

Réflexions sur les indications sociétales de la préservation de la fertilité féminine

Social egg freezing

Joëlle Belaisch Allart¹
 Émile Darai²
 Gérard Lévy³
 Sylvie Epelboin⁴
 Bernard Hédon⁵
 Philippe Merviel⁶
 Michel Tournaire⁷
 Jean Philippe Ayel⁸
 Claire de Vienne⁹

¹ Centre hospitalier des Quatre-Villes, site de Sèvres, 141, Grande Rue, 92318 Sèvres cedex, France <j.belaischallart@gmail.com>

² Hôpital Tenon, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, université Pierre-et-Marie-Curie Paris 6, Paris, France

³ 30, chemin de Saint-Donat, 13100 Aix-en-Provence, France

⁴ Hôpital Bichat-Claude-Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine, Paris, France

⁵ CHU de Montpellier, 34295 Montpellier 5, France

⁶ CHU d'Amiens, 80054 Amiens cedex 1, France

⁷ 33, avenue Jean-Jaures, 92290 Chatenay-Malabry, France

⁸ Groupe hospitalier Diaconesses-Saint-Simon, Paris, France

⁹ CHU de Caen, université de Caen Basse-Normandie, Caen, France

Résumé. Depuis la première naissance après congélation de l'ovocyte, en 1986, la technique s'était peu développée en raison de son faible taux de succès. Le développement de la micro-injection et de la vitrification, technique rapide de congélation, a remis cette procédure dans l'actualité et ouvert la voie à l'autoconservation des ovocytes. L'autoconservation ovocytaire est désormais possible et légale en France, avant traitement potentiellement stérilisant et dans le cadre du don d'ovocytes. Se pose actuellement la question de l'autoconservation dite sociétale, c'est-à-dire pour que les femmes puissent conserver leurs ovocytes sans raison médicale autre que prévenir la chute de la fertilité liée à l'âge. De nombreux arguments plaident en faveur de l'autoconservation ovocytaire (désir tardif d'enfant, difficultés du don d'ovocytes) mais celle-ci risque d'encourager les grossesses tardives non dénuées de risques pour la mère et pour l'enfant.

Mots clés : autoconservation ovocytaire, vitrification, préservation de la fertilité, convenance

Abstract. The recent introduction of oocyte vitrification and of intracytoplasmic sperm injection has significantly advanced the outcome of oocyte cryopreservation. In France, according to Bioethic Law, oocyte cryopreservation may be use for fertility preservation before sterilizing therapies and for oocyte donation. The extension of this technology to fertile young women has lead to new debate about the acceptability of offering this technology to women who want to cryopreserve their oocyte for social reasons, to protect their reproductive potential against the threat of the time. Numerous arguments are in favor of oocyte cryopreservation, the main risk is to encourage later pregnancies with their risks for mothers and for children.

Key words: oocyte cryopreservation, oocyte vitrification, fertility preservation, non medical reasons

Autoconserver son capital reproductif est possible, autorisé et même recommandé dans la loi de bioéthique, avant traitement potentiellement stérilisant. La question de la conservation des ovocytes dite de convenance, conservation aussi appelée sociétale est un problème d'actualité du fait des nouvelles techniques de congélation rapide ou vitrification et du désir de plus en plus tardif d'enfant.

La première naissance après congélation de l'ovocyte avait été publiée par Chen en 1986 mais la technique s'était peu développée depuis en raison de son faible taux de succès. L'avènement de l'intracytoplasmic sperm injection (ICSI) puis le développement de la vitrification, technique rapide de congélation évitant la formation de

cristaux, ont remis cette procédure dans l'actualité, les taux de succès obtenus avec les ovocytes vitrifiés étant quasiment identiques à ceux obtenus avec des ovocytes « frais ». L'autoconservation ovocytaire grâce à la vitrification est désormais possible et légale en France, avant traitement potentiellement stérilisant et dans le cadre du don d'ovocytes permettant la création de banque d'ovocytes. Se pose actuellement la question de l'autoconservation dite sociétale, c'est-à-dire pour que les femmes puissent conserver leurs ovocytes pour plus tard sans raison médicale autre que prévenir la chute de la fertilité liée à l'âge.

Nombre d'arguments plaident en faveur de l'autoconservation ovocytaire, d'autres incitent à la réflexion voire à une certaine modération.



Tirés à part : J. Belaisch Allart

Arguments en faveur de l'autoconservation des ovocytes

En faveur de l'autoconservation des ovocytes, on retrouve les arguments suivants Q2:

- la loi de bioéthique de juillet 2011 a autorisé le don d'ovocytes par des femmes n'ayant pas encore procréé, en leur proposant la conservation d'une partie de leurs gamètes ou tissus germinaux en vue d'une éventuelle réalisation ultérieure, à leur bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation (AMP). Le décret d'application permettant de prendre ces donneuses en charge manque à ce jour, mais cette disposition pourrait ouvrir la voie à l'autoconservation des ovocytes ;

- la même loi autorise désormais la vitrification ou congélation rapide des ovocytes. Depuis la première naissance après congélation de l'ovocyte publiée par Chen en 1986, la technique s'était peu développée en raison de son faible taux de succès. La congélation rapide des ovocytes, ou vitrification évitant la formation de cristaux, permet d'obtenir des taux de grossesses identiques à ceux obtenus avec des ovocytes « frais » [1]. Une étude sur près de 1 000 naissances après congélation ovocytaire n'a pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence d'anomalies congénitales [2]. La congélation ovocytaire est donc devenue une technique efficace, comme la congélation des spermatozoïdes ;

- l'âge de la maternité ne cesse de reculer. Le désir de plus en plus tardif d'enfant est désormais reconnu comme un phénomène de société. Les progrès de la contraception, les études prolongées, le désir (légitime) de se réaliser professionnellement, l'instabilité du marché du travail, l'hostilité des certains employeurs à l'annonce d'une grossesse, tout se conjugue pour que les femmes et les hommes souhaitent attendre un certain équilibre avant de réaliser un projet d'enfant, pendant ce temps la fertilité féminine décroît. L'autoconservation des ovocytes par une femme qui n'aurait pas eu l'opportunité de réaliser son désir d'enfant plus tôt (au moment où sa fertilité était encore optimale) lui permettrait donc d'utiliser ses ovocytes congelés au moment adéquat, avec un taux de succès proche de celui observé à son âge lors de la conservation ;

- les femmes qui consultent en infertilité sont, elles aussi, de plus en plus âgées. Contrairement aux idées reçues, l'AMP avec utilisation de ses propres ovocytes (hors autoconservation) ne permet pas de lutter contre cette chute de la fertilité. Toutes les techniques, inséminations intra-utérines (IIU), FIV, ICSI voient leur taux de succès diminuer dès 35 ans et devenir quasi nul après 43 ans. Klipstein *et al.* ont démontré que le taux cumulatif de naissances quel que soit le nombre de tentatives n'est plus que de 1,6 % après 43 ans [3] ;

De multiples techniques ont été essayées en vain pour limiter la chute des taux de succès liée à l'âge de la femme : augmenter les doses de gonadotrophines, percer la zone pellucide pour faciliter l'implantation (*hatching*), augmenter le nombre d'embryons transférés (technique efficace mais le nombre d'embryons obtenus diminue avec l'âge, etc.), le diagnostic préimplantatoire a également été proposé pour ne transférer que des embryons indemnes d'anomalie chromosomique, mais aucune technique ne peut compenser l'effet délétère de l'âge. Leridon et Slama ont calculé que pour 100 femmes souhaitant un enfant à 30 ans, la nature puis l'AMP permettront à 94 % de l'obtenir, mais que leur souhait ne sera exaucé que pour 64 % de celles qui commencent à 40 ans [4]. Le don d'ovocytes peut effectivement compenser le vieillissement ovarien mais on connaît ses difficultés en France : manque de donneuses, délais d'attente de 18 mois à deux ans [5]. La majeure partie des demandes de don d'ovocytes en France, comme ailleurs, provient de femmes de la quarantaine, « jeunes dans la vie mais âgées pour la reproduction ». À ces femmes, la société propose le recours à des ovocytes provenant d'une autre femme... plus jeune.

- l'autoconservation des ovocytes pourrait rétablir un certain équilibre entre les hommes (qui peuvent procréer à tout âge) et les femmes qui sont limitées, et cet argument, bien qu'utilisé par certaines féministes de façon parfois maladroite, ne peut être totalement réfuté. Actuellement, l'autoconservation de convenance est possible en France pour les hommes avant une AMP s'ils craignent de ne pas être présents le jour de la ponction ou s'ils craignent de ne pouvoir fournir leur sperme, en cas de « panne » inopinée. De même, en cas d'infertilité masculine sévère, il est désormais de bonne pratique de proposer une autoconservation au cas où se produirait une dégradation spermatique supplémentaire liée à l'âge. Ces propositions d'autoconservation masculine « au cas où » sont progressivement entrées dans nos mœurs et nul n'y trouve à redire. Côté masculin, l'autoconservation de quasi-convenance (mais sans employer ce terme !) s'est donc subrepticement installée ;

- il est légitime que les femmes et les couples préfèrent leur propre capital génétique et donc leurs propres ovocytes (jeunes) à ceux d'une donneuse. Les couples qui souhaitent pouvoir utiliser leur propre capital génétique (comme c'est le cas dans la gestation pour autrui) sont souvent critiqués mais est-il vraiment anormal, si l'on peut avoir le choix, de vouloir privilégier ses propres gamètes ? Le recours au don de gamètes est une démarche très différente sur le plan intellectuel, psychologique, familial et sociétal. De plus, les grossesses obtenues par don d'ovocytes posent des problèmes spécifiques liés à la tolérance à ce fœtus étranger [6] ;

- dans certains cas (endométriose, famille de ménopause précoce), le déclin de la fertilité avec l'âge est

encore accéléré, l'autoconservation pour ces femmes n'est ni totalement médicale ni de pure convenance (au même titre que les cas de conservation de spermatozoïdes précités) ;

– il y a eu de nombreuses campagnes (Agence de biomédecine, Collège national des gynécologues et obstétriciens français) pour essayer d'informer les femmes de la chute de la fertilité liée à l'âge, mais à ce jour le message n'est pas passé auprès des femmes. Il semble que le désir d'enfant de plus en plus tardif soit une réalité inéluctable. Malgré tous ces aspects qui plaident clairement pour l'autorisation de l'autoconservation ovocytaire deux types d'arguments doivent nous faire réfléchir : les conséquences médicales des grossesses tardives et les conséquences sociétales possibles.

Les risques des grossesses tardives

Savoir que l'on peut conserver ses ovocytes risque d'encourager encore plus les grossesses tardives, dont on connaît les risques pour la mère et pour l'enfant.

À 40 ans et plus

À 40 ans, les publications actuelles sont plutôt rassurantes. Les publications les plus anciennes sur les grossesses de 40 ans concernaient souvent les grandes multipares, puis dans les années 1990 est parue l'étude très rassurante, mais sur un faible effectif, de Berkovitz *et al.* sur des primipares issues de milieu social favorisé [7], et depuis les années 2000 sont parues de grandes séries de grossesses et d'accouchements de femmes de 40 ans et plus nuanciant ces résultats rassurants (Gilbert *et al.*, 1999 [8], Luke et Brown, 2007 [9]). Si l'autoconservation sociétale devenait possible, certes les complications liées à l'ovocyte vieillissant (FCS, anomalies chromosomiques) disparaîtraient mais celles liées à l'utérus et aux vaisseaux vieillissants persisteraient. L'étude de Luke et Brown conclut que 81,6 % des grossesses de 40 à 44 ans sont des grossesses à bas risque contre 86,3 % entre 30 et 34 ans, ces données sont interprétées de façon clairement péjoratives par les auteurs qui terminent leur article par « ces risques devraient être pris en compte dans la prise en charge des femmes âgées lors des traitements d'infertilité et dans leur prise en charge anténatale ». Ces mêmes chiffres, cités par d'autres, sont interprétés comme positifs et rassurants puisque plus de 80 % des grossesses après 40 ans sont à bas risques ! Les pathologies chroniques associées préexistantes sont toutes plus fréquentes chez les femmes de 40 ans et plus (hypertension artérielle (HTA), fibromes, diabète, problèmes cardiaques et dysfonctionnement thyroïdien). Les complications de la grossesse (diabète gestationnel, HTA, métrorragies du troisième trimestre et placenta prævia) augmentent elles aussi

avec l'âge de la femme [10]. Un taux significativement plus élevé de césariennes est retrouvé dans toutes les publications dès 35 ans. Le taux d'extraction instrumentale est également plus élevé dans toutes les études, quelle que soit la parité, les hémorragies de la délivrance sont plus fréquentes après 40 ans surtout lors du premier accouchement, les suites de couches sont marquées par un allongement du séjour hospitalier [10]. Malgré sa très nette diminution, due à la qualité actuelle du suivi prénatal, le taux de mortalité maternelle s'élève avec l'âge, 15 % des morts maternelles surviennent chez les femmes âgées de 40 ans ou plus alors que 3,4 % des naissances ont lieu à ces âges [11]. Les principales causes de mortalité sont les hémorragies obstétricales, les accidents vasculaires, les embolies amniotiques, les infections et les myocardiopathies. Ces chiffres justifient une information des candidates à la maternité tardive. Du côté des enfants, prématurité, petit poids de naissance, et morts *in utero* et périnatales augmentent avec l'âge de la mère [10].

De 45 à 49 ans

Les grossesses chez les femmes de plus de 45 ans, obtenues dans leur grande majorité par don d'ovocytes, conjuguent les risques des grossesses tardives et ceux du don d'ovocytes. Les publications sur le devenir des grossesses spontanées entre 45 ans et 50 ans sont rares. Dildy *et al.* étudiant 126 500 naissances aux États-Unis sur dix ans ont retrouvé 79 grossesses de mères de 45 ans et plus, trois provenant de l'AMP [12]. Trente-sept d'entre elles soit 46,8 % ont présenté des complications obstétricales (au premier rang : diabète gestationnel, 12,7 % et prééclampsie, 10,1 %). Sur 79 grossesses ayant dépassé 20 SA, huit (soit 9,9 %) anomalies de caryotype ont été dépistées. Le taux de césarienne est de 31 %. Le poids moyen de naissance est de 3 466 g mais 17,3 % des enfants sont de poids inférieurs à 2 500 g et 19,8 % supérieurs à 4 000 g. Le terme moyen est de 39 SA. Le taux de mortalité périnatale est de 1,3 %, aucune mort maternelle n'est à déplorer. Les auteurs, qui reconnaissent l'absence de groupe témoin plus jeune, concluent que le devenir maternel et fœtal est bon. Il faut signaler que la majorité de ces patientes appartenaient à une minorité religieuse avec une gestité moyenne de neuf et de sept à neuf enfants vivants par femme. Il s'agit donc d'une population très particulière. L'étude israélienne de Dulitzki *et al.* [13] porte sur 109 femmes de 44 ans et plus, comparées à 309 patientes de 20 à 29 ans. Les patientes sont plus classiques avec une parité moyenne de 3,6 et 27 % de ces grossesses ont été obtenues par traitement de l'infertilité. L'HTA et le diabète viennent au premier rang des complications comme dans l'étude précédente mais les auteurs concluent différemment, bien que globalement les résultats soient favorables, un âge maternel élevé est pour eux facteur de complications de la grossesse. Le taux de césarienne est également

élevé : 39,4 % contre 4,2 % dans le groupe 20 à 29 ans, de même que le taux de naissance avant 37 SA : 18,3 % contre 8,4 % dans le groupe témoin.

De plus en plus d'études, essentiellement nord-américaines, publient désormais les résultats des grossesses après 45 ans sur des séries importantes, mais sans préciser la part des grossesses spontanées et après traitement, essentiellement don d'ovocytes lui-même pouvant être source de complications obstétricales [6]. Jacobson *et al.* ont étudié 1 205 grossesses après 45 ans, comparées à 876 361 femmes de 20 à 29 ans. Diabète, prééclampsie, prématurité, morts *in utero* (odds ratio [OR] 3,8) et mortalité périnatale (OR 2,4) sont significativement augmentés [14]. Luke et Brown [9] ont comparé 18 335 femmes de 45 ans et plus à 521 1847 femmes de 30 à 34 ans, le taux de prématurité atteint 16,2 % pour les primipares et 13,7 % chez les multipares (vs 9,6 et 8,6 %). L'OR du diabète est de 2,19 (intervalle de confiance [IC] : 1,94-2,47), de l'HTA 3,4 (IC 3,11-4,41), celui des césariennes est de 3,14 pour les primipares et de 2,55 pour les multipares. Schoen et Rosen, en compilant 16 études, ont rapporté une augmentation des complications, avec des risques relatifs de 2,8 pour l'HTA, de 14,2 pour le diabète gestationnel, de 4,1 pour les césariennes et de 2,4 pour la mortalité périnatale [15].

Les études initiales, portant exclusivement sur des grossesses obtenues par don d'ovocytes, étaient très optimistes mais provenant des équipes réalisant ces dons d'ovocytes. Sunol Sala *et al.* ont rapporté une série de 154 grossesses obtenues par don d'ovocytes chez des femmes de plus de 45 ans [16]. Quinze pour cent de ces grossesses seulement ont présenté une pathologie obstétricale : HTA, diabète et prématurité. Chez les enfants, ont été observées 8 % de pathologies : prématurité et retard de croissance *in utero* venant au premier plan. Les bons résultats obtenus seraient liés au bilan préalable incluant ECG et test d'effort, échographie cardiaque, radiographie pulmonaire, monitoring tensionnel, bilans sanguins généraux, mammographie et mesure de la densité osseuse.

Le risque de mortalité maternelle augmente régulièrement avec l'âge et atteint sa fréquence la plus élevée au-delà de 45 ans, tout comme la mortalité générale des femmes. Le risque de mort maternelle est 15 fois supérieur au-delà de 45 ans qu'à 20 ans (≥ 45 ans : 80,8/100 000 naissances contre 4,3 à 20 ans) [11].

Globalement, les grossesses à 45 ans sont donc des grossesses à risque modéré pour l'enfant et à haut risque pour la mère et qui nécessitent donc une surveillance obstétricale renforcée.

À 50 ans et plus

Les grossesses spontanées après 50 ans existent mais sont rarissimes. Le développement du don d'ovocytes les rend désormais techniquement possibles. Ces grossesses

sont qualifiées de vraiment tardives ou d'ultra-tardives, par opposition aux grossesses dites tardives des femmes de 40 ans. Des grossesses spontanées sont observées après 50 ans comme en attestent les chiffres fournis par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) ou par l'Institut national d'études démographiques (Ined) avant l'ère des dons d'ovocytes [17, 18]. C'est ainsi que l'Insee en 1991 avait rapporté que 51 enfants étaient nés vivants en 1989 de mères âgées de 50 à 54 ans. Le rapport sur la situation démographique de la France (Ined, 1991 et 1992), sur l'évolution du nombre de naissances selon l'âge de la mère, rapportait qu'en 1980 (où n'existaient pas les grossesses par don d'ovocytes) 22 femmes de 50 ans avaient accouché, mais aussi quatre de 51 ans, quatre de 52 ans et qu'en 1990, on observait le même chiffre de 20 femmes de 50 ans, mais aussi six de 51 ans, trois de 52 ans, trois de 53 ans, et cinq de 54 ans. Enfin, un rapport de Nicole Guignon (document statistique du SESI n° 145, juillet 1992) rapportait le nombre d'avortements selon l'âge atteint par la femme dans l'année, et nous avons la surprise de découvrir qu'en 1980, il y avait 34 IVG répertoriées en France chez des femmes de 50 ans, et qu'en 1989, il y en avait encore 20, et 30 en 1991. Toulemon de l'INED estimait, en 1993, qu'après le 50^e anniversaire, on comptait près de 30 naissances par an, 45 avortements et 25 fausses couches spontanées. Une étude chilienne, sur des grossesses spontanées, rapportait sur 217 naissances chez des mères de plus de 50 ans, de 1990 à 2004, une augmentation significative des morts fœtales, néonatales et postnatales par rapport aux chiffres observés chez les femmes de 20 à 34 ans ($n = 28\ 177\ 742$) [19].

Les dons d'ovocytes tardifs sont théoriquement interdits en France puisque la loi dite de bioéthique de 2011 précise toujours que l'homme et la femme doivent être vivants et en âge de procréer. Certes cette formulation « en âge de procréer » n'est pas claire et on peut comprendre par là tant qu'ils le peuvent, c'est-à-dire pour l'homme jusqu'à la mort et pour la femme jusqu'à la ménopause. Toutefois, les spécialistes français de l'AMP sont à peu près tous d'accord pour ne pas faire de dons d'ovocytes après 43 ans ; de plus la pénurie de donneuse d'ovocytes en France conduit la plupart des centres d'AMP à ne pas prendre en charge les femmes de plus de 40 ans. Les Françaises de plus de 45 ans qui cherchent à obtenir une grossesse par don d'ovocytes (et qui en ont les moyens financiers) ont donc recours au tourisme procréatif, mais une fois enceintes, les femmes reviennent se faire suivre en France ! Les données Insee de 2011 concernant l'année 2009 font état de 134 accouchements en France de femmes de 50 ans et plus. En pratique, en France, si les demandes de femmes de 45 ans existent, les demandes des femmes de 50 ans restent l'exception.

L'analyse du pronostic des grossesses après 50 ans est complexe. Dans ces grossesses obtenues par don

d'ovocytes, toutes les pathologies liées à l'ovocyte vieillissant sont *a priori* exclues (anomalies chromosomiques, fausses couches précoces). Seules les pathologies liées à l'utérus ou au corps vieillissant de la femme persistent, dans les rares grossesses spontanées les deux risques coexistent. Une étude américaine qui ne précise pas l'origine des grossesses (mais 37 % sont des grossesses multiples ce qui évoque des dons d'ovocytes) a colligé 539 accouchements de femmes de 50 ans et plus [20]. Même dans le groupe des grossesses uniques, les risques d'hypotrophie, de prématurité et de grande prématurité sont triplés et la mortalité fœtale doublée par rapport aux femmes de 40 à 49 ans. Les auteurs concluaient que les grossesses après 50 ans sont à haut risque pour les mères et pour les enfants et que les femmes devraient en être averties avant le recours aux dons d'ovocytes.

Certes les toutes premières études consacrées exclusivement aux grossesses tardives après don d'ovocytes concluaient de façon plus positive. Sauer *et al.* avaient publié en 1993 le premier travail sur les grossesses après 50 ans obtenues par don d'ovocytes [21]. Avant d'être acceptées dans ce protocole, les femmes devaient être soumises à un bilan médical incluant ECG d'effort, radiographie pulmonaire, mammographie, hyperglycémie provoquée, dosage du cholestérol, bilan complet de la coagulation et bilan gynécologique et être reçues par deux psychologues. L'âge moyen des femmes était de 52,2 ans, allant de 50 à 59 ans, huit des 14 patientes n'avaient jamais eu d'enfant, tandis que trois sur les six qui avaient déjà été mères, étaient déjà grands-mères ! Les conjoints étaient légèrement plus jeunes, 47,8 ans avec des extrêmes allant de 27 à 70 ans. Les ovocytes provenaient de donneuses anonymes d'âge moyen de 28,1 ans, recrutées par les médias et rémunérées 2 000 dollars par ponction. Les auteurs concluaient que, bien après la ménopause, bien après que les ovaires aient cessé de produire des ovocytes normaux, l'utérus peut avoir une bonne réceptivité à des embryons provenant de femmes jeunes. Bien que n'ayant pas de complication obstétricale sérieuse à déplorer, ils reconnaissaient que leur effectif était trop faible pour permettre de conclure. Deux ans plus tard, en 1995, les mêmes auteurs ont publié l'évolution de 22 grossesses obtenues par don d'ovocytes chez des femmes de plus de 50 ans [22]. Sur ces 22 grossesses, seules 17 étaient des grossesses évolutives, et neuf des 17 étaient des grossesses multiples. Huit patientes sur 17 ont présenté des complications, soit 47 % (HTA [$n=7$], prématurité [$n=3$], diabète gestationnel [$n=2$], et prééclampsie [$n=1$]). En 2006, Simchen *et al.* ont publié une série de 123 grossesses chez des femmes de plus de 45 ans dont 23 de 50 à 64 ans, toutes obtenues par don d'ovocytes [23]. Chez les femmes de plus de 50 ans, le taux d'hospitalisation pendant la grossesse est de 63 vs 22 % pour les femmes de moins de 50 ans ($p < 0,001$), la proportion d'enfants de petit poids est plus élevée (61 % vs 32, $p = 0,002$) et le terme inférieur

(36,9 vs 38,4 SA), les auteurs concluaient que le devenir néonatal est globalement bon mais que les femmes de plus de 50 ans sont plus à risques que celles de moins de 50 ans !

Globalement, la majorité des études vont dans le même sens et concluent à l'augmentation des risques pour la mère et pour l'enfant après 50 ans donc à la nécessité d'une surveillance obstétricale renforcée.

D'autres risques sont encourus dont celui d'être plus ou moins rapidement orphelin. On admet actuellement en France que l'espérance de vie sans incapacité d'une femme est de l'ordre de 75 ans, si la grossesse est obtenue jusqu'à 50 ans, il n'y a pas de vrai problème, en revanche au-delà, les risques d'être orphelin avant l'adolescence doivent être pris en compte.

Le devenir des enfants de ces mères âgées n'est pas encore décrit dans la littérature, les seules données disponibles portent sur les enfants nés de pères âgés. Auroux avait démontré sur les performances des petits rats puis des humains en cours de service militaire, qu'il était préférable de ne pas être un enfant né de père âgé [24]. Les données psychologiques sur les enfants nés de père âgé ne sont guère encourageantes : 2,8 fois plus de schizophrénies ont été rapportées chez les enfants de pères âgés de 45 ans ou plus comparés à ceux de 20 à 24 ans [25]. Les psychiatres ont une vision plutôt péjorative des adolescents nés de père vieillissant (pères vulnérables à protéger et contre lequel l'adolescent ne s'autorise pas à se révolter).

S'il est évident que l'on manque actuellement de données sur les grossesses obtenues après autoconservation d'ovocytes, théoriquement ces grossesses devraient avoir les avantages de l'âge inférieur des ovocytes (âge lors du prélèvement) pour les anomalies chromosomiques et les avortements spontanés et l'avantage d'éviter les problèmes de tolérance immunologique liés au don d'ovocytes. Les pronostics pour l'enfant et la mère devraient donc être plus favorables pour les grossesses après autoconservation d'ovocytes que dans le cas de grossesses spontanées ou après don d'ovocytes.

Les questions soulevées par l'autoconservation

Jusqu'à quel âge une femme devrait-elle pouvoir utiliser ses ovocytes vitrifiés ?

Si l'autoconservation sociétale devient possible, se posera la question de la limite au-delà de laquelle une femme ne pourrait plus utiliser ses ovocytes pour elle-même : 43 ans (comme pour la prise en charge de l'AMP par l'assurance-maladie, cette limite de 43 ans correspondait à la chute d'efficacité de l'AMP classique, ce qui ne sera plus le cas), 45 ans (majoration des risques pour la femme et l'enfant), ou encore 43 ans pour tous

et discussion au cas par cas après 43 ans par un comité pluridisciplinaire, ou encore faudrait-il seulement retenir la formule « en âge de procréer » ? Lorsque l'âge limite serait atteint, les femmes devraient choisir entre donner leurs ovocytes à une autre femme ou à la recherche ou demander leur destruction. Une limite trop stricte pourrait être un encouragement au nomadisme procréatif, une absence de limite pourrait conduire à des excès.

L'autoconservation représente-t-elle vraiment une assurance procréative ?

L'autoconservation n'est-elle pas un faux espoir à donner aux femmes ? Malgré les ovocytes congelés, la grossesse ne peut être garantie. Il est estimé qu'il faut 20 à 25 ovocytes en moyenne pour obtenir une naissance [26] ce qui voudrait dire deux à trois tentatives de FIV (le nombre moyen d'ovocytes recueilli par ponction FIV/ICSI étant de huit, données de l'ABM), les femmes le feront une fois, le feront-elles deux à trois fois ? Rienzi *et al.* ont calculé que, dans le meilleur des cas, si huit ovocytes (ou plus) sont disponibles et si le transfert a lieu au stade blastocyste, le taux de naissance pourrait atteindre 62 % [27]. Les femmes n'auront-elles pas une fausse impression de sécurité en faisant reposer leur fertilité sur ces quelques ovocytes congelés ? Tout dépendra aussi de l'âge auquel la conservation aura été réalisée. Plus l'autoconservation aura été faite tôt, plus elle sera efficace mais moins elle sera justifiée. Il est reconnu que la chute des taux de succès de l'AMP s'amorce dès 35 ans et s'accroît après 37 ans. Il faudra donc informer le plus complètement et le plus objectivement possible les éventuelles candidates de ces données.

Les risques de la stimulation de l'ovulation et des prélèvements ovocytaires

Les risques de la stimulation de l'ovulation et de la ponction FIV sont très faibles mais non nuls [28]. S'il est légitime de les courir lorsque l'AMP s'impose, est-il légitime de les faire prendre à une jeune femme de 35 ans parce qu'elle n'a pas (encore) rencontré l'homme de sa vie ? Les risques liés à la technique de l'ICSI sont eux aussi très faibles mais est-il logique de les faire courir à l'enfant qui aurait (peut-être) pu être conçu de façon plus naturelle ?

Les aspects financiers

La conservation de sperme avant AMP est prise en charge par l'assurance-maladie mais son coût reste faible, qu'en serait-il des frais de stimulation de l'ovulation et de ponction ? L'autoconservation est réalisée dans les pays qui nous entourent pour quelques milliers d'euros. On voit mal l'assurance-maladie dans le contexte actuel prendre en charge cette demande, certaines mutuelles pourraient peut-être le faire comme pour d'autres indi-

cations (exemple les implants dentaires). Toutefois, cette autoconservation pourrait éviter des AMP tardives à faibles taux de succès et éviter ainsi des dépenses ultérieures. L'AMP n'est prise en charge par l'assurance-maladie que jusqu'au premier jour du 43^e anniversaire. Cette limite est logique pour une AMP avec ses propres ovocytes tant les résultats sont bas, au-delà aurait-elle un sens en autoconservation ? Ne conviendrait-il pas de différencier la prise en charge de la conservation (volontaire et à la charge de la femme) et celle de l'AMP ultérieure qui dans un pays comme la France où l'AMP est prise en charge devrait l'être également ?

Que faire des ovocytes non utilisés ?

Que faire des ovocytes si leur propriétaire, ayant réalisé autrement son désir d'enfant ou ayant changé d'avis, ne souhaite pas en faire usage pour elle-même ? C'est le point qui soulève le moins de questions ; il suffirait avec l'accord de la femme (ou du couple ?) de les utiliser pour le don d'ovocytes venant ainsi combler la pénurie (pénurie qui irait en diminuant puisque les femmes disposant de leurs propres ovocytes n'auraient plus recours au don !) ou les détruire (avec le même accord).

Aspects éthiques

La Task Force on Ethics and Law de l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) dans un avis favorable à l'autoconservation vient de répondre aux principaux problèmes éthiques soulevés par l'autoconservation [26]. Les principes de bienfaisance et de non-malfaisance qui gouvernent notre activité en médecine sont respectés dans l'autoconservation pour la Task Force. La chute de la fertilité avec l'âge est certes un phénomène physiologique mais dans le domaine de la fertilité une grande partie du corps médical accepte de prendre en charge d'autres situations pas si différentes dans leur principe telles que la stérilisation, l'avortement voire l'insémination de femmes homosexuelles avec un sperme de donneur. Bien que ces comparaisons utilisées par la Task Force semblent exagérées, force est de reconnaître que la lutte contre le vieillissement tant cérébral que physique est devenue une activité médicale comme les autres, pourquoi en irait-il autrement dans le domaine de la reproduction ? La Task Force ajoute aussi que nous prenons en charge en fécondation *in vitro* classique les infertilités dites inexplicables y compris lorsqu'il s'agit d'infertilité en réalité liée à l'âge de la femme. La Task Force souligne également que l'autoconservation permet de respecter l'autonomie reproductive de la femme, le choix des femmes de repousser l'âge de la maternité n'étant de plus pas toujours volontaire. Le bien-être des enfants à venir ne peut certes pas être négligé mais la grande majorité des demandes concernent des femmes

de la quarantaine et les enfants issus des dons d'ovocytes chez ces femmes vont bien. Enfin, la Task Force souligne que si pour les hommes bâtir leur carrière et leur famille ne pose pas de problème, concilier les deux reste difficile pour les femmes dont la vie reproductive est limitée. La Task Force insiste sur l'importance des informations à donner aux candidates pour leur éviter de faux espoirs. Une dernière question persiste : quelle société voulons-nous ? Une société où les femmes sont mères à l'âge d'être grands-mères ou instaurons-nous un garde-fou, c'est-à-dire un âge limite (qui n'existe pas chez les hommes... inversement ceux-ci n'auront jamais d'utérus et jamais les complications de la grossesse... égaux mais différents ?).

La commission d'éthique du CNGOF, favorable à l'autoconservation, recommande une limite d'âge à 43 ans mais la possibilité au-delà de soumettre le dossier à une commission pluridisciplinaire, que les centres autorisés à conserver les ovocytes vitrifiés soient agréés par l'Agence de biomédecine pour éviter toute tentation d'utilisation mercantile de cette nouvelle technique et qu'un suivi au long cours des enfants nés de ces grossesses plus ou moins tardives soit instauré. Il est indispensable que les femmes soient dûment informées des risques et des incertitudes sur le devenir à long terme que comportent des grossesses plus ou moins tardives pour elles et leurs enfants à naître, ainsi que des chances de réussite qui ne sont que relatives. La commission souligne que la demande de consentement éclairé fait certes partie des exigences dans bien des domaines médicaux mais que l'expérience prouve que l'information n'est trop souvent qu'un simulacre, il faut en effet y consacrer beaucoup de temps et adapter son message aux possibilités de compréhension d'interlocuteurs chaque fois différents.

L'autoconservation dans le monde

De nombreux pays acceptent la conservation d'ovocytes dans le cadre de la convenance. Ainsi aux États-Unis, 64 % des conservations d'ovocytes ont lieu dans ce cadre [29]. Le comité d'éthique israélien recommande l'autoconservation pour prévenir la chute de la fertilité liée à l'âge [30]. La Task Force on Ethics and Law de l'ESHRE avait rendu un premier avis négatif, en 2004, concluant que la congélation de l'ovocyte pour préserver la fertilité sans raison médicale ne devait pas être encouragée. À l'inverse, en 2012, la même commission vient de rendre un avis favorable, affirmant que les arguments s'opposant à cette technique ne sont plus convaincants [26]. Le rapport recommande d'informer les femmes intéressées des limites de la technique pour éviter de créer des faux espoirs et de continuer à diffuser le message que les meilleures chances pour une femme d'avoir un enfant, c'est de le concevoir spontanément à un âge relativement jeune.

Conclusion

L'autoconservation d'ovocytes par la technique de vitrification, autorisée par la loi de bioéthique de juillet 2011 pour raison médicale, constitue un progrès médical. Elle est avec le don d'ovocytes la seule méthode de traitement de l'infertilité réellement efficace à 40 ans et plus. Elle permet d'obtenir des taux de grossesses identiques à ceux obtenus avec des embryons frais et permet aux couples d'utiliser leur propre capital génétique.

Les grossesses tardives, globalement, se caractérisent par une augmentation modérée des risques pour l'enfant mais un haut risque maternel surtout au-delà de 45 ans. Les grossesses obtenues après autoconservation présenteraient probablement moins de complications que les grossesses spontanées tardives (anomalies chromosomiques, avortements spontanés) et moins que les grossesses après don d'ovocytes (hypertension).

Il serait préférable (mais est-ce encore possible ?) d'aider les femmes à faire leurs enfants plus tôt et il faut continuer à les informer de la chute de la fertilité avec l'âge chez la femme et chez l'homme. S'il semble illusoire de s'opposer à une technique déjà disponible à nos frontières, il faudrait l'encadrer. Une limite d'âge pourrait être envisagée pour l'utilisation des ovocytes vitrifiés. Cette limite reste à discuter : 43, 45 ans ou femme en âge de procréer, selon la formule utilisée dans la loi.

Conflits d'intérêts : les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt **Q3**.

Références

1. Rienzi L, Romano S, Albricci L, *et al.* Embryo development of fresh versus vitrified metaphase II oocytes after ICSI : a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod* 2010 ; 25 : 66-73.
2. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online* 2009 ; 18 : 769-76.
3. Klipstein S, Regan M, Rygly D, *et al.* One last chance for pregnancy: a review of 2,705 *in vitro* fertilization cycles initiated in women aged 40 years and above. *Fertil Steril* 2005 ; 84 : 435-45.
4. Leridon H, Slama R. The impact of a decline in fecundity and of pregnancy postponement on final number of children and demand for assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2008 ; 23 : 1312-9.
5. Merlet F, Sénémaud B, Sainsaulieu Y, Logerot H, Letur H. Dons d'ovocytes en France : réalité et perspectives ?. In : Puech F, Darai V, Luton D, eds. *Mises à jour en gynécologie médicale*. Paris : Vigot, 2011, p. 79-100.
6. Van der Hoorn MH, Lashley EE, Bianchi DW, Claas FH, Schonenkeren CM, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010 ; 16 : 704-12.

7. Berkowitz G, Skowron ML, Lapinski R, Berkowitz R. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1990; 322 : 659-64.
8. Gilbert W, Nesbitt T, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol* 1999; 93 : 9-14.
9. Luke B, Brown M. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcome with increasing maternal age. *Hum Reprod* 2007; 22 : 1264-72.
10. Belaisch-Allart J. Grossesse et accouchement après 40 ans. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Gynécologie/Obstétrique* (5-016-B-10,2008). **Q4**
11. Khosood B, Bouvier Colle MJ, Leridon H, Blondel B. Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37 : 733-47.
12. Dildy G, Jackson M, Fowers G, Oshiro B, Varner M, Clark S. Very advanced maternal age: pregnancy after age 45. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 175 : 668-74.
13. Dulitzki M, Soriano D, Schiffé D, Chetrit A, Mashian S, Seidman D. Effect of very advanced maternal age on pregnancy outcome and rate of cesarian delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92 : 935-9.
14. Jacobson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2004; 104 : 727-33.
15. Schoen C, Rosen T. Maternal and perinatal risks for women over 44. A review. *Maturitas* 2009; 64 : 109-13.
16. Sunol Sala J, Jove I, Garcia J, et al. Evolution of clinical pregnancies obtained from patients > 45 years old receiving oocyte donation. *O256 Abstracts of the 23rd Annual Meeting of the ESHRE. Hum Reprod* 2007 : i102 **Q5**.
17. Ined. *Rapport sur la situation démographique en France, 1991 et 1992*.
18. Insee. *Résultats. La situation démographique en 1989*. 1991 ; 75-110. **Q6**
19. Donoso E, Carjaval J. Maternal, perinatal and infant outcome of spontaneous pregnancy in the sixth decade of life. *Maturitas* 2008; 59 : 381-6.
20. Salibu H, Shumpert N, Slay M, Kirby R, Alexander G. Childbearing beyond maternal age 50 and foetal outcomes in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 102 : 1006-14.
21. Sauer M, Paulson R, Lobo R. Pregnancy after age 50: applying oocyte donation to women following natural menopause. *Lancet* 1993; 341 : 321-3.
22. Sauer M, Paulson R, Lobo R. Pregnancy in women 50 or more years of age: outcomes of 22 consecutively established pregnancies from oocyte donation. *Fertil Steril* 1995; 64 : 111-5.
23. Simchen M, Ynon Y, Moran O, Schiff E, Sivan E. Pregnancy outcome after age 50. *Obstet Gynecol* 2006; 108 : 1084-8.
24. Auroux M. Évolution de la fertilité masculine en fonction de l'âge et risque pour la progéniture. *Contracept Fertil Sex* 1991; 19 : 945-9.
25. Dalman C, Allebeck P C. Paternal age and schizophrenia: further support for an association. *Am J Psychiatry* 2002; 159 : 1591-2.
26. Donporp W, de Wert G, Pennings G, et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod* 2012; 27 : 1231-7.
27. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod Adv* (access published March 2012).
28. Merviel P, Cabry R, Boulard V, et al. Risques de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire. *Gynecol Obstet Fertil* 2009; 37 : 926-33.
29. Rudick B, Opper N, Paulson R, Bendikson K, Chung K. The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil Steril* 2010; 94 : 2642-6.
30. Israel National Bioethics Council. *Guidelines on the obtaining and freezing of eggs for future use*, 2009 (accessed April 2011) http://bioethics.academy.ac.il/hebrew/documents/issue1_in.html.

Questions à l'auteur

- Q1 Nous avons retiré [La loi de bioéthique.....] car cette partie était en doublon. Merci de valider.
- Q2 Nous avons inséré une phrase pour introduire la liste. Merci de vérifier.
- Q3 Merci de nous transmettre la déclaration de conflits d'intérêts.
- Q4 Merci de compléter la référence [10, 27] en nous fournissant les éléments manquants soit la tomaisson et les folios.
- Q5 Merci de compléter la référence [16] en nous fournissant l'élément manquant soit la tomaisson.
- Q6 Merci de compléter la référence [18] en nous fournissant les éléments manquants soit le lieu de publication et la maison d'édition.

UNCORRECTED PROOF