

L'AGE DE PROCREER

La notion d' «âge de procréer» est inscrite dans la loi de bioéthique et plusieurs de ses textes d'application. Cette notion a été introduite par le législateur à propos des couples souffrant de stérilité et souhaitant bénéficier des techniques d'assistance médicale à la procréation. Elle est l'une des conditions légales du recours à de telles techniques : «L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune ».

Le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a mené un travail de réflexion afin d'éclairer cette notion d'« âge de procréer » et de discuter de la nécessité ou non de définir plus précisément cette notion dans le contexte de l'assistance médicale à la procréation. Ce document, après une introduction et une présentation de la question des limites et responsabilités, montre l'hétérogénéité de la notion d'âge limite en France et en Europe, donne des informations sur l'épidémiologie de l'âge de la procréation dans la population française, fait le point des éventuelles questions médicales posées par les maternités et paternités tardives et aborde la question de l'intérêt de l'enfant à venir. Sont également abordées la pratique de l'AMP et la question de sa prise en charge. Enfin, l'ensemble des points évoqués et des échanges sur cette question au sein du conseil d'orientation permettent de rendre une conclusion à ce travail de réflexion.

Table des matières

Introduction.....	3
Limites et responsabilités.....	3
L'âge limite : une notion hétérogène	6
La situation en Europe.....	6
La situation en France	6
La position des professionnels en France.....	8
Données épidémiologiques sur l'âge de procréer en France.....	9
Age de la femme et procréation	9
Risques maternels	10
Risques fœtaux et néonataux.....	11
Cas particulier du recours au don d'ovocytes	11
Age de l'homme et procréation	12
Fertilité, développement embryonnaire, grossesse	13
Syndromes génétiques.....	13
Pathologies plurifactorielles.....	14
Parentalités tardives, enfant et liens intergénérationnels.....	15
Age et assistance médicale à la procréation	16
Chez la femme.....	17
Chez l'homme.....	18
Prise en charge par la société.....	19
Conclusion	20
Références (liste non exhaustive)	23
Annexe 1.....	26

Introduction

Qu'elle soit naturelle ou artificielle, la procréation pose la question de l'âge de procréer. S'engager dans un projet de parentalité est un engagement existentiel qui questionne son désir, son mode d'existence, sa capacité à assurer à l'enfant un avenir. C'est une responsabilité vis-à-vis de l'enfant, de soi-même et de son conjoint mais aussi de la société. L'assistance médicale à la procréation rend plus aiguë la question de l'âge. De par l'intervention d'un tiers acteur (la médecine) et la mise à disposition de différentes stratégies possibles (recours ou non à des dons de gamètes), la responsabilité des professionnels est triplement engagée : vis-à-vis de l'enfant à naître¹, de la femme et des couples demandeurs, mais aussi vis-à-vis de la société. Le législateur a fait le choix d'imposer une condition relative à l'âge de procréer dans le cadre de l'AMP : faut-il, dès lors, fixer une limite précise, et si oui en fonction de quels arguments et de quels critères ? Comment résoudre les tensions entre un désir exprimé et légitime, les risques possibles ou subis tant pour l'enfant que les parents, et l'exercice d'une responsabilité médicale ? Quelles stratégies pour accompagner de manière raisonnable la demande de procréation à des âges limites au regard des parcours de vie (divorce, famille recomposée...), des risques encourus, des aspects transgénérationnels ou de la représentation sociale ? Comment intégrer l'impact - et jusqu'où - des mutations et des évolutions sociologiques sur l'AMP ? Si le risque est inhérent à toute procréation, y compris naturelle, le rôle de la médecine est d'en limiter dans la mesure du possible les effets. Entre le risque avéré ou le risque seulement probable dont la médecine se fait le porte-parole et la liberté des individus à en décider pour eux-mêmes, l'AMP est prise dans l'entre-deux d'avoir à répondre à la situation d'infertilité ou de stérilité tout en fixant les limites nécessaires à l'intérêt des personnes. Se rencontrent ou se télescopent deux logiques, la logique sociale et existentielle des personnes demandeuses et la logique médicale. La question de l'âge limite à la procréation dans le cadre de l'AMP cristallise cette tension.

Limites et responsabilités

L'assistance médicale à la procréation est aujourd'hui en France une réponse médicale à des situations pathologiques : elle s'adresse à des couples composés d'un homme et d'une femme en âge de procréer et vise à remédier à leur infertilité, dont le caractère pathologique doit être médicalement diagnostiqué, ou, plus rarement, à éviter la

^a La notion de « l'intérêt de l'enfant » est inscrite dans la loi de Bioéthique.

transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité (article L. 2141-2 du code de la santé publique). L'intérêt de l'enfant à naître doit en outre être pris en considération, l'équipe médicale pouvant à cette fin inviter les demandeurs à prendre un délai de réflexion supplémentaire (article L. 2141-10 du même code).

Il n'est aucunement dans l'intention du conseil d'orientation de remettre en cause ce choix fondamental, qui structure l'assistance médicale à la procréation en France. Toutefois, alors que les progrès médicaux permettent de s'affranchir de certaines contraintes physiologiques par le moyen du don de gamètes, y compris pour la femme, une réflexion sur l'âge de procréer ne peut totalement ignorer la possibilité, par l'AMP elle-même, de reculer cet âge, et l'espoir qu'elle peut faire naître chez certains couples.

Dans cette perspective, l'évaluation du risque de paternités et de maternités tardives est une donnée importante à prendre en considération. Assurément, le rapport et le vécu au risque probable n'ont pas la même signification selon que l'on est le couple demandeur ou le professionnel. L'augmentation d'un risque pour le fœtus ou pour la mère ne signifie qu'une possibilité mais jamais une certitude. Elle est pour les futurs parents une prise de risque, marquée par l'incertitude et l'angoisse, objet d'une appréciation dans laquelle s'entremêlent de manière conflictuelle le désir², la projection et la réalité. La survenue de ce qui n'était qu'un risque augmenté confirmera ou infirmera la pertinence de la prise de risque. La difficulté est renforcée du fait que du point de vue de l'enfant à naître, la prise de risque d'une pathologie n'est pas statistique. Elle existe ou n'existe pas. Selon que l'on raisonne en termes de risque ou bien de présence/absence de la pathologie, la portée n'est pas la même sur la décision. Bien que les couples demandeurs et les équipes raisonnent tous dans l'intérêt de l'enfant, le regard médical distancié du désir parental engage autrement sa responsabilité vis-à-vis de l'enfant à naître. Si l'équipe médicale ne peut se substituer à la décision parentale quant au degré risque acceptable pour eux, au nom du respect de l'autonomie, il est de sa responsabilité d'en fixer les limites reconnues comme acceptables au nom de l'enfant par le fait qu'il en est le tiers acteur. Comme le souligne Sylviane Agacinski : « la décision de procréer, de faire naître artificiellement ou d'adopter un enfant, n'est pas de celles qui concernent uniquement ma liberté subjective, mon autonomie, voire mon intimité, mais à l'inverse, de celles qui m'obligent à me demander ce que je dois à l'autre. Du moins si la question éthique est posée, et si l'enfant n'est pas considéré comme un simple objet de désir »³.

² Le désir d'enfant est en général pour les couples faisant appel à l'AMP d'une grande intensité. Ce projet est tel que les couples peuvent parfois ne pas entendre les risques médicaux pour la mère ou/et pour l'enfant. N'entendant pas ces risques, étant dans la toute-puissance du désir, ils peuvent vivre cela comme une discrimination envers eux et une injustice, certains couples allant faire une AMP dans des pays où les conditions de prise en charge sont différentes.

³ Politique des sexes, mixité et parité, Seuil, La Librairie du XXe siècle, 1998, pp 146

La notion d' « intérêt de l'enfant à venir » inscrite dans la loi de bioéthique vient nous rappeler que l'équipe médicale doit être bienfaisante et non malfaisante, non seulement pour l'homme et la femme, mais également pour l'enfant. L'intérêt de l'enfant est une notion difficile à définir. Certains auteurs ont essayé de l'approcher par la « capacité à profiter des opportunités de la vie dans cette société »¹ ou « l'absence de défauts et d'anomalies lui permettant de fonctionner normalement, capacités et opportunités pour s'adapter aux circonstances et réaliser les buts qui rendent la vie heureuse »². La bienfaisance est-elle l'innocuité pour l'enfant et jusqu'où ? Le principe maximum pourrait se définir par le fait de ne pas faire un enfant si l'on s'écarte des circonstances idéales. Ce principe, outre qu'il s'oppose à l'autonomie des couples, fait appel à des jugements définissant des circonstances idéales dont le caractère subjectif et normatif semble contestable et risque de rejeter une grande partie de la population. A l'inverse, le principe minimum précise qu'il n'y a pas de vie injustifiée, que, quelles que soient les circonstances et notamment les risques, le projet d'enfant ne peut être mis en cause, laissant ainsi une autonomie totale au couple. Ces deux principes extrêmes semblent à rejeter au profit d'un principe qui tient compte des circonstances médicales tout en essayant de se rapprocher de la voie de la procréation et de la responsabilité parentale de la vie ordinaire en prenant en compte l'intérêt de l'enfant. L'autonomie des parents et leur liberté dans le processus de décision doivent être reconnus mais sont d'autant mieux respectés que la médecine assume en son nom propre la définition de limites. Il s'agit là non pas d'un arbitraire mais d'une limite protectrice et bienfaisante articulée à la liberté des personnes.

Si l'AMP vise à répondre au projet parental de couples, elle le fait d'autant mieux qu'elle offre un cadre qui pondère les effets tant sur le plan médical que sur le plan humain. Fixer ce cadre est aussi ce qui permet d'entrer dans une réflexion au sein même des couples et permet aux équipes d'accueillir les demandes. Le recours à une AMP est une aventure humaine complexe, souvent longue et difficile. Entre l'espoir et la déception, il s'agit de favoriser la construction d'une décision équilibrée qui ne sacrifie ni la légitimité du désir parental, ni les conditions de l'exercice de la responsabilité médicale. Si la responsabilité éthique est de rendre compte parce qu'un autre compte sur nous, chacun doit pouvoir faire valoir ses raisons subjectives et objectives et les éprouver. La médecine est de ce point de vue légitime à dire et fixer des limites à sa propre intervention et d'en donner les raisons et les justifications. Ainsi, elles définissent un cadre de discussion avec les couples demandeurs aidant à la réélaboration de l'intime de leur projet.

Mais fixer une limite stricte qui, en deçà autoriserait ou au-delà interdirait, dans un rapport mécanique et systématique, n'est pas suffisant. C'est le propre de la médecine que d'avoir à interpréter et négocier la complexité multifactorielle et de prendre des décisions négociées. Fixer une limite à l'âge de procréer dans le cadre l'AMP est indicatif pour engager une relation médicale et soignante qui permettra de faire d'un projet parental une réalité humaine. Il est de la responsabilité éthique de savoir adapter aux frontières des limites

décidées et fixées la marge de manœuvre nécessaire pour transformer la limite en véritable aide à construire une décision.

L'âge limite : une notion hétérogène

La situation en Europe

Il n'y a pas de règle générale commune dans les pays européens. L'âge maximum de la femme est défini dans 10 pays : Grèce, Estonie (50 ans), Belgique, Bulgarie, Danemark, Irlande (45 ans), Slovénie, Luxembourg (43 ans), Finlande et Pays-Bas (40 ans). Sept pays ont défini l'âge d'accès à l'AMP comme « l'âge naturel de la procréation » sans plus de précision : Allemagne, Espagne, France, Portugal, Royaume-Uni, République tchèque et Suède. Aucune limite n'est mentionnée dans 10 pays : Autriche, Chypre, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Roumanie et Slovaquie.

La situation en France

La condition relative à l'âge de procréer a été posée dès la première loi de bioéthique en 1994 (article L. 2141.2 du code de la santé publique, non modifié sur ce point au fil des révisions). Elle répond à la volonté d'éviter ce qui était déjà considéré comme des « dérives », notamment les pratiques dans les années 90 du Dr Antinori en Italie. Il semble, à l'époque, que ce soit une condition plus sociologique et morale que biologique, du moins en ce qui concerne l'âge de l'homme, pour lequel les limites biologiques sont plus floues que pour la femme, même si le débat est aujourd'hui en partie renouvelé par le don d'ovocytes. La notion de « projet parental », également placée par la loi au cœur de l'assistance médicale à la procréation, ne renvoie pas seulement à la demande des adultes (afin de leur offrir la possibilité d'avoir un enfant) mais aussi à « l'intérêt de l'enfant », qui a toujours été placé au premier rang des préoccupations du législateur. S'il est certain que ce principe d'intérêt de l'enfant constitue un standard souple et, à certains égards imprécis, sa primauté n'en reste pas moins incontestable lorsqu'il s'agit de se prononcer sur les conditions d'accès à l'assistance médicale à la procréation. Elle nécessite notamment de réfléchir aux aménagements en fonction des conséquences prévisibles sur la vie de l'enfant. Cette exigence essentielle s'inscrit dans le mouvement actuel tendant à faire de l'intérêt supérieur de l'enfant (article 3 de la Convention internationale des droits de l'enfant de 1990) une référence fondamentale.

Il est à noter qu'en France, la commission nationale de médecine et biologie de la reproduction (CNMBR : commission nationale en place avant la création de l'ABM) avait proposé en juillet 2004 que « pour des raisons associant l'efficacité des techniques d'AMP et l'intérêt de l'enfant, il est recommandé de ne pas accéder à une demande d'AMP lorsque

l'âge de la femme est supérieur à 42 ans révolus et/ou l'âge de l'homme est supérieur à 59 ans révolus ».

Suite à ces recommandations, ce sont des considérations essentiellement médicales (notamment les très mauvais résultats de l'AMP et donc le rapport bénéfice/risque négatif) qui ont conduit à la décision du 11 mars 2005 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie selon laquelle la prise en charge de la fécondation in vitro s'interrompt au jour du 43ème anniversaire⁴. Si une telle limite ne s'impose pas comme un couperet pour le praticien qui estimerait qu'une femme ayant dépassé son 43^e anniversaire est toujours « en âge de procréer » et ainsi n'interdit pas, sous cette réserve, aux praticiens de réaliser des interventions plus tardives, aux frais des couples concernés, symboliquement elle aboutit à ce qu'il existe, en France, un âge limite pour les femmes.

En 2006, le Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, chargé d'approuver le guide de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation, s'est interrogé sur la question de l'âge comme en témoigne sa délibération : « Le Conseil a opté clairement pour ne pas retenir de limite normative d'âge. D'une part, il est apparu aux membres du Conseil qu'une limite normative ne ferait pas suffisamment droit aux différences clinico-biologiques pouvant exister entre les personnes. D'autre part et plus encore, le Conseil estime, quel que soit le for intérieur de chacun de ses membres quant à une sagesse de vie, qu'il s'arrogerait un regard exorbitant en érigeant une norme d'âge pour être parent ou une norme quant à la différence d'âge maximale entre les membres d'un couple. De même les membres du Conseil ont estimé difficile d'édicter des règles a priori permettant aux équipes pluridisciplinaires de différer les limites de l'AMP, soulignant pour certains d'entre eux les risques d'une intrusion excessive dans les choix de couple. Le Conseil estime qu'une réflexion approfondie devrait être engagée et un débat public organisé sur cette question de possibles limites à l'AMP compte tenu de certaines indications ».

Plus récemment, en 2012, un avis du CO sur l'autoconservation de gamètes préconisait de rester dans le cadre de ce qui est l'usage en AMP : 42 ans pour la femme et 59 ans pour l'homme.

La loi de bioéthique de 2011 a repris les notions d'âge de procréer et d'intérêt de l'enfant. Dans le guide des bonnes pratiques (arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation), la question de l'âge est mentionnée. S'il n'y a pas de limite précisée en AMP,

⁴ Cette limite avait été auparavant fixée par des arrêtés des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale du 25 janvier 2000.

le texte évoque le fait que la possibilité de réaliser l'AMP est discutée en fonction de l'âge de la femme et de l'homme.

En ce qui concerne l'accueil d'embryon, ce texte inclut une donnée d'âge plus précise : « L'accueil d'embryons provenant de couples dont l'âge de la femme est supérieur à 37 ans ou l'âge de l'homme supérieur à 45 ans justifie une information spécifique ».

La position des professionnels en France

Deux enquêtes en 2009 et en 2016 ont été menées auprès des professionnels quant à leur pratique concernant la question de l'âge pour procréer chez l'homme.

En 2009, avant la discussion de la nouvelle loi de bioéthique, 76,2% des professionnels étaient favorable à une limite d'âge. La pratique dans la grande majorité des centres faisait état d'une limite de prise en charge de 43 ans pour la femme et de 60 ans pour l'homme.

En 2016, une enquête a été réalisée auprès de 244 professionnels, cliniciens ou biologistes, pratiquant l'AMP³. Pour 85,2% des répondants, un homme en âge de procréer a moins de 60 ans. 78,3% des biologistes et 91,5% des gynécologues interrogés souhaitent une limite fixée par la loi à 60 ans. Une deuxième enquête a été effectuée auprès de gynécologues et gynécologues-obstétriciens ne pratiquant pas l'AMP. Pour ces derniers, une courte majorité est en faveur d'une limite plus précoce chez l'homme, à 55 ans.

La prise en charge est réalisée par une équipe pluridisciplinaire et chaque demande d'AMP est examinée au cas par cas. Ce sont les complexités de chaque situation qui imposent une réflexion exigeante amenant au final à une prise de décision : prendre ou ne pas prendre en charge. Cependant, très souvent après l'examen de nombreuses demandes durant quelques années, dans un souci d'équité entre les couples, dans un souci d'information claire de tous les couples, la majorité des centres d'AMP a inscrit dans leur référentiel de fonctionnement une limite concernant l'âge maximum de l'homme.

Le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français), dans son communiqué de presse du 12 décembre 2012⁴ à propos de « l'auto conservation sociétale des ovocytes », précise que les risques des grossesses tardives sont réels pour la mère et l'enfant : ils augmentent dès 40 ans et sont franchement majorés après 45 ans. Le CNGOF souligne que l'âge optimal de l'utilisation des ovocytes conservés par la femme se situe avant 45 ans. Cette utilisation est éventuellement possible entre 45 et 50 ans sous réserve que l'état de santé de la femme ne soit pas incompatible avec le bon déroulement d'une grossesse et que la femme soit dûment informée des risques tant pour elle que pour l'enfant. La notion de risques « franchement majorés » après 45 ans devrait inciter à une extrême prudence.

Données épidémiologiques sur l'âge de procréer en France

En 2015, 799 000 enfants sont nés en France. 5% des enfants avaient une mère âgée de plus de 40 ans ou plus. 17 % des nouveau-nés avaient un père de 40 et plus.

En 2015, en France, les femmes accouchent en moyenne à 30,4 ans tous rangs de naissance confondus. Elles accouchent de leur premier enfant à 28,5 ans en moyenne⁵. L'augmentation de l'âge de la première maternité augmente depuis 1974 mais cette hausse est stabilisée autour de 30 ans depuis 2010. Cette augmentation de l'âge moyen s'explique principalement par la hausse de la fécondité entre 35 et 39 ans, ce taux retrouvant la valeur qu'il avait en 1950 mais également au début du XXème siècle. La hausse du taux des 40-44 ans est plus faible et loin des niveaux observés dans les années 1950⁵.

En 2015, 2% des nouveau-nés ont un père de plus de 50 ans et 0,6% ont une mère de plus de 40 ans et un père de plus de 50 ans.

Les causes de ces évolutions sont plurifactorielles : l'augmentation de la proportion des femmes de 40 ans à partir de 1986 (conséquence du baby-boom), le report de la première grossesse à mettre en rapport avec l'augmentation de la durée des études, le taux de chômage qui semble retarder la première union, le taux d'activité des femmes qui est passé en 40 ans de 45% à 80% - bien qu'il faille nuancer cette incidence car en France le taux d'activité féminine se maintient avec l'arrivée du premier et du second enfant - ainsi que les souhaits des hommes et femmes de s'engager dans la vie de couple et devenir parents⁵.

Si le report de grossesse est une réalité, il faut souligner qu'un tel report constitue un risque de se retrouver devant une infertilité liée à l'âge. Une modélisation de Leridon et Slama⁶ montre qu'à l'âge de 25 ans le report de la grossesse de 30 mois diminue le nombre moyen d'enfants et augmente la proportion de couples restant involontairement sans enfant de 9,8% à 12,8%, le recours à une AMP ne corrigeant que très faiblement cette réduction.

Age de la femme et procréation

La femme a un stock définitif d'ovocytes à la naissance et les capacités reproductives de la femme vont diminuer avec l'âge à partir de 35 ans et ce drastiquement après 40 ans. L'âge moyen de la ménopause est aux alentours de 50 ans mais on sait que la réserve ovarienne diminue bien plus précocement et que donc la probabilité d'avoir naturellement un enfant diminue drastiquement. Dans des sociétés ne pratiquant pas le contrôle des naissances, les femmes encore mariées à 50 ans avaient leur dernier enfant vers 40 ans en moyenne, témoignant ainsi de la survenue de l'insuffisance ovarienne avant la ménopause⁶. Chez les

⁵ Insee première N° 1642, mars 2017

⁶ Note INED : <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/analyses/fertilité-age/>

Hutterite, secte opposée au contrôle des naissances, la probabilité d'avoir un enfant vivant par cycle est de 24% à 25 ans pour chuter à 12% à 35 ans et 5% à 40 ans⁷.

Le pourcentage de grossesses non menées à termes (fausses couches) va également s'accroître avec l'âge. S'il est d'environ 12% vers 25 ans, il atteint 20% à 37 ans et 30% à 43 ans et s'accroît drastiquement au-delà.

L'augmentation de l'âge va également accroître le risque d'infertilité car avec l'âge la femme a plus de risque d'avoir été exposée à des conditions médicales ou des facteurs exogènes à risque pour la fertilité, tels une maladie maligne et son traitement, une endométriose et d'autres affections génitales, le tabac, l'obésité, etc...

Au-delà de la diminution de la fertilité et de l'augmentation de l'aneuploïdie chez le conceptus (i.e. embryon, fœtus, enfant) se pose la question des grossesses chez les femmes âgées avec deux questions : qu'en est-il du risque pour la mère et qu'en est-il du risque pour l'enfant ?

Risques maternels

L'âge est un déterminant important de la mortalité maternelle. En France, comparées aux femmes de 20 à 29 ans, les femmes de 40-44 et de plus de 45 ans ont un risque de décès respectivement multiplié par 4,9 et 7,9, le décès maternel étant heureusement un événement rare : 50,8 pour 100 000 femmes de plus de 45 ans⁷. Cette augmentation du risque est retrouvée par d'autres auteurs⁸ : x 16,2 et x 121 pour les tranches d'âge de 40-44 ans et plus de 45 ans .

Par ailleurs, les grossesses tardives sont causes de morbidité. Chez les femmes de plus de 45 ans, les risques de survenue de pathologies cardiaques (infarctus x 5,4, arrêt cardiaque x 6,4, détresse cardiaque x 2,4), pulmonaire (embolie x 3,9, pneumonie x 1,4), thrombotiques (thrombose veineuse profonde x 3,7), rénale (insuffisance rénale x 3,0) et infectieuse (choc septique x 1,5) sont significativement augmentés⁹.

Le risque de pré-éclampsie est classiquement augmenté en cas d'une hypertension pré-existante à la grossesse mais apparaît doublé voire triplé chez la femme primipare de 40 ans et plus. Le risque de présenter un diabète gestationnel augmente avec l'âge. Par ailleurs, le risque de naissance multiple est augmenté également avec l'âge. Le recours à la césarienne est plus fréquent après 40 ans (jusqu'à 70 % de césariennes dans la littérature, 40-50 % de césarienne pour Yogev et al.¹⁰). On retrouve plus de présentations dystociques, plus de placenta prævia et d'utérus cicatriciel^{10,11}.

Ainsi, l'âge maternel est en soit un facteur reconnu de risque de mortalité et morbidité maternelle. Par ailleurs, plusieurs études semblent montrer que les grossesses obtenues

⁷ INSERM : Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles 2007-2009, <http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2015/01/Les-morts-maternelles-en-France-2007-2009-Rapport-du-CNEMM.pdf>

grâce à des ovocytes de donneuses seraient plus à risque^{12,13} et que l'association âge maternel et don d'ovocytes est donc à risque (Pr Goffinet, présentation au conseil d'orientation).

Risques foetaux et néonataux

Le risque le plus connu est celui de la trisomie 21 qui augmente avec l'âge de la mère mais d'autres aneuploïdies peuvent être présentes. Le nombre d'enfants porteurs d'anomalies chromosomiques va augmenter avec l'âge de la femme de 1/500 à 2,6/1000 à 30 ans, 5,6/1000 à 35, 15,8/1000 à 40 et 53,7 /1000 (1 pour 20) à 45 ans¹⁴. Le risque de mort foetale in utero peut être multiplié par 2 pour la tranche d'âge 40-44 ans comparée à celle des 20-29 ans et le risque de prématurité sévère est augmenté d'un facteur 1,5 à 4^{8,10}. Dans une étude récente réalisée à la maternité de Port-Royal (Paris) comparant 361 femmes âgées de 25-35 ans à 361 femmes âgées de plus de 42 ans (âge moyen 44,6 ± 2.0⁸), Vincent-Rohfritsch *et al.* retrouvent une augmentation de la fréquence des césariennes (21,7% dans le groupe jeune, 43,5% de césarienne dans le groupe âgé) et une augmentation des prématurités, qui doublent dans le groupe âgé (13 %)¹⁵. De plus, ils montrent que dans le groupe âgé l'obtention d'une grossesse unique par FIV augmente le recours à la césarienne (FIV : 49,5% vs spontanée : 36,2%). Le fait d'avoir obtenu la grossesse par FIV et d'avoir une grossesse multiple augmente nettement le recours à la césarienne (61,4% dans le groupe âgé contre 38,6% dans le groupe jeune) et la présence d'une prématurité (52.3%). Ils concluent que le cumul de l'âge, d'une FIV et d'une grossesse multiple constitue une très mauvaise combinaison.

Cas particulier du recours au don d'ovocytes

Le recours au don d'ovocytes permet, en principe, de s'affranchir de l'âge des ovocytes puisque ceux-ci proviennent de femmes plus jeunes (en France < 37 ans). Il ne permet pas de s'affranchir de l'âge de la femme et donc du risque de morbidité-mortalité liée à l'âge exposé antérieurement. Dans la série de femmes accouchant à plus de 42 ans à la maternité de Port Royal, l'âge moyen des femmes était de 44 ± 1,4 ans sans don d'ovocytes et de 46,2 ± 2.9 ans avec don d'ovocytes (DO) témoignant donc d'une maternité plus tardive avec le don d'ovocytes¹⁶. Le risque de grossesse multiple était augmenté dans le groupe DO comparé aux groupes de grossesses sans DO obtenues par FIV ou pas. Le risque de pré-éclampsie est augmenté dans le groupe DO (x 3.3) et cela a été retrouvé globalement dans les séries publiées tant chez les singletons que chez les jumeaux, posant la question pour certains d'un possible conflit immunitaire résultant du don d'ovocytes. D'autres questions sont posées sans qu'il y ait de conclusion nette concernant le risque d'hémorragies du post-

⁸ La maternité de Port-Royal accueille un certain nombre de femmes à la suite d'une assistance médicale à la procréation réalisée à l'étranger.

partum ou l'augmentation du taux de césarienne lié au don d'ovocytes. Avec don d'ovocytes, le pourcentage de nouveau-nés ayant une complication est de 30,7% dans le groupe des femmes de plus de 50 ans et de 14,3% pour des femmes âgées de 45-49 ans, ce dernier chiffre étant déjà élevé par rapport aux taux habituels en obstétrique¹⁷.

Alors que l'ASRM (American Society of Reproductive Medicine) présente le don d'ovocytes comme un « traitement de l'infertilité liée à l'âge », R.J. Paulson dans un commentaire, accompagnant la publication du travail de Guesdon dans la revue *Fertility and Sterility*, souligne la rareté des études sur ce sujet et conclut que les grossesses après 45 ans sont plus compliquées et la durée d'hospitalisation plus élevée¹⁸.

Age de l'homme et procréation

Contrairement à ce qui est le cas chez la femme, la gamétogenèse est continue chez l'homme en bonne santé. Ainsi, après environ trente divisions cellulaires in utero la spermatogenèse est initiée à la puberté. Les spermatogonies (cellules souches de la spermatogenèse) se renouvellent par simple division et tous les 16 jours des spermatogonies vont se multiplier pour permettre la formation de spermatozoïdes. Ainsi, on estime qu'à l'âge de 20 ans les spermatogonies ont été obtenues après 150 divisions cellulaires alors qu'à l'âge de 50 ans elles ont préalablement été l'objet de 840 divisions. Or plus le nombre de division est important, plus le nombre d'erreurs dans la duplication de l'ADN augmente (mutations). Les données du séquençage nouvelle génération ont démontré qu'un père de 20 ans transmet en moyenne 25 mutations à son enfant, un père de 40 ans environ 65 et environ 85 mutations à 60 ans (chaque année supplémentaire ajoute en moyenne 2 nouvelles mutations à la descendance). Ces données permettent de comprendre le fait constaté depuis longtemps d'un lien entre certaines maladies génétiques rares chez l'enfant et l'âge du père¹⁹. A l'opposé, le nombre de mutations *de novo* maternelles est d'environ 15, non reliées à l'âge.

Si la plupart de ces mutations sont "*a priori*" neutres, elles pourraient toutefois dans une approche multigénique être un des contributeurs, parmi d'autres, de la prévalence augmentée de l'autisme et de schizophrénie chez les descendants de pères ayant procréé à un âge plus avancé. Il s'agit en effet d'affections complexes, polygéniques faisant intervenir des variations *de novo* et des variants hérités et rares agissant de concert²⁰. Le fond génétique paternel à risque vis-à-vis de ces troubles autistiques pourrait-il prédisposer les pères à une union et une paternité tardive ?

De nombreux travaux ont montré une atteinte de la spermatogenèse chez l'homme âgé : atteinte quantitative (nombre de spermatozoïdes produits) et qualitative (mobilité, formes

anormales), atteinte histologique du testicule ²¹⁻²⁵. L'obésité, la consommation tabagique, certaines expositions professionnelles ou environnementales peuvent également avoir des conséquences sur la spermatogenèse et la qualité nucléaire du spermatozoïde (dommages à l'ADN, chromatine).

Fertilité, développement embryonnaire, grossesse

Dans des populations n'utilisant aucun contrôle des naissances, la fertilité de l'homme diminue de moitié entre les tranches d'âge 20-35 ans et 55-59 ans ²⁶. Le délai pour concevoir est de 6 mois avant 30 ans, 10 mois à 40-44 ans, 19 mois à 45-49 ans et de 32 mois à 50 ans et plus ²⁷. L'allongement du délai pour concevoir se traduit par un recours plus fréquent à l'AMP.

Le taux de fausses couches spontanées augmente avec l'âge de l'homme et ce d'autant plus que la femme est âgée faisant supposer que les ovocytes d'une femme jeune pourraient réparer les lésions induites par l'âge sur le génome et l'épigénome du spermatozoïde ²⁸. Cependant, dans un programme de don d'ovocytes (âge maternel jeune), l'âge du père a un effet négatif sur le développement embryonnaire tardif. Au-delà de 50 ans, des auteurs rapportent un taux de fausses couches augmenté et une diminution du nombre d'enfants obtenus ²⁹.

La revue de Sartorius et Nieschlag en 2010 met en évidence une relation entre l'âge du père et les complications de la grossesse comme les fausses couches, la pré-éclampsie, les pathologies du placenta, la prématurité et le recours à la césarienne ²³.

Syndromes génétiques

Dès le début du 20^{ème} siècle, une association entre certains syndromes génétiques rares et l'âge du père avait été observée ³⁰. Au-dessus de 50 ans le risque pour l'enfant d'avoir une maladie liée à une mutation dominante augmente (tableau en annexe 1). Ceci est expliqué par une augmentation du taux de mutations dans l'ADN du spermatozoïde (exemple : mutations dans le gène RET responsable de la néoplasie endocrinienne multiple, le gène FGFR2 responsable du syndrome d'Apert ou le gène FGFR3 responsable de l'achondroplasie) qui est en relation avec l'augmentation de la fréquence de ces pathologies avec l'âge ²². D'autres pathologies ont été décrites ³¹.

L'étude de Zhu en 2005 fait état d'une augmentation des trisomies 21 dès l'âge de 35 ans avec un risque relatif multiplié par 3,2 si l'homme a plus de 50 ans ³². Ce seuil de 50 ans a de nouveau été retenu en 2015 par Garcia-Ferreira ³³. Ces auteurs ont retrouvé des taux d'aneuploïdies embryonnaires statistiquement plus importants et des taux de blastoformation statistiquement plus faibles si le père était âgé de plus de 50 ans. L'augmentation de l'aneuploïdie peut avoir comme conséquence une augmentation du taux

de fausses couches spontanées avec l'âge du père (voir plus haut) ou la survenue d'une anomalie chromosomique chez l'enfant.

Pathologies plurifactorielles

Depuis plusieurs décennies, les études ont révélé une incidence de l'âge paternel sur l'augmentation de la prévalence des troubles neuro-développementaux chez l'enfant³⁴⁻³⁷. Pour ces pathologies plurifactorielles, les explications peuvent être variées et associées: la génétique et les mutations, l'épigénétique et bien entendu les interactions père-enfant dues à son âge et son histoire passée ainsi que les facteurs environnementaux.

Schizophrénie⁹

Plusieurs revues de la littérature et études³⁸⁻⁴¹ mettent en évidence une augmentation du risque de schizophrénie qui est corrélé positivement avec l'âge du père dès 45 ans lors de la conception, et ceci même après ajustement sur l'âge de la mère, le sexe, l'ethnie, le niveau d'éducation, et la durée du mariage des parents. Le risque relatif de schizophrénie semble 3 fois plus élevé lorsque le père est âgé de plus de 50 ans par rapport aux pères de moins de 25 ans. Le risque augmente d'un facteur 1,4 par tranche de 10 ans d'âge paternel (après ajustement sur l'âge maternel).

Selon, ces auteurs, un âge paternel élevé pourrait être en lien avec 26,6% à 33% des cas de schizophrénies dont les pères ont plus de 50 ans.

L'ensemble de ces études prédit une augmentation de la prévalence de la schizophrénie si l'évolution vers une paternité tardive se poursuit dans la population⁴². Ces études évoquent une origine génétique, voire épigénétique sur l'apparition de la schizophrénie à l'âge adulte chez l'enfant. Cela s'explique par le fait que « chez l'homme plus âgé, le sperme est plus fréquemment endommagé, plus sévèrement atteint et non éliminé »⁴³. D'autres hypothèses sont évoquées comme l'origine environnementale familiale en raison du caractère plurifactoriel de la schizophrénie. La variable « personnalité du père » est aussi évoquée avec l'existence de troubles de la personnalité de type schizoïde ou schizotypique chez les pères des enfants atteints⁴⁴.

Autisme¹⁰ et spectre autistique

Dans la méta-analyse de Sharma⁴⁵ le risque d'autisme est multiplié par 6 si le père est âgé de plus de 50 ans (comparé aux pères de moins de 29 ans) et le risque de trouble bipolaire

⁹ L'INSERM présente les résultats d'une revue de la littérature sur la question de l'âge du père et la schizophrénie : <http://www.inserm.fr/content/view/full/42764>

¹⁰ La prévalence de l'autisme en France est de 1 naissance sur 150, cette prévalence étant estimée à 1 sur 100 au niveau international. Source : rapport 2013 : situation de l'autisme en France : http://www.vaincrel'autisme.org/sites/default/files/rapport_situation_Autisme%202013_web.pdf

multiplié par 25 pour un père de plus de 45 ans (comparé à un père de 20-24 ans) dans une étude cas-témoin Suédoise, ce qui n'est pas retrouvé dans une étude en Allemagne. L'étude de Reichenberg ⁴⁶ en 2006 trouve une corrélation entre autisme et âge tardif du père avec un risque 5 fois supérieur chez les hommes de plus de 40 ans par rapport aux hommes de moins de 30 ans. Ce risque perdurerait dans les générations à venir ³⁴.

Autres

Enfin, l'âge paternel avancé comme facteur de risque est aussi en cause dans l'augmentation de la prévalence des troubles anxio-dépressifs, des phobies et des troubles obsessionnels-compulsifs, lorsque les pères ont moins de 19 ans ou plus de 50 ans ^{47,48}. Ces travaux sont cependant plus en faveur d'une variable environnementale liée à l'âge (personnalité, éducation), la composante génétique de ces troubles en psychiatrie étant absente.

Auroux montre une incidence de l'âge paternel sur le développement cognitif de l'enfant ⁴⁹. Par la suite ces résultats ont été confirmés, sans que l'on puisse faire la part entre les facteurs génétiques, environnementaux et familiaux ⁴⁷.

Parentalités tardives, enfant et liens intergénérationnels

S'il est difficile d'apporter des réponses claires à ces questions, la pratique clinique notamment des psychiatres ou des psychologues montre toutefois que les interrogations sont bien présentes.

Plusieurs études ont rapporté que les enfants issus de mères autour de 40 ans avaient une meilleure éducation et un meilleur statut intellectuel et psychologique ⁵⁰, ce qui est positif, sans que l'on sache toutefois la part due à un meilleur niveau socio-économique de ces familles. En effet, avec l'âge, les parents semblent plus stabilisés, ont de meilleurs revenus et peuvent passer plus de temps avec leurs enfants.

A l'inverse, des études ont montré que les parents âgés pouvaient expérimenter des difficultés dans l'éducation de leurs enfants à l'adolescence. Sur le plan psychique, il a été souligné les risques pour l'enfant, en particulier au niveau de l'adolescence où la fragilité de ces pères peut être une entrave à l'agressivité propre à la phase d'adolescence, avec une relation plus marquée par la honte ou la violence chez les adolescents dont le père a plus de 70 ans, avec chez les filles une plus grande culpabilité et surprotection. Plus de tentatives de suicide et de troubles du comportement alimentaire ont été observés dans cette population d'adolescents. Il a été souligné aussi l'attitude de fuite chez les garçons pour éviter l'affrontement, la recherche de partenaire sexuel plus âgés qu'eux même.

Retarder la parentalité induit des changements dans les relations intergénérationnelles. Les hommes peuvent procréer à un âge où ils sont déjà grands-pères et ne jamais devenir grands-pères des enfants de leurs derniers enfants. Comment peut s'inscrire dans l'ordre de

la filiation et dans l'ordre du groupe social l'enfant conçu par un homme qui est déjà socialement et psychologiquement grand-père ? Dans le cas féminin, cette situation est moins fréquente mais les techniques d'AMP peuvent la permettre et poser de nouvelles questions.

En raison de l'âge avancé des parents, il risque de ne plus y avoir de grands parents présents pour l'enfant, alors que ces « adultes de recours » sont d'une grande aide lors des crises propres à l'adolescence. Beaucoup d'études confirment l'importance des grands parents dans ce « mediating effect » à travers aussi la réussite scolaire et sociale des petits enfants⁵¹.

Les difficultés psychologiques en cours de grossesse et dans le post-partum sont plus fréquentes chez les femmes au-delà de 40 ans. Les troubles psychiatriques concernent environ 20% d'entre elles (dépression, psychoses chroniques, etc.) avec de plus dans le post-partum, des niveaux plus élevés de désajustements interactifs précoces et de dépression. Elles sont souvent hospitalisées plus longtemps en suites de couches (durée moyenne de séjour de 6 jours), ont besoin d'être plus soutenues pour l'établissement de leurs relations premières à leur enfant et sont plus souvent hospitalisées en unités psychiatriques mères-bébés⁵².

La question de l'entourage des enfants par les parents jusqu'à un âge où ils peuvent être autonomes est également à aborder. La parentalité tardive peut réduire les chances que les deux parents survivent jusqu'à ce que leur enfant ait atteint l'âge adulte. Compte tenu de l'espérance de vie dans nos pays, la majorité des parents (99% pour les femmes, 98% pour les hommes) survivent jusqu'à l'âge de 18 ans de l'enfant si celui-ci a été conçu vers 25 ans. Si l'enfant a été conçu à l'âge de 45 ans, 5,5 % des femmes et 12,1 des hommes seront décédés avant que l'enfant soit âgé de 18 ans⁵⁰. La parentalité tardive expose à un risque accru de devoir aider ses parents avant d'avoir atteint l'âge adulte. En effet, pour les personnes nées dans les années 60, 14 % des hommes et 8% des femmes vivront moins de 5 ans à la retraite sans incapacité (Insee, références, édition 2016).

Age et assistance médicale à la procréation

Les données 2013-2014 du registre de FIV de l'ABM témoignent d'une chute du taux d'accouchement par tentative au-delà de 35-37 ans chez la femme avec un pourcentage d'accouchement inférieur à 5% à 42 ans et nul au-delà de 44 ans. A l'opposé, chez l'homme, si le taux d'accouchement après FIV chute à partir de l'âge 30-35 ans, il n'y a pas de chute drastique entre 50 et 69 ans.

Concernant les grossesses obtenues par FIV, le risque qu'elles présentent un événement pathologique (diabète gestationnel, pré-éclampsie, placenta prævia, hématome rétroplacentaire, thrombose) est augmenté par rapport aux grossesses spontanées (x 1,6).

Comparé à la tranche d'âge 25-30 ans, les 35-40 ans ont un risque multiplié par 1,8 et les plus de 40 ans un risque multiplié par 2,7. L'âge est donc un facteur augmentant le risque lors des grossesses obtenues par FIV.

Si la fertilité naturelle diminue avec l'âge, l'AMP apparaît toutefois comme un « remède » incertain pour les couples dont la femme a plus de 35 ou 40 ans⁶. Les études sur le devenir à long terme de couples inclus dans des programmes de FIV ou dans un parcours d'exploration et traitement de l'infertilité montrent qu'environ 55-60% des couples auront eu un enfant⁵³. L'âge de la femme mais également celui de l'homme modulent les chances de devenir parents. Dans l'étude de Walschaerts, 62% des couples dont l'homme et la femme sont âgés de 35 ans ou moins auront un enfant, dans un délai de 9 ans, alors que seulement 31 % auront un enfant s'ils ont plus de 35 ans⁵³.

Le développement des méthodes d'assistance médicale à la procréation pose la question de l'âge de façon renouvelée. Ainsi l'utilisation de gamètes de donneuses peut permettre à une femme d'avoir une grossesse avec des ovocytes d'âge plus jeune. De plus, bien que cela ne soit pas autorisé en France, la conservation d'ovocytes sans indication médicale pour reporter la grossesse au-delà de l'âge physiologique de l'obtention de la grossesse créé un nouveau paradigme.

La question de l'âge en AMP ne se pose pas de façon identique chez la femme et l'homme.

Chez la femme, l'horloge biologique est une réalité, la ménopause mettant un terme à la procréation d'autant plus que l'insuffisance ovarienne préalable à la ménopause rend les tentatives d'AMP intraconjugales (gamètes des deux parents) inefficaces au-delà de 42 ans, c'est-à-dire bien avant l'âge moyen de la ménopause. Cependant deux situations reculant l'âge de la maternité devront être envisagées : l'utilisation d'ovocytes de donneuses et la conservation de ses ovocytes lorsque la femme était plus jeune qui pourraient être utilisés à un âge avancé. Il faut rappeler qu'en France la conservation des ovocytes est prévue par la loi lorsque la femme doit avoir un traitement à risque pour la fertilité ou lorsque cette dernière présente un risque d'être prématurément altérée. La loi prévoit également la possibilité d'auto-conservation pour les femmes donneuses d'ovocytes avant d'avoir procréé. Dans d'autres pays la conservation des gamètes peut être pratiquée sans aucune indication médicale.

La limite d'âge pour procréer avec ses propres gamètes pour la femme est facilement définie : au-delà de 42 ans, les méthodes d'AMP ne sont pas efficaces. Si cette limite n'a pas été inscrite dans la loi, elle correspond aux limites de prise en charge par les systèmes d'assurances maladies.

L'utilisation d'ovocytes ayant été conservés avant l'insuffisance ovarienne ou celle d'ovocytes de donneuses permet, grâce à la médecine, de reculer l'âge de la grossesse. Ces

deux modes de procréation assistée, utilisant des « gamètes plus jeunes » permettent de s'affranchir des risques liés à l'âge du gamète mais renvoient aux risques maternels des grossesses tardives. L'utilisation d'ovocytes de donneuses semble, de plus, être par elle-même un facteur de risque pour la grossesse.

En 2016 l'ASRM (American Society of Reproductive Medicine) identifie le don d'embryon et celui d'ovocytes comme « traitement de l'infertilité liée à l'âge », précisant que ces méthodes fonctionnent, qu'il existe des effets négatifs obstétricaux et sur la mortalité périnatale mais que cela est envisageable jusqu'à 55 ans. En faveur de cette prise en charge, il est avancé que la stabilité économique et la maturité des couples peuvent être des éléments positifs pour élever leur enfant. Parmi les arguments en sens inverse, sont évoqués la question de l'innocuité d'avoir des parents âgés pour la vie de l'enfant, le fait que ces méthodes comportent des risques médicaux pour la mère et l'enfant et qu'enfin elles bouleversent les limites naturelles de la procréation. Ils soulignent toutefois qu'il serait souhaitable de mettre en place une évaluation médicale et psychosociologique des enfants. Compte tenu des points négatifs, ces procréations ne doivent-elles pas être découragées ?

Doit également être prise en compte la disponibilité d'ovocytes de donneuses. En France, le don d'ovocyte s'inscrit dans un acte solidaire non rémunéré, contrairement à la situation existant aux Etats Unis ou dans d'autres pays où les gamètes font l'objet de transactions financières comme des produits du marché. Dans notre pays, il existe une réelle insuffisance du don d'ovocytes pour répondre aux demandes des femmes ayant une insuffisance ovarienne. Comment serait gérée l'attribution des dons ? Si le don d'ovocyte était proposé comme « traitement de l'infertilité lié à l'âge », la France serait très loin d'atteindre l'autosuffisance - planifiée dans le contrat d'objectifs et de performances de l'ABM pour les prochaines années -, sauf à renoncer au principe de gratuité du don de gamètes.

L'utilisation des ovocytes conservés sur indication médicale antérieurement à l'insuffisance ovarienne permet également de retarder la grossesse mais les risques obstétricaux liés à l'âge restent présents.

Chez l'homme, s'il existe une diminution des capacités à procréer et une augmentation du risque pour l'enfant, il n'existe pas d'arrêt du fonctionnement gonadique net comme chez la femme. Cependant, l'augmentation des anomalies chez l'enfant et le futur adulte liés à « l'âge du gamète » pose la question de l'innocuité de l'action médicale. La majorité des centres d'AMP en France ont raisonnablement proposé une limite d'âge à 60 ans. Avoir un enfant à 70 ans et plus est techniquement possible mais est-ce raisonnable ?

Il paraît nécessaire d'aborder également la conservation de gamètes avant traitement à risque pour la fertilité qui est prévue par la loi¹¹. Cette conservation peut apparaître comme une obligation de moyen pour l'équipe médicale, qui ne se sent pas en droit de refuser à un patient de conserver, même à un âge avancé, si celui-ci le demande car aucune notion d'âge n'est inscrite dans la loi s'agissant de la conservation elle-même. Souvent les équipes médicales informent le patient de la difficulté, voire de l'impossibilité, qu'il y aura après 60 ans à utiliser ces gamètes en AMP. Certains renoncent à la conservation, d'autres la demandent pour « se rassurer ».

La conservation des gamètes ayant une finalité : « en vue d'AMP », il est important que la limite d'âge préconisée pour l'AMP s'applique également à la conservation de gamètes avant traitement à risque pour la fertilité et que les patients soient clairement informés de ces limites au moment de la conservation et lors des demandes de maintien de la conservation.

Prise en charge par la société

Le choix a été fait jusqu'à présent de considérer que le traitement de l'infertilité relevait de la solidarité nationale, au travers de la prise en charge à 100 % par la sécurité sociale, dans la limite de 6 tentatives d'inséminations et de 4 tentatives de FIV pour l'obtention d'une naissance et sous réserve que l'âge de la femme ne dépasse pas 43 ans. Le coût de l'assistance médicale à la procréation pour l'assurance maladie en France peut être évalué à environ 200 millions d'euros par an¹². Dans les différentes situations de l'AMP (intraconjugale, avec gamètes de donneur(se), gamètes autoconservés,...) la question de la prise charge se pose. Le système français est un système de prise en charge basé sur la solidarité. La notion d'enveloppe budgétaire contrainte pour le système de santé doit être présente dans la réflexion.

Une AMP ouverte sans limites d'âge pose la question de la solidarité nationale dans une pratique que la médecine juge à risque pour l'enfant dans ses conséquences médicales, psychiatriques et psychologiques, dans un contexte où le risque de multiplication des essais augmenterait aussi le coût. La prise en charge des grossesses tardives et de leurs

¹¹ Article L2141-11 du Code de la santé publique (CSP): « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité »

¹² L'ensemble des actes facturables réalisés par les médecins de ville et les centres clinico-biologiques et des coûts additionnels couverts par une enveloppe « mission d'intérêt général » a été évalué, pour 2010, à un montant compris entre 175 et 206 millions d'euros, auxquels il convient d'ajouter des coûts non facturables liés notamment aux réunions pluridisciplinaires des centres d'AMP et à l'information des couples.

complications obstétricales et périnatales, ou plus tard chez l'enfant, dont les fréquences apparaissent augmentées, représentent un coût supplémentaire non négligeable. La collectivité devra prendre en charge ce coût. Cela va-t-il poser des problèmes de redistribution ?

Les grossesses tardives par conception naturelle sont relativement rares par rapport au nombre de grossesses annuelles en France. Bien entendu dans ces cas-là le praticien, l'équipe médicale ne sont pas sollicités en préconceptionnel mais une fois la grossesse en place.

Il en est autrement dans le cadre de l'AMP à un âge avancé où la responsabilité de l'équipe médicale est évidente dans la survenue d'une grossesse. Au-delà de la responsabilité de l'équipe médicale en ce qui concerne l'acte médical et ses éventuelles conséquences, n'est-ce pas au politique, à la société de se prononcer sur la prise en charge de ces pratiques ? Quelle que soit la position, dans un souci de justice cette activité ne devrait-elle pas être soit autorisée et prise en charge par la solidarité, soit non autorisée quel que soit le mode de prise en charge ?

Conclusion

Faut-il une limite d'âge pour la prise en charge des hommes et femmes en AMP ? Dans un article posant la question de la maternité après la ménopause, D. Cutas dans le journal *Bioethics* ne voit aucune objection à la maternité tardive à propos du cas d'une femme de 67 ans ayant accouché de jumeaux⁵⁴.

Malgré les progrès de la prise en charge et l'utilisation de nouvelles méthodes comme le don d'ovocytes ou l'utilisation d'ovocytes préalablement conservés, les grossesses tardives sont nettement plus à risque que les grossesses avant 40 ans. En ce qui concerne l'âge du père, les risques se situent pour la grossesse et pour l'enfant. Ces risques apparaissant pour la mère et pour l'enfant posent la question de la responsabilité médicale, la réflexion se situant seulement dans le champ de l'AMP. Par ailleurs, d'un point de vue général la question du coût doit être envisagée.

Dans ce contexte, malgré une absence de définition dans les textes de l'âge pour procréer, les caisses d'assurance maladie ont fixé une limite à 43 ans chez la femme pour la prise en charge de l'AMP et la majorité des professionnels de l'AMP ont souhaité mettre une limite de 60 ans pour l'homme. Si le conseil d'orientation n'avait pas jugé bon en 2008 de fixer une limite d'âge, renvoyant une éventuelle limite à chaque équipe d'AMP, la commission nationale de médecine et biologie de la reproduction avait proposé en 2004 de ne pas accéder à une demande d'AMP lorsque l'âge de la femme est supérieur à 43 ans et l'âge de l'homme supérieur à 59 ans. Plus récemment, le conseil d'orientation de l'ABM dans son avis

sur l'autoconservation des gamètes préconisait en 2012 « de rester dans le cadre de ce qui est l'usage en AMP : 42 ans pour les femmes et 59 ans pour les hommes » pour l'utilisation des gamètes ayant été conservés.

Depuis, les pratiques médicales et les données scientifiques ont évoluées notamment sur les conséquences des grossesses tardives et de la paternité tardive.

Peut-on mettre une limite apparaissant raisonnable tant en ce qui concerne l'efficacité des méthodes, la minimisation des risques obstétricaux et des risques pour l'enfant, la question de l'éducation et l'accompagnement de l'enfant par ses parents ?

Le conseil d'orientation souligne la nécessité de rappeler que la situation la moins à risque est la procréation à un âge jeune. En 2009, le conseil d'orientation avait déjà émis un avis sur la nécessité d'informer sur la baisse de la fertilité avec l'âge¹³. En termes de santé publique, cette notion est très importante, la procréation à un âge avancé demandant une médicalisation quelque peu artificielle de la procréation. Les pouvoirs publics devraient organiser des campagnes d'information sur cette thématique montrant également les limites des techniques d'AMP permettant ainsi de relativiser l'attrait magique que les techniques d'AMP suscitent dans le public mais également chez certains médecins. Les pouvoirs publics pourraient également mettre en place les conditions pour que les couples jeunes puissent procréer tout en poursuivant leur projet de vie. Il s'agit d'un vrai choix de société. Il semble nécessaire de mettre en place des actions pédagogiques auprès des jeunes, hommes et femmes, et des campagnes d'informations sur la notion de la réalité de l'horloge biologique et sur le fait que devenir parents devrait se faire à un âge jeune. L'information devrait éclairer également sur la difficulté de la procréation à un âge plus tardif et sur le fait que les techniques d'AMP, aussi performantes qu'elles soient, ne peuvent tout résoudre et notamment faire remonter le temps biologique.

La période de la vie au cours de laquelle un couple est dit en âge de procréer est naturellement rapportée à des données physiologiques. Les extrêmes ont été bien observés, et ce terme d'extrême se conjugue aux sur-risques encourus tant par la mère, que par l'enfant à naître. Alors que l'AMP, encadrée par la loi relative à la bioéthique, a pour but de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité, l'irruption de ces techniques bouleverse-t-elle la sagesse des couples et celle des équipes médicales ? Les praticiens du domaine sont particulièrement vigilants face à ces situations qui surviennent, il est vrai rarement, dans un contexte de procréation naturelle.

¹³ Comment informer sur la baisse de la fertilité avec l'âge ? Avis du conseil d'orientation de l'ABM, 10 juillet 2009 : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/avis_10072009.pdf

Dans ce contexte, le conseil d'orientation a été saisi pour préciser la notion d'âge pour procréer.

Préciser cette notion, c'est probablement mettre une limite à l'âge de procréer. Plus généralement, l'absence de limite ne renvoie-t-elle pas à une société où l'individu dans sa toute-puissance utiliserait les dernières technologies ? N'est-ce pas sur des limites que la société peut se construire ?

Dans un souci, de bienfaisance (ne pas entraîner de risques pour les différents acteurs impliqués ou à venir), d'équilibre mesuré entre l'autonomie de l'individu, l'intérêt de l'enfant à venir et la responsabilité de l'équipe médicale, d'équité (même accès aux soins pour tous), il a paru pertinent au conseil d'orientation de préciser la notion d'âge pour procréer avec l'aide de l'assistance médicale à la procréation. Il ne s'agit pas de mettre une norme abstraite supplémentaire mais bien de faciliter pour les équipes médicales la prise en charge des couples inféconds en clinique quotidienne et d'apporter des informations aux décideurs et politiques chargés de la santé publique.

Dans ce contexte, le débat au sein du conseil d'orientation fut riche et mit en évidence des différences d'appréciations sur le caractère strict ou relatif de la limite.

En conclusion, le Conseil d'Orientation est favorable à une limite de « l'âge pour procréer » dans les différentes situations d'AMP :

- Age de la femme : 43 ans avec, dans le cas de l'utilisation d'ovocytes préalablement conservés ou de donneuse, une discussion au cas par cas entre 43 et 45 ans
- Age de l'homme : procréation intra-conjugale ou avec don de spermatozoïdes : 60 ans.

Le Conseil d'Orientation insiste sur la nécessité que ces limites soient explicitées, en amont, au couple dès le début de son parcours en AMP et qu'un accompagnement bienveillant soit mis en place pour tous les couples souhaitant une prise en charge en AMP.

Références

1. Daniels N, ed. *Just Health Care*. Cambridge: Cambridge University press; 1985.
2. Pennings G. Measuring the welfare of the child: in search of the appropriate evaluation principle. *Hum Reprod* 1999;14:1146-50.
3. Belaisch-Allart J, Ouazana M, Bailly M, Selva J, Kulski O, Boitrelle F. [Male age in assisted reproductive technologies: Is there a limit?]. *Gynecol Obstet Fertil* 2016;44:712-5.
4. Auto-conservation sociétale des ovocytes - la position du CNGOF. 2012. 2017, at http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/121212_autoconservation_ovocyttaire_com-press.pdf.)
5. Leridon H, ed. *Pourquoi les femmes conçoivent-elles de plus en plus tard?* Paris: Springer; 2013.
6. Leridon H, Slama R. The impact of a decline in fecundity and of pregnancy postponement on final number of children and demand for assisted reproduction technology. *Hum Reprod* 2008;23:1312-9.
7. Larsen U, Yan S. The age pattern of fecundability: an analysis of French Canadian and Hutterite birth histories. *Soc Biol* 2000;47:34-50.
8. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;104:727-33.
9. Grotegut CA, Chisholm CA, Johnson LN, Brown HL, Heine RP, James AH. Medical and obstetric complications among pregnant women aged 45 and older. *Plos ONE* 2014;9:e96237.
10. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:558 e1-7.
11. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol* 1999;93:9-14.
12. Blazquez A, Garcia D, Rodriguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2016;33:855-63.
13. Nejdet S, Bergh C, Kallen K, Wennerholm UB, Thurin-Kjellberg A. High risks of maternal and perinatal complications in singletons born after oocyte donation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:879-86.
14. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981;58:282-5.
15. Vincent-Rohfritsch A, Le Ray C, Anselem O, Cabrol D, Goffinet F. [Pregnancy in women aged 43 years or older: maternal and perinatal risks]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 2012;41:468-75.
16. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, et al. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod* 2012;27:896-901.
17. Guesdon E, Vincent-Rohfritsch A, Bydlowski S, Santulli P, Goffinet F, Le Ray C. Oocyte donation recipients of very advanced age: perinatal complications for singletons and twins. *Fertil Steril* 2017.
18. Paulson RJ. Perinatal complications of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *Fertil Steril* 2017;107:62-3.
19. Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 2012;488:471-5.
20. Chaste P, Roeder K, Devlin B. The Yin and Yang of Autism Genetics: How Rare De Novo and Common Variations Affect Liability. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2017.
21. Dakouane M, Bicchieray L, Bergere M, Albert M, Vialard F, Selva J. A histomorphometric and cytogenetic study of testis from men 29-102 years old. *Fertil Steril* 2005;83:923-8.

22. Ramasamy R, Chiba K, Butler P, Lamb DJ. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril* 2015;103:1402-6.
23. Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update* 2010;16:65-79.
24. Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9601-6.
25. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, et al. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2003;18:447-54.
26. De la Rochebrochard E. Stérilité, fertilité : la part des hommes. *Population et Sociétés* 2001;371:1-4.
27. Hassan MA, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril* 2003;79 Suppl 3:1520-7.
28. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002;17:1649-56.
29. Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT, Jr. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2008;90:97-103.
30. Penrose LS. Parental age in acondroplasia and mongolism. *Am J Hum Genet* 1957;9:167-9.
31. Tarin JJ, Brines J, Cano A. Long-term effects of delayed parenthood. *Hum Reprod* 1998;13:2371-6.
32. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod* 2005;20:3173-7.
33. Garcia-Ferreira J, Luna D, Villegas L, et al. High Aneuploidy Rates Observed in Embryos Derived from Donated Oocytes are Related to Male Aging and High Percentages of Sperm DNA Fragmentation. *Clin Med Insights Reprod Health* 2015;9:21-7.
34. Malaspina D, Reichenberg A, Weiser M, et al. Paternal age and intelligence: implications for age-related genomic changes in male germ cells. *Psychiatr Genet* 2005;15:117-25.
35. McGrath JJ, Petersen L, Agerbo E, Mors O, Mortensen PB, Pedersen CB. A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry* 2014;71:301-9.
36. Vestergaard M, Mork A, Madsen KM, Olsen J. Paternal age and epilepsy in the offspring. *Eur J Epidemiol* 2005;20:1003-5.
37. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, et al. Autism risk across generations: a population-based study of advancing grandpaternal and paternal age. *JAMA Psychiatry* 2013;70:516-21.
38. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, et al. Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2002;159:1528-33.
39. Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:673-8.
40. Malaspina D. Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophr Bull* 2001;27:379-93.
41. Hubert A, Szöke A, Leboyer M, Schürhoff F. Age paternel élevé et risque de schizophrénie. *Encéphale* 2011;37:199-206.
42. Malaspina D, Gilman C, Kranz TM. Paternal age and mental health of offspring. *Fertil Steril* 2015;103:1392-6.
43. Singh NP, Muller CH, Berger RE. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. *Fertil Steril* 2003;80:1420-30.
44. Hubert A, Szöke A, Leboyer M, Schürhoff F. Age paternel élevé et risque de schizophrénie. *Encéphale* 2011;37:199-206.

45. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:35.
46. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1026-32.
47. D'Onofrio BM, Rickert ME, Frans E, et al. Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity. *JAMA Psychiatry* 2014;71:432-8.
48. Krishnaswamy S, Subramaniam K, Indran H, et al. Paternal age and common mental disorders. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:518-23.
49. Auroux MR, Mayaux MJ, Guihard-Moscato ML, Fromantin M, Barthe J, Schwartz D. Paternal age and mental functions of progeny in man. *Hum Reprod* 1989;4:794-7.
50. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update* 2012;18:29-43.
51. Paula F, Patrick M, Krueger PM, Wagner NM. Age at Childbearing over Two Generations and Grandchildren's Cognitive Achievement *Res Sot Stratif Mobil* 2014;35:71-88.
52. Fisher JR, Feekery CJ, Amir LH, Sneddon M. Health and social circumstances of women admitted to a private mother baby unit. A descriptive cohort study. *Aust Fam Physician* 2002;31:966-70, 73.
53. Walschaerts M, Bujan L, Isus F, Parinaud J, Mieusset R, Thonneau P. Cumulative parenthood rates in 1735 couples: impact of male factor infertility. *Hum Reprod* 2012;27:1184-90.
54. Cutas D. Postmenopausal motherhood: immoral, illegal? A case study. *Bioethics* 2007;21:458-63.

Annexe 1

Exemple d'augmentation du risque de pathologie liée à l'âge du père et fréquence de la pathologie (il est à noter qu'il n'y a pas de calcul pour des classes d'âge supérieur à 60 ou 70 ans). D'après la référence 22

Maladie	Age paternel (ans)	Risque relatif	Risque dans la population générale	Risque ajusté
Achondroplasie	> 50	7,8	1/15 000	1/1 923
Syndrome d'Apert	> 50	9,5	1/50 000	1/5 263
Syndrome de Pfeiffer	> 50	6	1/100 000	1/16 666
Syndrome de Crouzon	> 50	8	1/50 000	1/6 250
Neurofibromatose	> 50	3,7	1/3 000 - 1/4 000	1/1 810 - 1/1 080
Syndrome de Klinefelter	> 50	1,6	1/500	1/312
Retinoblastome	> 45	3	1/15 000 - 1/20 000	1/5 000 – 1/6 667
Trisomie 21	40-44	1,37	1/1 200	1/876
Epilepsie	40-45	1,3	1/100	1/77