

Saint-Denis, le 14 juin 2021

Avis du Conseil d'Orientation de l'Agence de la biomédecine

Réflexions sur l'âge de procréer

Éléments de contexte

Le texte de loi relatif à la bioéthique en cours d'adoption au Parlement prévoit la fixation d'un âge pour bénéficier à l'avenir d'une assistance médicale à la procréation (art. L 2141-2 CSP, article 1^{er} du projet de loi), celle d'un âge pour bénéficier de la nouvelle modalité d'autoconservation de gamètes (art. L 2141-12CSP, article 2 du projet de loi) et celle d'un âge au-delà duquel la conservation de gamètes ou tissus germinaux à des fins de préservation de la fertilité (en vertu de l'article L 2141-11 CSP) ne serait plus justifiée (article 22).

Ces âges devraient être fixés pour les deux premiers par décret en Conseil d'État après avis de l'Agence de la biomédecine ; et pour le dernier par arrêté du ministre chargé de la santé.

Au sein du Conseil d'orientation (CO) de l'Agence de la biomédecine, un groupe de travail s'est constitué afin de réfléchir à la question des âges seuils. Pour mener sa réflexion, il a consulté les sociétés savantes dont il a étudié attentivement les avis¹, rendus en majorité au début de l'année 2021. Ces avis ne sont pas toujours strictement identiques au sein des membres d'une même Société, et on note également des divergences d'une Société à l'autre. Certaines Sociétés – minoritaires- n'ont pas souhaité que la Loi fixe des limites d'âge de prise en charge dans les différentes situations rencontrées dans le champ de l'assistance médicale à la procréation (AMP), considérant que c'est aux centres qu'il revient de fixer les limites en fonction de chaque situation considérée individuellement. Néanmoins, la majorité des Sociétés a exprimé le souhait que ces âges seuils soient définis par le législateur. Le groupe s'est également fondé sur le travail approfondi réalisé en 2017 par le Conseil d'orientation, qui avait abouti à l'avis du 8 juin 2017². Dans cet avis, le CO se montrait favorable à une limite d'âge dans les différentes situations d'AMP : 60 ans pour les hommes et 43 ans pour les femmes, et éventuellement entre 43 et 45 ans, après discussion de l'équipe et en cas d'utilisation d'ovocytes préalablement conservés ou provenant d'une donneuse.

Conformément au texte législatif en cours d'adoption et aux principes éthiques qui l'animent, le groupe de travail a souhaité tenir compte des connaissances scientifiques quant aux risques médicaux de la procréation liés à l'âge, des chances de succès ainsi que de l'intérêt des enfants à naître, considérations qui ont constitué le fil conducteur de l'ensemble des discussions et propositions.

¹ Avis du CNGOF, avis de la Commission Ethique du GEDO, avis des sociétés SMR, GEFF, CNGOF, avis du Conseil d'administration du GRECOT, avis de la Fédération Française des CECOS.

² L'âge de procréer. Conseil d'orientation de l'agence de la biomédecine, 8 juin 2017 : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2017-co-18_age_de_procre_er_version_finale_14_juin_2017.pdf.

Le groupe de travail souligne que les bornes d'âge proposées ne doivent pas exonérer les équipes d'une appréciation au cas par cas des situations individuelles, en prenant toujours en compte l'intérêt de l'enfant.

Enfin, le groupe de travail tient à préciser qu'il s'est uniquement intéressé aux âges permettant d'accéder aux soins et non à ceux permettant une prise en charge par l'assurance maladie, les deux sujets lui semblant devoir être pensés séparément, car relevant de considérations différentes.

Les propositions du groupe ont été présentées à l'ensemble des membres du CO. Le présent avis tient compte des remarques et propositions formulées en séance plénière. L'avis a été adopté par consensus moins une voix lors de la séance du 14 juin 2021 ; un membre a exprimé son désaccord relatif à l'âge minimal d'accès à l'AMP pour les femmes seules.

Les âges donnés correspondent au jour de l'anniversaire : ainsi, un âge limite fixé à 43 ans correspond au jour où la personne a atteint l'âge de 43 ans, et pas au-delà.

I. S'agissant de l'assistance médicale à la procréation

Article L 2141-2 CSP, article 1^{er} du projet de loi

Les propositions du groupe de travail s'inscrivent dans la continuité de l'avis émis en 2017 par le Conseil d'orientation. En effet les données médicales et scientifiques à partir desquelles il avait pu construire sa réflexion éthique demeurent valides.

A. Prélèvement / recueil de gamètes

Si le groupe de travail n'a pas souhaité soumettre l'accès à l'AMP à une condition d'âge minimal, différente de celle de la majorité légale, une appréciation individuelle de chaque demande demeure nécessaire en tenant compte de son contexte, ainsi que des caractéristiques cliniques et psychologiques, conformément aux bonnes pratiques notamment dans le cas d'un prélèvement ovocytaire en vue d'une fécondation in vitro. Cette remarque vaut pour l'homme et la femme, mais s'applique particulièrement au prélèvement ovocytaire dans le cadre d'une fécondation in vitro, qui représente un acte invasif.

Concernant les femmes, Il propose que :

- l'âge maximal de ponction ovocytaire en vue de FIV soit fixé à 43 ans.
- cet âge maximal soit ramené à 37 ans dans la situation d'un recueil d'ovocytes en vue d'un don.
- dans le cadre d'un don d'ovocytes, sans qu'un âge minimal soit fixé, une attention particulière soit portée aux situations où la femme désirant faire don de ses ovocytes est très jeune, eu égard au caractère invasif de la technique.

Concernant les hommes, il propose que :

- l'âge maximal de recueil de spermatozoïdes soit fixé à 60 ans dans le cadre d'une AMP intraconjugale. Cette valeur de 60 ans est la même que celle préconisée dans le rapport du CO de l'année 2017, dans la mesure où il n'y a pas eu dans la littérature de données nouvelles publiées, qui justifieraient une modification de cet âge seuil. Deux arguments soutiennent cette limite : éviter que l'enfant ait un père d'âge trop avancé, et minimiser les risques médicaux qui pourraient survenir pour l'enfant en raison des altérations du matériel génétique des spermatozoïdes dont la fréquence augmente avec l'âge.

- cet âge maximal soit avancé à 45 ans dans la situation d'un recueil de spermatozoïdes en vue d'un don, conformément aux règles de bonnes pratiques françaises et en accord avec les règles en vigueur dans d'autres pays, âge à partir duquel les études rapportent des altérations des spermatozoïdes certes minimales, mais qui n'apparaissent pas acceptables dans le cadre du don.

B. Utilisation des gamètes

S'agissant de l'âge maximal, le groupe de travail propose les valeurs suivantes :

- 43 ans pour les femmes avec une possibilité ouverte entre 43 et 45 ans, dans les cas de l'utilisation d'ovocytes de donneuses ou d'ovocytes antérieurement conservés, au cas par cas et sous réserve d'absence de contre-indication, et notamment d'un bilan et d'un suivi cardiovasculaire.
- 60 ans pour les hommes, compte tenu de considérations sociales, lesquelles renvoient à la différence d'âge entre l'enfant à naître et le parent.
- Cet âge limite supérieur de 60 ans pour le père doit aussi être, selon le groupe de travail, l'âge maximal que doit avoir la femme non-génitrice au sein d'un couple de femmes engagé dans une assistance médicale à la procréation.

L'AMP concerne aussi les inséminations artificielles. Le groupe souligne que les remarques émises plus haut relatives aux précautions à prendre en cas de prélèvement ovocytaire chez des femmes très jeunes, s'appliquent aussi aux inséminations artificielles, même si ce type d'AMP est moins invasif que le précédent.

Le groupe de travail s'est interrogé sur la pertinence de proposer un âge minimal pour les femmes seules qui souhaitent bénéficier d'un don de spermatozoïdes : il lui est apparu important de ne pas proposer ce don de gamètes à des femmes trop jeunes, notamment dans les cas où elles pourraient, en l'absence *a priori* de problèmes de fertilité, devenir mères sans le recours à une AMP. L'âge moyen des femmes lors de leur première grossesse avoisine les 29 ans selon les dernières données de l'INSEE dont on dispose (2018) ; cet âge est apparu au groupe de travail comme une donnée sociologique objective sur laquelle s'appuyer, et il propose de fixer à 29 ans la borne inférieure pour bénéficier d'un don de spermatozoïdes chez les femmes seules. Cette limite apparaît représenter un juste équilibre entre l'autonomie de la femme et la responsabilité médicale et collective qui limitera les actes médicaux inutiles et les ressources mises en œuvre.

C. Transfert d'embryons

Les mêmes âges seuils seraient retenus, à savoir : âge maximal de 43 ans pour la femme (avec une possibilité au cas par cas entre 43 et 45 ans, sous réserve d'un bilan cardiovasculaire) et 60 ans pour l'homme ou la conjointe.

II. S'agissant de l'autoconservation en vue de la préservation de la fertilité

Article 2141-11 CSP, article 22 du projet de loi

Cette autoconservation répond à une indication médicale : préserver la fertilité avant la mise en place d'un traitement à risque pour la fertilité ou lorsque cette dernière risque d'être prématurément altérée. Plusieurs techniques sont possibles comme la conservation de tissus ou cellules germinales (ovariens ou testiculaires) ou la conservation des gamètes.

Il est à noter, qu'au-delà de la préservation de la fertilité, la greffe de tissu ovarien, cryoconservé en raison de traitement à haute toxicité pour l'ovaire, peut permettre de retrouver une fonction hormonale susceptible d'induire une puberté physiologique chez la petite fille ou de retarder les effets de l'insuffisance ovarienne qui aurait été induite par le traitement ovario-toxique chez la femme. Les limites d'âge proposées selon les différentes situations, sont consignées dans le tableau ci-dessous :

	Finalité	Congélation		Utilisation	
		Âge minimum	Âge maximum	Âge minimum	Âge maximum
Spermatozoïdes	Procréative	A partir puberté	Âge permettant une utilisation avant 60 ans	18 ans	60 ans
Ovocytes	Procréative	Dès la naissance	35 ans entre 35 et 37 ans selon réserve ovarienne	18 ans	43 ans et au cas par cas entre 43 et 45 ans
Tissu testiculaire	Procréative	Dès la naissance	Âge permettant une utilisation avant 60 ans	18 ans	60 ans
Tissu ovarien	Procréative	Dès la naissance	35 ans et entre 35 et 37 ans selon la réserve ovarienne	18 ans	43 ans et au cas par cas entre 43 et 45 ans
	Hormonale	Dès la naissance	35 ans et entre 35 et 37 ans selon la réserve ovarienne	12 ans en vue d'induction de la puberté	50 ans

III. S'agissant de l'autoconservation des gamètes sans indication médicale

Article L 2141-12 CSP, article 2 du projet de loi

Cette question a nécessité une réflexion approfondie de la part du groupe de travail. Il s'agit en effet d'une nouvelle possibilité ouverte par le législateur d'autoconservé ses gamètes, en dehors de toute

indication médicale. Si les hommes pourront théoriquement y avoir accès, ce sont les femmes qui ont paru au groupe de travail les plus susceptibles d'y recourir, compte tenu de la baisse de la fertilité avec l'âge à laquelle elles sont exposées, dans un temps plus restreint que ces derniers. C'est donc à leur sujet que les échanges et discussions ont été les plus nourris.

Pour proposer des bornes d'âges permettant un accès à cette nouvelle forme d'autoconservation, le groupe de travail a tenu compte, en premier lieu, du caractère contraignant et invasif de la technique de prélèvement ovocytaire, (stimulation hormonale de l'ovulation et ponction ovarienne) et de ses risques et effets indésirables éventuels ; mais également du fait que l'acte mobilisant un certain nombre de ressources et présentant un coût réel, et s'inscrivant en dehors de toute indication médicale, il exige une démarche particulièrement réfléchie. Il est apparu important au groupe de ne pas proposer cette autoconservation à des femmes trop jeunes, dans la mesure où celles-ci auront des chances non négligeables de devenir mères sans avoir recours à leurs ovocytes cryoconservés, cet acte médical de ponction ovocytaire et de cryoconservation devenant de ce fait inutile pour elles-mêmes. Il a, en second lieu, eu le souci de ne pas générer une fausse promesse à l'égard de la patiente tout en cherchant à ce que le dispositif soit aussi efficace que possible, dans l'hypothèse d'une utilisation ultérieure des ovocytes autoconservés dans le cadre d'un projet parental.

Aussi, compte tenu de l'ensemble de ces paramètres et dans une démarche de précaution et de juste équilibre, le groupe de travail a-t-il proposé de permettre l'accès à l'autoconservation ovocytaire hors indication médicale aux femmes dont l'âge est compris entre 29 et 35 ans.

La borne maximale (35 ans) s'est imposée au regard des données médicales qui démontrent une chute importante de la fertilité des femmes passé cet âge, en raison d'une altération quantitative et qualitative de la réserve ovarienne. Ainsi, une étude récente² montre qu'en dessous de 35 ans, le taux cumulatif de naissances vivantes est de 60% pour 10 ovocytes cryoconservés, alors qu'au-delà de 35 ans, pour le même nombre d'ovocytes, ce taux chute de moitié. Il a néanmoins été soulevé la possibilité d'une extension jusqu'à 37 ans au cas par cas en présence d'une réserve ovarienne normale et en informant clairement la femme de la diminution des chances d'avoir un enfant.

L'ensemble des membres du groupe de travail a considéré que pour des raisons médicales, l'âge minimal ne pouvait être fixé trop jeune (les femmes ayant alors une proportion plus importante d'ovocytes présentant des anomalies chromosomiques). Cependant, l'argument principal a été, comme pour le don de spermatozoïdes chez les femmes seules, de se situer en conformité avec l'âge moyen des femmes lors de leur première grossesse, qui avoisine les 29 ans selon les données de l'INSEE ; cet âge est apparu au groupe de travail comme une donnée sociologique objective pouvant générer une inquiétude des femmes quant à leur future maternité eu égard à leur prochaine baisse de la fertilité, pouvant ainsi justifier un recours à l'autoconservation.

Le groupe de travail propose donc de fixer la borne inférieure à 29 ans, âge qui permet d'offrir une préservation du capital ovocytaire efficace.

Bien que les demandes d'autoconservation de la part des hommes en dehors d'un contexte médical seront à l'évidence beaucoup plus restreintes comme indiqué plus haut, le groupe propose, dans un souci de cohérence, que les mêmes limites leur soient appliquées.

Quelle que soit l'indication de la conservation de gamètes, le groupe propose qu'il soit mis systématiquement fin à toute conservation de gamètes lorsque la femme a atteint 45 ans et l'homme 60 ans. Les personnes peuvent alors consentir à faire don de leurs gamètes à un couple ou pour la recherche

² Cobo A. *et al*, *Fertility & Sterility*, 2015

Dans un souci de bienfaisance, de non-malfaisance, d'équité et d'un juste équilibre entre l'autonomie de la personne et la responsabilité médicale, le groupe de travail souligne l'importance et la nécessité que soit apportée une information très claire et exhaustive sur les méthodes utilisées, les chances de succès, les risques d'échec ou de complications et en particulier sur les risques des grossesses tardives. La méthode ne doit pas apparaître comme la garantie d'avoir ultérieurement un enfant mais comme un outil permettant d'avoir accès à l'AMP dans les cas où la fonction ovarienne ne serait plus optimale au moment du projet parental. Le groupe de travail recommande que la mise en place de cette nouvelle méthode s'accompagne de campagnes d'information du grand public sur l'évolution de la fertilité avec l'âge, et les chances réelles de devenir mères en utilisant leurs ovocytes cryoconservés, ainsi que sur le risque des grossesses tardives.