

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Les progrès de la congélation d'ovocytes : conséquences sociologiques

F. SHENFIELD *
(Londres, Grande-Bretagne)

Résumé

Les progrès récents de congélation des ovocytes, et notamment les résultats obtenus après vitrification, ont ranimé les débats sur la prolongation possible de la fertilité féminine. Nous analysons ici les questions éthiques et les conséquences pratiques et sociologiques probables pour les femmes, ainsi que l'influence de la vitrification sur les techniques de PMA.

Mots clés : ovocyte, congélation, convenance, don, vitrification

* UCLH - Reproductive medicine unit - 235 Euston Road - Londres NW1 - Grande-Bretagne
Membre du Taskforce Ethics and Law de l'ESHRE et du Comité d'Éthique de la FIGO
mfi@easynet.co.uk

INTRODUCTION

Les progrès récents de congélation des ovocytes, et notamment les résultats obtenus après vitrification, ont ranimé les débats sur la prolongation possible de la fertilité féminine, qui diminue de manière conséquente après 37 ans. Les méthodes d'antan de congélation lente semblent dépassées [1, 2] et le don d'ovocytes lui-même peut être aussi efficace que l'ovocyte soit congelé ou non, et encore simplifié grâce à cette méthode [3, 4]. La méta-analyse d'Oktay à partir des études publiées entre 1997 et 2005 a confirmé les mauvais résultats de la congélation lente au cours de près de 10 années, avec seulement 76 accouchements donnant naissance à 97 enfants à partir d'ovocytes congelés. L'on estime [1] qu'en tout et pour tout 300 enfants sont nés dans le monde à partir de cette technique. La première naissance rapportée par Kuleshova chez l'homme a été publiée en 1999, et l'utilisation de la vitrification en AMP a gagné de nombreux pays et fait l'objet d'études de plus en plus nombreuses. La publication de Cobo et Kuwayama [3] de 2008 est particulièrement démonstrative. Dans une étude récente prospective et randomisée ils ont comparé les résultats du don d'ovocytes vitrifiés par la méthode Cryotop, avec le don d'ovocytes frais provenant du même cycle, ne montrant aucune différence, avec de plus un excellent résultat clinique ; dans le groupe contrôle, les ovocytes recueillis après induction de l'ovulation chez les donneuses ont été injectés avec un spermatozoïde par micro-manipulation (ICSI) immédiatement après avoir enlevé la corona radiata (décoronisation), dans l'autre groupe ils ont été vitrifiés immédiatement après décoronisation puis réchauffés et injectés en ICSI le même jour. Ainsi, alors que les méthodes de congélation lente peuvent entraîner une cristallisation à la fois intra et extracellulaire, la nouvelle méthode s'est avérée depuis deux ans donner des résultats impressionnants : taux de survie $> 90\%$, de fertilisation de $75\% - 90\%$, et de grossesse de 35% per ET.

En pratique, l'autoconservation d'ovocytes a déjà été pratiquée assidûment, et cette amélioration ne peut être que de bon augure pour toutes celles qui veulent préserver leur potentiel reproductif lors du diagnostic d'un cancer mettant en jeu leur potentiel reproductif [5]. Dans les 2 cas, l'on observe de 5 à 10 % de grossesse (défini par présence de battements cardiaques à l'échographie) par ovocyte congelé, comparé à environ 10 % pour les embryons. Il faudrait donc congeler 20 ovocytes pour avoir une chance raisonnable de grossesse.

Mais ce progrès technologique relance le sujet de la congélation de convenance, qui a déjà suscité de nombreux articles dans la presse féminine et générale, attirant l'attention des trentenaires qui ne peuvent réaliser leur projet d'enfant faute de compagnon prêt à les accompagner dans ce projet, et celle de praticiens qui offrent ce « service », en exagérant parfois son efficacité.

Enfin, ceux qui gèrent le don d'ovocytes, avec toutes les astreintes de la synchronisation entre donneuse et receveuse que nous connaissons, voient une simplification à gérer cette technique qu'ils attendaient depuis longtemps.

LES AVANTAGES DE LA TECHNIQUE

L'avantage perçu dans le domaine de la congélation de convenance a déjà fait couler beaucoup d'encre [6, 7], mais nous mentionnerons auparavant une situation récente dont la solution aurait été transformée par la possibilité d'une vitrification d'ovocytes. Compte tenu de la charge émotionnelle et symbolique, renforcée parfois par le droit, il est plus simple de congeler des ovocytes que des embryons, car cela permet en effet de minimiser les questions et dilemmes éthiques concernant le statut de l'embryon [8], et son avenir après la congélation [9]. Le devenir même de cette entité, potentiel d'embryon *in vivo*, en passe de devenir un fœtus et enfin un enfant, personne juridique à sa naissance et ce si né vivant, est plus compliqué à envisager, surtout lorsqu'il est temps de le détruire. Pour certains de nos patients, l'idée même de congeler ce qu'ils voient comme « un être en devenir » est un obstacle éthique majeur à la nécessité d'une FIV. Si l'on propose de congeler les ovocytes surnuméraires et non des embryons surnuméraires, ce dilemme s'amointrit.

Dans le cas de la femme atteinte d'un cancer, on estime que son avenir reproductif sera mieux protégé qu'avant la vitrification, mais il en est, comme Natalie Evans, qui n'ont pu en bénéficier. Son cas [10] n'aurait pas été ainsi médiatisé, ni le système juridique engagé pendant toutes les étapes nationales requises avant d'arriver à cette ultime juridiction, la Cour Européenne des Droits de l'Homme (CEDH) de Strasbourg, si elle avait pu vitrifier quelques ovocytes lors de sa FIV initiale. Frappée d'un cancer, son traitement anticancéreux fut suivi d'une stérilisation iatrogénique. Les embryons conçus avec son mari, mais dont elle divorça durant sa chimiothérapie, n'ont pu être

transférés dans son utérus lors de sa rémission, faute du consentement de celui-ci qui n'avait plus de projet d'enfant avec elle. Son périple juridique fut largement commenté dans la presse, car elle arguait que « c'était sa seule chance d'être mère génétique ». Sa requête de transfert d'embryons fut refusée jusqu'à la cour d'appel des Lords en Grande-Bretagne, faute du consentement de son ex-mari, et la CEDH fit de même, refusant le statut de « personne » aux embryons congelés.

LES ASTREINTES JURIDIQUES

De plus, il existe des pays où la congélation des embryons est illégale (Italie [11], Allemagne [12]), qui ont d'ailleurs été souvent à la pointe de la technologie de la congélation ovocytaire. Pour les patientes et praticiens de ces pays, l'amélioration de la technique est encore plus importante que dans ceux (France [13], Grande-Bretagne [14]) où le droit admet la congélation d'embryons.

Enfin, la vitrification peut aussi simplifier considérablement l'organisation du don d'ovocytes, sur le modèle du don de sperme, avec quarantaine, diminuant ainsi le risque de transmission de maladies infectieuses, améliorant le choix phénotypique, et peut-être diminuant les listes d'attente. Cela simplifierait aussi le parcours de celles qui comme les Italiennes ou les Allemandes doivent chercher hors frontières le don requis [15].

LA CONGÉLATION DE CONVENANCE

Mais quid des changements radicaux de société que l'on peut imaginer si les femmes décident de prendre une assurance de fertilité [16] en congelant des ovocytes, au cas où... Est-il temps de repenser les conclusions des 2 comités internationaux d'éthique des sociétés de reproduction, l'ESHRE, et l'ASRM [17, 18], toutes deux négatives sinon dubitatives au moment de leur publication, comme le soutiennent Homburg *et al.* [19] dans un éditorial récent de Fertility & Sterility, sur l'autocongélation « sans raisons médicales » ?

Le changement rapide d'efficacité vaut tout au moins une réflexion approfondie sur un élargissement de l'autoconservation dans nos sociétés où les habitudes et les normes se modifient régulièrement. Cette technique est particulièrement appropriée pour des cellules ayant un rapport volume sur surface élevé comme c'est le cas pour les ovocytes. Enfin, la mise en place est bon marché du fait de l'absence d'équipement lourd [20].

ANALYSE ÉTHIQUE DE L'AUTOCONSERVATION DE CONVENANCE

De nos jours l'âge de la 1^{re} grossesse atteint près de 30 ans dans nombre de pays européens, et de prime abord, la congélation ovocytaire de convenance semble n'apporter que des avantages à la femme postmoderne, plus d'« autonomie reproductive », même si en pratique il s'agit aussi de faire face à d'autres problèmes de société, comme le manque de crèches, et de flexibilité dans les carrières pour les femmes qui veulent s'occuper un peu plus de leurs enfants. Mais en fait, en attendant le parfait contrat social, pourquoi ne pas se prévaloir des deux possibilités ? De quel côté se trouve le curseur dans l'analyse des risques et des bénéfices ?

De fait, pour celles qui n'ont pas encore trouvé de partenaire, il ne s'agit pas tant de repousser les limites de la nature, mais peut-être de saisir la seule option possible d'avoir peut-être des enfants un jour [16]. Qu'en est-il du fameux principe de « bienfaisance » (qui inclut le non moins célèbre *primum non nocere*) ?

Face à l'âge avancé des patientes qui doivent avoir recours au don d'ovocytes, n'est-il pas préférable qu'elles puissent utiliser leurs propres ovocytes congelés comme « assurance procréative » avant qu'elles n'aient rencontré le futur père de leurs enfants ?

L'horloge biologique étant toujours présente, la vitrification peut donc se concevoir comme une assurance. Mais alors, après l'obtention classique du consentement conséquent à une information objective (aucune garantie de réussite de décongélation entre autres) se posent les questions que nous connaissons déjà quand il s'agit des embryons ou du don d'ovocytes : quelles seraient les limites de durée de congélation et d'âge pour l'utilisation de ces ovocytes vitrifiés ? Sera-t-il plus difficile que d'imposer des limites pour le don d'ovocytes (moins de 50 ans en Grande-Bretagne), alors qu'une femme pourra

rétorquer que ces ovocytes lui « appartiennent » ? Une solution possible serait d'imposer les mêmes limites d'âge que pour le transfert d'embryons congelés existant déjà dans la législation nationale.

Enfin, si l'organisation du don d'ovocytes devient plus facile, il faut prendre en considération les conditions du recrutement des femmes faisant ce don, le consentement requis, les dangers d'exploitation surtout s'il s'agit de femmes vivant dans un contexte socio-économique difficile. Il y a plus de danger si le système national permet d'importer des ovocytes obtenus et congelés dans un autre pays où il est difficile de vérifier l'obtention du consentement et la sélection des donneuses [21, 22]. C'est là que des organisations professionnelles comme l'ESHRE [15] ont un rôle à jouer, pour protéger les donneuses autant que les receveuses, que ces ovocytes soient utilisés pour le don ou à fin de recherche.

LES ASPECTS EN QUESTION

Quelles pourraient être les conséquences négatives de cette technique : des projets de recherche sont proposés [23] ou mis en place afin d'analyser les risques possibles de la méthode. Aux États-Unis, le registre HOPE [24] vient d'être créé, et recommande de conserver les ovocytes dans le cadre d'un projet de recherche, et de suivre les enfants nés de cette nouvelle technique.

Enfin, quel est le prix de cette « assurance » reproduction pour la femme et pour la société ? Il semble naïf d'envisager un remboursement par la sécurité sociale en France, ou une gratuité dans le NHS britannique, hors des indications médicales. La congélation de convenance se retrouverait donc confinée au secteur privé, sachant que les ressources médicales ne sont infinies dans aucun système, et qu'aucun ne pourrait considérer qu'il s'agit par cette autoconservation d'une médicalisation inévitable de la condition féminine et de son inévitable « insuffisance ovarienne ».

CONCLUSION

Un programme de recherche est sans doute le plus approprié pour résoudre les questions qui se posent encore [25]. Qu'il concerne des ovocytes congelés lors d'un syndrome d'hyperstimulation [23], ou le registre Hope [24] qui annonce à la fin de l'année dernière aux États-Unis son intention de suivre environ 400 femmes utilisant leur ovocytes congelés en FIV, et les enfants ainsi conçus, les réponses apportées seront indispensables à l'information que nous demandent patientes et celles qui veulent « assurer » leur chances de procréation.

Enfin, il s'agit aussi de placer la question de la congélation de convenance dans le contexte du « droit à la procréation » dont on entend parler depuis quelques années. Ce qu'il n'est pas est sans doute plus facile à définir que ce qu'il est : il ne faut pas le confondre avec le terme « droits de reproduction » (reproductive rights), terme générique qui concerne surtout le droit à ne pas être exclues de l'accès aux soins, y compris contraception et avortement. Droit négatif plutôt que positif, fait-il partie de la liberté croissante des femmes dans nos sociétés nanties, ou met-il en danger sa santé à un âge plus avancé de grossesse, et celle d'autres femmes enrôlées dans un programme de don ?

Ce n'est qu'en restant vigilants et en étudiant le suivi de ces femmes que nous pourrions peut-être répondre à ces questions pratiques et éthiques [26] dans un avenir proche.

Bibliographie

- [1] Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:70-80.
- [2] Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SL. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005;11:300-8.
- [3] Cobo A, Kuwayama M, Perez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohi J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* 2008;89:1657-64.
- [4] Nagy ZP, Chang CC, Shapiro D, Elsner C et al. Clinical evaluation of the efficiency of oocyte donation program using egg cryobanking. *Fertil Steril* 2009;92:520-526.
- [5] Hart R. Preservation of fertility in adults and children diagnosed with cancer. *BMJ* 2008;337:1045-1048.
- [6] Maher B. Little consensus on egg freezing. *Nature* 2007;449:958.
- [7] Dondorp W. Freezing the hands of time, fertility insurance for healthy women? In *Ethical dilemmas in reproduction*, Shenfield F, Sureau C, eds. New York: Parthenon Publishing 2002:120.
- [8] ESHRE Ethics and Law Taskforce I. Shenfield F, Pennings G, Sureau C, Cohen J, Devroey P, Tarlatzis B. The moral status of the pre-implantation embryo. *Hum Reprod* 2001;16(5):1046-8.
- [9] ESHRE Ethics and Law Taskforce II. Shenfield F, Pennings G, Sureau C, Cohen J, Devroey P, Tarlatzis B. The cryopreservation of human embryos. *Hum Reprod* 2001;16(5):1049-1050.
- [10] European court rules against Natalie Evans in frozen embryo case. *Bionews* 269, March 2006. Bionews@progress.org.uk.
- [11] Fineschi V, Neri M, Turillazzi E. The new Italian law on assisted reproduction technology (Law 40/2004). *JME* 2005;31:536-539.
- [12] German Embryo Protection Act 1990. *Hum Reprod* 1991;6(4):605-606.
- [13] HFE Act 1990, rev 2008, www.opsi.gov.uk/acts 2008.
- [14] Loi no 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don, assistance médicale à la procréation et diagnostic prénatal. Paris, *Journal Officiel* du 30 juillet 1994, rev 2004.
- [15] Shenfield F. Is cross border reproductive care a problem, and for whom? *Bionews Spt* 1st 2009, Bionews@progress.org.uk.
- [16] Dondorp W, de Wert GMW. Fertility preservation for healthy women: ethical aspects. *Human Rep* 2009;24(8):1779-1785.
- [17] The ESHRE Task Force on Ethics and Law. Taskforce 7: ethical considerations for the cryopreservation of gametes and reproductive tissues for self use. *Hum Reprod* 2004;19(2):460-2.
- [18] The Practice Committee of the Society for ART and American Society of Reproductive Medicine. Essential elements of informed consent for elective oocyte cryopreservation: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2007;88(6):1495-96.
- [19] Homburg R, van der Veen F, Silber SJ. Oocyte vitrification - Women's emancipation set in stone. *Fert and Ster* 2009;91(4):1319-20.
- [20] Dessolle L et al. Congélation lente et vitrification des ovocytes humains matures et immatures. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;doi: 10.1016/gynobsfe.2009;04:026.
- [21] ESHRE Ethics and Law Taskforce 12: oocyte donation for non-reproductive purpose. *Hum Reprod* 2007;22(5):1210-1213.
- [22] Heng BC. Oocyte cryopreservation as an alternative to embryo cryopreservation-some pertinent ethical concerns. *RBM online* 2007;14(3):402-403.
- [23] Boyer P, Gervoise M, Poirot C, Le Coz P. Information sur une nouvelle technique: la vitrification des ovocytes. *Académie de Médecine*, 2008.
- [24] Ezcurra D et al. The HOPE registry: first US registry for oocyte preservation, *RBM online* 2008;19(6):743-744.
- [25] Catt J. Social egg freezing: trouble ahead? *BioNews* 2009 (494) 9/02/09, Bionews@progress.org.uk.
- [26] de Melo-Martin I, Cholst IN. Researching human oocyte cryopreservation: ethical issues. *Fert and Ster* 2008;89(3):523-28.