



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

RESUMES

- M. GRYNBERG..... Quoi de neuf en stimulation ovarienne ? Les antagonistes de la GnRH hors FIV
- P. BARRIERE..... Quoi de neuf en stimulation ovarienne ? FSH retard : les indications
- R. WAINER..... Intérêt du dosage de l'AMH chez les patientes présentant des FCSR
- JP. WOLF..... L'IMSI tient-elle ses promesses ? Non
- E. GAUTIER, L. LOHMANN..... Impact du conseil génétique en Assistance Médicale à la Procréation
- R. LEVY..... Nutrition et reproduction : la part du mâle
- J. MANDELBAUM..... Congélation lente ou vitrification en AMP : que choisir ?
- A. PARIENTE-KHAYAT..... L'AMP vigilance
- I. LUCAS-BALOUP..... Aspect médico-légal de l'AMP



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

Quoi de neuf en stimulation ovarienne ? Les antagonistes de la GnRH hors FIV

Michaël Grynberg

AP-HP, Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction, Hôpital Antoine Béchère, Clamart, F-92141; Univ Paris-Sud, Clamart, F-92140; INSERM, U782, Clamart, F-92140

La stimulation ovarienne modérée, le plus souvent combinée à des inséminations intra-utérines (IIU) de spermatozoïdes constitue le traitement de première intention de nombreux types d'hypofertilité (Verhulst et al., 2006 ; Bensdorp et al., 2007). L'objectif est d'augmenter le nombre de gamètes sur le site de fécondation en obtenant deux à trois follicules dominants suivi d'une insémination de spermatozoïdes parfaitement programmée. Plusieurs stratégies ont été proposées pour optimiser les résultats de ce traitement, notamment l'utilisation de différents protocoles de stimulation ovarienne (Cantineau and Cohlen, 2007), la pratique de double inséminations (Casadei et al., 2006 ; Liu et al., 2006), et enfin la prévention des pics prématurés de LH (Lambalk et al., 2006 ; Allegra et al., 2007 ; Crosignani and Somigliana, 2007). Ces derniers surviennent par définition avant le déclenchement iatrogène de l'ovulation.

Des études prospectives ont montré que l'incidence des augmentations prématurées de LH sérique au cours des cycles de stimulation ovarienne variait entre 22 et 43% (Lambalk et al., 2006 ; Allegra et al., 2007 ; Lee et al., 2008). Cet événement s'associerait à une réduction des taux de grossesse comparativement aux cycles où la LH sérique est restée basse (Cantineau and Cohlen, 2007). Dans la mesure où il n'existe actuellement pas de paramètre clinique (échographique) ou biologique (concentrations d'estradiol sériques) prédictifs de la survenue d'un pic prématuré de LH, d'autres stratégies ont été proposées (Cunha-Filho et al., 2003).

En effet, le pic de LH peut être prévenu par l'administration d'antagonistes de la GnRH (Olivennes et al., 2003 ; Alisch et al., 2004). Les effets de ces molécules sur les résultats des IIU après stimulation ovariennes ont été étudiés par de nombreux auteurs, avec des résultats très contradictoires (Williams et al., 2004; Gomez-Palomares et al., 2005; Lambalk et al., 2006; Allegra et al., 2007; Cantineau and Cohlen, 2007a; Crosignani and Somigliana, 2007; Gomez-Palomares et al., 2008; Kosmas et al., 2008; Lee et al., 2008). Cependant, la plupart de ces études sont critiquables d'un point de vue méthodologique, avec des effectifs de taille réduite. Récemment, Cantineau et al. (2011), dans un essai multicentrique randomisé ont montré une absence d'efficacité des antagonistes de la GnRH sur les taux de naissance après IIU. Ces données vont dans le sens des conclusions émises par un groupe d'expert sur les IIU (The ESHRE Capri Workshop Group, 2009). Finalement, la lutéinisation précoce pourrait ne pas être une cause mais une des conséquences de la mauvaise qualité des follicules en croissance (Lambalk et al., 2006).



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

Références

- Alisch A, Roiha K, Finas D, Felberbaum R. Extreme suppression of LH within 3 h after GnRH-antagonist administration in COH: results of pulsatility pattern analysis. *Hum Reprod* 2004;19(suppl):i61.
- Allegra A, Marino A, Coffaro F, Scaglione P, Sammartano F, Rizza G, Volpes A. GnRH antagonist-induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI-stimulated cycles. A prospective randomised trial. *Hum Reprod* 2007;22:101–108.
- Bendsdorp A, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vanderkerchove P. Intrauterine insemination for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Art. No.: CD000360, doi:10.1002/14651858.CD000360.pub4.
- Cantineau AE, Cohlen BJ Dutch IUI study group. The prevalence and influence of luteinizing hormone surges in stimulated cycles combined with intrauterine insemination during a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2007;88:107–112.
- Cantineau AE, Cohlen BJ, Klip H, Heineman MJ; Dutch IUI Study Group Collaborators. [The addition of GnRH antagonists in intrauterine insemination cycles with mild ovarian hyperstimulation does not increase live birth rates--a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.](#) *Hum Reprod.* 2011;26(5):1104-11.
- Casadei L, Zamaro V, Calcagni M, Ticconi C, Dorrucchi M, Piccione E. Homologous intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles: a comparison among three different regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;129:155–161.
- Crosignani PG, Somigliana E Intrauterine Insemination Study Group. Effect of GnRH antagonists in FSH mildly stimulated intrauterine insemination cycles: a multicentre randomised trial. *Hum Reprod* 2007;22:500–505.
- Cunha-Filho JS, Kadoch J, Righini C, Fanchin R, Frydman R, Olivennes F. Premature LH and progesterone rise in intrauterine insemination cycles: analysis of related factors. *Reprod Biomed Online* 2003;7:194–199.
- ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):265-77.
- Gomez-Palomares JL, Julia B, Acevedo-Martín B, Martínez-Burgos M, Hernandez ER, Ricciarelli E. Timing ovulation for intrauterine insemination with a GnRH antagonist. *Hum Reprod* 2005;20:368–372.
- Gomez-Palomares JL, Acevedo-Martín B, Chávez M, Manzanares MA, Ricciarelli E, Hernandez ER. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2008;89:620–624.
- Kosmas IP, Tatsioni A, Kolibianakis EM, Verpoest W, Tournaye H, Van der Elst J, Devroey P. Effects and clinical significance of GnRH antagonist administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90:367–372.
- Lambalk CB, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, Andersen AN, Ingerslev J, Khalaf Y, Avril C, Belaisch-Allart J, Roulier R et al. Treatment with the GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinisation in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Hum Reprod* 2006;21:632–639.
- Lee TH, Lin YH, Seow KM, Hwang JL, Tzeng CR, Yang YS. Effectiveness of cetrorelix for the prevention of premature luteinizing hormone surge during controlled ovarian stimulation using letrozole and gonadotropins: a randomised trial. *Fertil Steril* 2008;90:113–120.
- Liu W, Gong F, Luo K, Lu G. Comparing the pregnancy rates of one versus two intrauterine inseminations (IUIs) in male factor and idiopathic infertility. *J Assist Reprod Genet* 2006;23:75–78.



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

- Olivennes F, Diedrich K, Frydman R, Felberbaum RE, Howles CM. Safety and efficacy of a 3 mg dose of the GnRH antagonist cetrorelix in preventing premature LH surges: report of two large multicentre, multinational, phase IIIb clinical experiences. *Reprod Biomed Online* 2003;6:432–438.
- Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ, Te Velde E. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001838.
- Williams RS, Hillard JB, De Vane G, Yeko T, Kipersztok S, Rhoton-Vlasak A, Siström C. A randomised, multicenter study comparing the efficacy of recombinant FSH vs recombinant FSH with Ganirelix during superovulation/IUI therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:648–653.



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

FSH retard : les indications

Paul BARRIERE

CHU NANTES

Le protocole idéal pour la stimulation multifolliculaire en FIV n'est pas encore défini. Il devrait concilier des impératifs multiples avec l'efficacité en première ligne.

Nous allons aussi citer la recherche de bénéfices tant pour le praticien que pour la patiente : facilité de mise en œuvre, réduction des risques d'effets secondaires, analyse et organisation du monitoring aisés et reproductibles, diminution des risques d'incompréhensions et/ou d'erreurs d'administration et choix de posologies simples sur des critères non ambigus.

Les praticiens disposent aujourd'hui de préparations pour des injections quotidiennes de FSH seule, de LH seule, de composés de FSH avec une activité LH liée à l'adjonction d'HCG et de composés contenant de la FSH et de la LH.

La technologie des hormones recombinantes a permis de proposer une molécule hybride de FSH fusionnée avec la partie C terminale de la sous unité β de HCG. Cette molécule présente une efficacité biologique comparable à la FSH native sans action sur le récepteur LH/HCG. En revanche cette nouvelle classe de gonadotrophines présente des propriétés pharmacocinétiques très différentes de la FSH recombinante avec une demi-vie d'élimination portée de 27 à 41 heures à 59-79 heures.

La Cmax de FSH immunoréactive circulante est obtenue plus rapidement avec la molécule hybride, alors qu'elle s'élève progressivement pour atteindre un plateau au 4^{ème} jour d'injections quotidiennes de FSH.

L'autorisation de mise sur le marché de la molécule de Corifollitropin alpha comporte une seule indication : la stimulation multifolliculaire en protocole antagoniste en FIV.

Les choix de posologie sont simples et reposent sur des études de pharmacodynamique et de pharmacocinétique. Au regard des compartiments de diffusion de la molécule le poids seul, et non le BMI, est responsable du calcul de la dose permettant d'avoir un taux circulant de FSH au delà du seuil requis pendant 7 jours après une seule injection. Les doses proposées sont de 100 microgrammes au dessous de 60 kilos et de 150 au dessus.

Les études cliniques ont comparé l'efficacité et la tolérance d'une dose de 100 microgrammes de corifollitropin à une dose de 150 ui de FSH quotidienne et d'une dose de 150 microgrammes à une dose de 200 ui.

Les résultats ont été comparables en terme de taux de naissances vivantes et de résultats de monitorages.

Les taux d'hyperstimulation modérées sont de 0.9 % (sur 682 cycles) ou de 2.2 % (sur 1033 cycles) après corifollitropin et de 1.3 % (sur 880 cycles) après FSH.



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

Les taux d'hyperstimulation sévère sont de 0.9 % (sur 682 cycles) ou de 1.8 % (sur 1033 cycles) et de 1.3 % (sur 880 cycles) après FSH. Ces différences ne sont pas significatives.

Le suivi néonatal et l'incidence des malformations congénitales ne montrent pas de différences (424 enfants nés après corifollitropin et 370 après FSH).

Il n'a pas été observé de différence en fonction du taux de LH à S8 ou au jour du déclenchement. Les déclenchements précoces observés à J8 ou avant pour plus du tiers des cycles montrent des taux de grossesses évolutives non altérés par rapport aux déclenchements plus tardifs. Enfin les patientes ayant des réponses élevées jusqu'à plus de 18 ovocytes recueillis ont des taux de grossesses préservés.

Il paraît ainsi possible de proposer cet apport pharmacologique aux femmes relevant de la FIV et ne présentant pas de risques de réponse excessive. Les critères d'exclusion seront un CFA supérieur à 20 et l'ensemble des SOPK. Il n'a pas été défini à ce jour un seuil limite d'AMH supérieur.

Les avantages consistent en un moins grand nombre d'injections et une diminution du nombre possible d'erreurs d'administration. Du fait de l'obtention plus rapide de la Cmax le profil de FSH paraît plus physiologique.

L'analyse des freins à l'initiation au traitement et des drop out après un échec montre des causes multifactorielles. La simplification des traitements semble pouvoir participer à une meilleure acceptabilité des prises en charge.

La molécule n'a pas été dans ce contexte utilisée en protocole agoniste et n'a pas de place en induction monofolliculaire.

Des études sont en attente pour juger de l'intérêt potentiel chez les mauvaises répondeuses.



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

Intérêt du dosage de l'AMH chez les patientes présentant des FCSR

Bob Wainer

CHI Poissy Saint Germain

- Le Groupe d'Etude de la Maladie Abortive (GEMA) créé en 2005, a pour but d'optimiser les explorations étiologiques et les thérapeutiques proposées aux couples présentant des FCSR ;
- Au sein de ce Groupe la définition des Fausses Couches à Répétition est très précise : patiente dont l'âge est ≤ 40 ans ayant fait au moins 3 FCS consécutives entre 6 et 12 SA avec le même partenaire.
- Nous avons travaillé sur l'hypothèse que certaines de ces patientes pouvaient présenter une insuffisance ovarienne précoce qui induirait une augmentation de l'aneuploïdie ovocytaire, qui elle-même induirait les FCSR.
- De Janvier 2006 à Juillet 2011 nous avons pu comparer les dosages d'AMH de 2 populations :
 - population étudiée : 195 couples correspondant aux critères de GEMA
 - Population témoin : 140 donneuses d'ovocytes

	FCSR – GEMA	Témoins-Donneuses	p
AMH ≤ 1 (ng/ml)	31 / 195 (15.9%)	3 / 140 (2.1%)	P = 0.0001
AMH ≤ 1.5 (ng/ml)	40 / 195 (20.5%)	12 / 140 (8.5%)	P= 0.003
FSH ≥ 10 (ui/ml)	14 / 195 (7.2%)	-----	-----
CFA < 6	11 / 155 (7.1%)	-----	-----

- Les patientes ayant une AMH ≤ 1 ng/ml et présentant des FCSR ont un âge moyen de 34.5 +/- 3.9 ans significativement plus élevé que la moyenne des patientes GEMA : 32.8 +/- 4.2 ans
- Cependant les âges des patientes GEMA ayant une AMH ≤ 1 ng/ml se répartissent de 24 à 40 ans 20% d'entre elles sont âgées de moins de 30 ans



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

- Plusieurs auteurs ont montré que le dosage d'AMH est aussi un marqueur de la qualité ovocytaire.
- Concernant les FCSR, cette étude est à priori la 1^{ère} a montré l'intérêt du dosage d'AMH chez ces patientes.
- Contrairement à ce qui est dit dans les recommandations actuelles : le dosage de l'AMH doit désormais faire partie du bilan des FCSR.
- Nous réalisons actuellement au CHI Poissy-Saint Germain une étude pour laquelle nous avons obtenu l'autorisation de l'ABM et qui consiste en cas de FCSR à réaliser une ICSI avec analyse chromosomique du Globule Polaire, permettant l'évaluation du niveau d'aneuploïdie ovocytaire et rendant ainsi possible une sélection d'ovocytes pouvant conduire chez ces patientes à une grossesse à terme, ou en cas d'aneuploïdie ovocytaire massive pouvant orienter le couple vers le D.O.



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

L'IMSI tient-elle ses promesses ? Non

Barraud-Lange V., Pocate K., Pont J.C., Le Foll N., Wolf J.P.

La réponse à la question « l'IMSI tient-elle ses promesses », il est difficile de répondre tant qu'il n'y a pas eu de véritable étude prospective randomisée permettant à coup sûr de donner une réponse fiable. Or cette étude est en cours en France et les résultats n'en sont pas encore connus.

Toutefois il est possible de donner quelques réflexions que l'IMSI a eu l'intérêt de soulever (Bartoov, B et al., 2003). La morphologie spermatique longtemps une spécialité française a été découverte tardivement par les anglo-saxons. Nous savons en effet que les capacités fusogènes des spermatozoïdes ne sont pas identiques quelque soient les atteintes morphologiques. L'IMSI a eu l'intérêt de le rappeler.

Qu'en est-il des fameuses vacuoles mises en évidence par le MSOME ? D'abord il ne s'agit à l'évidence pas de vacuoles chromatiniques. Le contraste interférentiel de Nomarski ne permet de voir que des surfaces séparant des milieux d'index de diffraction différents avec une impression de relief. Cette impression de relief due au contraste interférentiel est encore très partielle car elle dépend de l'orientation de la présentation par rapport au faisceau lumineux. Ainsi, un effet d'addition peut très bien apparaître comme une image de soustraction par simple rotation de l'objet. C'est le cas d'un spermatozoïde que nous montrerons lors de la présentation. C'est dire combien il faut être prudent dans l'interprétation des images construites avec des appareils sophistiqués. L'agrandissement 6000 fois d'une image ne permet bien sûr pas de voir autre chose que ce qui est vu à faible grossissement et en tout état de cause pas l'intérieur d'une cellule quand on voit sa surface à faible grossissement.

Ces vacuoles sont par ailleurs assez systématiquement placées dans la partie antérieure de la tête spermatique, dans une région que nous connaissons bien pour être celle de l'acrosome. C'est la seconde question soulevée par l'IMSI. Une étude très simple a consisté à détecter le matériel acrosomal par une lectine, la PSA et à le visualiser sur un microscope à fluorescence également équipé du contraste interférentiel de Nomarski. Les spermatozoïdes étaient immobilisés ce qui n'empêchait pas de les examiner en MSOME, mais le M désignant la mobilité l'examen est devenu l'ISOME, puis de les regarder en fluorescence. Des milliers de spermatozoïdes ont été ainsi regardés montrant une parfaite corrélation entre l'existence d'une vacuole en contraste interférentiel et la présence de matériel acrosomal.

Cette étude a été complétée par une induction de la RA. En effet, si les vacuoles sont d'origine acrosomale, induire la RA doit diminuer leur fréquence. C'est effectivement ce qui se passe, et cette étude a été répétée plusieurs fois. Les spermatozoïdes ne présentant pas de vacuoles sont en fait ceux qui ont fait leur réaction acrosomique complète. Il n'est toutefois pas impossible qu'une anomalie de l'acrosome soit associée à une anomalie proprement nucléaire comme l'a montré Zamboni en microscopie électronique (Zamboni et al., 1987).

Par contre l'IMSI a eu l'immense avantage de poser le problème de l'avenir du matériel acrosomique éventuellement introduit dans l'ovocyte lors de la microinjection d'un spermatozoïde non entièrement acrosome réagi. En effet celui-ci est particulièrement délétère pour le développement embryonnaire. Cela a été montré dans plusieurs espèces dont la souris et le hamster et suivant plusieurs modèles (Yanagimachi, R., 1998 ; Kacem [O](#) et al., 2010) . L'effet délétère du matériel acrosomique est proportionnel à la quantité introduite et, partant de là, au volume de l'acrosome par rapport au volume de l'ooplasm. Ainsi chez la souris on augmente de 40 à 70% le nombre des progénitures obtenues par embryon transféré quand la RA est volontairement induite avant la microinjection du spermatozoïde. Par contre chez le hamster, espèce où l'acrosome est plus



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

volumineux, il est impératif d'induire la RA avant la microinjection faute de quoi l'ovocyte est lysé par les enzymes acrosomiaux. Dans l'espèce humaine, le volume spermatique est extrêmement faible par rapport à la taille du cytoplasme ovocytaire ce qui explique probablement les excellents résultats de la technique. Toutefois ceux là ne seraient ils pas encore meilleurs si on microinjectait que des spermatozoïdes ayant fait leur RA. C'est ce que Gianaroli sous entend quand il montre une nette amélioration (de 30 à 40%) des taux de bébés nés après transfert d'embryons obtenu par microinjection de spermatozoïdes choisis à l'aide d'un polscope permettant de voir la réfringence des spermatozoïdes, comparé à ceux d'embryons obtenus par microinjection de spermatozoïdes tout venant (Gianaroli L et al., 2010).

On nous a objecté que l'immobilisation des spermatozoïdes préalable à leur microinjection induit la RA. Deux études très bien faites montrent que ce n'est pas complètement le cas. D'abord dans les études chez l'animal déjà citées, les spermatozoïdes étaient également immobilisés sans que cela n'empêche que l'induction de la RA par des moyens efficaces n'apporte manifestement une amélioration. D'autre part les études de microscopie électronique des spermatozoïdes humains immobilisés ont montré que 95% d'entre eux présentent en effet une déstabilisation des membranes (Gomez-Torres, M.J et al., 2007), mais que seulement 17,8% d'entre eux ont réalisé leur RA complètement (Takeuchi, T., et al., 2004). En d'autres termes, quand on microinjecte 10 ovocytes, c'est seulement 2 fois en moyenne avec un spermatozoïde acrosome réagi. Cela laisse donc de la marge à l'amélioration. Voilà donc bien l'intérêt de l'IMSI que d'attirer l'attention sur ce problème que les biologistes se posaient depuis le début de l'ICSI- quel est le devenir du matériel acrosomique introduit dans le cytoplasme ovocytaire ? On sait aujourd'hui qu'il vaut mieux ne pas en introduire du tout. Il est donc plus rationnel de tenter d'induire la RA sur les spermatozoïdes avant de les microinjecter avec des moyens compatibles avec la réalisation d'une ICSI chez l'humain. Ce serait possible d'appliquer cette nouvelle technique à absolument tous les spermes même les plus oligos alors que l'IMSI est très « time consuming » dans ces cas, comme disent les anglo-saxons.

Reste à convaincre l'administration du bien fondé d'une telle étude ce qui est malheureusement une autre paire de manches.



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

Références

- Bartoov, B., Berkovitz, A., Eltes, F., 2003. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. *Fertil. Steril.* 80, 1413–1419.
- Kacem [O](#), [Sifer C](#), [Barraud-Lange V](#), [Ducot B](#), [De Ziegler D](#), [Poirot C](#), Wolf [J](#). Sperm nuclear vacuoles, as assessed by motile sperm organellar morphological examination, are mostly of acrosomal origin. [Reprod Biomed Online](#). 2010 Jan;20(1):132-7. Epub 2009 Oct 30.
- Yanagimachi, R., 1998. Intracytoplasmic sperm injection experiments using the mouse as a model. *Hum. Reprod.* 13 (Suppl. 1), 87–98.
- Zamboni, L., 1987. The ultrastructural pathology of the spermatozoon as a cause on infertility: the role of electron microscopy in the evaluation of semen quality. *Fertil. Steril.* 48, 711–734.
- Gomez-Torres, M.J., Ten, J., Girela, J.L., et al., 2007. Sperm immobilized before intracytoplasmic sperm injection undergo ultrastructural damage and acrosome disruption. *Fertil. Steril.* 88, 702–704.
- Takeuchi, T., Colombero, L.T., Neri, Q.V., et al., 2004. Does ICSI require acrosomal disruption? An ultrastructural study. *Hum. Reprod.* 19, 114–117.
- Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Crippa A, Lappi M, Capitani S, Baccetti B. Birefringence characteristics in sperm heads allow for the selection of reacted spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2010 Feb;93(3):807-13.



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

Impact du conseil génétique en Assistance Médicale à la Procréation

Evelyne Gautier (1), Laurence Lohmann (1)

(1) *Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal ; Hôpital Américain de Paris, Neuilly sur Seine, France.*

Actuellement, 15% des couples consultent pour des difficultés de procréation. L'infertilité, exprimée plus souvent chez l'homme, peut être la seule expression clinique d'un remaniement chromosomique ou d'une mutation génétique à l'état hétérozygote. C'est pourquoi l'exploration biologique à la recherche de facteurs chromosomiques et génétiques est nécessaire pour des raisons diagnostiques et pronostiques.

L'exploration chromosomique va rechercher une dysgonosomie, une translocation réciproque ou robertsonienne.

L'exploration génétique va étudier le gène *CFTR* avec le cas particulier des hommes avec une ABCD (agénésie bilatérale des canaux déférents) :

- Les maladies par expansion de triplets (syndrome de l'X fra ; syndrome de Kennedy) ;
- Les microdélétions de la zone AZF du chromosome Y
- Voire d'autres bilans à faire en fonction du risque génétique selon l'origine géographique du couple.

Le conseil génétique, dans ce contexte particulier, va permettre d'établir un risque de transmission pour chaque couple, d'orienter le type de procréation médicalement assistée (FIV/ICSI, IAD et/ou un don d'ovocytes) et également d'adapter la meilleure stratégie de surveillance pour les éventuelles futures grossesses (diagnostic prénatal, suivi échographique orienté, etc...).



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

Nutrition et reproduction : la part du mâle

Nathalie Sermondade^{1,2}, Céline Faure^{1,2}, Charlotte Dupont^{1,2}, Serge Hercberg^{2,3}, Sébastien Czernichow⁴ et Rachel Lévy^{1,2}

¹ Service d'Histologie - Embryologie - Cytogénétique - Biologie de la Reproduction - CECOS, Hôpital Jean Verdier (AP - HP), 93140 Bondy

² Unité de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle, UMR U557 Inserm ; U1125 Inra ; Cnam ; Université Paris 13, CRNH IdF, 93017 Bobigny

³ Département de Santé Publique, Hôpital Avicenne (AP-HP), 93017 Bobigny

⁴ Unité de Nutrition, Hôpital Ambroise Paré (AP-HP), 92100 Boulogne-Billancourt

L'infertilité touche environ 15 % des couples qui cherchent à obtenir une grossesse. Dans 20 à 50% des cas, on retrouve une anomalie de la qualité du sperme ou un facteur masculin d'infertilité. Dans plus de 15% des cas, la cause de l'infertilité demeure inconnue.

De nombreux facteurs concernant le mode de vie et l'environnement sont susceptibles d'agir sur la fertilité masculine en provoquant des altérations spermatiques, aussi bien en termes de quantité que de qualité. Parmi ces facteurs, le poids et l'état nutritionnel des partenaires masculins de couples infertiles suscitent un intérêt récent et croissant. La masse grasse, en particulier la graisse viscérale abdominale, est un indicateur pertinent de l'état nutritionnel et peut être évaluée aisément à l'aide d'un impédancemètre et d'un mètre ruban.

La nutrition maternelle a un impact sur la qualité des gamètes, de l'embryon, sur l'implantation, la différenciation gonadique (sur le testicule en développement ainsi que sur les cellules germinales), tout au long de la grossesse, jusqu'à l'accouchement, et au cours de l'allaitement. Le concept de DOHaD, origine développementale de la santé et des maladies de l'adulte, correspond à une programmation de l'embryon et du fœtus en réponse à des conditions environnementales inadéquates, en particulier en termes de nutrition. Parmi les maladies liées à la DOHaD figurent le syndrome métabolique, le diabète, les troubles cardiovasculaires, mais également, les troubles de la fertilité, essentiellement par une action sur les cellules de Sertoli.

Un index de masse corporelle élevé de l'homme a été associé à un risque accru d'infertilité, une altération des paramètres spermatiques classiques et une fragmentation accrue de l'ADN spermatique. Une récente méta-analyse confirme l'impact délétère d'un IMC élevé sur la concentration, mais souligne pour la première fois un risque en cas d'IMC très bas. L'impact d'un IMC élevé s'exerce également sur le pouvoir fécondant, le développement embryonnaire et les taux de grossesse et d'implantation. Ceci a été observé chez l'animal, mais également chez l'homme.

Le stress oxydant a un rôle central dans les mécanismes en jeu. Les déséquilibres de la balance pro-oxydants/anti-oxydants, notamment du fait de comportements alimentaires inadéquats, peuvent ainsi entraîner des conséquences délétères pour la fertilité.



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

Congélation lente ou vitrification en AMP : que choisir ?

Jacqueline Mandelbaum

*Service de Biologie de la Reproduction/ CECOS. Hôpital Tenon, 75020 Paris
jacqueline.mandelbaum@tnn.aphp.fr*

La cryoconservation doit permettre le ralentissement, voire l'arrêt réversible de tous les phénomènes biologiques. A des températures inférieures à -150°C , les mouvements moléculaires sont très réduits, les réactions enzymatiques inhibées : « le temps cellulaire est suspendu ». Il devient ainsi possible de conserver pour un usage ultérieur cellules et tissus en état de « vie latente ». Le problème sera d'atteindre et de revenir de ces basses températures sans dommages, alors que ce procédé implique un changement d'état du constituant majeur des cellules : l'eau. Les deux principaux écueils à éviter sont la formation de glace extra ou intracellulaire et la déshydratation qui seront responsables de lésions mécaniques ou d'un « effet de solution » avec dénaturation des protéines et des phospholipides membranaires pouvant entraîner dans l'un et l'autre cas la mort cellulaire. Ces effets délétères sont limités par le contrôle des vitesses de refroidissement et de réchauffement et par l'adjonction de cryoprotecteurs.

Deux grandes méthodes de congélation sont utilisées en cryobiologie de la reproduction : la congélation dite « lente » comprend une équilibration progressive entre des concentrations relativement faibles de cryoprotecteurs et le compartiment aqueux de la cellule et un refroidissement très progressif ($0.3^{\circ}\text{C}/\text{min}$) jusqu'à une température d'au moins -30°C ; la vitrification réalise un passage direct de l'état liquide de l'eau à un état amorphe, sans réarrangement moléculaire ordonné et donc sans cristallisation, grâce à une exposition à des concentrations élevées de cryoprotecteurs et à la rapidité du refroidissement. Les premières naissances à partir d'ovocytes ou d'embryons de souris dans les années 1970, puis chez l'humain dans les années 1980 ont été obtenues grâce à la congélation lente (Whittingham et al 1972, 1977 ; Zeilmaker et al 1984, Chen et al 1986). Pourtant, la vitrification est également une technique ancienne puisque dès 1985, Rall et Fahy la décrivait chez la souris. Longtemps mal maîtrisée, incompatible avec une conservation exempte de risque sanitaire et pas plus efficace que la congélation lente, la vitrification est relancée par le développement de nouveaux supports permettant un contact le plus direct possible entre l'azote liquide et les cellules à congeler. Les vitesses de refroidissement vont de 2000 à 20 000 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ et les taux de succès s'améliorent. Avec le 21^{ème} siècle, la vitrification devient à la mode.

Est-elle plus efficace que la congélation lente ? Incontestablement pour l'ovocyte puisque les performances obtenues à partir d'ovocytes humains vitrifiés semblent identiques à celles des ovocytes « frais » (Rienzi et al 2010, Cobo et al 2010). La congélation de l'ovocyte, abandonnée en AMP pendant une décennie puis réintroduite en Italie avec des succès limités, a enfin trouvé, semble-t-il, avec la vitrification, les moyens de son développement. La congélation lente du blastocyste humain s'accompagnait de résultats très variables et insatisfaisants, depuis l'abandon des cultures prolongées sur tapis cellulaires au profit des milieux séquentiels. La vitrification est décrite par certains groupes comme très intéressante pour ce stade embryonnaire (van Landhuyt et al 2011) et semble se développer avec succès dans les centres d'AMP. Il est également possible de vitrifier des zygotes avec des taux élevés de succès (Al Hasani et al, 2007).

Reste l'embryon clivé précoce de J2 et J3 : c'est là que réside le véritable enjeu car c'est à ce stade de développement que sont majoritairement congelés, en France, les embryons surnuméraires de FIV/ICSI et grâce à un protocole de congélation lente. Plus de 2000 enfants naissent annuellement en France à partir de ces embryons cryoconservés, sans aucune inflation d'anomalies,



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

avec un recul de 25 ans et des centaines de milliers d'enfants nés dans le monde. Pour les couples qui ont bénéficié d'une FIV/ICSI avec transfert d'embryons frais et congélation d'embryons surnuméraires, 12% de naissances additionnelles seront acquises à partir des embryons congelés, sans nouvelle ponction. Changer de protocole, pour les centres déjà équipés en congélateurs programmables, ne se justifie ni par une simplification technique, chaque méthode ayant ses contraintes, ni par une économie réalisée, le coût de la vitrification étant actuellement supérieur à celui de la congélation lente. C'est donc un gain d'efficacité qui peut faire pencher la balance. Peu d'études comparatives, dans la littérature, permettent de trancher, mais certaines (Balaban, 2008) font état de taux élevés (78% - 90%) de préservation totale des embryons vitrifiés après décongélation. Dans la mesure où la perte blastomérique permet d'expliquer en grande partie les moindres résultats obtenus après transferts d'embryons congelés, comparé aux transferts d'embryons frais (Edgar et al, 2000), toute limitation de ce phénomène amènerait à augmenter les performances de la congélation embryonnaire.

Nous sommes à la croisée des chemins : la vitrification restera-t-elle une méthode alternative de congélation, préférée pour l'ovocyte et le blastocyste et utilisée, en ce qui concerne l'embryon clivé précoce, pour optimiser l'organisation du travail au laboratoire d'AMP (peu d'embryons à congeler, congélation imprévue alors que le cycle du congélateur programmable a été lancé ...) ou remplacera-t-elle définitivement la congélation lente ? C'est l'évaluation comparative des résultats obtenus à partir des embryons précoces vitrifiés ou congelés qui orientera vraisemblablement ce choix.

Références

- Al-Hasani S, Ozmen B, Koutlaki N, Schoepper B, Diedrich K, Schultze-Mosgau A. Three years of routine vitrification of human zygotes: is it still fait to advocate slow-rate freezing? *Reprod Biomed Online*. 2007, 14: 288.
- Balaban B, Urman B, Ata B et al. A randomized controlled study of human day 3 embryo cryopreservation by slow freezing and vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. *Hum. Reprod*. 2008, 23: 1976
- Chen C. Pregnancy after human embryo cryopreservation. *Lancet*. 1986, I: 884.
- Cobo A, Meseguer M, Remohi J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum. Reprod*. 2010, 25:2239
- Edgar DH, Bourne H, Speirs AL, McBain JC. A quantitative analysis of the impact of cryopreservation on the implantation potential of human early stage embryos. *Hum. Reprod*. 2000, 15: 175.
- Rall WF, Fahy GM. Ice-free cryopreservation of mouse embryos at – 196 degrees C by vitrification. *Nature*. 1985, 313: 573.
- Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R et al. Embryo development of fresh « versus » vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod*. 2010, 25: 66.
- Van Landhuyt L, Stoop D, Verheyen G et al. Outcome of closed blastocyst vitrification in relation to blastocyst quality: evaluation of 759 warming cycles in a single-embryo transfer policy. *Hum. Reprod*. 2011, 26: 527.
- Whittingham DG, Leibo SP, Mazur P. Survival of mouse embryos frozen to – 196 degrees and – 269 degrees C. *Science*. 1972, 178: 411.
- Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, Rijkmans CM, Drogendijk AC. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril*. 1984, 42: 293



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

L'AMP vigilance

Ann Pariente-Khayat, Gaëlle Lemardeley, Hervé Creusvaux

*Agence de la biomédecine Direction médicale et scientifique – Pôle sécurité qualité 1 avenue du
stade de France 93 Saint-Denis La Plaine - ann.parientekhayat@biomedecine.fr*

La vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, tissus germinaux et embryons utilisés à des fins d'AMP ou à des fins de préservation de la fertilité, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP. Cette nouvelle vigilance réglementée, de mise en place récente contribue à la sécurité des patients dans le champ de la veille et de la sécurité sanitaires, appliqué à l'AMP et vient en complément des autres systèmes de vigilance sanitaire. Cette vigilance comporte une dimension transversale forte, impliquant souvent d'autres systèmes de vigilance. Il en résulte la nécessité de développer une coordination aussi bien au niveau local que national avec les autres systèmes, notamment la matériovigilance et la pharmacovigilance.

L'Agence de la biomédecine a la mission par la loi de bioéthique de 2004, de suivre et d'encadrer les activités d'AMP, et notamment de mettre en œuvre le dispositif d'AMP vigilance [1]. Ce système de vigilance a été rendu obligatoire en France depuis la publication du décret de juin 2008, par transposition de la directive européenne relative aux tissus et aux cellules qui a défini et complété l'ensemble du dispositif de vigilance [2,3]. La loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, et le décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé, ont renforcé les missions des établissements de santé en termes de lutte contre les événements indésirables liés à leurs activités dans une politique générale d'amélioration continue de la qualité, de la sécurité des soins et de gestion des risques [4,5]. L'AMP vigilance s'inscrit dans le dispositif de certification des établissements de santé piloté par la Haute autorité de santé (HAS), le dispositif de gestion des événements indésirables faisant partie des pratiques exigibles prioritaires de la version V2010 du manuel de certification [6].

Ce dispositif de vigilance comporte le signalement et la déclaration de tout incident et de tout effet indésirable susceptibles d'être liés aux activités d'AMP ; le recueil et la conservation des informations relatives aux incidents et effets indésirables ; le recueil, dans le respect de la confidentialité, des informations relatives aux donneurs et aux personnes qui ont recours à l'AMP concernés par les effets indésirables ou les incidents ; l'évaluation et l'exploitation des informations en vue d'identifier la cause de l'incident ou de l'effet indésirable et de prévenir la survenue de tout nouvel incident ou effet indésirable ; la réalisation de toute étude et/ou action corrective relative à ces incidents ou effets indésirables.

Dans chaque centre d'AMP, un correspondant local d'AMP vigilance (CLA) doit être désigné. Ce correspondant est un professionnel de santé doté d'une expérience dans le domaine. Le CLA a pour missions de recueillir tous les incidents et les effets indésirables, de les déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine, d'informer les autres correspondants locaux d'AMP vigilance si nécessaire et les autres vigilances sanitaires concernées de son établissement, de participer aux investigations, d'aviser l'Agence de la biomédecine des résultats des investigations et en cas de difficultés de fonctionnement du dispositif. Tout autre professionnel qui constate un incident ou un



12èmes Journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation de l'Hôpital Américain de Paris

Grand Amphithéâtre de l'Hôpital Américain de Paris
(63, boulevard Victor Hugo – 92200 Neuilly-sur-Seine)

effet indésirable chez un patient doit le signaler directement à l'Agence de la biomédecine, ou de préférence auprès du correspondant local d'AMP vigilance du centre qui a pris en charge la personne dans le cadre de l'AMP. La gravité du signalement est cotée par le correspondant local d'AMP vigilance et réévaluée si besoin par l'Agence de la biomédecine [2]. Depuis mars 2010, l'Agence de la biomédecine a déployé une application informatique appelée AMP Vigie, via un portail sécurisé qui permet aux correspondants locaux d'AMP vigilance de déclarer en ligne.

Le développement d'un système de vigilance efficace est pour l'ensemble des acteurs, professionnels et patients, un enjeu important au vu du recours des couples aux techniques d'AMP. Depuis 2007, une montée en charge de l'AMP vigilance est observée, avec une participation croissante des centres d'AMP. Après trois années de mise en place, il est important de favoriser la notification des incidents et des effets indésirables en améliorant la connaissance du système, en facilitant la déclaration pour les professionnels de santé et le retour d'information vers eux, dans un objectif global de réduction des risques et d'amélioration des pratiques, dans l'intérêt des patients.

Un bilan des déclarations reçues à l'Agence de la biomédecine ainsi que des actions mises en place est fait après plus de 3 années de fonctionnement de ce système de vigilance.

Références

- [1] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 (Art. L.1418-1 du Code de la santé publique) relative à la bioéthique confiant à l'Agence de la biomédecine la mission de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matières d'activités cliniques et biologiques relatives à l'assistance médicale à la procréation.
- [2] Décret n° 2008-588 du 19 juin 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.
- [3] Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.
- [4] Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.
- [5] Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé.
- [6] Haute autorité de santé. Manuel de certification des établissements de santé V2010 révisé 2011 [Internet]. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1037211/manuel-de-certification-v2010-revise-2011

12^{èmes} journées sur l'Assistance Médicale à la Procréation
de l'Hôpital Américain de Paris

« Les aspects médico-légaux »

par Isabelle Lucas-Baloup, Avocat à la Cour de Paris, www.lucas-baloup.com

Evolution du droit de l'AMP,
en raison de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011
(articles 29, 30, 31, 33 et 38)
(+ arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008
relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP)

L'AMP avant la loi du 7 juillet 2011	L'AMP après la loi du 7 juillet 2011				
<p style="text-align: center;">Conditions de l'AMP</p> <table border="1" style="width: 100%;"><thead><tr><th data-bbox="86 719 807 763">Article L. 2141-2 du CSP</th><th data-bbox="807 719 1528 763">Article L. 2141-2 du CSP</th></tr></thead><tbody><tr><td data-bbox="86 763 807 1384"><p>Les personnes pouvant recourir à l'AMP :</p><ul style="list-style-type: none">- couple hétérosexuel- vivant- en âge de procréer- mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans- consentant préalablement au transfert d'embryons ou à l'insémination<p>Les cas où l'AMP est interdite :</p><ul style="list-style-type: none">- décès d'un membre du couple- dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps- cessation de la communauté de vie- révocation par écrit du consentement par un membre du couple auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'AMP</td><td data-bbox="807 763 1528 1384"><p>Les personnes pouvant recourir à l'AMP :</p><ul style="list-style-type: none">- couple hétérosexuel- vivant- en âge de procréer- mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans- communauté de vie,- consentant préalablement au transfert d'embryons ou à l'insémination<p>Les cas où l'AMP est interdite :</p><ul style="list-style-type: none">- décès d'un membre du couple- dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps- cessation de la communauté de vie- révocation par écrit du consentement par un membre du couple auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'AMP</td></tr></tbody></table>		Article L. 2141-2 du CSP	Article L. 2141-2 du CSP	<p>Les personnes pouvant recourir à l'AMP :</p> <ul style="list-style-type: none">- couple hétérosexuel- vivant- en âge de procréer- mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans- consentant préalablement au transfert d'embryons ou à l'insémination <p>Les cas où l'AMP est interdite :</p> <ul style="list-style-type: none">- décès d'un membre du couple- dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps- cessation de la communauté de vie- révocation par écrit du consentement par un membre du couple auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'AMP	<p>Les personnes pouvant recourir à l'AMP :</p> <ul style="list-style-type: none">- couple hétérosexuel- vivant- en âge de procréer- mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans- communauté de vie,- consentant préalablement au transfert d'embryons ou à l'insémination <p>Les cas où l'AMP est interdite :</p> <ul style="list-style-type: none">- décès d'un membre du couple- dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps- cessation de la communauté de vie- révocation par écrit du consentement par un membre du couple auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'AMP
Article L. 2141-2 du CSP	Article L. 2141-2 du CSP				
<p>Les personnes pouvant recourir à l'AMP :</p> <ul style="list-style-type: none">- couple hétérosexuel- vivant- en âge de procréer- mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans- consentant préalablement au transfert d'embryons ou à l'insémination <p>Les cas où l'AMP est interdite :</p> <ul style="list-style-type: none">- décès d'un membre du couple- dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps- cessation de la communauté de vie- révocation par écrit du consentement par un membre du couple auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'AMP	<p>Les personnes pouvant recourir à l'AMP :</p> <ul style="list-style-type: none">- couple hétérosexuel- vivant- en âge de procréer- mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans- communauté de vie,- consentant préalablement au transfert d'embryons ou à l'insémination <p>Les cas où l'AMP est interdite :</p> <ul style="list-style-type: none">- décès d'un membre du couple- dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps- cessation de la communauté de vie- révocation par écrit du consentement par un membre du couple auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'AMP				
<p style="text-align: center;">Age de procréer</p> <ul style="list-style-type: none">- pas défini par la loi,- une décision (11 mars 2005) de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie d'interrompre la prise en charge des FIV au 43ème anniversaire ou à la 4ème tentative de FIV constitue une limite en pratique.					
<p style="text-align: center;">Décès</p> <ul style="list-style-type: none">- les deux membres du couple doivent être vivants- « Le décès d'un des membres du couple fait obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons. »					
<p style="text-align: center;">Stabilité du couple et/ou communauté de vie</p> <table border="1" style="width: 100%;"><tbody><tr><td data-bbox="86 1906 807 2054">Qu'il s'agisse d'époux, de concubins ou de pacsés qui ont recours aux techniques de l'AMP, preuve impérative d'une communauté de vie (résidence commune et vie de couple). → Caractère de stabilité et de continuité :</td><td data-bbox="807 1906 1528 2054">Suppression de toute mention de mode d'union du couple ainsi que de la condition minimale de vie commune. → disparition des caractéristiques de la stabilité et de la continuité de la durée de vie commune pendant 2 ans,</td></tr></tbody></table>		Qu'il s'agisse d'époux, de concubins ou de pacsés qui ont recours aux techniques de l'AMP, preuve impérative d'une communauté de vie (résidence commune et vie de couple). → Caractère de stabilité et de continuité :	Suppression de toute mention de mode d'union du couple ainsi que de la condition minimale de vie commune. → disparition des caractéristiques de la stabilité et de la continuité de la durée de vie commune pendant 2 ans,		
Qu'il s'agisse d'époux, de concubins ou de pacsés qui ont recours aux techniques de l'AMP, preuve impérative d'une communauté de vie (résidence commune et vie de couple). → Caractère de stabilité et de continuité :	Suppression de toute mention de mode d'union du couple ainsi que de la condition minimale de vie commune. → disparition des caractéristiques de la stabilité et de la continuité de la durée de vie commune pendant 2 ans,				

raisonnement par analogie avec les articles 515-8 du code civil relatif au concubinage et 515-1 du code civil sur la résidence commune et vie de couple relatif au PACS.

mais arrêté du 3 août 2010 toujours pas modifié, qui prévoit « justificatif du mariage ou tout document apportant preuve vie commune d'au moins 2 ans »

→ caractère (in)volontaire de la cessation pas mentionné, quid prison ? quid hospitalisation d'office ?

→ preuve en droit civil, art. 1315-1 c. civ. : preuve littérale, testimoniale, par présomption, aveu, serment.

Attendre l'arrêté à intervenir, pièces justificatives de la communauté de vie, au moins :

- ✓ déclaration sur l'honneur établissant la vie commune, que les demandeurs soient mariés ou non, pacsés ou non,
- ✓ s'ils sont mariés : une déclaration sur l'honneur qu'aucune requête en divorce ou en séparation de corps n'a été déposée.

Procréation préalable

Article L. 1244-2 du CSP

Le donneur doit avoir procréé.

Article L. 1244-2 du CSP

Lorsqu'il est majeur, le donneur peut ne pas avoir procréé.

Agrément des praticiens

Article L. 2142-1-1 du CSP

« Sont seuls habilités à procéder aux activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation les praticiens ayant été agréés à cet effet par l'Agence de la Biomédecine mentionnée à l'article L. 1418-1 dans des conditions fixées par voie réglementaire. »

Article L. 2142-1-1 du CSP

- article abrogé,
- plus d'agrément par l'Agence de la Biomédecine des gynécologues et biologistes

Article L. 2142-1 du CSP

Néanmoins, dans le dossier de demande à l'ARS d'autorisation des centres de PMA, obligation de l'établissement de santé de prouver la compétence des praticiens pratiquant la PMA.

- critères identiques à ceux requis pour les anciennes demandes d'agrément ?
- aucun texte ne le précise.

Congélation ultra-rapide des ovocytes

Article L. 2141-1 du CSP

La technique de congélation ultra-rapide des ovocytes n'est pas autorisée.

Article L. 2141-1 alinéa 4 du CSP

La technique de congélation ultra-rapide des ovocytes est autorisée.

L'intervention des sages-femmes

Article L. 4151-1 du CSP

L'article L. 4151-1 ne prévoit pas le concours des sages-femmes aux activités d'AMP.

Article L. 4151-1 du CSP

« Les sages-femmes sont autorisées à concourir aux activités d'assistance médicale à la procréation, dans des conditions fixées par décret. »

(article R. 4127-318 du CSP)

Evolution du droit de l'information du patient, en raison de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002

L'information du patient avant la loi Kouchner	L'information du patient après la loi Kouchner
<u>Informer sur quoi ?</u>	
<p>Obligation jurisprudentielle d'informer sur les risques graves, même exceptionnels</p> <ul style="list-style-type: none"> → critère de gravité → critère de fréquence sans intérêt 	<p style="text-align: center;">Article L. 1111-2, alinéa 1^{er}</p> <p>« Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, <u>les risques fréquents ou graves normalement prévisibles</u> qu'ils comportent ainsi que sur <u>les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus.</u> [...] »</p>
<u>Charge de la preuve</u>	
<p style="text-align: center;">Jurisprudence</p> <p>Revirements de jurisprudence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cass. civ. 1^{ère}, 4 avril 1995 : « La preuve du défaut d'information incombe au <u>patient</u>. » - Cass. civ. 1^{ère}, 25 février 1997 : « La preuve du défaut d'information incombe au <u>médecin</u>. » 	<p style="text-align: center;">Article L. 1111-2, alinéa 5</p> <p>« En cas de litige, il appartient <u>au professionnel ou à l'établissement de santé</u> d'apporter la preuve que l'information a été délivrée à l'intéressé dans les conditions prévues au présent article. « Cette preuve peut être apportée par tout moyen. »</p>
<u>Sanction civile</u>	
<p style="text-align: center;">Jurisprudence</p> <p>→ Fondement contractuel : articles 1315 et 1147 du code civil. → L'information imparfaite a privé le patient d'une chance d'éviter le traitement auquel il aurait renoncé s'il avait été mieux informé des risques.</p>	<p style="text-align: center;">Jurisprudence</p> <p>Arrêt Cour de cassation du 3 juin 2010 :</p> <ul style="list-style-type: none"> → passage de la responsabilité contractuelle à la responsabilité délictuelle de l'article 1382 du code civil : « Tout fait quelconque de l'homme qui cause à autrui un dommage oblige celui par la faute duquel il est arrivé à le réparer. » → dommages et intérêts du patient mal informé, même sans perte de chance d'éviter un préjudice.