



FEDERATION NATIONALE des BLEFCO

Vice-Présidente
Rachel LEVY

Présidente
Florence BRUGNON

Secrétaire Générale
Martine BLIN CHAVRIER

Secrétaire Adjoint
Christophe ROUX

Présidente d'honneur
Jacqueline MANDELBAUM

Trésorière
Isabelle AKNIN

Coordonnatrice
Nelly ACHOUR FRYDMAN

Trésorier adjoint
Ilan HEILIKMAN

A Mr le Pr JF Delfraissy
Président du CCNE

Monsieur le Président,

La fédération des BLEFCO (Biologistes des Laboratoires d'Etude de la Fécondation et de la Conservation de l'Œuf) est la société savante réunissant l'ensemble des praticiens des laboratoires publics et privés d'Assistance Médicale à la Procréation en France. Nous représentons à ce jour 252 membres adhérents actifs.

Dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique, nous sollicitons une demande d'audition concernant les thématiques suivantes :

1- Le diagnostic génétique préimplantatoire des aneuploïdies (DPI-A) et les recherches biomédicales miniinvasives sur l'embryon humain.

Pour cette thématique nous avons initié et participé à la rédaction du rapport émanant de l'ensemble des sociétés et collèges de biologie et médecine de la reproduction que Mme le Pr Nelly Achour-Frydman a coordonné et qu'elle vous a transmis récemment.

2- L'autoconservation ovocytaire pour raison non médicale

En France, l'autoconservation d'ovocytes est autorisée actuellement dans les situations suivantes :

❖ **Lorsque la fertilité est menacée par un traitement médical ou une pathologie susceptible d'altérer la fertilité (article L2141-11 modifié par la loi 2011-814 du 7 juillet 2011).**

❖ **Lors d'un don d'ovocytes.** Suite à l'arrêté du 24 décembre 2015 (article L.2141-1 du code de la santé publique) l'autoconservation d'une partie des ovocytes est autorisée pour les donneuses n'ayant pas procréé et qui souhaitent conserver une partie de leurs ovocytes recueillis pour leur bénéfice. Néanmoins, cette autoconservation n'est possible que si plus de 5 ovocytes matures sont recueillis. En effet, les règles de répartition sont les suivantes: « jusqu'à 5 ovocytes matures obtenus, tous les ovocytes sont



FEDERATION NATIONALE des BLEFCO

Vice-Présidente
Rachel LEVY

Présidente
Florence BRUGNON

Secrétaire Générale
Martine BLIN CHAVRIER

Secrétaire Adjoint
Christophe ROUX

Présidente d'honneur
Jacqueline MANDELBAUM

Trésorière
Isabelle AKNIN

Coordonnatrice
Nelly ACHOUR FRYDMAN

Trésorier adjoint
Ilan HEILIKMAN

destinés au don et la conservation au bénéfice de la donneuse n'est alors pas réalisée ; de 6 à 10 ovocytes matures obtenus, au moins 5 ovocytes matures sont destinés au don ; au-delà de 10 ovocytes matures obtenus, au moins la moitié des ovocytes matures est dirigée vers le don ». Or, même si la technique de vitrification ovocytaire est une méthode de congélation qui permet de conserver de façon optimale les ovocytes, le nombre d'ovocytes obtenus dans le contexte d'un don ne permet jamais d'atteindre le nombre d'ovocytes nécessaires pour assurer une naissance vivante. D'autre part, cette pratique soulève une question éthique : comment avoir l'assurance de la réelle motivation d'une donneuse ? Quel est le pouvoir de discernement entre un don « altruiste » et un don motivé par l'autoconservation.

❖ **Dans le cadre d'une fécondation *in vitro***, en Assistance Médicale à la Procréation intraconjugale, **en l'absence de spermatozoïdes** en nombre et/ou qualité suffisante dans le prélèvement du conjoint utilisé le jour de la tentative, les ovocytes sont cryoconservés pour une utilisation ultérieure en Assistance Médicale à la Procréation.

Les données scientifiques montrent que la fertilité naturelle de toute femme diminue avec l'âge de façon physiologique en raison d'une raréfaction progressive du stock folliculaire contenu dans les ovaires et d'une dégradation de la qualité fonctionnelle des ovocytes, avec une chute drastique du nombre d'ovocytes à partir de 35 ans environ. La pratique de la vitrification ovocytaire est autorisée en France depuis 2011. Compte-tenu de l'évolution de notre société (âge moyen de la naissance du premier enfant des femmes en France : 28,5 ans, données Insee 2015), la congélation de ses propres ovocytes pourrait constituer pour une femme une option pour reporter son projet de grossesse (par exemple dans un contexte d'études prolongées, de carrière professionnelle à mener, de décalage du projet reproductif du couple...), sans être pénalisée par son horloge biologique et sans être contrainte d'avoir recours, plus tard, au don d'ovocytes en cas de réserve ovarienne insuffisante. La pratique d'autoconservation des ovocytes pour raison non médicale existe aux Etats-Unis et en Europe. Ainsi, de nombreuses femmes françaises s'adressent aujourd'hui à des centres espagnols autorisés pour cette pratique afin de réaliser la conservation de leurs ovocytes.

Nous avons lu avec attention **l'avis n° 126 du CCNE (15 juin 2017)**. Suite à cela, nous avons réalisé un sondage anonymisé sur ce sujet, auprès de l'ensemble des biologistes français des centres autorisés pour l'Assistance Médicale à la Procréation. **Les résultats de**



FEDERATION NATIONALE des BLEFCO

Vice-Présidente
Rachel LEVY

Présidente
Florence BRUGNON

Secrétaire Générale
Martine BLIN CHAVRIER

Secrétaire Adjoint
Christophe ROUX

Présidente d'honneur
Jacqueline MANDELBAUM

Trésorière
Isabelle AKNIN

Coordonnatrice
Nelly ACHOUR FRYDMAN

Trésorier adjoint
Ilan HEILIKMAN

ce sondage ont montré que la majorité des membres de la fédération des BLEFCO (85,5%) seraient favorables à la mise en place de la cryoconservation d'ovocytes pour indication « sociétale » avec le souhait prononcé d'un encadrement réglementaire et médical (vérification de l'absence de contre-indication à la stimulation hormonale et à la ponction ovarienne, contexte psychologique, suivi médical du traitement et de ses éventuelles complications...). **85% des biologistes seraient favorables à la mise en place d'un âge seuil minimum et d'un âge seuil maximum de la femme pour l'acceptation et le refus de cette prise en charge.** Concernant le seuil minimum d'acceptation : 1/3 des biologistes sont favorables au seuil de 18 ans, 1/3 sont favorables au seuil de 25 ans et 1/3 sont favorables au seuil de 30 ans. Concernant l'âge maximum de refus de cette prise en charge : 21,4% des biologistes sont favorables au seuil de 35 ans et 53,4% sont favorables au seuil maximum de 37 ans.

En ce qui concerne l'utilisation des ovocytes cryoconservés, les biologistes BLEFCO seraient favorables à la mise en place d'un âge seuil maximum d'utilisation en Assistance Médicale à la Procréation de 40 ans pour la femme pour 40% des biologistes et de 45 ans pour 41% des biologistes. Au-delà de 45 ans, un avis obstétrical est majoritairement réclamé compte tenu des risques majorés de complications obstétricaux à partir de cet âge.

Si cette prise en charge est autorisée en France, la majorité des biologistes BLEFCO sont **favorables à sa pratique dans tout centre d'AMP autorisé, public ou privé (83,2%)** avec 61,1% des biologistes BLEFCO favorables à ce que la prise en charge soit aux frais de la patiente uniquement et 32,8% favorables à une prise en charge partielle par l'assurance maladie avec une participation de la patiente.

Concernant la gestion de la conservation des ovocytes, la majorité des biologistes BLEFCO sont favorables à ce que la femme soit interrogée par courrier tous les ans sur le devenir de ses ovocytes cryoconservés avec la mise en place d'une réglementation stricte sur le devenir des ovocytes en cas de non réponse à ces courriers.

3- L'utilisation des gamètes donnés à la recherche pour la conception d'embryons *in vitro*

Actuellement, il n'est possible, sur le plan légal, de concevoir des embryons *in vitro* que dans le cadre d'une Assistance Médicale à la Procréation (Article L. 2141-3). La conception *in vitro* d'embryon humain à des fins de recherche est interdite (Article L2151-2 du CSP).



FEDERATION NATIONALE des BLEFCO

Vice-Présidente
Rachel LEVY

Présidente
Florence BRUGNON

Secrétaire Générale
Martine BLIN CHAVRIER

Secrétaire Adjoint
Christophe ROUX

Présidente d'honneur
Jacqueline MANDELBAUM

Trésorière
Isabelle AKNIN

Coordonnatrice
Nelly ACHOUR FRYDMAN

Trésorier adjoint
Ilan HEILIKMAN

Cette interdiction est compréhensible si l'on souhaite protéger les personnes qui se prêteraient à une recherche biomédicale. Si le prélèvement de sperme est actuellement possible dans le cadre d'une recherche biomédicale qui, de fait, sera catégorisée à risque minime ; en revanche le recueil des ovocytes nécessite une stimulation hormonale et une ponction ovarienne, qui sont des traitements médicaux comportant des risques autrement importants (hyperstimulation, hémorragie,...), rendant le prélèvement ovocytaire uniquement à des fins de recherche inacceptable sur le plan éthique

Le décret N° 2016-273 du 4 mars 2016 relatif à l'Assistance Médicale à la Procréation **et l'arrêté du 30 juin 2017** précisent le devenir des gamètes et tissus germinaux conservés dans les laboratoires de biologie de la reproduction. Toute personne, dont les gamètes ont été recueillis ou prélevés et conservés dans le cadre d'une Assistance Médicale à la Procréation pour un projet parental en application **de l'article L. 2141-1**, est consultée chaque année par écrit afin de savoir si elle souhaite poursuivre la cryoconservation de ses gamètes. Si elle ne souhaite plus la maintenir, elle peut consentir à ce que ses gamètes fassent l'objet d'un don, à ce que ses gamètes fassent l'objet d'une recherche ou à ce qu'il soit mis fin à la conservation de ses gamètes.

Depuis la parution de ce décret, des patients font régulièrement don de leurs gamètes (spermatozoïdes, ovocytes) à la recherche. Il est donc licite de s'interroger sur la possibilité de réaliser des conceptions *in vitro* dans le cadre de recherches portant sur la fécondation *in vitro*.

Pourquoi faudrait-il autoriser la conception *in vitro* d'embryon à des fins de recherche ?

Si ce type de recherche avait pu être pratiqué au moment de la mise au point de l'injection intra cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI), des études de sécurité auraient pu être menées sur les embryons issus de cette technique, avant qu'elle ne soit appliquée chez l'Homme sans aucune étude préalable, ce qui n'est satisfaisant ni vis-à-vis des couples que nous prenons en charge, ni vis-à-vis des futurs enfants. Le suivi indispensable de ces enfants ne permet que de constater les éventuels problèmes générés par une nouvelle technique pour la prévention des patients à venir. Il ne peut se substituer à la réalisation d'études préalables portant sur la sécurité du soin et sur la qualité des embryons qui en sont issus (risque de modifications épigénétiques, transcriptomiques, chromosomiques).

De nouvelles techniques sont actuellement mises en œuvre à l'étranger comme notamment le transfert de pronoyaux au stade de zygote ou de fuseau métaphasique d'ovocytes. Des embryons issus de ces techniques ont déjà été transférés au Mexique et un enfant est né..



FEDERATION NATIONALE des BLEFCO

Vice-Présidente

Rachel LEVY

Présidente

Florence BRUGNON

Secrétaire Générale

Martine BLIN CHAVRIER

Secrétaire Adjoint

Christophe ROUX

Présidente d'honneur

Jacqueline MANDELBAUM

Trésorière

Isabelle AKNIN

Coordonnatrice

Nelly ACHOUR FRYDMAN

Trésorier adjoint

Ilan HEILIKMAN

Les récents travaux observés dans le domaine de la folliculogenèse *in vitro* nous amènent à penser que, dans un avenir plus ou moins proche, des ovocytes matures pourraient être obtenus *in vitro* à partir de follicules immatures pour certaines patientes dans un contexte de préservation de leur fertilité qui est réalisée le plus souvent pour des patientes avant l'initiation du traitement anticancéreux qui est potentiellement stérilisant (chimiothérapie, ...). Nous aurons la responsabilité d'envisager la conception d'embryons à partir de ces ovocytes. La maturation *in vitro* de spermatogonies en spermatozoïdes soulève le même questionnement dans le cadre de la préservation de la fertilité masculine. Actuellement, quatre pays européens autorisent la création d'embryons à des fins de recherche : la Grande Bretagne, la Belgique, l'Espagne et la Suède.

Par ailleurs, lors de la formation des biologistes ou techniciens aux techniques d'AMP, en particulier à l'ICSI, dans le cadre de leur parcours de qualification, des injections de spermatozoïdes sont pratiquées sur des ovocytes humains immatures qui sont non utilisables le jour du recueil ovocytaire. L'acquisition du savoir-faire par ce type d'exercice est susceptible d'entraîner la conception d'embryons qui sont détruits au stade zygote, le lendemain de la microinjection par ICSI. Il n'est pas éthiquement acceptable d'abandonner cette pratique car elle conduirait des personnes non qualifiées à acquérir leur formation en utilisant des ovocytes de patientes en cours de prise en charge avec une potentielle perte de chance.

4. Les demandes d'Assistance Médicale à la Procréation pour les couples de femmes et les femmes seules.

Nous avons lu avec attention l'**avis du CCNE du 15 juin 2017** sur les demandes sociétales du recours à l'AMP. Or il s'avère que dans cet avis, seule est mentionnée la technique d'insémination intra-utérine avec sperme donneur (IAD) dans la discussion de la prise en charge en AMP des couples de femmes ou des femmes seules. Nous rappelons ici que l'IAD peut ne pas être indiquée pour des raisons médicales pour ces femmes (obstruction tubaire insuffisance ovarienne...). La FIV ou ICSI avec sperme de donneur ont donc de véritables indications médicales pour les couples de femmes et de femmes seules. De plus, la FIV ou ICSI permettent de limiter les risques de grossesses multiples par la réalisation du transfert d'un seul embryon, contrairement à l'IAD.

En regard de ces éléments nous proposons donc :



FEDERATION NATIONALE des BLEFCO

Vice-Présidente
Rachel LEVY

Présidente
Florence BRUGNON

Secrétaire Générale
Martine BLIN CHAVRIER

Secrétaire Adjoint
Christophe ROUX

Présidente d'honneur
Jacqueline MANDELBAUM

Trésorière
Isabelle AKNIN

Coordonnatrice
Nelly ACHOUR FRYDMAN

Trésorier adjoint
Ilan HEILIKMAN

☞ **Pour la thématique n° 1 : Le diagnostic génétique préimplantatoire des aneuploïdies (DPI-A) et les recherches biomédicales miniinvasives sur l'embryon humain.**

Il est nécessaire que la réalisation de recherches biomédicales interventionnelles sur l'embryon avant son transfert à des fins de gestation soit autorisée dans certaines indications et encadrée. Ces recherches ne porteront pas atteinte à l'embryon puisque ses chances d'implantation sont maintenues. Ce type de recherche pourra comprendre un prélèvement cellulaire ou liquidien de l'embryon et l'utilisation de techniques innovantes génomiques, transcriptomiques ou métabolomiques pour l'analyse des éléments prélevés.

☞ **Pour la thématique n°2 : L'autoconservation ovocytaire pour raison non médicale.**

L'autoconservation ovocytaire peut être autorisée mais elle doit être encadrée sur le plan médical. En effet, cette autoconservation nécessite un traitement par stimulation hormonale et une ponction ovarienne sous anesthésie qui comportent des risques (hyperstimulation, hémorragie, risques inhérents à l'anesthésie ...). Les femmes souhaitant cette autoconservation doivent en être informées et bénéficier d'une prise en charge médicale pour cet acte et ses complications potentielles. La procréation de ces femmes hors AMP devra être encouragée. A cet effet, une information précoce de la réduction de la fertilité de la femme avec l'âge doit être mise en œuvre dès le collège et la diffusion de cette information doit être assurée par les professionnels de santé lors du suivi gynécologique des femmes. Il peut être également proposé la réalisation d'un bilan de réserve ovarienne de dépistage systématique et préventif. De plus, il nous semble essentiel qu'une réelle politique de soutien, d'aide et d'accompagnement des familles soit développée en France, avec une intégration facilitée de la grossesse dans un parcours d'études et/ou dans la carrière de la femme, et la facilitation de l'accueil des très jeunes enfants par la promotion d'installation de crèches sur les lieux de travail ou d'études des jeunes femmes (pratiques menées dans les pays d'Europe du Nord). Enfin, si cette prise en charge était autorisée, il est impératif que l'encadrement réglementaire concernant le devenir des ovocytes cryoconservés définisse clairement les possibilités de non poursuite de conservation des ovocytes cryoconservés en cas de non réponse de la femme aux courriers la sollicitant sur le devenir de ses gamètes.

☞ **Pour la thématique n° 3 : L'utilisation des gamètes donnés à la recherche pour la conception d'embryons *in vitro*.**

L'autorisation d'utilisation des gamètes donnés à la recherche pour la conception d'embryons *in vitro* permettrait d'optimiser les études sur la sécurité du soin avant la mise en



FEDERATION NATIONALE des BLEFCO

Vice-Présidente
Rachel LEVY

Présidente
Florence BRUGNON

Secrétaire Générale
Martine BLIN CHAVRIER

Secrétaire Adjoint
Christophe ROUX

Présidente d'honneur
Jacqueline MANDELBAUM

Trésorière
Isabelle AKNIN

Coordonnatrice
Nelly ACHOUR FRYDMAN

Trésorier adjoint
Ilan HEILIKMAN

œuvre de nouvelles technologies d'AMP. Ces embryons préimplantatoires conçus pour la recherche ne pourront faire l'objet que d'études *in vitro* et seront détruits après leur analyse.

↳ **Pour la thématique n° 4 : Les demandes d'Assistance Médicale à la Procréation pour les couples de femmes et les femmes seules.**

Si une prise en charge en AMP s'avérait autorisée pour les couples de femmes et les femmes seules, toutes les techniques d'AMP avec sperme de donneur éventuellement indiquées par le contexte médical (à savoir FIV-D, ICSI-D, IAD) devraient pouvoir leur être proposées, sans limitation à l'IAD.

Par ailleurs, les précautions déjà mises en place pour toute demande d'AMP avec sperme de donneur seront observées avec vigilance : réflexion élaborée sur le projet parental et entretien psychologique préalables, choix des protocoles visant à la naissance d'un seul enfant, prévision et organisation du suivi des enfants nés.

La prise en charge des couples de femmes et de femmes seules nécessitant le recours au don de sperme, il sera impératif de mettre en œuvre les moyens nécessaires pour le déploiement d'une campagne encore plus active concernant l'information sur le don de sperme et sa promotion.

Pr Florence BRUGNON, présidente BLEFCO