



ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, RUE BONAPARTE - 75272 PARIS CEDEX 06

TÉL : 01 42 34 57 70 - FAX : 01 40 46 87 55

www.academie-medecine.fr

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 13 juin 2017, a adopté le texte de ce rapport avec 54 voix pour, 12 voix contre et 22 abstentions.

RAPPORT

La conservation des ovocytes

Oocyte cryopreservation

MOTS-CLÉS: OVOCYTES, VITRIFICATION, PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ, INFERTILITÉ LIÉE À L'ÂGE.

KEY-WORDS: OOCYTE, VITRIFICATION, FERTILITY PRESERVATION, AGE RELATED, INFERTILITY.

Jacques MILLIEZ*(Rapporteur) au nom d'un groupe de travail **rattaché à la CommissionX
(Reproduction - Développement)

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le contenu de ce rapport.

RESUMÉ

La conservation des ovocytes s'effectue par vitrification, en France depuis 2011, et seules y sont autorisées les conservations destinées à la préservation de la fertilité, donc les indications médicales. Cette technique s'adresse surtout aux femmes atteintes de pathologies malignes, dont un traitement gonadotoxique, par chimiothérapie ou radiothérapie risque de dégrader la fonction ovarienne. Elle concerne pareillement les femmes menacées d'insuffisance ovarienne prématurée. À ces indications se sont ajoutées depuis quelques années des demandes dites « non médicales », en fait de palliation de l'infertilité liée à l'avancée en âge. Sans perspective prévisible de grossesse, surtout faute de stabilité de couple, des femmes sensibles à la baisse de la fertilité avec l'âge, souhaitent faire prélever et conserver leurs ovocytes afin d'y avoir éventuellement recours plus tard, par FIV, si elles éprouvaient alors des difficultés à concevoir. Les chances de grossesse dépendent essentiellement de l'âge auquel les ovocytes ont été recueillis, au mieux avant 35 ans.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

** Membres du groupe de travail: **Membres titulaires** : Mmes M. Adolphe, C. Bergoignan-Esper, MM. J.F. Allilaire, P. Bouchard, R. Henrion, P. Jouannet, J. Milliez, A. Spira, **Membres correspondants**: Mmes N. Rives, F. Shenfield, M. G. Benoît

Les risques et les avantages possibles de ces démarches, sont discutés. Non autorisées en France elles sont effectuées par les Françaises dans les centres étrangers. Cependant la Loi de Bioéthique du 07 juillet 2011 a étendu aux femmes majeures n'ayant jamais procréé la possibilité de participer au don d'ovocytes. En contrepartie ces femmes peuvent conserver pour elles-mêmes, si leur nombre le permet, une partie des ovocytes recueillis. Ainsi est ouverte la voie légale de la conservation des ovocytes pour palliation de l'infertilité liée à l'âge.

SUMMARY

Oocyte vitrification became legal in France in 2011, and may be used for medical indications for fertility preservation (i.e. prior to gonadotoxic treatment against cancer or other medical conditions leading to premature ovarian insufficiency). However this has open the debate and questions from women about non-medical requests of cryopreservation for prevention of age related infertility. Thus it is timely to discuss the acceptability of non-medical (social) egg freezing its eventual framework and the nature of professional supervision. The procedure is not authorized in France, and french women go abroad to perform egg banking. However, the French Law of Bioethics acted on July 7th 2011, extends to women who have not yet procreated but who have reached their majority, the right to participate in egg donation. In return, women who donate their eggs, provided their number is sufficient, are allowed to preserve part of them for their own use. Therefore the way is open for legalization of palliation for age related infertility.

INTRODUCTION

Depuis 1986 la congélation permet de conserver des ovocytes pour préserver la fertilité des femmes, grâce à la fécondation in vitro ultérieure. Elle doit être conforme à des indications prévues par les textes dès 2004 (art L 2141-11 du code de la santé publique, CSP) : soit pour la préservation de la fertilité dans le cadre d'indications médicales pour des jeunes femmes qu'une maladie maligne, (un cancer du sein, une maladie de Hodgkin...), conduit à subir des traitements gonadotoxiques qui détruisent leur fonction ovarienne, (une chimiothérapie ou une radiothérapie), ou pour qui s'annonce une perte prématurée de leur fonction ovarienne (insuffisance ovarienne prématurée, endométriose...) soit enfin pour une conservation des ovocytes dans le cadre d'un don. A la congélation s'est substituée, après une première naissance en 1999 au Japon, la vitrification, ou congélation ultra rapide des ovocytes à -196°. La vitrification permet des meilleurs taux de survie des ovocytes que la congélation lente et un taux de fécondation proche de celle obtenue avec des ovocytes frais. La vitrification est autorisée en France depuis 2011 (même article du code), avec une première naissance le 04 mars 2012 à l'hôpital Robert Debré de Paris. En revanche, n'est pas autorisée en France l'autoconservation des ovocytes pour raisons non médicales.

Or, aux indications médicales de conservation des ovocytes se sont ajoutées depuis quelques années des indications qualifiées de sociétales ou de convenance, d'autoconservation, de demandes personnelles, destinées à préserver sa propre future fertilité, en réalité une démarche de palliation de l'infertilité liée à l'avancée en âge. Soucieuses de préserver leur fertilité, des jeunes femmes sans projet immédiat de grossesse font conserver par vitrification leurs ovocytes dans la perspective d'une maternité ultérieure, quand elle sera devenue possible et souhaitée, mais à un âge où la fertilité naturelle sera devenue réduite. Certaines attendent un partenaire stable, d'autres, une minorité d'entre elles, se soucient de ne pas interrompre leur carrière par une maternité inopportune, d'autres enfin proches de 35 ans ou au delà, conscientes de la baisse naturelle de leur fécondité, se réservent ainsi des chances de grossesse ultérieure. Ces pratiques sont admises et effectuées dans de nombreux pays européens, mais pas en France. Alors, les jeunes Françaises, dont le nombre n'est pas précisément recensé, vont exaucer leur souhait à l'étranger, à leurs frais de plusieurs milliers d'Euros. Elles vont en Espagne, en Grande Bretagne, en Belgique, en Italie, maintenant en Tchéquie. Aux Etats Unis, Facebook et Apple financent cette démarche pour « favoriser l'épanouissement professionnel de leur salariées en leur permettant d'avoir des enfants plus tard », mais aussi l'Armée américaine, pour couvrir les risques professionnels potentiels menaçant la fertilité de

ses recrues. La Société Européenne de Fertilité Humaine et d'Embryologie (ESHRE) a soutenu et justifié l'autoconservation des ovocytes comme une mesure de palliation de l'infertilité liée à l'âge (1). En France, dès 2011, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, CNGOF, s'est exprimé en faveur de cette démarche (2). La Loi de Bioéthique du 7 juillet 2011(3), pour encourager le don d'ovocytes, a étendu la possibilité à toute femme majeure n'ayant jamais procréé, de participer au don de gamètes. En contrepartie, elle peut conserver, en prévention d'une infertilité ultérieure, une partie de ses ovocytes pour elle-même. La Loi ouvre ainsi la voie légale à l'autoconservation des ovocytes pour raisons « non médicales ». Du fait de la publication très tardive des textes d'application (décret n°2015-1281 du 13 octobre 2015, et l'arrêté du 24 décembre 2015 du Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes), cette possibilité n'est en application que depuis quelques mois dans notre pays.

L'objectif de ce rapport est donc de rappeler les données majeures sur la fertilité et les grossesses, les techniques de conservations des ovocytes, leurs indications médicales pour préservation de la fertilité, et leurs résultats. Il aborde aussi la question de l'éventuelle autorisation en France de la procédure d'autoconservation, au-delà du « don partagé », de son acceptabilité éthique et pratique, de l'influence de l'âge au recueil. Sachant que la santé intègre la dimension de bien être social, même relevant de décisions sociétales, la pratique « d'autoconservation » des ovocytes se fonde sur des techniques médicales pour l'usage desquelles l'Académie Nationale de Médecine est légitimement fondée à donner un avis.

I. CE QU'IL FAUT SAVOIR SUR LA FERTILITÉ ET LES GROSSESSES

L'évolution de la fertilité naturelle des femmes et de l'âge des grossesses. La fertilité naturelle des femmes chute progressivement à partir de 35 ans, nettement à partir de 40 ans (4). Le taux de conception à 12 mois est de 75,4% à 30 ans, de 66% à 35 ans, de 44,3% à 40 ans. A 40 ans, près de 80% des ovocytes soumis à fécondation sont aneuploïdes, ce qui induit un taux de fausses couches spontanées de 30%. L'Assistance Médicale à la Procréation, AMP, avec utilisation de ses propres ovocytes non conservés, ne permet pas de lutter efficacement contre cette chute de la fertilité. Toutes les techniques, inséminations intra utérines (IIU), Fécondation In Vitro, (FIV), Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes (ICSI), voient leur taux de succès diminuer dès 35 ans : de 30,1% à 34 ans, 23,6% à 38 ans, 16,5% à 43 ans. Par contre quand les ovocytes pour la FIV proviennent de dons, de donneuses

« tiers » réglementairement âgées de moins de 37 ans, le taux de succès de l'AMP est de 50%, et reste encore de 46% au-delà de 40 ans(5).L'âge moyen des femmes à leur première maternité recule chaque année:de 24 ans en 1970, il est passé à 30,3 ans en France en 2014 (données INED, INSEE 2014), il est de 29 ans en Espagne, 31 ans au Royaume Uni. Les mères de 40 ans et plus représentaient 1% des accouchements en 1980, et elles sont aujourd'hui 5%, une sur vingt.

Les risques des grossesses tardives. Jusqu'à 45 ans les femmes peuvent espérer une grossesse non compliquée. Entre 45 et 50 ans, la pathologie gravidique augmente de fréquence: pré éclampsie, diabète gestationnel, obésité, utérus cicatriciels, grossesses multiples, avec un taux de césariennes de 30% à 90%.Même si le risque global est faible (8/100.000 naissances), la mortalité maternelle est 15 fois plus élevée après 45 ans, car les comorbidités augmentant avec l'âge.Par conséquent, après conservation des ovocytes, toutes indications confondues, l'âge supérieur d'utilisation par AMP, FIV ICSI, des gamètes conservés, donc des grossesses, ne devrait pas excéder 43 ans, (limite d'âge pour remboursement de l'AMP par l'Assurance Maladie), peut être 45 ans (voire éventuellement 50 ans pour le CNGOF) sous réserve alors que l'état de santé, contrôlé, de la femme le permette.Il semble cependant difficile de laisser sans risque de surenchère, la notion « d'âge de procréer » à la seule appréciation des gynécologues, d'autant que psychologiquement il serait bénéfique de fixer une limite à l'âge ultime de la maternité.

Insuffisance de connaissance des âges de la fertilité Paradoxalement les femmes (et les hommes) ont de la chute de la fertilité avec l'âge une connaissance encore mal évaluée mais apparemment largement erronée, sous estimant l'impact de l'âge sur la fertilité, les risques des grossesses tardives, l'efficacité de l'AMP, surestimant les chances de grossesse après 45 ans, surtout selon l'opinion des femmes les plus diplômées, les étudiantes, même les étudiantes sages-femmes.

II. LES TECHNIQUES DE RECUEIL ET DE CONSERVATION DES OVOCYTES

Le recueil des ovocytes exige d'abord une « hyperstimulation » ovarienne, par antagonistes de la LHRH et des gonadotrophines recombinantes, propre à induire la croissance du plus grand nombre possible de follicules ovariens. La procédure exige un monitoring hormonal et échographique pluri hebdomadaire jusqu'au déclenchement de l'ovulation. Vient ensuite la ponction ovarienne sous échographie par voie trans-vaginale, sous sédatifs ou anesthésie

générale. La fécondation s'obtient majoritairement par ICSI. La démarche n'est jamais anodine, toujours pénible, elle expose à des complications aujourd'hui rares (1% sur 4000 cycles de don), parfois sérieuses ou sévères: le syndrome d'hyperstimulation ovarienne avec des kystes ovariens, éventuellement une ascite, des troubles hydro-électrolytiques, parfois des thromboses vasculaires. Les échecs de stimulation ovarienne, les ponctions « blanches » les échecs de recueil du sperme, mais surtout le nombre trop faible d'ovocytes recueillis au regard du nombre nécessaire pour assurer des chances de grossesse, conduisent à multiplier éventuellement les cycles de traitement.

Les techniques de conservation des ovocytes. La vitrification a partout ou presque remplacé la congélation lente (qui n'offre qu'un taux de grossesses de 10-12% par embryon transféré contre plus de 40% après vitrification)(6-7). Elle consiste à plonger en quelques secondes les ovocytes dans l'azote liquide à -196°, ce qui évite la formation de cristaux intra ovocytaires. Elle représente maintenant la technique de référence de conservation des ovocytes pour la préservation de la fertilité, où elle se substitue progressivement à la congélation du tissu ovarien. Sont également conservés par vitrification les ovocytes destinés au don. Enfin, si au cours d'une FIV pour stérilité le recueil de sperme s'avère ce jour là impossible, tous les ovocytes, autrement perdus, sont vitrifiés jusqu'à la prochaine tentative. De la même façon au cours d'un cycle de FIV, les ovocytes surnuméraires peuvent être vitrifiés, ce qui évite de produire puis de congeler des embryons. Pour la vitrification des ovocytes, toutes indications confondues, médicales ou non médicales, on dispose aujourd'hui d'un recul suffisant pour en valider la sécurité et l'efficacité (6-7), La plus grande série publiée (6) fait état de la naissance après vitrification d'ovocytes, de près de 6000 enfants dont l'état de santé à ce jour ne diffère pas de celui d'enfants nés après fécondation d'ovocytes frais.

III. L'AUTOCONSERVATION POUR MOTIF MÉDICAL : LA PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ

L'article L. 2141-11 du CSP stipule que : «Toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de son tissu germinal lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité, ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée...». Sont concernées les jeunes femmes ou les adolescentes pubères, en couple ou célibataires, avec ou sans projet parental, avant tout traitement potentiellement gonadotoxique contre les hémopathies malignes, les cancers du sein (surtout si mutation BRCA1), de l'utérus, des ovaires, les tumeurs cérébrales ou digestives, les sarcomes , mais aussi les pathologies non

malignes à traitement gonadotoxique : la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, la sclérose en plaque, la sclérodermie et encore tous les risques d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) : l'endométriose, les antécédents familiaux de ménopause précoce, le syndrome de Turner (mosaïque), la pré mutation de l'X fragile.

Les centres autorisés : En France 102 centres, répartis selon les exigences du SROS, bénéficient d'une autorisation de l'ARS (art. R 2142-1 à R 2142-9 du CSP), pour l'Assistance Médicale à la Procréation. Chacune des étapes de l'AMP fait l'objet d'une Autorisation spécifique : pour les activités cliniques (prélèvements de gamètes, transferts d'embryons...) ou les activités biologiques (activités relatives à la FIV sans ou avec micromanipulation, préparation, conservation, et mise à disposition des ovocytes en vue d'un don...). L'acte biologique d'AMP de conservation des ovocytes, ou du tissu ovarien, pour préservation de la fertilité (indications « médicales »), est, en application de l'article L 2141-11 du CSP, soumis à une autorisation propre. 47 centres, publics à but non lucratif, bénéficient de cette autorisation. En 2013 seuls 33 centres étaient actifs, 39 centres en 2015, cumulant la conservation autologue d'ovocytes pour 863 patientes. En France la durée de conservation des gamètes n'est pas limitée.

IV. LES RÉSULTATS DE LA VITRIFICATION OVOCYTAIRE : LES RÉSULTATS GLOBAUX

Les plus fréquentes sont les procédures de vitrification destinées au don. En 2009, en Europe, 21604 femmes ont ainsi bénéficié (Espagne, Belgique, Tchéquie...) d'un don d'ovocytes pour âge avancé (6). Toutes indications confondues (dons, indications médicales et non médicales), ce sont les résultats internationaux après vitrification des ovocytes qui sont les plus explicites (6-7). Ils indiquent que, globalement, lors d'une procédure de vitrification, le nombre d'ovocytes recueillis est de 8-13 par cycle, le taux de survie des ovocytes après dévitrification autour de 85%, le taux de fécondation par ICSI autour de 70%, le taux global de grossesses autour de 40%. Le taux de grossesses pour un ovocyte dévitrifié est de 4,5%-12%. Il faut donc au moins vitrifier 15-20 ovocytes, donc procéder presque toujours à plusieurs cycles de recueil, pour raisonnablement espérer obtenir une naissance. Les succès diminuent nettement avec l'âge, de 25 à 42 ans, auquel sont recueillis puis conservés les ovocytes. En 2013, l'étude menée auprès de 27 pays membres de l'ERSHRE (8), souligne la très grande disparité des pratiques et du recensement des données en Europe. Au total, 8885 recueils d'ovocytes ont été effectués pour vitrification, avec dans cette étude une moyenne de

9,1 ovocyte/cycle, dont 59,9% étaient destinés au don, 27% à des indications médicales et 13,1% à des indications non médicales. .

Pour la France on ne dispose que de très peu de données pour la conservation des ovocytes par vitrification puisqu'elle n'est autorisée que depuis 2011. Même dans le cadre de la préservation de la fertilité (raison médicale), les informations sont peu nombreuses car jusqu'en 2011 la conservation concernait non pas les ovocytes mais le tissu ovarien (aucune donnée bien sûr en France pour les indications non médicales). Dans l'enquête BLEFCO en 2016 (Biologistes de Laboratoires d'Etudes de la Fécondation et de la Conservation de l'œuf), toutes indications confondues de vitrification des ovocytes, le taux de grossesses après dévitrification n'a été globalement que de 13,3%, dont 23% après don d'ovocytes, et 12,1% après conservation pour préservation de la fertilité, ce qui est inférieur aux données internationales. Pour l'Agence de Bio Médecine (ABM), le nombre de conservation d'ovocytes aux fins de préservation de la fertilité a régulièrement augmenté: de 132 en 2011, à 514 en 2014. En 2014, les tentatives d'AMP, par FIV ICSI, réalisées avec ces ovocytes préalablement conservés pour préservation de la fertilité puis dévitrifiés en vue d'une grossesse, n'ont été que de 18, permettant une seule naissance, soulignant combien est modeste, parce que trop récente, l'expérience française et le manque de recul entre le recueil, (pour maladie), au plus tôt en 2011, et la guérison autorisant la grossesse.

V. LA CONSERVATION DES OVOCYTES POUR MOTIF « NON MÉDICAL » : LA PALLIATION DE L'INFERTILITÉ LIÉE À L'AVANCÉE EN L'ÂGE

Les indications: toutes les informations concernant les indications non médicales de la vitrification des ovocytes proviennent bien sûr des centres étrangers pour qui, dès 1999, la vitrification s'est avérée possible. Bien que les données disponibles sur l'autoconservation des ovocytes pour palliation de l'infertilité liée à l'âge soient plus rares que pour les autres indications, la demande semble avoir considérablement augmenté en Europe depuis quelques années. Elle est passée dans l'étude espagnole multicentrique IVI (Institut de Valence contre l'Infertilité), la plus récente et la plus complète(6) de 2,9% en 2010 à 24,2% en 2015, (dont 42 demandes françaises), soit 1468 vitrifications pour indications non médicales. (En 2015, la demande d'autoconservation pour palliation de l'infertilité liée à l'âge a été de 110 en Belgique et 110 aux Pays Bas). En Espagne, 94,2% de ces demandes d'autoconservation sont liées à l'avancée en âge. Elles sont inspirées par la crainte d'une perte de la fertilité dans la « course contre le temps ». Cette demande d'autoconservation « sociétale » provient pour

75.6% de célibataires hétérosexuelles, pour 23.9% de femmes en couple ayant des relations hétérosexuelles mais pas de projet de grossesse, et pour 0.4% d'homosexuelles. La principale raison du recul ainsi organisé de l'âge de la maternité est la difficulté de trouver un partenaire adéquat. Ces femmes sont souvent âgées de plus de 40 ans, (la moyenne d'âge est cependant de 37,2 ans), à niveau d'éducation et de qualification supérieur, financièrement indépendantes, s'étant forgé leurs propres réseaux sociaux et leur « espace personnel », préférant vivre seules plutôt qu'avec un partenaire qui ne correspondrait pas à leurs aspirations. Au Symposium International Timefreeze de mars 2015 sur la conservation des ovocytes, à la clinique Eugyn de Barcelone la demande d'autoconservation pour raison non médicale avait augmenté de 60%, l'âge des femmes effectuant la démarche était de 38-39 ans, dont 92% étaient célibataires, 96% à haut niveau de formation, 20% médecins et 56% Françaises.

Les résultats les plus complets de ces vitrifications ovocytaires spécifiquement pour palliation de l'infertilité liée à l'avancée en âge, figurent dans l'étude conduite en Espagne par le groupe IVI entre 2010 et 2015 (6). Le nombre d'ovocytes (métaphase II) vitrifiés a été de 9,8 par femme, dont 6,7 par cycle (exigeant donc plusieurs cycles de recueil). Il varie avec l'âge. Il est respectivement de 8,8 ovocytes dont 6,6 par cycle dans la tranche d'âge 36-40 ans, mais seulement de 5,1 ovocytes dont 3,9 par cycle pour les femmes au-delà de 40 ans ($p < 0.5$). La demande d'utilisation des ovocytes vitrifiés a été, à ce jour, faible faute de recul suffisant. Après autoconservation avant 40 ans, seulement 137 femmes sur 1468, soit 9,3%, ont demandé l'utilisation de leurs propres ovocytes, et ceci après un délai de 2,2 ans, (soit à un âge maximum de 42,2 ans), ce qui représente une faible population. Les résultats globaux sur les 191 cycles de FIV après dévitrification des ovocytes de ces 137 femmes ont été cependant dans l'ensemble encourageants. La survie des ovocytes dévitrifiés a été de 85,2%, avec un taux de transfert embryonnaire de 85,4% par femme. Le taux de grossesses cliniques a été de 39,4%, et de grossesses évolutives de 27%. Tous les embryons obtenus n'ont pas été immédiatement transférés pour grossesse. Les embryons surnuméraires ont été congelés et après transferts des embryons congelés, le taux de grossesse cumulatif est monté à 59%. Mais les résultats varient nettement en fonction de l'âge au recueil des ovocytes. Avant 35 ans le taux de survie des ovocytes dévitrifiés est de 94,6% contre 82,4% après 35 ans, le taux de naissances est de 50% avant 35 ans, (100% avant 29 ans), contre 22,9% après 35 ans, (3,7% à 40-44 ans). Les résultats varient aussi en fonction du nombre d'ovocytes recueillis et de l'âge au recueil: avant 35 ans les chances de grossesse avec 5 ovocytes sont de 19,9% contre 15,4% après 35 ans, avec 10-15 ovocytes les chances de grossesse sont de 85,2% avant 35 ans, mais

seulement de 35,6% après 35 ans, même en augmentant au-delà de 11 le nombre d'ovocytes, en passant par exemple de 11 à 15 ovocytes fécondés,($p < 0.5$)(6).

Dispositions législatives / réglementaires sur la conservation autologue « non médicale » : un droit acquis en France depuis 2011.

En Europe de nombreux pays européens admettent, par une loi, ou tolèrent, par absence d'interdiction, l'autoconservation sociétale des ovocytes, sauf l'Autriche, la France et Malte qui n'autorisent pas cette pratique. Hors Europe elle est légale au Brésil, aux Etats Unis, en Israël, au Canada, au Japon. En pratique les femmes françaises qui veulent une autoconservation de leurs ovocytes vont en Grande Bretagne, en Belgique, en Italie, beaucoup en Espagne et de plus en plus en République Tchèque où les coûts sont moindres. Le nombre de Françaises ayant recours à l'autoconservation à l'étranger n'est pas recensé. Comme cela a déjà été précisé, la loi de Bioéthique du 7 juillet 2011, suivie de manière tardive de textes d'application (décret n°2015-1281 du 13 octobre 2015, et arrêté du 24 décembre 2015 du Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes) (3), a récemment changé les conditions du don d'ovocytes. Le don d'ovocyte, anonyme et gratuit, provenait jusqu'alors de femmes volontaires ayant déjà procréé, la totalité des ovocytes recueillis étant orientés vers le don. La loi permet désormais à toute femme majeure n'ayant jamais procréé de procéder à un don d'ovocytes, et, si le nombre d'ovocytes recueillis le permet, d'en conserver une partie pour elle-même aux fins de préserver, si besoin, sa propre fertilité future, aux conditions suivantes: la donneuse est informée: « 1° De ses chances ultérieures de procréation à partir des ovocytes conservés à son intention. 2° Qu'au moins la moitié des ovocytes matures d'un même prélèvement seront orientés vers le don. 3° De l'éventualité d'une impossibilité de conserver des ovocytes à son bénéfice en cas d'obtention d'une quantité insuffisante de gamètes... Jusqu'à 5 ovocytes matures obtenus, tous les ovocytes sont destinés au don, et la conservation au bénéfice de la donneuse n'est alors pas réalisée. De 6 à 10 ovocytes matures obtenus, au moins 5 ovocytes matures sont destinés au don. Au-delà de 10 ovocytes matures obtenus, au moins la moitié des ovocytes mature est dirigée vers le don » (arr. préc. du 24 déc. 2015) ». La Loi consacre donc « l'auto conservation » des ovocytes comme un droit désormais acquis.

L'opinion des femmes : Les Françaises: une enquête d'opinion menée par l'institut « YouGovFrance » (fr.yougov.com) en mai 2015 auprès de 1092 personnes dont 599 femmes, révèle que 46,3% d'entre elles sont favorables à une ouverture légale de l'autoconservation des ovocytes à des fins personnelles, 38% sont contre, les autres ne se prononcent pas. Parmi les femmes interrogées 23,8% le feraient si c'était permis, 54,7% ne le feraient pas, 21,4% ne

se prononcent pas. En France en 2010, 80% des femmes de 25-54 ans étaient salariées, 78,5% avaient deux enfants, suggérant que la « crainte » de la maternité pour l'insertion en entreprise jouerait un rôle non prioritaire si l'autoconservation devenait possible. En Belgique, seulement 3,1% des femmes seraient intéressées par l'autoconservation des ovocytes (7), parmi celles qui y ont déjà eu recours aucune ne regrette son choix, 95,4% seraient prêtes à recommencer, 72,3% le feraient à un plus jeune âge (9).

Le financement. En France, la vitrification des ovocytes pour raisons médicales, « préservation de la fertilité », ou pour don d'ovocytes est prise en charge financièrement par l'Assurance Maladie. La Loi de 2011 sur le « don partagé » ne précise pas qui finance l'autoconservation couplée au don. Considérée actuellement comme un avantage gratuit en récompense du don, elle remet en cause, car elle coûte en fait plusieurs milliers d'euros, la gratuité du don de gamètes, ce qui est contraire à l'éthique.

Si l'autoconservation des ovocytes pour raisons « non médicales » devenait possible par un amendement de la Loi de 2011, se poserait la question de son financement (Faut-il autoriser l'autoconservation des ovocytes ? Comment financer cette pratique ? <http://controverses.mines-paristech.fr>). L'estimation des coûts de l'autoconservation des ovocytes varie beaucoup selon les sources: de 3000^E à 5000-6000^E/cycle pour l'ensemble de la procédure en Europe. L'opinion la plus répandue en France est que son coût devrait revenir à la femme elle-même, encore que, après vasectomie, l'autoconservation volontaire du sperme est prise en charge à 80% par l'Assurance Maladie. Si l'autoconservation « non médicale » devenait légale, les centres autorisés, publics ou à but non lucratif, ne pourraient en assurer la charge sans une ligne budgétaire supplémentaire clairement définie, comme par exemple le financement par les utilisatrices elles mêmes.

Le groupe de travail s'accorde pour considérer qu'il n'appartient pas à l'Académie de Médecine de se prononcer sur ce financement.

VI. LE DÉBAT ÉTHIQUE ET PRATIQUE SUR LES INDICATIONS NON MÉDICALES DE L'AUTOCONSERVATION DES OVOCYTES : UNE OBLIGATION D'INFORMATION

Le recueil d'ovocytes doit être précédé d'un entretien d'information et d'évaluation psychologique. Le premier devoir éthique est en effet d'informer les femmes de l'influence de l'âge sur leur fécondité naturelle, ce que trop d'entre elles ignorent. L'éthique surtout, afin de ne pas nourrir des espoirs infondés, oblige à entièrement informer les couples sur les

conditions, y compris financières, de la conservation «non médicale» des ovocytes, sur l'expérience malgré tout encore incomplète, sur les chances de grossesses jamais garanties, sur ses risques d'échecs, sur l'influence considérable de l'âge au recueil sur les possibilités de succès, très dégradées après 35 ans (10), sachant par ailleurs que, paradoxalement, plus jeune est l'âge du recueil, moindres sont les chances de devoir ensuite avoir recours aux ovocytes conservés (11). Alors que pour les indications médicales, c'est l'âge à la maladie qui impose l'âge du recueil des ovocytes (ou du tissu ovarien), éventuellement avant 18 ans, la limite inférieure d'âge du recueil pour les indications non médicales est légalement de 18 ans, il faut être majeure. Plusieurs cycles de ponction sont souvent nécessaires pour obtenir le nombre requis d'ovocytes. Ces ovocytes ne devraient ensuite s'utiliser, par FIV ICSI, qu'en conformité avec les dispositions légales de l'AMP (art L2141-2 CSP) : infertilité médicalement diagnostiquée (un an de tentative infructueuse de grossesse spontanée), homme et femme formant un couple, vivants, en « âge de procréer », et sous réserve d'une utilisation des ovocytes avant 43 ans, qui représente l'âge limite actuel de prise en charge des procédures d'AMP par l'Assurance Maladie. Les femmes doivent savoir que leurs ovocytes non utilisés peuvent faire l'objet d'un don, d'un don à la science ou être détruits. Compte tenu de ces incertitudes, et à moins d'un strict contrôle de l'information délivrée, le consentement éclairé ne saurait constituer à lui seul la caution éthique d'une démarche qui faute d'information honnête, deviendrait coupable d'abus de confiance.

Des arguments éthiques favorables : la non malfeasance. La conservation pour raisons non médicales ne doit pas porter préjudice. Les risques des stimulations ovariennes et du recueil des ovocytes, même répétés sur plusieurs cycles, sont très faibles, considérés comme négligeables. Ces stimulations ne menacent pas la fertilité ultérieure, elles n'affectent pas les résultats de futures stimulations (2). Pour éviter la malfeasance liée aux insuffisances d'équipement et/ou aux démarches mercantiles, seuls devraient être autorisés les centres publics à but non lucratifs, offrant toutes les garanties techniques de succès de conservation des ovocytes. Obligation devrait être faite aux centres autorisés de publier leurs résultats et de suivre les enfants ainsi nés, suivi dont on sait cependant, par l'expérience des IAD, les difficultés, les écueils, voire les risques psychologiques d'enfermement dans un statut inhabituel.

Le principe de bienfaisance. L'autoconservation offre l'avantage par rapport aux grossesses de même âge spontanées ou obtenues par FIV « classique », d'être conçues avec des ovocytes recueillis à un jeune âge, ce qui réduit le risque d'anomalie chromosomique ovulaire, donc

aussi de fausses couches. Elle offre en outre l'avantage d'éviter les complications liées aux grossesses obtenues par dons d'ovocytes tiers, (une fréquence accrue de pré-éclampsies, de retards de croissance intra utérin), encore plus marquée pour les dons pratiqués à l'étranger (12). Elle permet de réduire la demande de ces dons d'ovocytes, trop peu disponibles. Elle répond enfin au souhait de plus en plus exprimé, de donner naissance, chaque fois que possible, à un enfant « génétiquement sien » (13), sans pour autant, dans le cas contraire, remettre en cause l'irremplaçable valeur de la parenté sociale et affective. Si l'autoconservation pour raisons non médicales retarde l'âge des grossesses, (encore que le recul général de l'âge des premières maternités a largement précédé les techniques de conservation des ovocytes), ces grossesses tardives offrent en contre partie le gain théorique d'une meilleure stabilité des couples, de conditions socio économiques favorables, d'une meilleure préparation à la parentalité, d'une meilleure maturité psychologique (1,6).

Le principe d'autonomie. Il est respecté pour les femmes que menace une insuffisance ovarienne prématurée qui demandent une conservation de leurs ovocytes pour préservation de leur fertilité. Il devrait l'être tout autant, sans paternalisme médical ni jugement moral, pour pallier les conséquences de l'infertilité liée à l'âge, pour les femmes qui à 35 ans n'ont toujours pas de partenaire stable, ou qui optent temporairement pour des choix de vie sans maternité immédiate. Si l'on accepte d'aider par AMP classique les femmes qui sont devenues hypo fertiles pour avoir délibérément reculé l'âge de leur grossesse, sans avoir conservé leurs ovocytes, car « c'était leur choix », éventuellement professionnel, l'autoconservation pour soi même des ovocytes pratiquée dans la même logique ne déroge pas à l'éthique. Choix personnels, la contraception, la stérilisation, les interruptions de grossesse volontaires, ou médicales après diagnostic anténatal, illustrent déjà le principe éthique d'autonomie. **Un principe d'égalité:** sans aucune autre formalité qu'une ordonnance médicale, les hommes peuvent faire conserver leur sperme dans un centre privé.

Des arguments éthiques défavorables

Une médicalisation accrue, des risques. Une inégalité en termes de financement. L'autoconservation incite à une médicalisation encore accrue de la procréation, elle attente à l'intégrité du corps des femmes, elle implique des risques, même faibles, de complication, des risques d'échecs, de grossesses tardives, des grossesses multiples pas toujours désirées, des coûts excessifs. La plus grande inégalité concerne le financement de la procédure. Financée par les femmes les plus aisées, au prix de plusieurs milliers

d'Euros, l'autoconservation est inaccessible aux femmes défavorisées, elle constitue une discrimination par l'argent incompatible avec le principe éthique de justice distributive (14). Ce manque d'équité est pourtant déjà établi pour des actes médicaux non remboursés, la chirurgie esthétique, l'implantologie dentaire, le diagnostic prénatal quand l'amniocentèse demandée hors indication médicale reste à la charge intégrale de la mère, ou les dépassements d'honoraires non couverts.

Une pratique sur le don qui suscite des questions. Le sujet particulier de l'autoconservation pour palliation des conséquences de l'infertilité liée à l'avancée en âge, couplée à un don obligatoire d'ovocytes, légalisée par la Loi de Bio Ethique de 2011, soulève beaucoup de questions, surtout par son décret du 15 octobre 2015 et par son arrêté du 24 décembre 2015 qui en déclinent les modalités d'application.

Cette Loi vise à remédier à la pénurie d'ovocytes offerts au don. Elle permet en principe à la donneuse de conserver pour elle-même, si leur nombre le permet, une partie des ovocytes recueillis. Or, compte tenu de la large priorité accordée au don, les chances pour ces donneuses de conserver des ovocytes pour elles mêmes sont quasi nulles. Il faut en effet au moins 15-20 ovocytes vitrifiés pour raisonnablement espérer une grossesse plus tard. La nouvelle réglementation, en faisant du don un préalable obligatoire à l'autoconservation, exige de doubler le nombre d'ovocytes recueillis, passant de 15-20 à 30-40. Elle conduit ainsi à multiplier indûment, deux peut être trois fois, les cycles de stimulation et de recueil des ovocytes, un défi qui semble insurmontable quel que soit l'engagement de ces jeunes femmes. Cette offre très favorable au don pour autrui, peut-être perçue comme un chantage (13) ou comme un leurre au détriment des donneuses motivées prioritairement par le projet de conserver des ovocytes pour elles mêmes. Les conditions d'application actuelles de cette Loi obligent, pour accéder à leur droit désormais acquis, les femmes qui souhaitent conserver des ovocytes pour elles mêmes, à subir, à cause du don obligé, deux, trois voire quatre cycles d'hyper stimulation ovarienne, là où un cycle devrait normalement suffire. Elle expose ces femmes à des risques inutiles, elle est donc médicalement et éthiquement inacceptable. Elle a malgré tout ouvert la voie légale à « l'auto conservation » des ovocytes. Reste à l'amender, pour, conformément à une meilleure pratique et déontologie médicales, permettre à toutes les femmes soucieuses de prévenir les conséquences de l'infertilité liée à l'avancée en âge, de conserver pour elles mêmes leurs ovocytes, sans obligation de don partagé et avec des chances concrètes de succès, sans devoir recourir aux services étrangers.

EN CONCLUSION

La conservation des ovocytes en prévention de l'infertilité liée à l'avancée en âge est légale en France depuis la Loi de Bioéthique de 2011. Il n'est plus temps de s'y opposer ni d'en critiquer les éventuelles conséquences « sociétales ». Par contre, telle qu'elle a été promulguée puis complétée par décret, cette Loi est inapplicable. Elle oblige, pour accéder à leur droit acquis, des femmes à subir deux ou trois cycles de stimulation/ponction ovarienne là où un seul cycle suffit normalement, le législateur n'en a pas perçu en son temps les effets pervers. Cette Loi est donc médicalement et éthiquement inacceptable. Il serait non éthique de la conserver en l'état. Il revient à l'ANM de le faire savoir et d'en recommander l'amendement.

RECOMMANDATIONS

L'autoconservation des ovocytes constitue une procédure médicale de préservation de la fertilité en cas d'insuffisances ovariennes pathologiques, prématurées ou iatrogènes, qui ne peut pas être remise en cause. C'est pourquoi l'Académie nationale de médecine recommande que:

- L'autorisation de conserver des ovocytes soit accordée dans trois circonstances: 1. la préservation de la fertilité pour raison médicale. 2. Le don d'ovocytes. 3. La prévention de l'infertilité liée à l'âge.
- La Loi de Bioéthique du 7 juillet 2011 sur le don d'ovocytes découple le don de la conservation pour soi même, car cette loi impose aux femmes qui souhaitent conserver leurs ovocytes en prévention de l'infertilité liée à l'âge, des conditions pratiquement irréalisables et contraires à la déontologie médicale.
- Cette démarche soit réservée aux femmes majeures, sous réserve d'une information exhaustive sur les méthodes, leur coût, sur l'âge recommandé du recueil, avant 35 ans, et l'âge d'utilisation ultérieure des ovocytes, avant 45 ans, sur les chances de succès, les risques d'échecs ou de complications, les risques des grossesses tardives, liés à la procédure.
- Aux femmes qui sollicitent cette procédure soient prodigués les conseils et accordé le délai de réflexion propres à leur permettre d'approfondir leur décision.

- Les médecins chargés de la procédure puissent s'assurer que la décision des femmes de conserver leurs ovocytes soit exempte de toute pression sociale, professionnelle ou commerciale.
- Il est de plus hautement souhaitable que :
 - Avant 35 ans, les femmes et les hommes soient informés de l'évolution de la fertilité avec l'âge et sur les risques des grossesses tardives, comme l'Assurance Maladie le fait pour les questions de santé publique.
 - Il soit effectué un suivi à long terme des mères et des enfants issus de cette technique.

RÉPONSES AUX QUESTIONS DE LA COMMISSION X

1. Le statut des ovocytes congelés est le même que celui des embryons : s'ils ne sont pas utilisés ils peuvent faire l'objet d'un don, d'un don pour la recherche, ou être détruits. La question de leur utilisation posthume par le conjoint ne se posera que si la GPA devenait légale en France. Une forme détournée de don au profit du conjoint n'est pas non plus réaliste car elle dérogerait au principe de l'anonymat.

2. Le recul de l'âge des grossesses a précédé et largement la conservation des ovocytes, et même l'AMP. Il date de plusieurs dizaines d'années. Il tient à ce que les femmes poursuivent des études plus longues, qu'elles se veulent, à juste titre, diplômées et titulaires d'un emploi avant de devenir mères, assurant ainsi leur indépendance financière si nécessaire. Laisser se développer de façon non contrôlée à l'étranger la conservation des ovocytes, n'aidera en rien à éviter les grossesses tardives. De plus dans l'état actuel des données, moins de 10% des femmes utilisent leurs ovocytes congelés « auto-conservés ». Les autres, 90%, sont entre temps devenues enceintes, ou bien ont renoncé à leur projet. Elles ne contribuent donc pas au recul de l'âge des grossesses.

3. L'infertilité liée à l'âge n'est pas une maladie, mais, comme bien d'autres, une pathologie liée au vieillissement. Les femmes qui n'en tiennent pas compte et qui, sur le tard désirent une grossesse, recourent à la FIV, peu efficace avec leurs propres ovocytes, obligeant à puiser

dans la réserve insuffisante des ovocytes du don. Cette démarche « négligente » est prise en charge par l'Assurance Maladie. Pourquoi stigmatiser par le terme de « convenance » les femmes dont la lucidité les a conduites à conserver leurs ovocytes quand il était temps. La démarche est bien médicale. De plus, utilisant leurs propres ovocytes elles épargnent la réserve du don. Et pour celles qui ne les utiliseront pas, leurs ovocytes seront orientés vers le don.

4. Il n'a nullement été question dans ce rapport de demander à l'Assurance Maladie de financer la démarche. Le choix d'une assurance privée reste personnel et n'appelle pas de commentaire de la part du groupe de travail

5. La majorité des salariées en France ont des enfants. La législation française sur la Maternité est particulièrement libérale (congés de Maternité avec quasi conservation du salaire, congés post natal, congés parental, allocations familiales, etc.). La raison largement dominante de la demande personnelle de conservation d'ovocytes est l'absence de partenaire.

6. Ce rapport, souhaitant se concentrer sur un seul message, laisse volontairement hors sujet les autres questions légales encore en débat concernant l'AMP (accès de l'AMP, donc du don de sperme pour les femmes célibataires et les couples de femmes homosexuelles..). Elles pourront éventuellement faire l'objet d'un rapport ultérieur.

Intervenants : Prof G. Levy (Président du comité d'éthique du CNGOF), Dr F. Shenfield (Présidente du comité d'éthique de l'ESHRE), Mme C. Arrighi de Casanova (ex consultante Mac Kinsey), Prof N. Rives (Présidente des CECOS), Dr C. Louis-Vahdat (gynécologue libérale), Mmes G. Delaisi de Parseval, Véronique Fournier, Laurence Brunet (comité d'éthique sur la reproduction du CHU Cochin), Dr J. Belaïsch-Allart (gynécologue membre du comité d'éthique du CNGOF ex membre du CCNE), Prof L. Mandelbrot (obstétricien CHU Louis Mourier), C. Esper (juriste), Prof P. Bouchard (endocrinologue, médecine de la reproduction), Prof Michael Grynberg (Médecine de la Reproduction, CH de Bondy), C. Dudkiewicz (Présidente des psychologues des CECOS) Mme A. Courreges (directrice de l'Agence de Biomédecine), Dominique Royère (ABM), Prof Guido. Pennings (Prof de Bioéthique Université de Ghent), Prof J.F. Allilaire (psychiatre), Henri Leridon (INED), J.F.Mattei.

RÉFÉRENCES

- [1] Eshre Task Force on Ethics and Law : oocyte cryopreservation for age-related fertility loss Hum Reprod 2012 ; 27 :1231-37 (<http://humrep.oxfordjournals.org>)
- [2] J. Bellaisch-Allart, E. Daraï ; G. Levy et al. (Commission d’Ethique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) Réflexions sur les indications sociétales de la préservation de la fertilité féminine: l’autoconservation des ovocytes Médecine de la Reproduction, Gynécologie Obstétrique 2013 ;15 :111-18.
- [3] Loi de « Bioéthique » du 08 juillet 2011 Article 1244-2 II, et. Décret n°2015-1281 du 13 octobre 2015 relatif au don de gamètes. JORF du 15 octobre 2015 page 19108 texte n°27.
- [4] Leridon H Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? Hum Reprod 2004;19 :1548-53.
- [5] US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and prevention. 2012 Assisted Reproductive Technology National Summary Report.
- [6] Ana Cobo, J.A.Garcia-Velasco, A.Coello et al. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation Fertil Steril 2016 ; 105 :755-64.
- [7] Stoop D, Cobo A and Silber S Fertility preservation for age-related fertility decline The Lancet 2014 ;384 :1311-19
- [8] F.Shenfield, J.De Mouzon, G.Scavarelli et al. The Eshre study group on oocyte cryopreservation in Europe Human Reprod in press.
- [9] Stoop D Oocyte vitrification for elective fertility preservation : lessons for patient counselling Fertil Steril 2016 ;105 :604-13.
- [10] TB Mersen, JE Mersereau, JB Kane, AZ Steiner Optimal timing for elective egg freezing Fertil Steril 2015 ; 103; 1551-6.
- [11] E. Jackson Social egg freezing and the UK’s statutory storage time limits J Med Ethics Online 2016; 23 août :1-4.
- [12] A. Vincent-Rohfritsch, A. Muraslek, P. Santulli et al. Les risques périnataux sont-ils plus importants après don d’ovocyte à l’étranger ? J Gynecol Obstet Biol Reprod 2016 ; 45 :866-75.
- [13] Laurence Brunet, Dominique Mehl, Geneviève Delaisi de Parseval, Véronique Fournier: enjeux éthiques et sociétaux de l’autoconservation ovocytaire pour raison d’âge. Journée Débat Centre Ethique clinique de l’hôpital Cochin, Paris, 25 novembre 2016

[14] I. Demeestere, I. Place, C. Laruelle et al. La préservation ovocytaire de convenance : une vision sociétale Médecine de la Reproduction Gynécologie Endocrinologie 2016 ;18 :126-32

[15] Site : <https://drive.google.com/folderview?id=0BzpjXiV0ktaLd0KYnJwRUFJVIU>

Pour copie certifiée conforme
Le Secrétaire perpétuel

Professeur Daniel COUTURIER