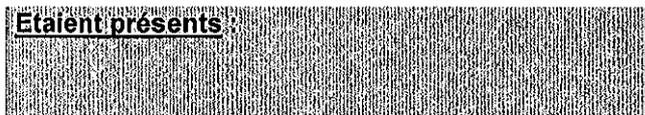


CONSEIL D'ORIENTATION
SEANCE DU VENDREDI 06 JUILLET 2012

DELIBERATION N° 2012-CO-29

OBJET : Autoconservation de gamètes

Etaient présents :



Madame Marie-Françoise BARATON, représentante de la Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux

Monsieur Patrick NIAUDET, président du conseil d'orientation

Monsieur Bruno GAURIER, représentant de l'Association des paralysés de France

Madame Pascale FOMBEUR, conseiller d'Etat

Monsieur Henri JOYEUX, représentant de l'Union Nationale des Associations Familiales

Madame Frédérique DREIFUSS-NETTER, conseiller à la Cour de cassation

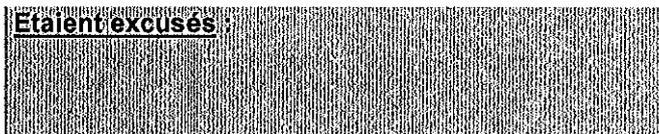
Madame Sylvie BUNFORD, représentante de l'Association « AMPhore »

Monsieur Pierre LYON-CAEN, représentant de la commission nationale consultative des droits de l'homme

Madame Danièle LOCHAK, représentante de la Ligue des droits de l'homme

Docteur Jean-Marie KUNSTMANN, expert scientifique spécialisé dans le domaine de la médecine de la reproduction et de la génétique

Etaient excusés :



Professeur Dominique BONNEAU, généticien

Professeur Jean-Louis VILDE, membre du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé

Docteur Jacqueline MANDELBAUM, responsable service de biologie de la reproduction

Professeur Jean-Pierre JOUET, expert scientifique spécialisé en hématologie

Professeur Jacques BELGHITI, chirurgien en transplantation d'organes

Madame Ingrid CALLIES, conseillère pour l'Ethique

Docteur Alain TENAILLON, Anesthésiste réanimateur

Professeur Mohamad MOHTY, hématologue

Docteur Pierre LEVY-SOUSSAN, médecin psychiatre

Docteur Gérard SEYEUX, médecin psychanalyste

Madame Suzanne RAMEIX, philosophe

Monsieur Jean-François MALATERRE, représentant de l'Association française contre les myopathies

Monsieur Nicolas AUMONIER, philosophe

Le conseil d'orientation,

- Vu l'article L. 1418-4 du code de la santé publique, et
- l'article R. 1418-17 du code de la santé publique.

Adopte, à la majorité des membres présents (*2 abstentions – 2 contres*) l'avis du conseil d'orientation portant sur l'autoconservation de gamètes, telle qu'elle figure en annexe de la présente délibération.

Fait à Saint-Denis, le 6 juillet 2012

Le président du conseil d'orientation
de l'Agence de la biomédecine



Patrick NIAUDET

Réflexions sur l'autoconservation des gamètes

I. Introduction

La loi du 07 juillet 2011 relative à la bioéthique n'a pas changé les principes d'anonymat et de gratuité régissant les dons de gamètes en France, mais a modifié les conditions de recrutement des donneuses et donneurs en autorisant une dérogation au principe selon lequel les personnes souhaitant faire ce geste devaient avoir déjà au moins un enfant.

Ainsi, l'article L 1244-2 dispose désormais que :

« Le donneur doit avoir procréé. Le consentement des donneurs et, s'ils font partie d'un couple, celui de l'autre membre du couple sont recueillis par écrit et peuvent être révoqués à tout moment jusqu'à l'utilisation des gamètes. Il en est de même du consentement des deux membres du couple receveur.

Lorsqu'il est majeur, le donneur peut ne pas avoir procréé. Il se voit alors proposer le recueil et la conservation d'une partie de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue d'une éventuelle réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation dans les conditions prévues au titre IV du livre Ier de la deuxième partie. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés à son consentement.»

A la demande de la direction de l'ABM, le président du Conseil d'Orientation propose à un groupe de travail de réfléchir à une proposition d'avis sur la préparation du décret fixant les conditions de l'autoconservation des gamètes, dans le contexte du don, chez des personnes n'ayant pas procréé.

Ce groupe (Groupe Autoconservation des Gamètes) est composé de 7 membres du CO : Sylvie Bunford, Frédérique Dreifuss-Netter, Jean-Marie Kunstmann, Pierre Lévy-Soussan, Danièle Lochak, Jacqueline Mandelbaum et Jean-Louis Vildé. Dominique Royère a participé avec l'accord du GAG aux réunions de travail.

II. Rappel des conditions d'élaboration du texte législatif

Lors des travaux parlementaires préparant la révision de la loi de bioéthique, la situation difficile du don d'ovocytes en France, du fait du nombre insuffisant de donneuses, a été largement discutée par la mission d'information de l'Assemblée Nationale (rapport d'information n°2235 sur la Révision des lois de bioéthique, janvier 2010. *Favoriser le progrès médical. Respecter la dignité humaine*).

Parmi les dispositions législatives pouvant favoriser ce don, la possibilité d'instituer une rémunération du don de gamètes a été écartée car mettant en cause le principe de la non-commercialisation du corps humain.

Par contre la commission spéciale, dérogeant à la disposition de l'article L. 1244-2 du code de la santé publique, en vertu de laquelle le donneur doit avoir procréé, propose un amendement au projet de loi initial, permettant à une femme nullipare de donner ses gamètes. On lui offre dans le même temps (à la suite d'une suggestion du Pr R. Frydman) la possibilité de conserver ses gamètes en vue d'une éventuelle utilisation autologue dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation.

L'Assemblée nationale, en première lecture, accepte ces propositions. En séance publique, la possibilité de don offerte aux nullipares est étendue aux donneurs de spermatozoïdes n'ayant pas procréé.

Le Sénat en première lecture, supprime ces dispositions visant à élargir le champ des donneurs de gamètes, estimant que « les motivations du donneur risquent d'être faussées, que la mise en place d'une contrepartie sous forme d'une autoconservation est de nature à porter atteinte au caractère altruiste du don et que le bénéfice attendu en matière d'augmentation du don d'ovocytes est incertain » (rapport Milon, Doc. Sénat, n° 388, p 78).

L'Assemblée Nationale en seconde lecture rétablit cette possibilité « compte tenu de la pénurie d'ovocytes constatée dans notre pays, des dérives graves que cette pénurie occasionne, et du risque certes minime, mais non nul, que le don fait peser sur la fertilité des donneuses, l'autoconservation représentant l'assurance que la fertilité du donneur serait préservée contre les accidents de la vie ».

Le Sénat, en seconde lecture, reste opposé à l'autoconservation des gamètes en contrepartie au don, « incertain que cette mesure permettrait une augmentation du nombre de dons, alors qu'elle aurait en fait pour conséquence principale de renforcer la pression pour l'autorisation de l'autoconservation à des fins de convenance ».

La mesure n'a donc pas fait l'objet d'un consensus entre les deux assemblées et a même été considérée par le Sénat comme une dérogation au principe de bénévolat et de non-rétribution du don de gamètes (article L 1244- 7 CSP). C'est seulement au niveau de la Commission mixte paritaire et malgré les objections des sénateurs qu'elle a été finalement adoptée.

Ce contexte explique sans doute l'absence d'une réflexion en amont sur les répercussions qu'une telle réforme est susceptible d'avoir sur la société (comme l'encouragement potentiel à la procréation tardive et un pas supplémentaire vers la médicalisation de la reproduction). Elle explique aussi certaines incohérences qui risquent d'apparaître, tel le sort plus favorable réservé aux donneuses nullipares par rapport à celles qui ont déjà procréé

III. Dérogation au principe selon lequel les donneurs (ses) doivent avoir procréé

Avantages: ils concernent essentiellement la potentialité d'améliorer quantitativement et qualitativement la prise en charge du don d'ovocytes

- En élargissant le cercle des donneuses. L'âge moyen au premier enfant étant de 29-30 ans, seules 1.5 million de femmes de moins de 30 ans sont, en France, déjà mères sur une population de 4 millions de femmes de 20 à 29 ans. En comparaison, 1,5 million des 2 millions de femmes de 30-34 ans ont déjà au moins un enfant (IGAS, rapport N° RM2011-024P).

Ainsi par exemple, 0,5 don spontané pour 1000 mères de moins de 30 ans suffirait à assurer la moitié des dons sur le territoire national. A titre de comparaison, en 2009, l'indice de générosité pour le don contraignant de plasma par plasmaphérèse était d'environ 5 pour 1000 chez les femmes de cette tranche d'âge (données de l'Etablissement Français du Sang).

- En augmentant la qualité des ovocytes et l'efficacité du don par le recrutement de donneuses plus jeunes. En effet, non seulement le nombre d'ovocytes recueillis après stimulation est optimisé pour les donneuses plus jeunes (diminution de 0,39 ovocyte par année d'âge, Barton et al 2010), mais le taux d'implantation d'un embryon frais, chez une receveuse, diminue avec l'âge de la donneuse d'ovocytes (35% si elle a moins de 30 ans, 23% si elle a 30-35ans et 10% à 36-37 ans, Le Lannou et al, 2010)

Inconvénients pour les donneuses

- Diminution de la protection psychologique liée au fait d'être parent et de pouvoir donner un sens à ce don de gamètes. Le retour d'expérience des dons de spermatozoïdes chez des hommes n'ayant pas procréé (avant l'adoption des lois de bioéthique) a montré que certains d'entre eux ne prenaient vraiment conscience qu'avec la paternité de la portée de leur geste antérieur et de l'existence possible d'enfants biologiques nés de leur don.
- Plus grande vulnérabilité de femmes très jeunes à des pressions diverses, dans le contexte français actuel où le don «relationnel croisé» représente la modalité la plus pratiquée du don d'ovocytes ($\geq 90\%$, rapport IGAS 2011), bien qu'il soit en «décalage» avec la réglementation. Dans ce type de don, un couple receveur recrute lui-même une donneuse de son entourage, en échange d'une réduction de son délai d'attente. Les ovocytes de cette donneuse ne lui seront pas attribués, pour respecter le principe d'anonymat, mais augmenteront la ressource en ovocytes du centre, au bénéfice d'un autre couple.
- Risque très faible mais théoriquement possible d'infertilité secondaire au don, qui pourrait résulter de complications infectieuses, hémorragiques, torsion d'annexes... Sur une série de 4052 cycles de dons d'ovocytes, réalisés de 2001 à 2007, une équipe espagnole de Barcelone n'a rapporté que 0,62% d'hospitalisations pour événements indésirables modérés et sévères, dont 0,35% concernait les complications susmentionnées et 0,27% les suites d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (Bodri et al, 2008).
- Recommandations :
 - fixer à 21 ans l'âge minimum requis pour pouvoir être donneuse ou donneur de gamètes.
 - ramener à 36 ans l'âge limite supérieur de prise en charge des donneuses d'ovocytes afin de maintenir l'efficacité du don en cas d'autoconservation d'une partie de la cohorte recueillie
 - rendre systématique, pour les donneurs (ses), l'entretien psychologique qui n'est recommandé que pour les couples receveurs, dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP (arrêté du 03 août 2010)

- créer, par analogie avec les comités donneurs vivants existant pour les organes chez les sujets majeurs et les cellules souches hématopoïétiques pour les sujets mineurs, des « comités donneurs et donneuses de gamètes ». Ces comités, en particulier dans le cadre du don d'ovocytes, auraient pour objectif principal la protection de la donneuse dans toutes les dimensions médicale, éthique, sociale et psychologique. Ils permettraient de s'assurer, grâce à des acteurs indépendants (médecins non spécialistes de médecine de la reproduction, sages-femmes, psychologues, personnes qualifiées en sciences humaines et sociales) que la donneuse est bien informée de tous les enjeux et risques liés au don, qu'elle ne cède à aucune pression financière et que sa démarche n'est pas conditionnée par le souhait d'une autoconservation « de convenance ». Ces comités ne seraient pas consultés de manière obligatoire mais pourraient être saisis par l'équipe médicale dans certaines situations, en particulier lorsque les donneuses et donneurs sont sans enfants, apportant ainsi, par leur indépendance et leur caractère plus « formel » un éclairage et un accompagnement supplémentaires. Le recours à ces comités pourrait ainsi devenir un outil d'aide à la résolution des cas difficiles, tant pour les équipes d'AMP que pour les donneuses et donneurs de gamètes, qu'ils aient ou non procréé.

Inconvénients pour les enfants et les couples receveurs :

- L'abandon de l'exigence de primo-maternité ou paternité est moins rassurant en ce qui concerne la fécondité des donneurs (ses) et les risques génétiques éventuels, même si le fait d'avoir un enfant indemne d'une pathologie héréditaire n'est en rien une certitude d'absence de toute anomalie transmissible chez le donneur (se) de gamètes.

Recommandations :

- Arriver au même objectif de couverture des besoins en matière de dons d'ovocytes en associant aux campagnes d'information à destination de la population générale, des actions plus ciblées auprès des jeunes mères de moins de 30ans (maternités, pédiatres et généralistes, crèches, patientes venant pour un second enfant dans le cadre d'une AMP tubaire ou masculine ...)

IV. L'autoconservation de gamètes

Avantages

- Elle apporte une réponse au risque hypothétique de stérilité ultérieure liée au don (en s'apparentant alors à une assurance) ou au risque de stérilité liée aux accidents de la vie (en s'apparentant alors à une « prime »).

Inconvénients

- Même si l'intention était de protéger les donneuses nullipares, on pourrait analyser l'autoconservation comme une compensation en nature, une « récompense » selon J. Léonetti (conservation pour soi), en contradiction avec le principe de gratuité du don. Le don d'ovocytes (et par analogie, le don de spermatozoïdes) représenterait ainsi une exception par rapport au don d'organes (greffe rénale avec donneur vivant) ou au don de sang de cordon (Art L. 1241-1 : « *Le don (de sang de cordon) ne peut être dédié à l'enfant ou aux frères ou sœurs que par dérogation en cas de nécessité thérapeutique avérée et justifiée au moment du prélèvement* »).
- Cette mesure ne répond pas à l'ensemble des problèmes psychologiques éventuels qui pourraient résulter d'un don de personne n'ayant pas procréé, et en particulier, l'idée plus perturbante de ces « autres enfants » nés du don, pour celles et ceux qui ne deviennent qu'ensuite parents ou qui finalement, ne réalisent jamais leur souhait de le devenir.
- Elle induit un risque majeur d'un report de l'âge de procréation chez les donneuses nullipares. En effet, la proposition de l'autoconservation d'ovocytes peut induire, de façon plus ou moins consciente, chez des donneuses nullipares, même si elles ont fait un don altruiste, l'idée d'une « réserve de bons ovocytes » (prélevés lorsqu'elles avaient 20 - 30 ans) qui leur permettrait de bénéficier éventuellement de toute l'aide de la science si elles avaient des grossesses tardives.
- Son effet sur le recrutement de donneuses d'ovocytes plus jeunes et, ce faisant, sur l'efficacité et la qualité des dons est incertain car :
 - non assortie d'une contrepartie financière, comme en Espagne, cette mesure risque de ne pas atteindre son objectif
 - l'autoconservation d'une partie de la cohorte (en moyenne 8 ovocytes recueillis par tentative) diminuera d'autant les ressources ovocytaires dédiées au don
 - mettre l'accent sur le souci de prévenir une infertilité ultérieure, qui risque d'être interprétée comme consécutive au don, peut entraîner une dégradation de l'image du don d'ovocytes dans la population
- Cette disposition peut également inquiéter les donneuses avec enfants qui peuvent souhaiter et réclamer une égalité de « traitement », puisqu'un risque hypothétique sur la fertilité ultérieure est envisagé par le texte de loi
- L'assertion selon laquelle l'autoconservation d'ovocytes permettrait d'assurer une descendance est loin d'être une certitude. En effet, dans l'état actuel des pratiques, chaque ovocyte vitrifié, dans les meilleures mains, donne 6.5% de chances d'avoir un enfant vivant (Rienzi et al, 2012). Avec 4 ovocytes congelés, en moyenne, la donneuse n'aurait que 25 % de chances d'être mère en cas de réutilisation de ses ovocytes. Quant à envisager d'avoir plus d'un enfant ?

Recommandation :

- assurer une information précise sur les chances de naissance à partir des ovocytes vitrifiés et les risques éventuels

- Retentissement sur la société :
 - médicalisation de la reproduction puisque les ovocytes vitrifiés obligeraient, en cas de réutilisation, à une AMP de type ICSI et les spermatozoïdes congelés à des inséminations intrautérine ou des FIV
 - banalisation des conceptions tardives avec les risques qu'elles comportent sur la santé de la mère et de l'enfant
 - banalisation de la conservation sociale des gamètes
 - coût non négligeable si l'on additionne les frais de la congélation, de la conservation et ceux d'au moins une tentative d'AMP biologique par ICSI, en cas de réutilisation des gamètes. En particulier, si toutes les donneuses d'ovocytes, sans et avec enfants réclamaient l'autoconservation, le surcoût pour une activité déjà mal financée ne serait pas anodin

Recommandation :

Rappeler que toute infertilité liée ou non au don sera prise en charge à 100% par l'assurance Maladie de la Sécurité Sociale dans le cadre de l'AMP avec ou sans tiers donneur

V. Recommandations concernant la réalisation pratique de l'autoconservation ?

- **Règles de répartition :**
 - Dans le cadre du don d'ovocytes, l'option privilégiée par le groupe de réflexion est la réalisation d'un premier prélèvement consacré exclusivement au don, puis d'une seconde stimulation/ponction dévolue à l'autoconservation, afin de mettre l'accent sur la finalité première de ce geste qui est le don et d'assurer le maximum d'efficacité aux donneuses et receveuses
 - Une option alternative pourrait être proposée aux donneuses refusant la première solution : le partage de la cohorte ovocytaire entre gamètes donnés (dont le nombre ne pourrait être inférieur à 4-6) et ovocytes surnuméraires, vitrifiés pour une autoconservation
 - Dans le cadre du don de spermatozoïdes, les prélèvements de spermatozoïdes en vue de don devront précéder l'éventuel recueil pour autoconservation
- **Quel délai de conservation ?** Jusqu'à la fin de « l'âge de procréer », puisque la qualité des gamètes n'est pas affectée par des conservations de longue durée
- **Quelle limite d'âge supérieure** pour la récupération par les donneurs (ses) des gamètes autoconservés? Le groupe préconise de rester dans le cadre de ce qui est l'usage en AMP : 42 ans pour les femmes et 59 ans pour les hommes (règlements intérieurs de nombre de centres français)

- Des relances annuelles doivent recueillir les intentions des donneurs et donneuses sur leurs gamètes autoconservés : poursuite de la conservation, destruction ou don à un couple infertile. Les conditions et les limites d'utilisation de ces gamètes doivent être explicitement rappelées
- En cas de dépassement de l'âge de procréer ou en cas de non réponse (selon la législation en vigueur pour les embryons congelés d'AMP), les gamètes seront non pas détruits mais automatiquement utilisés dans le cadre du don de gamètes

VI. L'évaluation : On ne saurait trop insister sur la nécessité de prévoir une évaluation précise de l'impact de cette mesure. Cette évaluation, réalisée naturellement par l'ABM devra comprendre toutes les informations utiles à l'appréciation du retentissement de cette modification de la loi sur le recrutement des donneuses d'ovocytes qui était l'objectif réel des parlementaires : nombre de donneurs (ses) sans enfants qui prennent rendez-vous, viennent en consultation, réalisent effectivement un don, demandent l'autoconservation, qui appartiennent à telle classe d'âge etc ...

Cette évaluation permettra d'orienter les choix lors de la prochaine révision de la loi de bioéthique en vérifiant la pertinence des mesures adoptées. Par ailleurs, le suivi de la santé des donneuses et des enfants nés du don est une des missions de l'agence de la biomédecine

Il reste que les impacts à long terme sur la société sont plus difficiles à mesurer : glissement du don altruiste et gratuit vers le don intéressé, médicalisation de la procréation, glissement vers des autoconservations de convenance, report par les femmes de leurs projets procréatifs vers un âge de plus en plus élevé, ...

VII. La conservation de tissus germinaux

La loi prévoit que le donneur qui n'a pas procréé « se voit alors proposer le recueil et la conservation d'une partie de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue d'une éventuelle réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation ». Il s'agit manifestement d'une erreur de type « copié-collé », car le prélèvement d'ovaire ou de testicule entraînerait une amputation du capital gonadique de donneurs fertiles sans leur garantir, dans l'état actuel des techniques, la possibilité d'utiliser ces tissus de façon efficace, fiable et validée. Ceci doit être précisé afin d'assurer la cohérence de la loi

Bibliographie :

Aballea P, Burstin A, Guedj J, Maysonnave C. Etat des lieux et perspectives du don d'ovocytes en France. Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (RM2011-024P), 2011 : 206 PP

Barton SE, Missmer SA, Ashby RK, Ginsburg ES. Multivariate analysis of the association between oocyte donor characteristics, including basal follicle stimulating hormone (FSH) and age, and IVF outcomes. *Fertil Steril*, 2010, 94 (4): 1292-5

Bodri D, Guillen JJ, Polo A, Trullenque M, Esteve C, Coll O. Complications related to ovarian stimulation and oocyte retrieval in 4052 oocyte donor cycles. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17 (2): 237-43

Le Lannou D, Griveau JF, Veron E, Jaffre F, Jouve G, Descheemaeker V, Gueho A, Morcel K. Pour un don d'ovocytes à la française. *Gynecol Obstet Fertil*, 2010, 38 (1) : 23-9

Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, Remohi J, Ragni G, Ubaldi FM. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod*, 2012, Advance Access March 22