dans le second cas, l'eau se transforme en une substance amorphe sans cristaux. Les échantillons cellulaires sont identifiés et placés dans des paillettes en plastique qui doivent être totalement étanches (paillettes haute sécurité) pour éviter tout risque sanitaire de contamination croisée dans les bonbonnes de stockage remplies d'azote liquide. Les échantillons de tissus gonadiques peuvent être conservés dans des paillettes ou des cryotubes.

La congélation des spermatozoïdes est utilisée pour préserver la fertilité masculine, faciliter l'AMP intra-conjugale dans certaines circonstances, en particulier avec spermatozoïdes épididymaires ou testiculaires, et gérer l'AMP avec tiers donneur dans le cadre des lois de bioéthique (anonymat, sécurité sanitaire...). Après décongélation, 50 % en moyenne des spermatozoïdes survivent.

La congélation embryonnaire permet de limiter le nombre d'embryons transférés pour éviter les grossesses multiples et leurs risques, tout en conservant le bénéfice de la stimulation ovarienne qui est actuellement le protocole le plus performant en FIV/ICSI. Suivant les centres, 25 à 50 % des tentatives bénéficient d'une congélation embryonnaire de type lente (jusqu'à présent). Elle assure aux couples 12 % de naissances additionnelles. 60 à 80 % des embryons surnuméraires cryoconservés survivent à la décongélation. Les trois quarts des embryons congelés sont utilisés pour réaliser le projet parental de leurs géniteurs ; lorsque ce projet n'existe plus, ils sont, par ordre de fréquence, détruits, donnés à la recherche ou à l'accueil d'embryons, selon le choix des couples.

Le statut particulier de l'embryon humain amène certains à proposer la mise en fécondation d'un nombre limité d'ovocytes, avec congélation des ovocytes surnuméraires. Cette stratégie n'apporte pas d'avantages quant au succès de la tentative et peut, au contraire, retarder l'appréciation globale de la qualité d'une cohorte ovocytaire. On perd ainsi un temps précieux chez les patientes de plus de 35 ans, ce qui n'est pas souhaitable. Cette stratégie ne pourra être proposée et discutée qu'au cas par cas et lorsque des protocoles de congélation de l'ovocyte réellement efficaces auront été expérimentés en France.

La congélation de l'ovocyte, après des débuts prometteurs en 1987, fut longtemps le parent pauvre de la congélation en AMP avec de mauvais taux de survie et à peine 1 % d'enfants obtenu par ovocyte décongelé. C'est la loi italienne interdisant la congélation embryonnaire qui a relancé l'intérêt pour cette technique dont l'efficacité demeurerait cependant modeste avec les protocoles de congélation lente. La vitrification semble plus appropriée à ce type cellulaire, mais oblige à une exposition directe à l'azote liquide qui ne permet pas le stockage dans des conditions de sécurité sanitaire convenables. La mise au point de paillettes adaptées a récemment permis une avancée considérable et certains groupes font état de performances identiques à partir d'ovocytes frais ou vitrifiés. Une cryopréservation efficace du gamète femelle devient dès lors possible. ○



## L'assistance médicale à la procréation

céreuses : près de 15 % des hommes ont moins de 55 ans au moment du diagnostic et 4 % ont moins de 20 ans. Certains traitements (chimiothérapie, radiothérapie, greffe de moelle) sont hautement gonadotoxiques. Avant de les instituer, un ou plusieurs recueils de sperme sont proposés pour une congélation qui permet de stocker dans l'azote liquide (-196 °C) des paillettes de spermatozoïdes congelés utilisables des années plus tard, pour une AMP dont le type, IUI, FIVc ou ICSI, dépendra de leur qualité. Depuis l'avènement de l'ICSI, les altérations sévères de la spermatogenèse, souvent constatées lors d'une affection grave, ne sont plus un obstacle à la cryopréservation. Par contre, la préservation de tissu testiculaire immature (ou de suspensions de cellules) chez le garçon prépubère est encore du domaine de la recherche.

Seuls 7,5 % des patients (et 9,6 % si on ne prend en compte que les survivants) utiliseront leurs paillettes de sperme congelé. Fort heureusement, ce faible taux s'explique en général par la récupération d'une fertilité naturelle spontanée ou l'absence de nouveau projet parental chez ceux qui avait déjà des enfants au moment du diagnostic.

La préservation de la fertilité féminine s'envisage également avant un traitement potentiellement stérilisant [46].

La congélation d'embryons n'est possible que si la femme vit en couple et nécessite une AMP avec stimulation ovarienne que l'urgence du traitement ou la nature de la maladie (cancers hormono-dépendants) ne permet pas toujours d'entreprendre.

Il en va de même pour la congélation d'ovocytes que

## Dons de gamètes et d'embryons, l'AMP avec tiers donneur(s) [46]

**D**ès 1994, les lois de bioéthique ont encadré la pratique de l'AMP avec tiers donneur en reprenant les principes mis en place, en 1973, par Georges David pour l'organisation du don de spermatozoïdes dans les centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme (Cecos), au nombre de 24 actuellement. Ces principes sont : la gratuité, l'anonymat et l'expérience de la parenté pour les donneurs. Une enquête génétique et un bilan infectieux sont réalisés pour prévenir le risque de transmission d'une maladie grave à la receveuse ou à l'enfant par le biais du don. Les receveurs, confrontés à l'impossibilité de concevoir avec leurs propres gamètes, peuvent devenir parents, grâce au don, à condition de répondre aux conditions légales de l'AMP en France. Le principe d'un appariement des caractéristiques phénotypiques (couleur de peau, des cheveux, des yeux, taille) et du groupe sanguin est recommandé mais devient moins contraignant depuis que, tout en demeurant dans le cadre d'un anonymat strict du don (donneurs et receveurs ne peuvent connaître leurs identités respectives), plus de 60 % des receveurs pensent informer leur enfant de son mode de conception.

### Les spécificités du don de spermatozoïdes

La première insémination artificielle avec sperme de donneur (IAD) remonte à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. En France, l'IAD, sortie de la clandestinité depuis 1973, s'est rapidement développée pour excéder les 3 000 nouvelles demandes annuelles jusqu'en 1995, date à laquelle l'ICSI a apporté de nouvelles possibilités thérapeutiques de l'infertilité masculine. Le nombre de demandes d'IAD a alors chuté pour se stabiliser à 2 000 environ par an, dont 500 pour second enfant. La stérilité masculine représente 95 % des indications, majoritairement en raison d'une absence de spermatozoïdes (azoospermie) qui totalise 75 % des cas. La technique d'AMP utilisée est en général l'IUI ; la FIV est réservée aux stérilités

tubaires ou aux échecs d'IAD et l'ICSI aux échecs de fécondation ou aux paillettes de qualité médiocre mais précieuses de par d'autres caractéristiques (ethnie particulière, par exemple).

Les donneurs doivent avoir moins de 45 ans, être déjà pères et avoir l'accord de leur compagne s'ils en ont une. La majorité des donneurs (70 %) ont été sensibilisés par un couple infertile mais chaque campagne nationale de communication a suscité des démarches spontanées et permis de doubler le recrutement annuel.

### Les spécificités du don d'ovocyte

La première naissance après don d'ovocytes a eu lieu en Australie en 1983.

Les indications étaient initialement circonscrites aux insuffisances ovariennes définitives primaires (syndrome de Turner et autres anomalies gonadiques) ou secondaires (ménopause précoce, ovariectomie bilatérale). Le syndrome de Turner pose un problème particulier du fait de la fréquence des lésions cardiaques et artérielles qui ont entraîné le décès de deux patientes en France par dissection aortique lors de grossesses obtenues par don d'ovocytes. Un bilan cardiologique rigoureux est désormais obligatoire avant toute prise en charge de ces patientes. Les indications se sont progressivement étendues aux insuffisances ovariennes débutantes et aux échecs de FIV lorsque le nombre ou la qualité des ovocytes semblent en cause. La demande s'est ainsi considérablement accrue, sans augmentation parallèle du recrutement des donneuses. Il s'ensuit une pénurie amenant de nombreuses femmes à s'adresser à des centres étrangers qui ne fonctionnent pas dans le même cadre législatif (de gratuité, en particulier).

Le don d'ovocytes comporte, en effet, une évidente pénibilité pour les donneuses : il nécessite un traitement lourd de stimulation identique à celui des FIV/ICSI, une ponction ovarienne, une anesthésie... et comporte les



l'on peut proposer aux femmes seules et pubères. Elle avait, jusqu'à récemment, l'inconvénient d'altérer la qualité ovocytaire, ce qui ne semble plus le cas avec la congélation ultra-rapide appelée vitrification (voir encadré 2).

La congélation d'ovaires ou de fragments de cortex ovarien (la partie périphérique de l'ovaire qui contient follicules et ovocytes) a l'avantage d'un prélèvement rapide sous coelioscopie et peut donc être proposée dans tous les cas, y compris chez les petites filles. Elle a cependant d'autres inconvénients : seuls survivent les follicules primordiaux, les plus immatures, qui nécessiteront, après décongélation, une maturation *in vivo*, après greffe sur le site de l'ovaire, ou une maturation *in vitro*, ce qui n'a été réussi jusqu'à présent que chez la souris. En cas de pathologie maligne, il faut donc

s'assurer que le tissu greffé ne peut être porteur de cellules cancéreuses. Enfin, chez les femmes de plus de 35 ans, cette option n'est plus proposée, en raison de la diminution physiologique des follicules. La greffe de tissu ovarien a permis d'obtenir la première naissance chez la brebis en 1994 et dans l'espèce humaine en 2004. Une quinzaine d'enfants sont ainsi nés, à ce jour, dans le monde, dont deux en France (à Besançon et Limoges). La congélation d'ovaires reste actuellement une option réservée aux femmes qui ont plus de 50 % de risque d'insuffisance ovarienne définitive à l'issue d'un traitement.

L'AMP, déclinée dans toutes ses composantes, est à l'origine de 2 à 2,5 % des naissances en France et mérite incontestablement d'être considérée comme un des traitements majeurs de l'infertilité du couple. Ⓞ

risques liés à ces actes. Faire fonctionner cette AMP particulière, tout en respectant les principes du don « à la française », impose incontestablement des efforts dans l'information, la diversification des sources de recrutement, la prise en charge des donneuses (y compris de leurs frais financiers, ce qui est possible depuis 2009 mais se concrétise difficilement) et les moyens donnés aux centres impliqués dans cette activité très chronophage.

La limite d'âge pour accepter une donneuse a été fixée à 37 ans afin d'être le plus efficace possible, le nombre et la qualité des ovocytes diminuant avec l'âge et de façon significative à partir de 38 ans. Plus les donneuses sont jeunes (20-30 ans), meilleurs seront les résultats. En France, l'âge moyen de la première naissance étant de 29 ans pour les femmes, l'âge moyen des donneuses augmente en conséquence.

Le don d'ovocytes comporte donc une FIVc ou ICSI à partir des ovocytes donnés et des spermatozoïdes (frais ou congelés) du conjoint receveur. S'il y a eu préalablement synchronisation des cycles de la receveuse et de la donneuse, 1 ou 2 embryons seront transférés « frais » et les éventuels embryons surnuméraires congelés pour un transfert ultérieur ; sinon, tous les embryons seront congelés et le(s) transfert(s) différé(s) au moment adéquat du cycle spontané, stimulé ou le plus souvent artificiel de la receveuse.

La vitrification ovocytaire, si elle tient ses promesses, pourrait permettre d'envisager une gestion du don d'ovocytes plus simple, calquée sur celle du don de spermatozoïdes avec création de « banques » d'ovocytes cryopréservés.

### Les spécificités de l'accueil d'embryons

Dès 1994, les lois de bioéthique avaient prévu cette dernière forme de don afin d'éviter la destruction des embryons surnuméraires pour lesquels les géniteurs n'avaient plus de projet parental personnel. Les dé-

crets d'application mirent cinq ans à être publiés, ce qui explique que la première naissance après accueil d'embryons en France ne date que de 2004.

Les indications sont essentiellement les doubles stérilités puisque le double don de gamètes est interdit. Cependant, la loi prévoit « *qu'à titre exceptionnel, un couple pour lequel une AMP sans recours à un tiers donneur ne peut aboutir peut accueillir un embryon* ». Les indications peuvent donc s'étendre largement, en théorie.

De fait, cette extension est limitée par le faible nombre des embryons destinés à l'accueil, les couples choisissant moins souvent cette option que l'arrêt de conservation ou le don à la recherche lorsqu'ils n'ont plus de projet parental. Les couples donneurs sont donc des couples infertiles qui ont bénéficié d'une AMP de type FIV/ICSI. Les critères de sélection concernent l'âge, les risques infectieux et génétiques, et sont superposables aux autres dons. La réalisation pratique de l'accueil d'embryons correspond à un transfert d'embryons congelés.

Comme pour tous les types de dons, l'accompagnement psychologique des donneurs et des receveurs est indispensable. Jusqu'à présent, les couples ayant bénéficié d'un don n'ont pas fait l'objet d'un suivi particulier, ni même d'une proposition de suivi, le souci étant plutôt de ne pas stigmatiser la spécificité de ces familles. Cependant, quelques enfants se sont récemment inscrits en contre devant cet effacement du lien biologique et leur médiatisation a amené de vifs débats autour de la levée possible de l'anonymat des dons. Même s'ils sont peu nombreux parmi les plus de 50 000 enfants du don, leur vécu incite à poursuivre la modification des pratiques, si l'anonymat souhaité par les donneurs et les receveurs est maintenu : information des couples, incitation à la levée du secret sur le mode de conception, accompagnement avant, pendant mais également après le don, si besoin. Ⓞ