

**UNIVERSITE René DESCARTES
(PARIS V)
Président Pr P. DAUMARD**

**DEA D'ETHIQUE MEDICALE ET BIOLOGIQUE
Directeur Pr C. HERVE
Promotion 2000-2001**

TITRE DU MEMOIRE :

**PRELEVEMENT, CRYOPRESERVATION ET UTILISATION DE
TISSU OVARIEN :**

**EVALUATION DES ENJEUX ETHIQUES
ET
CONFRONTATION AUX DONNEES JURIDIQUES**

Présenté par : Anna GRABINSKI

**Directeur de mémoire : Madame le Professeur Frédérique DREIFUSS-NETTER
Faculté de droit de l'Université Paris 5**

**Codirecteur de mémoire : Docteur Grégoire MOUTEL
Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, Paris 5**

PLAN

I- Introduction : cadre général

II- Données médicales

III- Problématique

IV- Méthodologie

1- L'étude préliminaire bibliographique

2- Evaluation : choix de l'entretien semi-directif avec questions ciblées

- a) La répartition des questions
- b) Le choix des personnes interrogées
- c) Le déroulement des entretiens
- d) L'analyse des résultats de l'enquête

V- Analyse de contenu : résultats des entretiens semi-directifs avec questions ciblées

- 1- Indications, réalisation de la méthode et devenir des tissus ovariens : résultats
- 2- Autoconservation de tissu ovarien : pratique de recherche ou pratique clinique ? : résultats
 - a) Recherche et loi Huriet
 - b) L'encadrement de la mise en œuvre : résultats
 - c) Information et consentement
 - d) Le cas particulier de la patiente mineure

V- Analyse de contenu : discussion

- 1- Indications, réalisation de la méthode et devenir des tissus ovariens : discussion
- 2- Autoconservation de tissu ovarien : pratique de recherche ou pratique clinique ? : discussion

VI- Conclusion

VII- Bibliographie

VIII- Annexes

- 1- Liste des abréviations
- 2- Glossaire
- 3- Questionnaire - entretiens semi-directifs avec questions ciblées
- 4- Code de la santé publique :
 - Recherche biomédicale (loi du 20 décembre 1988, dite " loi Huriel-Sérusclat " : art.L.1121-1 et s.)
 - Dispositions relatives aux organes (art.L.1231-1 et s.), tissus et cellules (art.L.1241-1 et s.) , gamètes (art.L.1244-1 et s.)
 - Dispositions relatives à l'assistance médicale à la procréation (art.L.2141-1 et s.)

INTRODUCTION : CADRE GENERAL

Le prélèvement, la cryopréservation et l'utilisation de tissu ovarien est une méthode nouvelle et actuellement porteuse de grands espoirs dans la lutte contre la stérilité féminine.

Certaines pathologies provoquent chez la femme une dégénérescence ovarienne suivie d'une stérilité certaine.

Une stérilité irréparable du fait de la destruction de leur tissu ovarien peut également être induite par certains traitements, notamment anticancéreux, indispensables à la survie de femmes, jeunes filles ou enfants.

Ainsi, afin de tenter de préserver la fertilité, le tissu gonadique superficiel peut être prélevé puis congelé en vue d'une utilisation future.

Pour la plupart de ces patientes, en effet, la conservation d'embryons ou d'ovocytes est impossible, puisqu'elles ne remplissent pas toutes les conditions légales pour accéder à la procréation médicalement assistée (majorité, couple, projet parental immédiat...).

Toutefois le succès de cette méthode porteuse de grands espoirs est, à l'heure actuelle, encore incertain.

Il n'existe aujourd'hui qu'un seul texte faisant mention de cette méthode. Il s'agit de l'arrêté du 12 janvier 1999 " relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation " : " la congélation d'ovocytes et les prélèvements de fragments d'ovaires en vue de conservation pour une éventuelle AMP ultérieure restent du domaine de la recherche et doivent donc entrer dans le cadre d'un protocole de recherche et faire l'objet d'une demande à un CCPPRB " .

Une telle disposition amène à se poser la question principale : cette méthode, du fait de son caractère toujours incertain, doit-elle réellement entrer dans le cadre de la recherche biomédicale ? Ou, étant donné, notamment la tardiveté du texte, doit-on d'ores et déjà la considérer comme une pratique médicale, malgré son caractère innovant ?

Il semblerait dès lors que la loi n°654 du 29 juillet 1994 pourrait éventuellement s'appliquer, la mise en œuvre de cette méthode impliquant le prélèvement d'un ovaire, suivi d'une conservation en vue de procréation.

Sans entrer dans le détail des dispositions, il faut préciser que toute la difficulté vient de deux éléments : d'une part, il est difficile de faire entrer le tissu ovarien dans l'une des catégories des lois de bioéthique - est-ce un organe, un tissu, un gamète ? Tout dépendra de la quantité prélevée, or, il est difficilement concevable de faire changer de régime juridique des fragments en fonction de leur taille... Est-ce vraiment un don (auto-don) ? Doit-on alors faire entrer cette méthode dans les dispositions sur l'AMP, auquel cas elle devient de toutes les façons impossible à réaliser ?

En réalité, aucune des dispositions de la loi de bioéthique ne permet de prendre en compte la méthode en son entier, du fait des conditions restrictives impossibles à transposer à ce type de technique.

On se trouve donc en présence sinon d'un vide juridique, du moins d'un flou juridique, dénoncé notamment par le Conseil d'Etat dans son rapport de 1999 " Les lois de bioéthique : cinq ans après ", mais souligné également dans le rapport de février 1999 de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques sur l'application de la loi n°94-654, suggérant nettement une clarification de la situation.

DONNEES MEDICALES

Le recours à cette méthode peut être décidé si l'on sait que la patiente risque une stérilité, due à une atteinte totale ou très sévère à sa fonction ovarienne.

Elle peut être proposée à des patientes très jeunes, voire à des enfants.

Les indications

Les indications les plus souvent citées dans la littérature sont les pathologies nécessitant une chimiothérapie ou/et une radiothérapie (principalement des cancers) et la ménopause précoce.

D'autres indications peuvent également être relevées, notamment l'ovariectomie bilatérale pour, notamment, des tumeurs "borderline" de l'ovaire, mais également l'ovariectomie prophylactique (prévention du risque génétique de cancer de l'ovaire).

Cette méthode impose trois étapes : le prélèvement, la cryopréservation et l'utilisation.

Le prélèvement

Le tissu ovarien est la partie de l'ovaire contenant les follicules ovariens, cellules remplissant une double fonction : une fonction exocrine (émission mensuelle du gamète femelle assurant la fertilité) et une fonction endocrine (production des hormones stéroïdiennes ovariennes).

Une quantité suffisante doit être prélevée.

Plusieurs possibilités ont ainsi été envisagées : sont extraits soit des follicules primordiaux isolés (ce qui semble être considéré comme difficile), soit un fragment de cortex (plus précisément le cortex ovarien adjacent aux follicules avec ces derniers), soit un-demi ovaire, soit encore un ovaire entier avec vascularisation.

Il est aujourd'hui le plus souvent procédé à l'extraction d'un ovaire entier, lequel est ensuite fractionné pour être conservé.

Le prélèvement est effectué par coelioscopie (laparoscopie) ou par laparotomie.

“ Le tissu ovarien peut être cryopréservé après qu’il ait été récupéré selon l’un des deux protocoles suivants : coelioscopie qui réalise de multiples biopsies corticales ou ablation chirurgicale de l’ovaire ” (Helen Picton, “ *La transplantation ovarienne* ”, 18èmes journées de Gynécologie de Nice et de la Côte d’Azur, 25-26-27 mai 2000).

Il convient toutefois de souligner que l’ovariectomie semble également réalisable par coelioscopie. Celle-ci a l’avantage de permettre la mise en œuvre sans délai du traitement. Toutefois, il ne faut pas négliger les cas où la coelioscopie est contre-indiquée (et où une laparotomie sera dès lors pratiquée), les situations où la conversion en laparotomie est rendue nécessaire, et les complications propres à cette technique chirurgicale.

La cryopréservation

Le tissu ovarien doit subir un conditionnement avant congélation : la pénétration du cryoprotecteur est nécessaire. Toutefois, l’attention est attirée sur la durée de pénétration : celle-ci doit être la plus courte possible, du fait du risque d’altérations tissulaires. Le choix du cryoprotecteur est également primordial, du fait de l’importante destruction de follicules.

La congélation se fait par descente progressive en température.

La conservation des fragments est faite par cryopréservation (conservation des tissus humains à une température inférieure par convention à -153 degrés centigrades ou 120 degrés Kelvin).

La décongélation est faite par “ rapid thawing ” (décongélation rapide).

L’utilisation

Les utilisations envisageables ont pour but de permettre une procréation de la patiente elle-même.

- Le tissu ovarien peut, en premier lieu, être greffé après décongélation à la patiente. Cette autogreffe pourrait être orthotopique, ce qui permettrait ainsi éventuellement d’espérer une fertilité naturelle.

Le principal risque exposé dans la littérature est l’éventuelle réintroduction des cellules cancéreuses.

L'autogreffe pourrait également être hétérotopique – après maturation des ovocytes, ceux-ci seraient prélevés pour une fécondation in vitro “ classique ” ou un recours à l'ICSI.

- En second lieu, on peut essayer d'obtenir une maturation folliculaire in vitro pour, ensuite, procéder à une fécondation in vitro “ classique ” ou à l'ICSI.

- En troisième lieu, la xénogreffe à l'animal pourrait être envisagée : après maturation des ovocytes, on procéderait à une FIV ou à l'ICSI.

On peut également envisager une allogreffe du tissu ovarien, mais la lourdeur des traitements immunosuppresseurs serait probablement un obstacle au développement d'un tel emploi.

En outre, des utilisations autres que la procréation sont à envisager, telles les études génétiques, les thérapies cellulaires ou encore la recherche en oncologie.

PROBLEMATIQUE

La méthode PCUTO est une méthode incertaine.

La question principale est donc celle de savoir si cette méthode constitue une recherche et est par conséquent soumise aux dispositions de la loi Huriet, ainsi que le préconise l'article 2.6 de l'arrêté du 12 janvier 1999, ou si elle peut déjà être considérée comme une pratique. Cette question est véritablement essentielle : il est évident que la protection du patient dans le cadre de simples soins et dans le cadre de la recherche est totalement différente notamment du point de vue de l'information et du consentement du patient.

En outre, la mise en œuvre elle-même de la méthode suscite de nombreuses interrogations.

L'autoconservation des fragments ovariens et leur utilisation pour la patiente elle-même semble être la seule voie aujourd'hui envisagée. Or, il convient de se demander si d'autres utilisations peuvent, à l'avenir, être prévues, telles la recherche ou le don, si elles sont légitimes, si et dans quelles conditions elles peuvent être mises en place.

Au vu de ces questions, on voit le lien étroit et même plus qu'étroit entre le droit et l'éthique. Le droit, de par tout simplement la formulation des règles devrait non seulement prendre en compte le présent mais devrait également anticiper sur l'avenir ; le rôle de l'éthique serait peut-être d'attirer l'attention du droit sur des enjeux non immédiats mais prévisibles.

METHODOLOGIE

La première étape nécessaire à la compréhension des difficultés posées par le prélèvement, la cryopréservation et l'utilisation du tissu ovarien a été l'élaboration d'une étude dite " préliminaire " de données de la bibliographie, analysant l'aspect actuel de la question.

La seconde étape a consisté à mener des entretiens semi-directifs auquel ont été ajoutées des questions fermées, afin de procéder ensuite à une analyse du contenu des thèmes abordés par les praticiens.

1- L'étude préliminaire bibliographique

Il s'agit d'une **partie médicale**, dans laquelle sont abordées les différentes questions d'ordre médical et biologique relatives à cette méthode au vu des données recueillies dans la littérature.

Ces éléments théoriques ont essentiellement été recueillis à partir d'articles tirés de revues médicales, d'abstracts provenant de la base " Pub Med ", mais également d'ouvrages médicaux.

2- Evaluation : choix de l'entretien semi-directif avec questions ciblées

Celui-ci a revêtu la forme d'un **entretien semi-directif avec questions ciblées**.

L'entretien semi-directif est constitué par essence de questions ouvertes, permettant d'évaluer les pratiques des professionnels, leurs choix et leurs attitudes.

L'ajout de questions fermées permet en outre de préciser des aspects techniques et quantitatifs, qui n'auraient pas forcément été abordés dans les réponses aux questions ouvertes.

Cette façon de procéder est apparue comme étant de loin préférable à celle du questionnaire, envoyé et rempli par les praticiens. L'intérêt, en effet, d'un entretien mené directement avec la personne, est de permettre une plus grande spontanéité des réponses. Or, au vu du contexte, et notamment au vu des nombreuses interrogations sur la légitimité de la méthode au regard des textes, cette spontanéité était l'élément-clé afin de pouvoir procéder par la suite à une analyse.

En outre, l'entretien permet de rassurer la personne interrogée (" ce n'est ni un contrôle, ni un audit, ni une critique..."), une opportunité de moduler, éventuellement, le questionnaire en fonction de la personne, de ses réponses, mais surtout une façon de pouvoir obtenir un maximum de réponses par rapport à l'ensemble des questions posées.

La plupart des questions sont ouvertes : leur formulation, mais également l'ordre dans lequel elles sont posées permettent ainsi de recueillir non seulement la réponse précise à la question posée, mais également d'obtenir des éléments de réflexion dépassant le cadre strict de l'interrogation.

Certaines sont ciblées, et appellent ainsi un simple choix entre deux ou trois propositions de réponses.

a) La répartition des questions

Les questions ont été réparties en cinq parties distinctes.

Il convient de souligner que la pratique de la personne interrogée n'a pas été abordée expressément.

La raison principale ayant motivé ce choix était la suivante : il était intéressant de connaître le point de vue général de la personne, indépendamment du fait qu'elle pratique ou non cette méthode. Ceci permettait ainsi de connaître non seulement l'opinion de la personne sur ce qui est mais également sur ce qui devrait être, puisqu'elle ne se sentait pas liée par son exercice.

Elles traitent non seulement des trois phases de la méthode et des problèmes spécifiques afférents à chacune d'entre elles (parties 3, 4 et 5), mais également du cadre dans lequel cette technique évolue (1^{ère} partie) ainsi que du problème particulier de l'information et du consentement (2^{ème} partie).

Cette répartition est " chronologique " - on s'interroge d'abord sur ce qui a trait à la méthode dans son ensemble, à savoir l'encadrement de sa mise en œuvre et l'information et le consentement, puis sur les trois étapes prises séparément : le prélèvement, la cryopréservation et enfin l'utilisation.

- L'encadrement de la mise en œuvre de la méthode

Le but principal de cette première partie est d'aborder la question essentielle de l'assimilation ou non de cette méthode à une recherche biomédicale.

Elle a également pour objectif de recueillir les réflexions des praticiens sur toutes les règles existantes ou à venir relatives à cette méthode.

- L'information et le consentement

Il s'agissait de connaître le point de vue des praticiens sur l'information apportée en fonction de l'âge des patientes : la question délicate de la patiente mineure est notamment largement abordée.

- Le prélèvement

Outre l'aspect purement médical, cette partie aborde tous les aspects de la proposition aux patientes de cette méthode (pathologie, âge, proposition systématique ?) et le cadre dans lequel ce prélèvement peut être effectué.

- La cryoconservation

Le thème de la durée de la garde a été abordé.

- L'utilisation

L'objectif de cette partie était de connaître l'opinion des praticiens sur les différents cas et situations d'utilisation des tissus ovariens.

Le questionnaire a subi quelques modifications suite aux premiers entretiens : certaines ont été supprimées, car ne présentant pas de grand intérêt pour la réflexion ; la formulation de deux questions a, par ailleurs, été modifiée, afin de les rendre plus compréhensibles.

b) Le choix des personnes interrogées

Un panel représentatif de personnes concernées par la méthode a été choisi.

Le choix s'est porté sur des praticiens référents issus chacun d'un centre médical de la région parisienne, dont les spécialités entraînaient sinon la mise en œuvre de cette méthode, du moins un intérêt certain pour une telle technique.

Ont ainsi été interrogés, d'une part, des cancérologue, hématologues, et spécialiste de la drépanocytose, et, d'autre part des spécialistes biologistes chargés de la conservation des gamètes et de leur éventuelle utilisation, afin d'explorer chacune des trois étapes de la méthode (indication au prélèvement et à la conservation et prélèvement / conservation / utilisations).

Un membre de l'Académie de Médecine a également été interrogé - il était, en effet, intéressant de recueillir l'opinion d'une personne impliquée dans la réflexion sur cette méthode, mais non concernée directement par la prise en charge des patientes. Son regard extérieur et son point de vue plus global, ont effectivement permis de dégager d'autres voies de réflexion.

Ces personnes ont été contactées par courrier, présentant le laboratoire d'éthique médicale, exposant un bref résumé du sujet, les principaux axes de réflexion et proposant un entretien d'environ une heure.

50% des personnes contactées ont répondu favorablement à cette demande d'entretien.

Aucun entretien n'a été mené avec les patientes, les parents de jeunes patientes ou les familles. Le contexte est en effet apparu trop lourd et trop délicat.

c) Le déroulement des entretiens

Les entretiens ont eu une durée moyenne de trente-quarante minutes (le plus court étant de vingt cinq minutes, le plus long d'environ une heure et demie).

Une introduction de quelques minutes était effectuée.

Elle précisait d'une part le cadre du travail, impliquant une brève présentation du laboratoire d'éthique médicale, la présentation des directeur et co-directeur de mémoire. Elle permettait d'autre part de rappeler le sujet et ses principaux enjeux.

Elle expliquait enfin le déroulement de l'entretien, en demandant l'autorisation d'enregistrer et précisant l'anonymisation des réponses au sein du mémoire.

Cette démarche de recherche a été bien accueillie par la profession.

L'entretien était enregistré puis retranscrit.

Toutes les personnes interrogées se sont prononcées en leur nom propre, et non pas au nom du service auquel ils appartenaient.

d) Critique de la méthode

Le nombre de personnes interrogées ne permet évidemment pas d'affirmer que les résultats obtenus sont représentatifs de la majorité des praticiens concernés par la méthode. Cependant, ce travail avait un but exploratoire et non quantitatif ou statistique. Il a consisté en un recensement de problèmes avec une approche qualitative. Les résultats sont ainsi donnés en nombres absolus.

Il faut, par ailleurs, relever que bien qu'ayant l'avantage de permettre une plus grande spontanéité des réponses, l'influence de l'évaluateur sur l'évalué est indéniable. L'inverse est également vrai : il arrive que l'évalué anticipe les questions de l'évaluateur, ce qui oblige ce dernier à modifier l'ordre des questions posées, pourtant construites dans un ordre logique et dans un objectif précis.

e) L'analyse des résultats de l'enquête

Au vu des entretiens retranscrits, une grille d'analyse a été élaborée, afin de regrouper les réponses à chacune des questions posées.

Les mots-clé et les phrases les plus représentatives ont ainsi été répertoriés, puis regroupés, ce qui a permis d'une part de dégager les principales tendances et donc

de procéder à une description des résultats de l'enquête, et d'autre part d'isoler les axes de réflexion servant de base à l'analyse du contenu des entretiens.

L'analyse du contenu a consisté à confronter les données recueillies auprès des praticiens aux données théoriques, issues de la littérature, et à partir de cette confrontation à mener une réflexion approfondie sur ces différents problèmes.

ANALYSE DE CONTENU : RESULTATS

1- Indications, réalisation de la méthode et devenir des tissus ovariens : résultats

Questions 13, 15, 19

Selon la très grande majorité des personnes interrogées, un ovaire entier est prélevé ou éventuellement des fragments d'ovaires, mais jamais les deux ovaires.

La plupart estiment que l'indication pour la mise en œuvre de la méthode est "*toute pathologie avec un risque de stérilité après traitement*". Ainsi, "*ce n'est pas la pathologie qui sous-tend l'indication, c'est le caractère stérilisant du traitement*". Certains (2/12) citent des causes autogènes de stérilité. D'autres (3/12) limitent les indications au cancer.

Les deux voies d'utilisation les plus fréquemment citées sont l'autogreffe et la maturation folliculaire in vitro, dans un but de procréation.

La difficulté principale soulevée est l'éventuelle réintroduction de cellules cancéreuses. Ainsi, le choix du type d'utilisation se fera en fonction de la pathologie d'origine.

Questions 18, 20, 21, 22

La quasi-totalité des personnes interrogées (12/13) a admis la possibilité d'une utilisation des tissus conservés autre que pour la patiente elle-même.

Une tendance se dégage nettement : 9 personnes sur 13 estiment que les fragments ovariens autoconservés pourraient être utilisés à des fins de recherche, à la condition que la patiente y ait consenti, que les fragments soient anonymisés et que le délai de conservation soit éteint.

L'extinction du délai de conservation se produit du fait de la renonciation de la patiente à l'utilisation des fragments autoconservés, du dépassement de l'âge de la ménopause ou, éventuellement, de son décès.

Toutefois, l'utilisation de ces fragments à des fins de recherche suite au décès de la patiente n'apparaît pas comme la voie la plus souhaitable : seules 3 personnes sur les 13 interrogées y sont favorables. La plupart des praticiens estime que les tissus doivent être détruits (10/13) : "*Une fois la personne décédée, ce qui va avec n'a plus lieu d'être*". Toutefois, pour certains, cette règle pourrait ne pas être

absolue : la destruction dépendrait de la volonté ou de la non-opposition de la personne exprimée de son vivant. Certains (2/13) envisagent éventuellement la possibilité d'un don.

Cependant, cette solution ne paraît pas souhaitable. Alors que 12 personnes estiment que le don de tissu ovarien pourrait être une alternative (ou un complément) du don d'ovocytes tel qu'il existe aujourd'hui, elles soulignent par la même qu'il ne serait pas souhaitable que ces tissus proviennent de l'autoconservation - d'une part, en raison des risques liés à des tissus prélevés pour la plupart sur des personnes malades ; d'autre part, du fait de la différence entre les deux démarches (autoconservation / don). Aussi, il apparaît que la voie envisageable serait le don de tissu ovarien prélevé sur personnes saines.

Questions 17, 18

L'âge maximum pour un prélèvement de tissu ovarien a majoritairement été fixé à 35 – 40 ans (7/13). Certains (3/13) ont estimé qu'on ne pouvait plus y procéder après "***l'âge théorique de la ménopause***".

La durée limite de la conservation des tissus ainsi prélevés correspond soit à "***l'âge de la ménopause normale***" (5/13), soit à une durée correspondant à une possible utilité des tissus (5/13). La quasi-totalité des praticiens est défavorable à une durée de conservation préétablie, ne prenant pas en compte l'âge de la patiente au moment du prélèvement. La moitié des praticiens s'interroge sur le devenir des tissus, notamment suite au dépassement de l'âge théorique de la ménopause.

2- Autoconservation de tissu ovarien : pratique de recherche ou pratique clinique ? : résultats

a) Recherche et loi Huriet

| |
|-------------------|
| Questions 1, 5, 6 |
|-------------------|

12 des 13 personnes interrogées répondent spontanément que la méthode est une recherche du fait, "***pour l'instant***", d'absence de résultat et d'efficacité prouvée. Seule une personne la considère comme une pratique médicale - la méthode ne serait qu'une simple transposition de données issues de la littérature.

9 personnes sur 13 ont accueilli favorablement l'article 2.6 de l'arrêté du 12 janvier 1999, qui impose un protocole de recherche pour la mise en œuvre de la méthode. Toutes ces personnes estiment que la loi Huriet impliquant l'avis d'un CCPPRB est le cadre naturel de la recherche.

2 de ces 9 personnes ont émis des réserves du fait des limites de la loi Huriet, mais estiment tout de même qu'un protocole de recherche est nécessaire.

2 personnes sur 13 ont réfuté le texte, le jugeant "***impraticable***" et "***inadapté***".

En outre, même si très majoritairement loi Huriet et CCPPRB apparaissent comme indissociables (11/13), certains (2/13) pensent que le CCPPRB peut être consulté en-dehors de l'application de la loi

Huriet en tant qu'instance éthique, considérée en tout état de cause comme indispensable à la poursuite de la réflexion.

Questions 2, 7

Lorsqu'il a été demandé de classer chacune des étapes de la méthode dans les catégories " recherche " ou " pratique clinique ", 4 des 13 personnes interrogées ont considéré qu'il n'y avait pas lieu de dissocier les étapes. Elles sont toutes trois " *intégrées dans un processus général de réflexion* " : - de recherche pour 3 d'entre elles, - sur la pratique pour l'une d'entre elles.

En revanche, les autres personnes (9/13) ont dissocié les phases.

Seule la dernière a fait l'unanimité – pour tous, l'utilisation fait partie de la recherche (9/9).

Les avis sont partagés quant au prélèvement et à la cryopréservation – certains (6/9) estiment que ces deux phases sont une simple pratique, d'autres qu'elles font partie de la recherche (3/9).

Le critère retenu par la grande majorité de ces personnes (8/9) est l'efficacité technique.

Mais une personne a souligné que l'efficacité technique d'une pratique ne permettait pas, à elle seule, de l'exclure ou de l'inclure dans un processus de recherche.

Lorsqu'il s'est agi de déterminer si chacune des étapes nécessitait l'avis d'un CCPPRB, la majorité des personnes interrogées (10/13) a distingué selon les phases.

Les avis étaient partagés quant au prélèvement : pour certains, un CCPPRB devait se prononcer (4/9), pour d'autres, cet avis n'était pas nécessaire, car étant une technique éprouvée, elle devait se situer en dehors de la loi Huriet (6/13).

La cryopréservation devrait faire l'objet d'un avis d'un CCPPRB pour 6 des 10 personnes.

Seule l'utilisation a fait l'unanimité : les 10 praticiens estiment que le Comité doit se prononcer.

Les trois autres personnes n'ont pas distingué selon les étapes : pour l'une d'entre elles, la méthode doit faire l'objet d'un protocole global nécessitant dès lors l'aval d'un CCPPRB ; pour les deux autres praticiens, cette méthode n'a pas à faire l'objet d'un avis du Comité, puisqu'elle ne rentre pas dans le cadre de la loi Huriet.

On peut observer un décalage dans les réponses : si une étape a été classé dans la catégorie " recherche ", elle ne nécessite pas forcément l'avis du CCPPRB, et inversement : une phase considérée comme une pratique pourrait néanmoins nécessiter la consultation du Comité.

Seules 6 personnes sur les 13 interrogées sont entièrement logiques avec elles-mêmes : ce qui a été classé dans la recherche nécessite l'avis d'un CCPPRB et donc l'inclusion dans la loi Huriet, ce qui, en revanche, relève de la pratique, est exclu du champ de la loi Huriet.

La majeure partie de ces décalages concerne le prélèvement : deux personnes ayant estimé qu'il relevait de la recherche, ont néanmoins répondu qu'il ne nécessitait pas l'avis d'un Comité de protection des personnes ; deux autres personnes ont en revanche estimé qu'il s'agissait d'une pratique puis ont jugé nécessaire l'avis d'un CCPPRB.

Concernant la cryopréservation, deux personnes l'ayant classé dans la pratique jugent par la suite nécessaire l'intervention du Comité.

Une seule personne estimant que l'utilisation est une recherche, émet ensuite l'opinion que l'avis d'un CCPPRB n'est pas nécessaire.

Une personne estime que bien que la méthode peut dans l'ensemble être classée dans la catégorie "recherche", elle ne peut néanmoins avoir pour cadre la loi Huriet.

La nécessité de l'avis d'un CCPPRB a été comprise par la grande majorité des praticiens comme l'inclusion de la méthode dans le champ d'application de la loi Huriet.

b) L'encadrement de la mise en œuvre : résultats

| |
|------------------------------|
| Questions 3, 4, 5, 14 |
|------------------------------|

11 personnes sur 13 estiment qu'un encadrement juridique de la méthode serait nécessaire pour deux raisons principales : l'existence de risques et incertitudes liés à cette méthode et le fait qu'il existe déjà un encadrement pour tous les problèmes de procréation.

2 personnes ont estimé qu'un encadrement juridique n'était pas nécessaire : il est jugé "*gênant et paralysant*" ou tout simplement prématuré : "*il ne devrait pas précéder les résultats ou les résultats prévisionnels de la recherche*".

Les praticiens n'ont pas, pour la plupart, de connaissances précises sur les règles juridiques relatives à la méthode.

L'article 2.6 de l'arrêté du 12 janvier 1999 n'est réellement connu que de 3 personnes.

Concernant les règles juridiques en vigueur, certains (3/13) assimilent la conservation du tissu ovarien au sperme et aux embryons, d'autres (3/13) estiment que les dispositions des lois de bioéthique sont applicables, d'autres encore considèrent qu'il y a un vide juridique (3/13).

2 personnes ont considéré que la loi Huriet était applicable, et 1 personne a cité l'arrêté du 12 janvier 1999.

Les avis sont partagés quant à la qualification de ce qui est prélevé : la plupart considère que le prélèvement d'un ovaire entier est celui d'un organe (4/13) : "*l'ovaire est constitué de plusieurs tissus donc c'est un organe*", ou d'un tissu (3/13), qu'il s'agisse du prélèvement d'un ovaire entier ou de fragments d'ovaire.

Certains (2/13), en revanche, font cette distinction : quand l'ovaire entier est prélevé, il s'agit d'un organe ; et d'un tissu si seuls des fragments sont prélevés.

Ces personnes (9/13) témoignent d'une approche biologique de la qualification et ne se prononcent pas en fonction de la classification issue de la loi n°94-654 du 29 juillet 1994. *“ Cette classification n'a aucun intérêt en pratique, c'est une question de vocabulaire. ”*

En revanche, trois des personnes interrogées qualifient ce prélèvement en fonction du but de ce dernier.

Ainsi, pour l'une de ces trois personnes, ce qui est prélevé est en tout état de cause un tissu : *“ ce n'est pas un organe, qu'il s'agisse d'un fragment ou d'un ovaire entier : le but n'est pas celui du remplacement d'un organe entier chez un autre individu ”*.

Pour les deux autres praticiens, *“ la définition du prélèvement d'un organe, de tissu ou de gamète devrait être exclusivement commandée par l'usage que l'on compte en faire ”*. Dès lors, ils considèrent qu'il s'agit du prélèvement de gamètes.

Une personne estime que *“ biologiquement, il s'agit d'un tissu contenant des gamètes, mais en réalité il n'appartient à aucune des trois catégories de la loi n°654 ”*.

c) Information et consentement

| |
|-------------------------|
| Questions 8, 10, 12, 16 |
|-------------------------|

La proposition systématique de cette méthode à toute personne potentiellement concernée est préconisée par la moitié des praticiens interrogés (7/13). Les patientes ont droit à l'information que cette méthode existe et à sa mise en œuvre si elles en émettent le souhait.

Certains (3/13) refusent catégoriquement une systématisation de la proposition, du fait de l'absence de certitudes quant à l'efficacité de la méthode.

D'autres (3/13), enfin, sont plus mitigés.

A partir du moment où la méthode est proposée à la patiente, celle-ci a droit à une information afin de pouvoir consentir à sa mise en œuvre.

L'information (13/13) et le consentement (7/13) de la personne apparaissent comme les principales règles éthiques aux yeux des professionnels.

“ Un consentement éclairé renforcé est nécessaire ”.

L'information sur laquelle on insiste le plus n'est pas tant l'information “ technique ”, mais la mise en balance des avantages et inconvénients, le fait d'attirer l'attention sur l'absence de garanties de la méthode, sur les risques et les chances.

Cependant, aucune des personnes interrogées n'emploie expressément le terme de recherche, même si toutes informent (ou informeraient) les patientes du caractère novateur et incertain de la méthode, et ce, sans aucune hésitation.

Il s'agit, pour tous les praticiens, d'une information "*indispensable*", afin de "*faire sentir aux gens le manque de simplicité, faire comprendre les parts d'incertitude, essayer d'évaluer ensemble les risques*" et donc de les "*responsabiliser*".

d) Le cas particulier de la patiente mineure

Questions 9, 10, 11

La très grande majorité des praticiens (10/12) estime qu'une information devrait être donnée directement à la patiente mineure concernée.

Cependant, on peut distinguer trois tendances quant au moment à partir duquel une telle information peut être donnée.

La plupart (6/12) estime que l'information sera ou non donnée selon la compréhension et la maturité de la jeune patiente.

D'autres (3/12) pensent que l'information peut toujours être donnée, quel que soit l'âge, à partir du moment où elle est adaptée à chaque personne.

Deux personnes, enfin, ont fixé un âge en dessous duquel l'information paraît impossible : 4 ans pour l'un, 8 ans pour l'autre.

Le contenu de l'information à apporter à la très jeune fille n'a pas été précisée : elle se fait au cas par cas, avec l'aide de tierces personnes – psychologues et parents.

Pour la grande majorité des personnes, les parents doivent recevoir toute l'information, "*comme si la conservation était faite pour eux*". Certains soulignent la nécessité d'insister sur les chances et risques liés à la méthode.

3- Indications, réalisation de la méthode et devenir des tissus ovariens : discussion

La méthode PCUTO, telle qu'elle existe aujourd'hui, est une conservation en vue d'une utilisation pour la patiente elle-même. La conservation d'un ovaire ou de fragments d'ovaires est effectué pour la patiente elle-même et vise à permettre l'obtention d'une grossesse chez une femme dont la stérilité résulte d'une dégénérescence ovarienne du fait d'un traitement (cause exogène) ou d'une pathologie (cause autogène).

Le prélèvement est effectué dans un but d'autoconservation en vue de procréation.

Cette autoconservation apparaît comme étant le cadre naturel de la méthode. Celle-ci a en effet été envisagée pour un jour permettre à des femmes d'avoir des enfants sans recours à un don d'ovocytes ou un accueil d'embryons alors même que ses ovaires auraient subi une dégénérescence et qu'un recueil d'ovocytes ou une fécondation in vitro " prophylactique " n'auraient pas été possible.

Ainsi, dans la conception " originaire " de la méthode, il n'y avait guère de place pour d'autres fins possibles.

Cependant, d'autres utilisations sont tout à fait envisageables, même si la littérature médicale s'attache généralement au but originel.

Deux types d'utilisation se dégagent de la réflexion menée par les praticiens : la recherche et le don.

La recherche sur les tissus ovariens semble être une voie tout à fait acceptable aux yeux des praticiens, si elle répond à deux conditions : le prélèvement ne peut avoir

été effectué dans le seul but de mener des recherches purement scientifiques sur le tissu ovarien, ce qui entraîne donc la nécessité d'un changement de but en cours de conservation, et la patiente doit avoir consenti à cette nouvelle finalité.

Ainsi, la recherche est une voie secondaire par rapport à l'autoconservation – elle ne serait mise en place qu'à défaut d'utilisation par la patiente elle-même.

La question qui se pose alors est de savoir si la possibilité de mener une recherche doit résulter d'une démarche volontaire de la patiente qui, de son vivant, décide de ne plus utiliser les tissus ovariens pour elle conservés et donc de les " léguer à la science ", ou si le consentement doit être recueilli avant la conservation pour, en cas de décès, ou de dépassement de l'âge limite de procréation, pouvoir utiliser ces tissus.

La réponse à ces questions est délicate.

La plupart des praticiens estiment qu'en cas de décès de la patiente, les tissus ovariens prélevés doivent être détruits. Il ne s'agit pas, en effet, de simples cellules, mais de potentielles cellules reproductrices, permettant la transmission du matériel génétique d'une personne.

Et il n'est pas anodin de poursuivre la conservation d'un tel matériel humain : il ne faut pas oublier que les recherches éventuellement menées sur ces tissus porteraient sans doute sur la maturation folliculaire et aboutiraient à terme à produire des cellules fécondables... et donc éventuellement à des embryons...

Toutefois, il est vrai qu'afin de permettre l'avancée de la recherche sur ce point, il existe un réel besoin de cellules germinales immatures. Or, les tissus ovariens en sont une source non négligeable.

En outre, il semble difficile et délicat de recueillir le consentement de la patiente *a priori*, avant le prélèvement. Quel discours adopter face à une femme à qui l'on donne l'espoir de pouvoir, éventuellement procréer un jour, ce qui, dans le cas de traitements pour maladies graves, signifie également espoir de guérison ? Comment

parler de procréation et de mort au sein d'un même discours ? Et comment tenir un tel discours à des parents de patientes mineures ?

Poser une telle question à la famille, *a posteriori*, est également délicat. Il ne leur appartient pas, d'une part, de disposer des tissus autoconservés.

Faudrait-il dès lors procéder à une anonymisation systématique, en l'absence d'un consentement clairement exprimé avant le décès par les patientes, de tous les fragments ovariens autoconservés pour éviter d'éventuelles prétentions de la part de la famille ? Ou encore faudrait-il procéder à une destruction systématique du tissu en cas de décès ?

Les mêmes questions, avec une portée encore plus importante puisqu'il s'agit de léguer son patrimoine génétique, se posent pour le don.

Le don de tissu ovarien en tant qu'alternative ou complément au don d'ovocytes semble être une hypothèse tout à fait envisageable lorsque sera mise au point la maturation folliculaire *in vitro*.

On ne pourra sans doute, en effet, que procéder à une FIV : les allogreffes d'ovaires semblent compromises du fait, notamment, de la lourdeur des traitements immunosuppresseurs.

Mais dans un contexte de pénurie d'ovocytes, dû notamment à la lourdeur du recueil de ces cellules - pénurie qui semble difficile à enrayer - la mise à disposition d'un matériel contenant un nombre très important de futurs gamètes, est une perspective non négligeable et extrêmement intéressante.

Toutefois, deux questions supplémentaires à celles déjà évoquées pour la recherche sur les tissus autoconservés doivent être soulevées.

D'une part, on peut se demander s'il sera possible d'utiliser les tissus autoconservés appartenant à de jeunes enfants impubères.

Comment, en effet, concevoir qu'un enfant puisse naître grâce au don d'une femme qui n'a finalement jamais existé ?

Il s'agirait en réalité d'une " acrobatie " difficilement acceptable, en particulier vis-à-vis des parents, à qui l'on demanderait de consentir à la naissance d'un enfant issu de leur enfant mort, à peine plus âgé (!).

D'autre part, l'une des difficultés principales réside dans le tissu autoconservé lui-même : il s'agit, en effet, d'un tissu de personne malade – les praticiens soulignent notamment leur crainte (corroborée par les données de la littérature) de réintroduction de cellules cancéreuses.

Ainsi, et même si à l'heure actuelle le don de tissu ovarien n'est pas encore à l'ordre du jour, il semblerait qu'il soit difficile d'envisager un tel don à partir des fragments autoconservés.

En revanche, il serait tout à fait concevable d'imaginer, à l'avenir, un don de tissu provenant de personnes saines, organisé selon les mêmes modalités que le don de gamètes tel qu'il existe aujourd'hui.

La lourdeur de l'intervention ne serait, en effet, pas supérieure à celle de la ponction ovarienne actuelle – le recueil de tissu pourrait être effectué par voie basse sous anesthésie quasiment locale – et on pourrait peut-être espérer enrayer la pénurie d'ovocytes ?

Pour l'heure, toutefois, l'autoconservation est le cadre " naturel " dans lequel évolue la méthode.

Et cette conservation peut être à long terme.

Or, on peut se demander si celle-ci doit durer tant que la personne est en vie, c'est-à-dire tant qu'elle ne souhaite pas la destruction de son tissu ovarien ou son utilisation pour la recherche, ou s'il convient de fixer un moment où la personne serait dans l'obligation de se prononcer sur la fin de l'autoconservation.

Se pose ainsi la question de l'éventuel allongement de la vie procréative.

A l'heure actuelle, et au vu des dispositions de la loi n°94-654 du 29 juillet 1994, une femme ne peut bénéficier d'une assistance médicale à la procréation que si elle est en âge de procréer.

Article L.2141-2, alinéa 3, CSP

" 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 d'au moins deux ans et consentant préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination. "

Le législateur a ainsi en particulier voulu éviter les maternités tardives assistées.

Chez une femme, il s'agit de l'âge moyen de la ménopause, autrement dit "**l'âge d'une fécondation spontanée**". (*" Procréation médicalement assistée : évolution des techniques "*, rapport de l'Ordre national des médecins – Conseil national de l'ordre. M.-F. Lerat avec la collaboration de P.Barrière, M.Jean, département de la Biologie de la reproduction – CHR Nantes)

A titre indicatif, il a été fixé à 43 ans pour le remboursement de la mise en œuvre de la procréation médicalement assistée par la Sécurité sociale.

Ainsi, une femme ayant dépassé l'âge de procréer et ayant bénéficié d'une autoconservation de son tissu ovarien ne pourrait bénéficier d'une FIV après maturation folliculaire *in vitro* ou *in vivo*.

Cependant, l'âge de procréer reste une notion floue et relative, car il n'est pas un âge précis où les femmes perdent leur aptitude " naturelle " à procréer.

Il est évident que contrairement aux hommes, la nature ne permet pas aux femmes de garder cette capacité jusqu'à la fin de leurs jours.

Aussi, d'un point de vue " naturel ", il est choquant (et l'on pense au scandale dans les années 90 des traitements de fécondité pour femmes ménopausées en Italie) et aujourd'hui impossible en France

qu'une femme de 70 ans puisse bénéficier d'une assistance médicale à la reproduction - ce qui ne serait pas le cas d'un homme de 70 ans.

Mais en réalité toute la réflexion sur l'âge de procréation et les grossesses tardives ne s'applique pas seulement à l'assistance médicale à la procréation – de nouvelles perspectives d'allongement de la vie procréative sont offertes par la méthode PCUTO : outre l'AMP, il est en effet possible d'envisager l'autogreffe sur site orthotopique. Bien que ne pouvant être qualifiée d'AMP, cette technique est tout de même une intervention médicale visant à restaurer la fertilité afin de permettre une grossesse. A défaut d'être qualifiée d'assistance médicale à la procréation, puisqu'elle vise à aboutir à une grossesse naturelle (or, l'AMP " *s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que de toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel* ", article L.2141-1 CSP), elle pourrait être considérée comme une aide médicale à la procréation.

D'autres arguments que le seul argument naturel viennent s'ajouter à cette réflexion.

Ainsi, l'ancien Ministre de la Santé, M.Philippe Douste-Blazy s'est prononcé, avant l'entrée en vigueur des lois de bioéthique, sur la question et s'est opposé aux fécondations tardives, autant en tant que ministre qu'en tant que médecin : il a en effet souligné les risques pour la santé encourus non seulement par la mère, mais également par l'enfant : "**Plus la grossesse est tardive, plus le risque de handicap est grand**" (" *French to ban older test tube mothers* ", The Daily Telegraph, 4 janvier 1994).

L'ancien ministre de la Santé italien a souligné un autre aspect que médical sur la même question de grossesses tardives : "**un enfant n'est pas un produit de consommation. Nous sommes arrivés au point où les gens choisissent la couleur de la peau de leurs enfants et décident de les avoir à n'importe quel âge**" (" *Row over ethics threatens lifeline to childless women* ", The European, 7-13 janvier 1994, p.12).

En revanche, le fait d'apporter une limite à la procréation des femmes a été qualifiée par le congrès de la British Medical Association en juillet 1994 de "**surannée, discriminatoire et inhumaine**".

"**Une femme doit avoir totale liberté de choisir quand et comment elle a un enfant, dans les limites offertes par la science. Il ne devrait pas y avoir de limite d'âge.**" (Barbara Helfferich, "*White embryo is reading for implant*", The Daily Telegraph, 25 janvier 1994, p.20)

L'argument qui se détache nettement est celui du libre choix pour la femme du moment où elle désire avoir un enfant.

Et puisque c'est là sa prérogative, la médecine ne pourrait s'y opposer.

“ Nous sommes censés être des médecins adhérant à une éthique de soins envers l’individu. Nous ne devrions pas nous poser en régulateurs de la société ni être tentés de nous substituer à Dieu ”. (opinion émise lors du congrès de la British Medical Association de juillet 1994)

Mais est-ce vraiment conforme à l’éthique de soins que de permettre à une femme âgée d’avoir des enfants uniquement parce qu’elle en aura émis le désir ?

Et d’ailleurs une telle démarche relève-t-elle du soin ou de la simple satisfaction, grâce à la médecine, d’un désir personnel ?

On pourrait alors rétorquer que la lutte contre la stérilité est une démarche de soins et que le fait de refuser à une femme de lui greffer ses fragments ovariens au seul motif qu’elle est trop âgée pour avoir un enfant ne serait pas un argument valable. Il appartiendrait au médecin d’exposer les risques médicaux auxquels elle s’expose (qui existent et sont importants), éventuellement de tenter de la dissuader, mais la décision finale appartiendrait à la femme avec pour seule limite le droit de réserve du médecin.

Il s’agirait d’une approche au cas par cas, et non d’une interdiction formulée par voie réglementaire.

L’un des praticiens interrogés s’est d’ailleurs prononcé en ces termes : *“ Je ne me sens pas vocation à porter des jugements sur les comportements des gens et en particulier sur les motivations qui conduisent une femme, eut-elle 60 ans, à vouloir un enfant. (...) Il y a moins de risques à tolérer des déviations, et parmi ces déviations je grouperais en particulier des fécondations très tardives ou le clonage, qu’à instaurer un ordre moral qui conduit à la main-mise de l’Etat sur la procréation. Parce que cet ordre moral, ce sont les nazis avec la stérilisation des incapables ou les incapables passés dans les fours crématoires. Ce sont les sociétés démocratiques, Etats-Unis, Canada, pays scandinaves, stérilisant les incapables, les chinois, jetant les petites filles à la rivière.(...) Rechercher une solution éthique, une solution “ la moins pire possible ”, est tout à fait légitime – mais de la part de la patiente, qui est impliquée directement, et de la part du médecin, qui va éventuellement faire un geste. ”*

L’enfant est totalement absent de la réflexion : libre choix de la femme, désir de la femme, décision de la femme ... Or, la conséquence de l’intervention médicale dans une procréation – dans le cas qui nous intéresse la FIV suite à une maturation folliculaire ou une autogreffe – n’est pas seulement l’obtention de la grossesse, mais également et surtout la naissance d’un enfant. Or, dans le cas d’une femme âgée, ne créerait-on pas, “ de volonté délibérée, des décalages importants entre les générations, avec toutes les conséquences, notamment familiales, parentales, psychologiques qui peuvent en résulter ” ?

Il ne s’agira pas ici de rentrer dans le débat relatif à “ l’intérêt de l’enfant ” - mais il ne faut cependant pas perdre de vue que la procréation est un acte social et non pas purement médico-technique.

Il ne concerne pas seulement la femme et n'est pas simplement la possibilité de franchir un nouvel obstacle et de relever un nouveau défi.

Le risque serait de considérer que puisque la science, les techniques, le permettent, pourquoi priver la femme âgée de cette possibilité, lorsque " l'art peut produire ce que la nature n'a pu mener à bien " (Aristote) ? (Mais " science sans conscience n'est que ruine de l'âme "...)

Ainsi, autrefois, c'était la nature qui érigeait les limites de la procréation – aujourd'hui, c'est la technique. Or, la technique "**contourne tous les obstacles érigés par la nature (...) Elle ne nous dira jamais rien sur le respect de la chronologie familiale, puisque la technique est par nature indifférente à l'ordre des générations. Au contraire, ce genre de considération apparaît plutôt comme un obstacle. Une fois que l'on a donné congé à la nature, ce que la nature impose ne peut apparaître que comme une limitation insupportable.**"

" Les refus que la médecine élève face à certaines demandes seront donc incompréhensibles par celles qui se prennent déjà pour des patientes : pourquoi pas des FIV pour femmes âgées, ménopausées, si la chose est techniquement possible ? "

(D.Folscheid, JJ.Wunenburger, " La procréation médicalement investie " in " Philosophie, éthique et droit de la médecine ", Section 2, Chapitre 20, IV, p.202 et s, Thémis philosophie, puf, 1997)

Mais, pour l'heure, cette approche " technique " de la médecine n'est pas celle de la grande majorité des praticiens interrogés. Ainsi, la plupart citent l'âge de la ménopause comme limite de la durée de l'autoconservation. Cela suppose donc, dans l'esprit des médecins, l'impossibilité d'une quelconque utilisation, par la personne elle-même, de ce tissu – y compris l'autogreffe. Mais peut-on prévoir quel sera l'état de la réflexion sociale dans les prochaines années ?

4- Autoconservation de tissu ovarien : pratique de recherche ou pratique clinique ?

Il est interdit de porter atteinte à l'intégrité physique de la personne.

Tel est l'un des principes fondamentaux du droit français, codifié à l'article 16-3 du Code civil, issu de la loi n°94-653 du 29 juillet 1994.

Article 16-3 du Code civil

" Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne. Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir "

Toutefois, ce principe n'est pas absolu – il peut y être dérogé en cas de “ nécessité médicale » .

Le terme “ médical ” est plus large que le terme “ thérapeutique ” : sont ainsi admises les interventions n'ayant pas obligatoirement le caractère d'un soin (par exemple la stérilisation contraceptive) . Cependant, les expérimentations médicales ne sont pas admises dans le champ de la notion de “ nécessité médicale ”, et sont donc en principe prohibées.

Cependant, ces expérimentations sont autorisées dans les cas prévus par la loi dite “ Huriet-Sérusclat ” du 20 décembre 1988.

Article L.1121-1 CSP :

“ Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes “ recherche biomédicale ” ”

Le domaine d'application de la loi Huriet est délimité par la liaison entre le biologique et le médical. Sont en effet organisées des recherches de nature biologique ayant une incidence sur la médecine. De ce fait, outre la recherche à but purement médical, la loi encadre les recherches à but cognitif, diagnostique, épidémiologique, mais également à but prophylactique ou préventif.

Cependant, la loi Huriet n'est pas applicable aux actes d'investigation et d'intervention pratiqués sur le patient dans un but diagnostique et thérapeutique lorsque leurs conséquences sont *a priori* connues par l'état de la science : il faut distinguer de la recherche ce qui relève de la pratique médicale réalisée dans le seul intérêt du patient concerné.

La recherche a en effet pour finalité le développement des connaissances. Elle permet d'aller “ au-delà de ce qui est connu ou au-delà de l'état de l'art tel qu'appliqué dans la pratique médicale ”.

“ Les conséquences d'une pratique médicale menée selon l'état des connaissances sont a priori prévisibles, alors que celles d'une recherche biomédicale ne sont qu'attendues avec l'incertitude inhérente à toute innovation. ” (“ Guide Pratique, Loi

du 20 décembre 1988 modifiée sur la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales ”, Les guides de l’AP-HP).

Les conséquences de la méthode étudiée (prélèvement, cryopréservation et utilisation de tissu ovarien) sont incertaines, cela ne fait nul doute. Le but premier de cette méthode est la procréation – or, jusqu’à présent, aucune grossesse n’a été obtenue. L’état actuel des connaissances ne le permet pas : des travaux sont menés à ce sujet. Il s’agit donc bien d’une volonté de développement des connaissances.

Il semblerait donc que tous les éléments d’une recherche biomédicale soient réunis, justifiant l’application de la loi Huriet.

Cette voie est d’ailleurs préconisée par l’article 2.6 de l’arrêté du 12 janvier 1999, relatif aux bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation, seul texte actuellement en vigueur traitant spécifiquement, dans l’une de ses dispositions, de la méthode PCUTO.

Article 2.6. Autoconservation de gamètes

“ Ce chapitre concerne essentiellement l’autoconservation de sperme. En effet, la congélation d’ovocytes et les prélèvements de fragments d’ovaire en vue de conservation pour une éventuelle AMP ultérieure restent du domaine de la recherche et doivent donc entrer dans le cadre d’un protocole de recherche et faire l’objet d’une demande à un CCPPRB. ”

Toutefois, la stricte application de ce texte apparaît comme délicate ou même compromise.

Elle est d’une part délicate car il s’avère qu’il serait difficile de déterminer le type de recherche : est-elle ou non avec bénéfice individuel direct ?

D’autre part, en effet, la mise en œuvre de la méthode PCUTO a précédé le texte.

Et même si la plupart des praticiens considèrent que cette méthode peut être qualifiée de recherche, cela ne signifie pas forcément pour eux qu’elle doit faire l’objet d’un protocole tel qu’il est prévu dans l’arrêté.

En effet, la loi Huriet apparaît à leurs yeux comme inadaptée. Cette inadaptation vient principalement de difficultés “matérielles” liées à sa mise en œuvre, notamment du problème du financement de la recherche – c’est-à-dire de la nécessité de prise en charge par un promoteur de cette activité. En outre, les protocoles de recherche ont une durée généralement limitée dans le temps ; or, une très longue cryoconservation peut s’avérer nécessaire.

En outre, à supposer même qu’un promoteur accepte de prendre en charge cette activité, il n’est pas certain que le CCPPRB donne un avis favorable.

La nécessité de consulter un CCPPRB serait en réalité davantage la nécessité de poursuivre une réflexion avec une instance éthique consacrée.

Toute la difficulté vient en effet de la spécificité de cette méthode : elle impose en effet trois étapes distinctes, qui peuvent être considérées soit séparément, soit prises dans leur ensemble.

L’intérêt de distinguer les deux approches réside dans les possibilités d’emploi des fragments ovariens conservés, mais également dans la qualification de la recherche (avec ou sans bénéfice individuel direct).

Se pose ainsi la question de l’objet scientifique de la recherche.

Car que cherche-t-on exactement ?

- Si l’on ne dissocie pas les trois étapes, on cherche (et on espère) avant tout à obtenir une grossesse chez une patiente sur qui des fragments d’ovaires ont été prélevés puis congelés, et ce, suite à une autogreffe ou une maturation folliculaire in vitro.

L’objet scientifique de la recherche est donc l’autogreffe ou la maturation folliculaire en vue de permettre l’obtention d’une grossesse.

L’autogreffe orthotopique semble être la première voie de recherche envisageable.

D’une part, la recherche sur l’autogreffe ne peut qu’être menée dans le cadre de la méthode étudiée. En effet, le prélèvement d’un ovaire ou même de fragments d’ovaires ne peut se justifier en dehors d’un contexte de risque important de dégénérescence ovarienne.

D'autre part, afin d'obtenir des résultats à court terme sur l'éventuelle efficacité de la méthode, c'est-à-dire l'obtention d'une grossesse naturelle, il serait souhaitable de la mettre en œuvre chez des femmes adultes, ayant un projet parental à court terme.

Le but, en effet, étant la restauration de la fertilité, l'autogreffe orthotopique chez la petite fille ne correspond pas à l'objectif escompté, puisqu'il s'agirait en réalité de la restauration de la puberté.

En outre, les autogreffes chez les patientes sans projet parental immédiat ne permettraient pas de vérifier l'hypothèse selon laquelle suite à une telle greffe, la fonction ovarienne est restaurée et permet donc d'aboutir à une grossesse.

L'autogreffe serait sans doute qualifiée de recherche avec bénéfice individuel direct (lequel serait la restauration de la fertilité et la grossesse).

En revanche, une recherche sur la maturation folliculaire qu'elle soit *in vivo* (autogreffe sur site hétérotopique) ou *in vitro*, dans l'hypothèse de non-dissociation des étapes au sein d'un protocole, semble en réalité difficilement envisageable.

En effet, le but véritable d'une recherche sur la maturation folliculaire est de supposer avoir réussi à amener les cellules germinales à maturation.

Il ne peut être l'obtention d'une grossesse. Afin de vérifier le caractère fécondable de la cellule supposée mature, une fécondation *in vitro* doit être effectuée. Or, il n'est pas certain que la fécondation aboutirait à un embryon " viable ". Et même à supposer qu'une fécondation ait été en apparence réussie, il n'est pas certain que le risque serait pris de réimplanter à la femme l'embryon ainsi obtenu. Il s'agit donc d'une recherche distincte, qui, malgré son lien certain avec la recherche sur la maturation folliculaire, n'en est pas moins séparée du fait de son objectif.

Par ailleurs, si l'on admettait que les deux recherches ne seraient en réalité que deux étapes d'une même recherche, seules des femmes ayant un projet parental immédiat pourraient y participer : suite à la maturation folliculaire, une FIV serait réalisée, qui devrait bien entendu répondre aux exigences des dispositions relatives à l'assistance médicale à la procréation.

En outre, ne s'agirait-il pas de la fabrication ou de la tentative de fabrication d'embryons pour la recherche, démarche entièrement prohibée ?

Même si les recherches sans bénéfice individuel direct sont tout à fait admises depuis l'entrée en vigueur de la loi Huriet, il est difficilement concevable, au vu du contexte douloureux de stérilité, que le prélèvement de tissu ovarien soit proposé et effectué uniquement dans ce but.

La proposition de la méthode avec un objectif de FIV est sans doute plus acceptable, mais nécessitant, avant sa mise en œuvre, un recul suffisant pour envisager le transfert de l'ovocyte mûri fécondé.

En outre, cette recherche serait probablement impossible à mettre en place chez les mineures.

La loi Huriet exige en effet, pour qu'une recherche sans bénéfice direct soit mise en place chez le mineur, qu'elle ne présente aucun risque sérieux prévisible pour la santé, qu'elle soit utile à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap, qu'elle ne puisse être réalisée autrement (art.L.1121-6 CSP).

Ces trois conditions sont cumulatives.

Or, il n'est pas certain que la méthode ne présente aucun risque sérieux prévisible pour la santé : d'une part, il s'agit d'une intervention chirurgicale – par conséquent, le risque anesthésique n'est pas exclu ; d'autre part, si la méthode est mise en œuvre avant un traitement, notamment dans le cas de cancer, elle pourrait dans certains cas mettre en péril le traitement, si le délai entre le prélèvement du tissu ovarien et les soins est trop long.

En outre, la recherche sur la maturation in vitro pourrait parfaitement, en effet, être mise en place en dehors de la méthode PCUTO. L'utilisation à cet effet d'ovaires ayant le caractère de " résidus opératoires " semble être la voie la plus acceptable, avec toutes les réserves exposées ci-dessus relatives à la fabrication d'embryons pour la recherche.

Ainsi, si l'on considère que les trois étapes sont indissociables, les conditions dans lesquelles une recherche pourrait être menée sont finalement très restrictives et subordonnées à l'avancée des connaissances scientifiques.

De plus, en dehors de ces quelques cas, la méthode ne pourrait en principe pas être proposée à d'autres catégories de patientes.

Cette voie est cependant conforme à l'esprit de l'article 2.6 de l'arrêté du 12 janvier 1999 - il reste que la finalité d'une telle conservation ne pourrait être, selon ce texte, qu'une procréation médicalement assistée, ce qui laisserait entendre que l'autogreffe sur site orthotopique serait exclue et que seule pourrait être envisagée une FIV suite à une maturation folliculaire...

- La dissociation des trois étapes permet en réalité un plus large éventail de choix ; cette conception de la méthode a d'ailleurs eu la préférence de la majorité des praticiens interrogés.

Le prélèvement, étant effectué au moyen d'une technique largement éprouvée au niveau technique, et pour les mêmes raisons (mais dans une moindre mesure) la cryoconservation, seraient exclus du domaine de la recherche.

Seule l'utilisation en elle-même est une recherche, et nécessite l'élaboration d'un protocole de recherche, car c'est la seule étape où il subsiste une grande incertitude quant au résultat.

De ce fait, prélèvement et cryoconservation seraient de simples pratiques médicales, ne nécessitant dès lors aucunement l'élaboration d'un protocole de recherche.

Si l'on admet que tel est le cas, on peut s'interroger sur les textes qui permettraient éventuellement de procéder au prélèvement et à la conservation de fragments ovariens en dehors de toute démarche de recherche.

La méthode impliquant un **prélèvement** d'un ovaire (organe, tissu, ou même gamètes selon les avis), suivi d'une **conservation** en vue de **procréation**, il semblerait donc que les dispositions de la loi n°654 dite de bioéthique du 29 juillet 1994 aient naturellement vocation à s'appliquer.

- Les dispositions relatives aux dons : organes (art.L.1231-1 et s. CSP), tissus (L.1241-1 et s. CSP), gamètes (art.L.1244-1 et s.CSP)

L'inclusion de cette méthode dans l'une de ces trois catégories dépend en réalité de la quantité de " tissu ovarien " prélevée et de l'éventuelle admission de la notion " d'auto-don ", où le donneur et le receveur seraient une seule et même personne.

Si l'ovaire entier est prélevé, les dispositions relatives aux prélèvements d'organes auraient-elles vocation à s'appliquer ? L'intérêt thérapeutique exigé par les textes serait l'éventuelle restauration de la fertilité naturelle par le biais d'une autogreffe.

Toutefois, aucune autre utilisation ne pourrait être envisagée, telle la maturation folliculaire.

Article L.1231-1 CSP :

" Le prélèvement d'organes sur une personne vivante, qui en fait le don, ne peut être effectué que dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur (...) "

Si l'on prélève la seule partie supérieure de l'ovaire, deux types de dispositions sont à considérer : celles relatives aux tissus et celles relatives aux gamètes. En effet, au vu de la structure spécifique du tissu ovarien, celui-ci est un tissu contenant des gamètes.

Le tissu qui est prélevé doit l'être dans un but thérapeutique ou scientifique. L'autogreffe ayant pour objectif la restauration de la fertilité naturelle serait dès lors admise. En outre, sachant que les tissus prélevés peuvent être transformés, conservés, distribués ou cédés à des fins thérapeutiques, il serait envisageable d'admettre la maturation folliculaire in vitro.

Par ailleurs, le prélèvement du tissu pourrait également être considéré comme un prélèvement à but scientifique.

Si l'on considère en revanche que le tissu ovarien est un gamète, les dispositions relatives à ceux-ci semblent difficilement applicables. En effet, même si le principal but d'une conservation de tissu ovarien est, à terme, une grossesse, il n'est pas certain que celle-ci serait, dans chaque cas, obtenue par le biais d'une assistance médicale à la procréation (par exemple dans le cas d'une grossesse naturelle sur site orthotopique).

De plus, une grande partie des femmes auxquelles une telle méthode pourrait être proposée, serait d'emblée exclue. En effet, le don de gamètes n'est possible que pour une femme faisant partie d'un couple ayant déjà procréé.

Il faut enfin souligner que quelles que soient les dispositions considérées (organes, tissus, gamètes), l'application de cette méthode est impossible pour les mineures – or, il s'agit de l'un de ses enjeux principaux.

- **Les dispositions relatives à la Procréation Médicalement Assistée**

Si l'on considère que l'ensemble de cette méthode (prélèvement, puis cryopréservation, puis utilisation) est régi par les dispositions relatives à la Procréation Médicalement Assistée, elle devient par la même impraticable. En effet, l'infertilité doit être certaine au moment du diagnostic. Or, dans ce cas, elle n'est que future et non avérée.

En revanche, si l'on dissocie les trois étapes, et que l'on considère que seule l'utilisation du tissu est considérée comme une méthode d'assistance médicale à la procréation, la mise en œuvre devient possible. Toutefois, il ne faut pas oublier que le prélèvement et la cryopréservation devraient respecter les exigences des dispositions relatives aux prélèvements d'organes, de tissus ou de gamètes.

Il apparaît comme évident qu'une telle transposition des dispositions de la loi n°94-654 est loin d'être satisfaisante.

Toutefois, une interprétation a contrario des textes pourrait éventuellement servir de fondement à la légitimité de la mise en œuvre hors loi Huriet de la méthode.

En effet, le but de ce prélèvement est non pas un don à un tiers, mais une autoconservation. Ainsi, les articles L.1231-1 et s. du CSP (relatifs au prélèvement d'organes en vue de don), mais également les

articles L.1241-1 et s. du CSP (relatifs au prélèvement de tissus et cellules) et L.1244-1 et s. (relatifs au don de gamètes) - et par la même toutes les conditions restrictives énoncées - ne peuvent servir de référence.

Le prélèvement tant sur personne majeure que sur personne mineure deviendrait alors possible, sans autres conditions que le but médical de préservation de la fertilité et les obligations normales du praticien vis-à-vis de ses patients.

En revanche, lorsqu'une **utilisation** des fragments sera envisagée, à savoir la **procréation** (sauf obtention d'une grossesse naturelle après autogreffe sur site orthotopique), les dispositions de la loi n°654 relatives à la procréation médicalement assistée (art.L.2141-1 et s. CSP) retrouveront alors naturellement vocation à s'appliquer.

Toutefois, *“ pour ce qui est de l'utilisation, on en est encore au stade de la recherche préclinique ”.*

“ On n'a pas encore utilisé ces tissus ”.

Il semblerait donc qu'à l'heure actuelle, du moins en France, aucune utilisation n'ait encore été mise en œuvre.

Ainsi, les fragments d'ovaires sont simplement prélevés puis congelés en attendant des “ jours meilleurs ”. Cette démarche ne rentre pas dans un protocole de recherche, car finalement, que cherche-t-on ? Pour l'heure, rien. Les techniques chirurgicales sont au point. Les techniques de congélation pourraient éventuellement faire l'objet de recherches, mais celles qui existent sont finalement tout à fait applicables aux tissus ovariens. La cryoconservation ne pose aucune difficulté. Simplement, pour le moment on ne peut rien en faire.

Mais où est donc la recherche ???

En réalité, les raisons ayant poussé les auteurs de l'article 2.6 de l'arrêté du 12 janvier 1999 à obliger les praticiens à considérer cette méthode comme une recherche biomédicale sont sans doute celles d'un désir de protection des personnes.

En effet, la loi Huriet permet de garantir aux patients auxquels une méthode nouvelle est proposée une protection forte, fondée sur des exigences scientifiques strictes, sur des mesures visant à assurer la plus grande sécurité possible, et enfin et surtout, sur l'autonomie de la volonté, véritable pierre angulaire de la protection des personnes participant à une recherche biomédicale.

“ Dans les sociétés libérales laïques, le consentement est conçu comme l'expression “éclairée” de la volonté personnelle et de l'autonomie de l'individu. Le consentement est réputé éclairé dès lors que le sujet dispose de toutes les informations pertinentes, y compris en ce qui concerne les risques ” (Bioéthique et recherches en génétique des populations humaines, article collectif, chapitre 3, Comité international de bioéthique de l'UNESCO, Actes de la 3^{ème} session, 1995, p.50).

Une telle protection est-elle possible en dehors d'un protocole ?

Il s'avère que les praticiens interrogés donnent une information très similaire à celle exigée par la loi Huriet. D'ailleurs, certains considèrent que même si ses aspects “ administratifs ” entraînent une impossibilité d'application, les dispositions relatives à l'information et au consentement doivent être respectées.

L'objectif de la méthode est clairement énoncé : la cryoconservation est effectuée afin de permettre, éventuellement, une grossesse. En outre, les praticiens insistent sur les risques inhérents à cette méthode, sur ses avantages, les chances qu'elle offre, mais également sur ses risques et surtout sur l'absence de garantie quant à sa réussite

“ Il y a une chose que l'on essaye de bien faire comprendre aux personnes, c'est que l'on n'a aucune garantie que l'utilisation des fragments conservés sera efficace un jour. Il y a certains éléments qui font supposer que d'ici 5, 10 ans les techniques permettront de les utiliser, mais aujourd'hui, on ne peut le garantir. Et même lorsque les techniques seront au point, on ne peut garantir que cela aboutira à une grossesse. ”

Si elle est mise en œuvre préalablement à un traitement, les patientes sont informées du fait qu'elle n'est aucunement une condition à la poursuite des soins.

Comme le soulignent certains praticiens, une information écrite est donnée aux patientes.

Ainsi, le consentement de la patiente peut recevoir la qualification de consentement éclairé à une méthode au caractère novateur et incertain.

Mais qu'en est-il des mineures ?

Les dispositions de la loi Huriet exigent que le consentement du mineur soit recherché lorsqu'il est " apte à exprimer sa volonté ", et de là, interdit de " passer outre à son refus ou à la révocation de son consentement ". Ainsi, l'enfant est en mesure d'exercer un droit négatif, celui du droit à l'intégrité corporelle, c'est-à-dire le droit de refuser une atteinte à son intégrité physique.

En revanche, dans une démarche de soins, " si l'avis de l'intéressé peut être recueilli, le médecin doit en tenir compte dans toute la mesure du possible " (article 42, alinéa 3 du Code de déontologie médicale).

Il n'y a plus d'obligation pour le médecin de tenir compte du refus éventuel de l'enfant – une recherche se situe en principe en-dehors de la démarche de soins, même si dans certains cas, la frontière est difficile à cerner (recherche sur un traitement anti-cancéreux quand les autres traitements ne sont pas efficaces, par exemple) mais un soin est destiné à rétablir la santé de l'enfant et doit être mis en œuvre, indépendamment des réticences de l'enfant.

Dans les deux situations, dès lors qu'un enfant peut donner son avis, et a fortiori dans le cadre d'une recherche biomédicale, le mineur doit être dûment informé de l'atteinte envisagée car il doit émettre un avis éclairé.

On ne peut en effet pas parler de véritable consentement éclairé. Dans le cas de soins, l'avis du mineur sera simplement pris en compte " dans la mesure du possible " - autrement dit, son opinion ne sera qu'un élément de la décision définitive qui, elle, sera prise par les représentants légaux de l'enfant. Dans le cas d'une recherche, son consentement est ajouté au consentement de ses représentants légaux - il ne s'agit pas d'une décision autonome du mineur, mais d'une décision familiale.

Il est difficile de savoir à quel âge un enfant est “ apte à exprimer sa volonté ”.

Si l'on s'en réfère à l'ancienne rédaction de l'article 388-1 du Code Civil, l'âge requis pour qu'un enfant puisse participer à une procédure le concernant était de treize ans. Cependant, cet article a été modifié, et désormais le critère pour la participation d'un mineur est également sa capacité de discernement.

De ce fait, il appartient au médecin, en conscience, d'apprécier dans quelle mesure un enfant peut comprendre et assimiler une information médicale le concernant, et dans quelle mesure il sera capable de donner un consentement valable.

Le discernement (ou **l'aptitude à exprimer sa volonté**) peut être analysé comme la **maturité d'esprit et d'analyse permettant au mineur d'exprimer une volonté saine, éclairée et consciente**.

Il faut cependant préciser que le discernement varie selon les personnes, mais aussi, ainsi que le relève un auteur, en fonction des actes et des fonctions de l'instant. Le discernement n'est pas acquis à partir d'un moment et une fois pour toutes. Ainsi, pour cet auteur, il apparaît arbitraire de fixer un seuil d'âge au-delà duquel le mineur est considéré comme apte à consentir.

Seul le médecin décidera de l'attitude à adopter en prenant toutes les précautions nécessaires et “ recherchera ” le consentement de l'enfant.

Ainsi, dès lors que le mineur en est jugé capable, il doit recevoir une information lui permettant d'émettre un avis sur l'atteinte envisagée.

L'information est donc le préalable de “ l'avis ” éclairé du mineur, tout comme elle est le préalable du consentement éclairé de la personne majeure.

Ce strict lien entre l'information et le consentement ressort d'ailleurs clairement des opinions émises par les personnes interrogées : l'information est donnée à partir du moment où les

patientes sont “ en état de comprendre ”, “ dès lors qu’elles ont atteint une certaine maturité ”.

Or, doit-on obligatoirement confondre éclaircissement du consentement et information ?

Certains praticiens ont estimé qu’une information doit toujours être donnée, quel que soit l’âge de la patiente. Elle doit simplement être adaptée et compréhensible.

L’information apparaît ainsi comme la manifestation de l’enfant dans la mise en œuvre de la méthode, même si celui-ci n’est pas en âge d’émettre un réel avis.

On peut constater que l’approche des médecins quant à l’information des mineures se situe entre les exigences de la loi Huriet et la démarche de soins. En effet, même si le consentement des parents occupe une place importante – ils reçoivent la même information que la patiente majeure concernée, et même si les formalités de ce consentement ressemblent à s’y méprendre à celles exigées par la loi Huriet, à savoir la signature d’un formulaire de consentement après prise de connaissance d’une note d’information, c’est bien l’enfant concerné qui est au cœur de la démarche.

Il apparaît en effet que les enfants sont fortement impliqués dans la mise en œuvre de la méthode par les explications données par les médecins, mais également par la participation des parents à ce processus d’information. Ainsi, même si on ne parlera peut-être pas d’un “ consentement familial ”, du moins on sera en présence d’une sorte de décision concertée familiale même avec une enfant très jeune.

En outre, il existe un autre point de ressemblance avec la loi Huriet : comme l’a souligné l’un des praticiens interrogés, dès lors qu’une jeune fille est en âge d’exprimer sa volonté, en cas de désaccord avec les parents, c’est bien son avis qui sera pris en compte. Il ne sera pas passé outre à son refus.

Constat

La mise en œuvre de la méthode PCUTO s’inscrit difficilement dans le cadre de la loi Huriet.

Mais elle ne peut non plus être assimilée à une pratique courante du fait des incertitudes quant aux conséquences. Elle se situe en réalité entre les deux notions –

entre une démarche de soins (volonté de restaurer la fertilité...) et une démarche de recherche (... si cela est possible un jour).

On peut dès lors se poser la question de la nécessité médicale exigée par l'article 16-3 du Code civil, seule justifiant l'atteinte à l'intégrité de la personne, avec le consentement de cette dernière.

Il pourrait s'agir d'une sorte de " précaution légitime " : si la méthode est efficace un jour, ce qui est envisageable au vu des progrès effectués, les patientes pourront en bénéficier, puisque l'on a pris la précaution de mettre de côté un matériel reproducteur qui aurait de toutes façons disparu (destruction ou dégénérescence).

La nécessité médicale pourrait donc être le caractère prophylactique d'une telle méthode malgré l'absence, à l'heure actuelle, de résultats.

Quant à la protection du patient, elle semble assurée même en dehors de la loi Huriet en ce qui concerne l'information et le consentement.

Pour ce qui est de la sécurité " matérielle ", certains praticiens ont estimé qu'elle serait parfaitement assurée par l'obtention, par les centres mettant en place cette activité, d'une autorisation similaire à celle exigée pour les centres de PMA.

Il faut néanmoins préciser que la légitimité de cette précaution tient principalement de l'information sur l'absence de garantie de la méthode. Il ne s'agit que d'une simple précaution, " dans l'espoir de... ", et ce n'est qu'à la condition d'en avertir clairement les patientes que la méthode peut être mise en œuvre malgré le flou juridique qui l'entoure, et...malgré l'absence de protocole de recherche ?

CONCLUSION

“ La société a choisi d’encadrer les activités liées à la procréation. Sans encadrement, on se trouve dans un flou institutionnel et confronté à une non-reconnaissance de l’activité ”.

Or, la difficulté principale de la mise en œuvre de la méthode PCUTO tient à l’absence d’un cadre juridique clair dans lequel elle pourrait s’inscrire.

On se trouve en présence sinon d’un vide juridique, du moins d’un flou juridique, dénoncé notamment par le Conseil d’Etat dans son rapport de 1999 “ Les lois de bioéthique : cinq ans après ”, mais souligné également dans le rapport de février 1999 de l’Office Parlementaire d’Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques sur l’application de la loi n°94-654, suggérant nettement une clarification de la situation.

Conseil d’Etat :

“ ... le recueil de gamètes, cellules germinales et tissus gonadiques, à caractère préventif, chez des personnes qui vont être soumises à un traitement médical pouvant entraîner une stérilité parfois totale, s’il est largement mis en œuvre, n’est pas prévu par la loi. ”

Office Parlementaire d’Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques, auditions du 22 octobre 1998, professeur Pierre Jouannet :

“ L’autoconservation des gamètes n’a pas été traitée par la loi.

(...)

Les fragments ovariens pourraient, dans les prochaines années, offrir à cet égard de nouvelles perspectives lorsque se confirmera leur utilisation, déjà réussie chez l’animal, soit pour une FIV après maturation de l’ovocytes in vitro, soit pour une autogreffe permettant la reprise de la procréation in vivo. La congélation de ces fragments chez un sujet aujourd’hui très jeune lui permettrait de bénéficier ultérieurement de cette technique lorsqu’elle sera transposable à l’être humain.

La conservation de ces gamètes à long terme suscite des questions spécifiques. Cette activité devrait être identifiée dans la loi. Elle devrait être assurée selon une réglementation et avec un encadrement qui doivent être précisés. "

Certainement dans ce but louable de clarification, l'avant-projet de révision de la loi bioéthique prévoyait un article pouvant éventuellement être considéré comme traitant de façon spécifique de cette méthode.

Il était inclus dans la partie relative à l'assistance médicale à la procréation et semblait assimiler le tissu ovarien aux gamètes, à la conservation desquels a droit toute personne, quel que soit son âge (article L.2141-2, alinéa 4, de l'avant-projet). Il ne fait, en définitive, que reprendre les dispositions de l'arrêté du 12 janvier 1999, mais en validant cette technique en tant que pratique médicale

Article L.2141-2, alinéa 4, de l'avant-projet :

" Toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes, avec son consentement et, le cas échéant, celui de chacun des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur lorsque l'intéressé mineur ou majeur fait l'objet d'une mesure de tutelle, préalablement à un traitement médical susceptible d'altérer sa fertilité. "

Mais le Comité Consultatif National d'Ethique a réfuté l'application de l'article L.2141-2 de l'avant-projet au tissu ovarien. Il énonce en effet expressément dans son avis n°67 du 18 janvier 2001 que cette question n'est pas " traitée de manière explicite et précise " dans l'avant-projet.

Car, en effet, toutes les difficultés n'étaient pas résolues pour autant... D'une part, l'autoconservation n'est admise que dans le cas d'un traitement stérilisant. Or, que deviendraient les patientes chez qui la dégénérescence ovarienne résulterait d'une cause non pas exogène mais autogène ? N'auraient-elles pas droit à accéder à une telle méthode ?

D'autre part, la disposition se situait au sein de la partie consacrée à la procréation médicalement assistée, ce qui a pour conséquence de n'envisager comme utilisation future que la maturation folliculaire. Ainsi, non seulement les autogreffes sur site orthotopique étaient exclues, mais encore n'étaient pas prises en compte les autres utilisations envisageables de ce tissu, telles les études génétiques, les thérapies cellulaires, l'oncologie... Son usage comme alternative au don d'ovocytes paraissait également compromise.

Enfin, rien n'est prévu quant à la durée de conservation des gamètes, quant à leur devenir en cas d'extinction des causes de la conservation, à savoir le décès de la patiente, sa renonciation à la procréation, le dépassement de l'âge théorique de la ménopause... Faudra-t-il les détruire ? Faudra-t-il en faire autre chose, et dans ce cas selon quelles modalités ? Ne sera-t-on pas confronté aux mêmes difficultés que l'on rencontre avec les embryons dits " surnuméraires " ?

On aurait pu espérer qu'une disposition aussi timide, ne prenant pas en compte tous les tenants et aboutissants d'une telle technique (et peut-être même déjà obsolète...), ne voie pas le jour.

Cependant, ne prenant en rien en compte l'avis du CCNE, le projet de loi du 20 juin 2001 n'a apporté aucune modification - sauf l'emplacement de l'article : la disposition n'est plus un simple alinéa, mais un article entier...

On pourra dès lors reprendre les mêmes critiques que celles formulées à l'encontre de l'avant-projet de loi.

Article L.2141-11 du projet de loi

" En vue de la réalisation ultérieure d'une assistance médicale à la procréation, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes, avec son consentement et, le cas échéant, celui de chacun des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur lorsque l'intéressé mineur ou majeur fait l'objet d'une mesure de tutelle, préalablement à un traitement médical susceptible d'altérer sa fertilité. "

Si l'article ci-dessus cité ne fait l'objet d'aucun amendement lors des débats parlementaires, et si l'on admet que le nouvel article L.2141-11 est applicable à la

méthode PCUTO, celle-ci passerait d'un " statut " de précaution légitime à celui de pratique médicale consacrée.

Au lieu d'un simple droit à l'information quant à son existence, la patiente serait titulaire d'un droit à la conservation de son tissu ovarien. Une absence de proposition de la part du médecin pourrait être constitutive d'un manquement à ses obligations vis-à-vis de la patiente, et d'une condamnation sur le fondement de la perte d'une chance si un jour la méthode fait ses preuves.

Il faut en outre prendre en compte les conséquences, vis-à-vis des patientes, d'une telle disposition - si celle-ci s'avère applicable aux tissus ovariens, le fait de consacrer cette autoconservation en tant que pratique médicale fera sans doute naître de faux espoirs chez des femmes déjà fragilisées par le contexte médical dans lequel elles se trouvent : il ne faut pas oublier que le texte ne s'applique qu'aux conservations avant traitements stérilisants. Or, la science ne peut offrir de garanties et de certitudes, principalement dans un domaine tel que la procréation.

" La certitude pontifiante a fait place, sinon au doute, du moins à l'appréciation du risque " (J.Salat-Baroux, " L'évolution de la gynécologie dans le cadre des ordonnances et de la loi de bioéthique ")

BIBLIOGRAPHIE

Littérature médicale

Abstracts PubMed

- Abir R, Fisch B, Raz A, Nitke S, Ben-Rafael Z, "Preservation of fertility in women undergoing chemotherapy: current approach and future prospects", *J Assist Reprod Genet* 1998 Sep, 15(8) : 469-77
- Agca Y, "Cryopreservation of Oocyte and Ovarian Tissue", *ILAR J* 2000, 41(4):207-220
- Aubard Y, "Are there indications for cryogenically preserving ovarian tissue in gynecologic oncology?", *Gynecol Obstet Fertil* 2000 Apr, 28(4) : 285-90
- Aubard Y, "Indications for the cryopreservation of ovarian tissue. Study Group for the Cryopreservation of Ovarian Tissue", *Contracept Fertil Sex* 1998 Jul-Aug, 26(7-8) : 580-3
- Bettahar-Lebugle K, Ohl J, Rongieres C, Wittmer C, Nisand I, "Future perspectives: oocyte cryopreservation and in vitro maturation", *Gynecol Obstet Fertil* 2000 Mar, 28(3) : 211-22
- De Wert G, de Beaufort ID, "Cryopreservation of ovarian tissue open for discussion", *Ned Tijdschr Geneesk*, 2000 Apr 8, 144(15) : 692-4
- Donnez J, Bassil S, "Indications for cryopreservation of ovarian tissue", *Hum reprod Update* 1998 May-Jun, 4(3) : 248-59
- Donnez J, Godin PA, Qu J, Nisolle M, "Gonadal cryopreservation in the young patient with gynaecological malignancy", *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000feb, 12(1) : 1-9
- Gook DA, Edgar DH, Stern C, "The effects of cryopreservation regimens on the morphology of human ovarian tissue", *Mol Cell Endocrinol* 2000 Nov 27, 169(1-2) : 99-103
- Gook DA, McCully BA, Edgar DH, McBain JC, "Development of antral follicles in human cryopreserved ovarian tissue following xenografting", *Hum Reprod* 2001 Mar, 16(3) : 417-422
- Gosden RG, "Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue", *Mol Cell Endocrinol*, 2000 May 25, 163 (1-2) : 125-9
- Hilhorst JA, Braat DD, Goverde HJ, ten Have HA, "Cryopreservation of ovarian tissue; now is the time for ethical considerations", *Ned Tijdschr Geneesk*, 2000 Apr 8, 144(15) : 695-8
- Hovatta O, "Cryopreservation and culture of human primordial and primary ovarian follicles", *Mol Cell Endocrinol* 2000 Nov 27, 169(1-2) : 95-7
- Imhof M, Hofstetter G, Bergmeister H, Rudas M, Kain R, Wenzl R, Huber JC, "Ovarian tissue banking-primary results", *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1999, 39(4) : 210-2

- Liu J, Van der Elst J, Van den Broecke R, Dhont M, "Live offspring by in vitro fertilization of oocytes from cryopreserved primordial mouse follicles after sequential in vivo transplantation and in vitro maturation", *Biol Reprod* 2001 Jan, 64(1) : 171-8
- Mairow D, "Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hemto-oncological neoplasia and other cancers", *Leuk Lymphoma* 1999 Mar, 33(1-2) : 65-76
- Meirow D, "Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients", *Mol Cell Endocrinol* 2000 Nov 27, 169(1-2) : 123-31
- Meirow D, Fasouliotis SJ, Nugent D, Schenker JG, Gosden RG, Rutherford AJ, "A laparoscopic technique for obtaining ovarian cortical biopsy specimens for fertility conservation in patients with cancer", *Fertil Steril* 1999 May, 71(5) : 948-51
- Newton H, "Freezing of ovarian tissue and outcome", *Contracept Fertil Sex* 1998 Jul-Aug, 26(7-8) : 584-8
- Newton H, "The cryopreservation of ovarian tissue as a strategy for preserving the fertility of cancer patients", *Hum Reprod Update* 1998 May-Jun, 4(3) : 237-47
- Newton H, Aubard Y, Rutherford A, Sharma V, Gosden R, "Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue", *Hum Reprod* 1996 Jul, 11(7) : 1487-91
- Newton H, Fischer J, Arnold JR, Pegg DE, Faddy MJ, Gosden RG, "Permeation of human ovarian tissue with cryoprotective agents in preparation for cryopreservation", *Hum reprod* 1998 Feb, 13(2) : 376-80
- Oktay K, Karlikaya GG, Aydin BA, "Ovarian cryopreservation and transplantation: basic aspects", *Mol Cell Endocrinol* 2000 Nov 27, 169(1-2) : 105-8
- Oktay K, Newton H, Gosden RG, "Transplantation of cryopreserved human ovarian tissue results in follicle growth initiation in SCID mice", *Fertil Steril* 2000 Mar, 73(3) : 599-603
- Picton HM, Gosden RG, "In vitro growth of human primordial follicles from frozen-banked ovarian tissue", *Mol Cell Endocrinol*, 2000 Aug 15, 166(1) : 27-35
- Qu J, Godin PA, Nisolle M, Donnez J, "Distribution and epidermal growth factor receptor expression of primordial follicles in human ovarian tissue before and after cryopreservation", *Hum Reprod* 2000 Feb;15(2) : 302-10
- Revel A, Davis VJ, Casper RF, "Ovarian cortex cryopreservation in pediatric and adolescent medicine", *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000 May, 13(2) : 95
- Rutherford AJ, Gosden RG, "Ovarian tissue cryopreservation: a practical option?", *Acta Paediatr Suppl* 1999 Dec, 88(433) : 13-8
- Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO, "Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients", *Hum Reprod* 1996 Aug, 11(8) : 1668-73
- Shaw JM, Cox SL, Trounson AO, Jenkin G, "Evaluation of the long-term function of cryopreserved ovarian grafts in the mouse, implications for human applications", *Mol Cell Endocrinol* 2000 Mar 30, 161(1-2) : 103-10

- Shaw JM, Oranratnachai A, Trounson AO, "Fundamental cryobiology of mammalian oocytes and ovarian tissue", Theriogenology 2000 Jan 1, 53(1) : 59-72
- Siebzehnruhl E, Kohl J, Dittrich R, Wildt L, "Freezing of human ovarian tissue – not the oocytes but the granulosa is the problem", Mol Cell Endocrinol 2000 Nov 27, 169(1-2) : 109-11
- Smitz J, Cortvrindt R "Follicle culture after ovarian cryostorage", Maturitas 1998 Oct 12, 30(2) : 171-9
- Van Kasteren YM, "Premature ovarian failure", Ned Tijdschr Geneesk 2000 Nov 4, 144(45) : 2142-6
- Wood CE, Shaw JM, Trounson AO, "Cryopreservation of ovarian tissue. Potential "reproductive insurance" for women at risk of early ovarian failure", Med J Aust 1997 Apr 7, 166(7) : 366-9
- Zorn JR, Guibert J, "Fertility preservation by ovarian tissue cryopreservation", J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2000 May, 29(3) : 319-22

| |
|--------------|
| Revue |
|--------------|

- Abboud J., Kesrouani A., Attieh E., Attallah D., " Les complications de la coelioscopie en gynécologie " - Contraception, Fertilité, Sexualité, volume 27, n°5, mai 1999
- Fédération Française des CECOS, Thépot F., Julliard J.C. " Bilan français 1998 de l'assistance médicale à la procréation avec tiers donneur et de l'autoconservation ", Contraception, Fertilité, Sexualité, p.452, volume 27, n°6, juin 1999
- Marmor D., " Fertilité féminine après traitement anticancéreux " - Contraception, Fertilité, Sexualité, p.417, volume 27, n°6, juin 1999
- Plachot M., " Maturation ovocytaire in vitro dans l'espèce humaine ", Contraception, Fertilité, Sexualité, p.434, volume 27, n°6, juin 1999

Documents issus de sites internet

- " Autoconservation de gamètes, Congélation du tissu ovarien ", site de l'Hôpital Cochin
- " La conservation du tissu ovarien avant un traitement anti cancéreux ", site du Planning Familial
- Picton Helen, " La transplantation ovarienne ", 18èmes journées de Gynécologie de Nice et de la Côte d'Azur, 25-26-27 mai 2000

Ouvrages

- Aubard Y. et Olivennes F., " Fertilité après traitements anticancéreux ", Ed.Masson, coll.Gynécologie-Obstétrique. 1999, 132 pages.
- INSERM, Expertise collective, "Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire", éd.INSERM, 1998
- Lucotte G., " Biologie animale et humaine – PCEM 1 ", Ed.Masson, coll.Abrégés. 1980,

396 pages.

Littérature juridique

- *“ Guide pratique. Loi du 20 décembre 1988 modifiée sur la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales ”*, Les Guides de l'AP-HP, éd.Doin, 1995
- Cayla JS, *“ Mesures d'application de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales ”*, Revue de Droit Sanitaire et Social 27 (1), janvier-mars 1991, p.22
- Conseil National de l'Ordre des Médecins, *“ Commentaires du Code de déontologie médicale ”*, 2001
- Dictionnaire Permanent Bioéthique et Biotechnologies, *“ Assistance Médicale à la Procréation ”*, Feuillet 24
- Folscheid D, Feuillet-Le Mintier B, Mattei JF, *“ Philosophie, éthique et droit de la médecine ”*, puf, Thémis philosophie, 1997
- Hoerni B, Saury R, *“Le consentement. Information, autonomie et décision en médecine ”*, éd. Masson, coll.Abrégés, 1998
- Lachowsky M, Madelenat P, Milliez J, Proust A, *“ Ethique, religion, droit et reproduction ”*, G.R.E.F., 1999
- Réseau européen *“ médecine et droits de l'homme ”*, *“ La santé face aux droits de l'homme, à l'éthique et aux morales. 120 cas pratiques ”*, Editions du Conseil de l'Europe, 1996
- Rogers A, Durand de Bousingen D, *“ Une bioéthique pour l'Europe ”*, Les éditions du Conseil de l'Europe, 1995

Rapports et avis

- CCNE, *“ Avis sur l'avant-projet de révision des lois de bioéthique ”*, avis n°67, 18 janvier 2001
- Claeys A. et Huriet C., *“ Rapport sur l'application de la loi n°94-654 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal ”*, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Assemblée Nationale – Sénat, onzième législature, session ordinaire de 1998-1999
- Conseil d'Etat, *“ Les lois de bioéthique : cinq ans après ”*, La Documentation française, Les études du Conseil d'Etat, 1999
- Exposé des motifs, Projet de révision des lois de bioéthique du 20 juin 2001

| |
|--|
| Documents issus de sites internet |
|--|

- *“ Consentement ”*
<http://www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/medilega/pages/consenb.html>

- Pr.M.Le Gueut-Develay, “ *Les recherches biomédicales sur l’homme* ”
http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/medecine_legale/recherches_biomedicales.htm

| |
|------------------------|
| Autres ouvrages |
|------------------------|

- Kahn A, “ *Et l’homme dans tout ça ? Plaidoyer pour un humanisme moderne* ”, Nil éditions, 2000

ANNEXES

- 5- Liste des abréviations
- 6- Glossaire
- 7- Questionnaire - entretiens semi-directifs avec questions ciblées
- 8- Code de la santé publique :
 - Recherche biomédicale (loi du 20 décembre 1988, dite " loi Huriet-Sérusclat " : art.L.1121-1 et s.)
 - Dispositions relatives aux organes (art.L.1231-1 et s.), tissus et cellules (art.L.1241-1 et s.) , gamètes (art.L.1244-1 et s.)
 - Dispositions relatives à l'assistance médicale à la procréation (art.L.2141-1 et s.)

LISTE DES ABREVIATIONS

AMP : assistance médicale à la procréation

Art. : article

CCNE : Comité consultatif national d'éthique

CCPPRB : Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale

CSP : Code de la santé publique

FIV : fécondation in vitro

ICSI : intra-cytoplasmic sperm injection

PCUTO (méthode) : prélèvement, cryopréservation, utilisation de tissu ovarien

PMA : procréation médicalement assistée

Annexe 2

GLOSSAIRE

Allogreffe : greffe sur un individu d'un greffon prélevé sur un autre individu.

Assistance médicale à la procréation (définition du Code de la Santé Publique, article L.2141-1) :
“ l'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que de toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en-dehors du processus naturel ”.

Autogreffe : greffe dans laquelle le greffon provient du sujet lui-même.

Biopsie : prélèvement sur un être vivant d'un fragment de tissu.

Coelioscopie : voir *laparoscopie*

Cortex : partie externe périphérique.

Cryopréservation (cryoconservation, congélation) : conservation des tissus humains à une température inférieure par convention à -153 degrés centigrades ou 120 degrés Kelvin.

Fécondation in vitro (FIV) : méthode permettant de réaliser hors du corps humain la fécondation, c'est-à-dire la rencontre et la fusion de l'ovocyte et du spermatozoïde et les premières étapes du développement de l'embryon. Cet embryon est ensuite transféré dans l'utérus de la patiente. On parle de FIV “ classique ” lorsque les spermatozoïdes sont simplement mis au contact des ovocytes, et d'ICSI (intra-cytoplasmic sperm injection) lorsque l'on injecte un spermatozoïde directement dans l'ovocyte.

Follicule : petite formation arrondie au sein d'un tissu, d'un organe, délimitant une cavité ou une structure particulière.

Hétérotopique : “ relatif à un autre endroit ”

Intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) : voir *Fécondation in vitro (FIV)*

Laparoscopie : endoscopie (examen de l'intérieur des organes ou cavités du corps au moyen de l'endoscope – instrument composé d'un tube optique muni d'un système d'éclairage) de la cavité péritonéale.

Laparotomie : incision chirurgicale de la paroi abdominale

Ménopause : cessation de l'activité ovarienne chez la femme, entraînant l'arrêt définitif de l'ovulation et des règles.

Orthotopique : " relatif à un même endroit "

Ovariectomie : ablation d'un ovaire ou des ovaires.

Stérilité : incapacité de procréer, provenant d'une lésion organique de l'appareil génital ou d'une stérilisation volontaire, définitive ou réversible, *[ou suite à un traitement]*.

Stimulation de l'ovulation : administration d'hormones stimulant la croissance et la maturation des follicules ovariens, et parfois susceptibles d'aboutir à l'ovulation de plusieurs ovocytes au cours d'un même cycle féminin.

Thérapie cellulaire : traitement de pathologies par des préparations issues de cellules vivantes. Ces cellules, d'origine humaine ou animale, subissent des transformations (sélection, tri, multiplication, expansion) ayant pour objet de leur conférer des propriétés thérapeutiques avant de les administrer ; elles peuvent également servir à transférer du matériel génétique.

Tissus gonadiques : tissus provenant des gonades, ovaires ou testicules. Les gonades produisent des spermatozoïdes ou des ovocytes, après une phase de maturation de cellules primitives.