

## Pratique du don d'ovocytes : l'expérience de l'hôpital Antoine-Béclère

Hélène Letur-Körnisch, Anne Raoul-Duval,  
Muriel Bertrand-Servais, François Olivennes,  
Renato Fanchin, André Hazout, Muriel Flis-Treves,  
Jacqueline Selva, René Frydman

### Summary

#### Ovocyte donation : the Antoine Béclère Hospital experience

This study reports on more than 7 years long experience concerning *in vitro* fertilization (IVF) connected with oocyte donation (OD), essentially based on « personalized anonymity ». It took place within the context of the recently published French law on bioethics which permits oocyte donation in certain conditions, after many years of discussion on the legality of this procedure. From February 1987 until May 1994, 304 couples participated in our program of IVF plus OD (228 patients without functioning ovaries, 76 with functioning ovaries). During this period, 263 transfers were performed, 186 cycles were synchronized and 77 cycles necessitated freezing-thawing of embryos. six hundred and ninety nine embryos were transferred, 93 biochemical pregnancies, 67 clinical and 54 ongoing pregnancies were obtained. Forty three of them concerned singletons, 10 twins and 1 quadruple pregnancy that was reduced to two embryos. The rate of developing embryos per transfer, and per transferred embryo was 25.5 % and 11 % respectively. On May 31st 1994, 49 living children had been born. These data obtained with a simultaneous psychological follow-up shows the excellent results of our practice of oocyte donation which not only concerns the number of ongoing pregnancies but also the relations between the different partners. Also they correspond to the ethical recommendations; its principle is essentially within the context of the law recently adopted in our country.

**D**epuis la description initiale par Trounson [1] d'une grossesse par don d'ovocytes, puis la publication par Lutjen [2] de la première grossesse de ce type menée à terme, cette technique a été appliquée avec succès par de nombreuses équipes de par le monde [3-9]. Nous rapportons ici notre expérience de plus de sept ans de l'exercice de la fécondation *in vitro* (FIV) avec don d'ovocytes (DO) effectué essentiellement sur le mode de « l'anonymat personnalisé » [6] dans le contexte de la promulgation récente de la loi française sur la Bioéthique\* qui, après de nombreuses années de délibération sur la légitimité de cet acte, légalise la pratique du don d'ovocytes dans certaines conditions.

### Matériel et méthodes

De début janvier 1987 à mai 1994 inclus, 304 couples ont été inscrits dans notre programme de FIV avec DO. Parmi ceux-ci on distingue deux groupes : le premier (groupe I) où la receveuse potentielle présente, soit une absence d'ovaires, soit un non-fonctionnement de ceux-ci et le second (groupe II) où la receveuse potentielle a des ovaires fonctionnels. Le groupe I est composé de 228 femmes d'âge moyen 32,2 ans ± 5,03

et avec des extrêmes de 23 à 47 ans. cent cinquante-trois d'entre elles ont une ménopause précoce, 61 d'origine iatrogène, 92 dites idiopathiques. soixante-quatorze femmes souffrent de dysgénésie gonadique et une d'agénésie gonadique. Ces indications sont portées sur le *Tableau I*. Parmi ces 228 femmes, 204 se sont inscrites dans le cadre d'un don « anonyme personnalisé » et 24 dans le cadre d'un don non anonyme. Dans la première orientation, on note 42 abandons et arrêts de la démarche, 130 femmes ont bénéficié d'au moins un remplacement embryonnaire et 32 étaient en cours de prise en charge à la date du 31 mai 1994. Dans la seconde, 3 abandons

### ADRESSES

H. Letur-Körnisch : praticien hospitalier, gynécologue-endocrinologue. A. Raoul-Duval : médecin psychanalyste, chargée de recherche à l'Inserm. M. Bertrand-Servais : psychologue. F. Olivennes : chef de clinique. R. Fanchin : gynécologue-obstétricien vacataire. A. Hazout : gynécologue-obstétricien vacataire. M. Flis-Treves : psychiatre, vacataire. J. Selva : Laboratoire de fécondation *in vitro* de l'hôpital Antoine-Béclère. R. Frydman : professeur à la faculté de Médecine, chef du service de gynécologie-obstétrique. Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-Trivaux, 92141 Clamart, France.

### TIRÉS À PART

H. Letur-Körnisch : hôpital international de l'université de Paris, Centre de Fertilité, 42, boulevard Jourdan, 75674 Paris Cedex 14, France.

\* Loi n° 94-653 et 94-654 du 29/07/94. JO 30/07/94.

ou arrêts sont relevés, 5 femmes ont eu au moins un remplacement embryonnaire et 16 étaient en phase finale de prise en charge.

Le groupe II comporte 76 femmes d'âge moyen 37 ans  $\pm$  5,15 avec des extrêmes de 25 à 48 ans. Soixante et une d'entre elles ont été inscrites à la suite d'échecs répétés de FIV, 15 relevant d'une indication génétique (Tableau II). Parmi ces 76 femmes, 64 se sont inscrites dans le cadre d'un « don anonyme personnalisé » et 12 dans le cadre d'un don non anonyme. On note dans la première option 9 déflections ou arrêts ; 29 femmes ont bénéficié d'au moins un remplacement embryonnaire et 26 sont en cours de prise en charge. Dans la seconde, aucun abandon n'est relevé, 6 femmes ont eu au moins un remplacement embryonnaire et 6 étaient en fin de prise en charge.

Chaque couple souhaitant bénéficier d'une FIV avec DO est reçu en consultation par le même médecin qui vérifie l'indication médicale du don et explicite la technique et les modalités d'exercice de celui-ci. C'est au cours de cette consultation que sera déterminée l'orientation vers le don anonyme, privilégié dans notre équipe, ou vers le don non anonyme. Dans le cadre anonyme, lorsque le couple relevant de l'indication de don d'ovocytes est accompagné d'une donneuse déjà mère (parente ou amie), les ovocytes de celle-ci seront destinés à un ou deux autres couples ayant accompli la démarche similaire. La donneuse et les receveuses potentielles ne peuvent connaître leurs identités respectives. L'attribution se fera anonymement, par appariement des caractères phénotypiques donneuse-receveuse et des caractères de groupe-rhésus donneuse-couple receveur, en éliminant dans la mesure du possible le cumul de facteurs de risque génétique.

Enfin, quel que soit le résultat de la tentative chez la donneuse, si celle-ci a été ponctionnée, la receveuse pour laquelle elle accomplit cette démarche sera prise en charge jusqu'à ce qu'un remplacement embryonnaire soit effectué, en cycle synchronisé si possible. Ainsi, sont respectés la gratuité, le volontariat, l'anonymat, l'appariement et apparaît la notion de normalisation des chances.

Le non-anonymat a pu être exercé dans des cas particuliers de souhait exclusif des différents partenaires surtout lorsque l'appariement s'avérait difficile pour des raisons ethniques. Il s'agit de sœurs ou d'amies de longue date. Ce don respecte le volontariat et la gratuité.

Dans tous les cas, les caractères phénotypiques de la receveuse sont relevés et sont vérifiés les sérologies rubéole, toxoplasmose, VIH, le groupe rhésus. Parfois, un caryotype est effectué. Son conjoint doit présenter des caractères spermatiques acceptables pour une fécondation *in vitro*. Les caractères phénotypiques de groupe rhésus sont notés; sont demandées une spermoculture et une sérologie VIH, parfois une congélation de sperme, et une enquête génétique de façon à éviter le cumul de facteurs de risques.

Enfin, des consultations psychologiques sont systématiquement proposées au couple.

Les donneuses sont des femmes volontaires, de moins de 38 ans, ayant déjà fait l'expérience de la maternité. L'accord de leur conjoint est exigé. En cours de consultation, les caractères phénotypiques sont relevés; le groupe rhésus et différents typages sérologiques, notamment VIH, une enquête génétique avec caryotype, un examen par un médecin anesthésiste sont demandés. De même sont proposées des consultations avec un psychothérapeute attaché à l'équipe. Les entretiens psychologiques ont été menés à différents niveaux de la prise en charge : avant le don, nous avons proposé de manière systématique un entretien avec le couple receveur et avec le couple donneur, ensemble, puis séparément. Cet entretien précise, dans la mesure du possible, la détermination du don et la liberté de celui-ci, la capacité des receveuses et des donneuses à assumer les difficultés inhérentes aux tentatives. Cet entretien a laissé place, de manière non systématique, à la consultation en binôme (médecin-psychanalyste) lors de la constitution du dossier. Puis, une étude plus systématique des receveuses et des donneuses a été menée par deux psychanalystes différentes. Lors des tentatives, nous recevons à la demande donneuse et/ou receveuse. Enfin, nous

avons inclus les 15 premiers enfants nés après don d'ovocyte dans notre étude prospective sur le développement des enfants nés après fécondation *in vitro*, c'est-à-dire dans le post-partum, à 9 mois, à 18 mois, à 36 mois. L'étude a été focalisée sur le développement psychomoteur de l'enfant ainsi que sur sa relation avec sa mère.

La plupart des receveuses ovarioprives ont bénéficié d'un traitement de substitution au cours d'un ou plusieurs cycles préparatoires avec les médications suivantes : (1) estradiol naturel (E2) administré par voie transdermique (Estraderm 100 TTS, laboratoire Ciba, Rueil, France), la dose quotidienne d'E2 étant de : 0,1 mg de J1 à J7, 0,2 mg de J8 à J11, 0,4 mg de J12 à J14, 0,3 mg de J15 à J18, 0,2 mg de J18 à J25, 0,1 mg de J25 à J28. Les patches sont changés tous les trois jours et demi; (2) progestérone micronisée par voie vaginale (Utrogestan®, Laboratoires Besins-Iscovesco, Paris, France), 100 mg le matin et 200 mg le soir de J15 à J28 [10]. Une biopsie d'endomètre est effectuée au cours de ces cycles préparatoires à J20 et J24 afin de vérifier que l'endomètre a pu atteindre la croissance et la maturation adéquate pour permettre une implantation embryonnaire (figure 1).

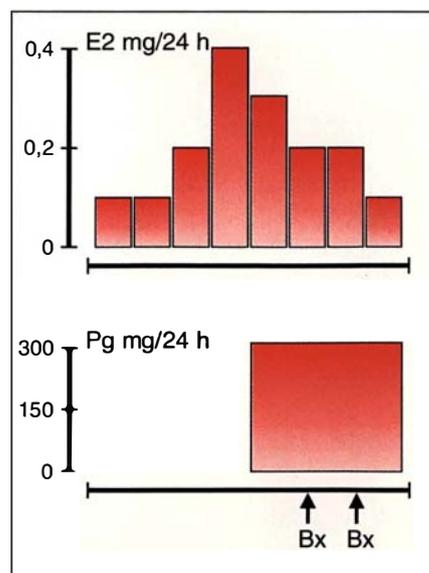


Figure 1. Traitement de substitution par estradiol et progestérone au cours du cycle préparatoire chez les femmes ovarioprives.

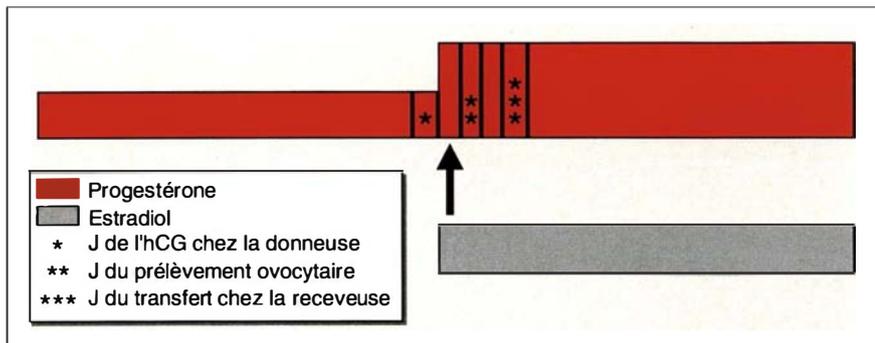


Figure 2. **Traitement du cycle de transfert avec synchronisation.**

Dans les cycles d'attente, quand le traitement du cycle de préparation a permis une croissance et une maturation correcte de l'endomètre, un traitement simplifié peut être administré, de la façon suivante selon notre expérience : (1) estradiol valérate (E2v) *per os* (Progynova, Schering, Lys-Lez-Lannoy, France) 2 mg par jour en continu; (2) progestérone

micronisée par voie vaginale 200 ou 300 mg par jour du 1<sup>er</sup> au 10<sup>e</sup> de chaque mois.

Lors du cycle de transfert, ce traitement est adapté permettant la modification attendue de l'endomètre.

Les femmes ayant des ovaires fonctionnels bénéficient, lors d'un cycle préparatoire, d'un bilan endométrial en période péri-implantatoire, en

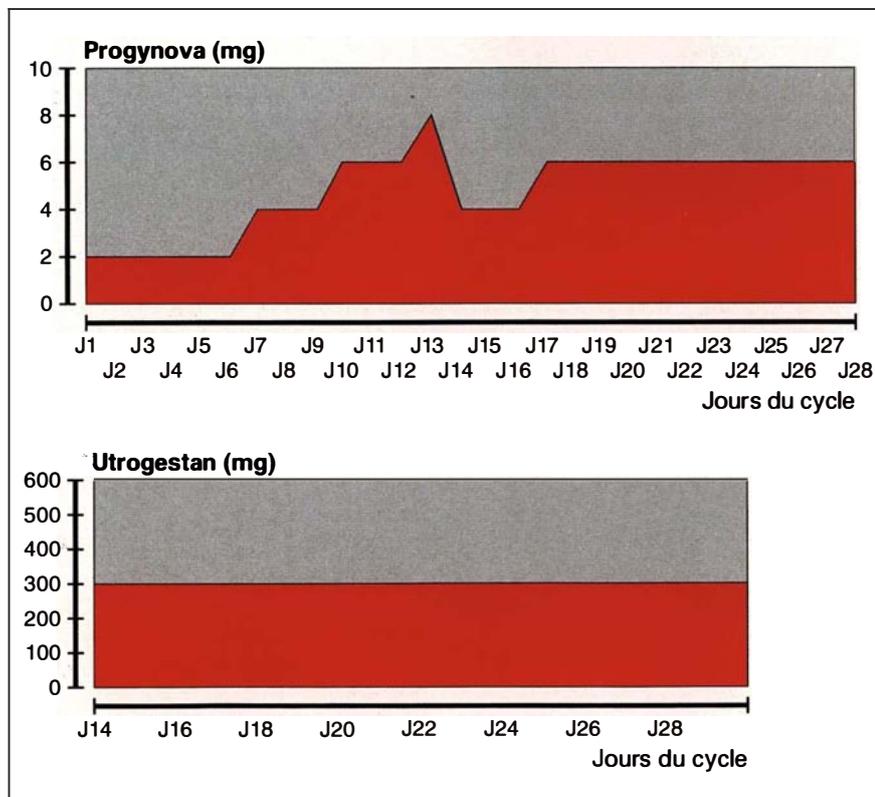


Figure 3. **Traitement du cycle de transfert après décongélation embryonnaire.**

m/s n°4, vol. 11, avril 95

Tableau I	
INDICATIONS DU DON D'OVOCYTES CHEZ LES FEMMES PRÉSENTANT DES OVAIRES INACTIFS OU ABSENTS DE JANVIER 1987 A MAI 1994 (n = 228)	
• Ménopause précoce idiopathique	92
• Ménopause précoce iatrogène	61
- chirurgicale	39
- chimiothérapique	5
- radiothérapique	5
- chimio et radiothérapique	12
• Dysgénésie gonadique	75
- à caryotype normal	37
- syndrome de Turner*	34
- syndrome de Swyer**	3
• Agénésie gonadique	1

\* Agénésie ovarienne due à une perte d'un chromosome sexuel: XO.

\*\* Agénésie ovarienne chez une femme XY avec phénotype féminin et présence d'utérus.

Tableau II	
INDICATIONS AU DON D'OVOCYTES CHEZ LES FEMMES PRÉSENTANT DES OVAIRES FONCTIONNELS DE JANVIER 1987 A MAI 1994 (n = 76)	
• Echecs de FIV	61
- adhérences	7
- mauvaises réponses	54
• Indications génétiques	15
- translocation	
Robertsonienne 14, 21	2
- maladie de Friedreich	1
- FCS à répétition*	2
• 46 XXt/12,13 (q23;q21) (1)	
• 46 XXt (5,8) (p11, p11) (1)	
- syndrome d'Ivemark	1
- maladies de Von Recklinghausen	1
- Myopathie facio-scapulo-humérale	1
- achondroplastie	1
- antécédent de 3 trisomies 21	1
- amyotrophie spinale	1
- chorée de Huntington	1
- myopathie chronique	1
- microcéphalie et rétinopathie	1
- Kid syndrome**	1

\* FCS: fausses couches spontanées, ici dues à des translocations chromosomiques.

\*\* Kid: kéréatite, ichtyose et surdité (deafness).

Tableau III			
RÉSULTATS GLOBAUX DU PROGRAMME DE DON D'OVOCYTES HÔPITAL ANTOINE-BÉCLÈRE (JANVIER 1987-MAI 1994)			
	Transfert avec embryon congelé/ décongelé	Transfert avec embryons frais	Total
Nombre de cycles de transfert	77	186	263
Nombre d'embryons décongelés (implantation/embryons décongelés)	258 (6,2%)	—	258 (6,2%)
Nombre d'embryons transférés (implantation/embryon transféré)	132 (12,1%)	477 (16,1%)	609 (15,3%)
Nombre d'implantations (implantation/transfert)	16 (20,8%)	77 (41,4%)	93 (35,4%)
Nombre de grossesses cliniques (% grossesses cliniques/transfert)	15 (19,5%)	52 (28%)	67 (25,5%)
Nombre de grossesses évolutives (% grossesses évolutives/total)	12	42	54 (20,5%)
– monofœtales	12	31	43
– gémellaires	—	10	10
– triples	—	—	—
– quadruples	—	1 réduite en gémellaire	1 réduite en gémellaire
embryons évolutifs/transfert	15,6%	29,6%	25,5%
embryons évolutifs/embryon transféré	9,1%	11,5%	11%
Enfants nés	11	38 dont 1 décédé après la naissance (problème obstétrical)	49

cycle spontané ou programmé par analogue de la GnRH (*gonadotropine releasing hormone*) associé à l'administration d'estradiol valérate (E2V) et de progestérone naturelle, comme lors d'un cycle de remplacement. Elles ne reçoivent pas de thérapeutique substitutive pendant les cycles d'attente. Le remplacement s'effectue en cycle maîtrisé par une injection de GnRH<sub>a</sub> retard (Décapeptyl 3,75 Ipsen Biotech) et une thérapeutique substitutive de nature et de séquence identiques à celle des femmes ovario-prives.

#### Les donneuses

S'il n'est pas relevé de contre-indications, et si la motivation de la donneuse perdure, celle-ci va subir une stimulation ovarienne précédée d'une désensibilisation selon le protocole long suivant :

– analogues de la GnRH retard (De-

capeptyl 3,75 mg, Ipsen-Biotech, Paris, France) : 1 ampoule en intramusculaire le premier ou deuxième jour du cycle avec vérification hormonale et échographique de la désensibilisation 18 à 21 jours plus tard ;

– puis, des HMG (*human menopausal gonadotropin*) (Neopergonal, Serono, Levallois-Perret, France), 3 ampoules par jour en intra-musculaire avec adaptation des doses au sixième jour de la stimulation en fonction des résultats des monitorages échographique et hormonal.

La ponction par voie vaginale échoguidée est réalisée 36 heures après déclenchement par 10000 UI d'hCG (gonadotropine chorionique) injectées en intramusculaire à maturité folliculaire adéquate ; les ovocytes recueillis sont mis en fécondation avec les spermatozoïdes préparés à partir de sperme frais ou congelé du conjoint de la receveuse préalablement choisie pour bénéficier du don.

Les embryons obtenus sont, soit re-placés en cycle synchronisé, soit congelés pour remplacement ultérieur. La synchronisation des cycles donneuse-receveuse peut s'effectuer de différentes manières : soit en modifiant « à la demande » la durée de la phase œstrogénique de la receveuse selon le stade atteint par la donneuse au cours de sa stimulation ; soit en modifiant la date de début de stimulation de la donneuse grâce à l'utilisation d'analogues de la GnRH ; soit en faisant agir les deux paramètres. L'administration de progestérone s'effectue le lendemain soir du déclenchement de la donneuse (*figure 2*).

Dans les remplacements après congélation embryonnaire, le traitement de substitution comporte de l'estradiol valérate *per os* à doses croissantes en première phase avec un pic à J13 associé à de la progestérone naturelle micronisée à doses fixes par voie vaginale à partir du quatorzième jour

**Tableau IV**  
**RÉSULTATS DU PROGRAMME DE DON D'OVOCYTES CHEZ LES FEMMES OVARIOPRIVES**  
**HÔPITAL ANTOINE-BÉCLÈRE (JANVIER 1987-MAI 1994)**

	<b>Transfert avec embryon congelé/ décongelé</b>	<b>Transfert avec embryons frais</b>	<b>Total</b>
Nombre de cycles de transfert	52	166	218
Nombre d'embryons décongelés (implantation/embryons décongelés)	176 (6,25%)	-	176 (6,25%)
Nombre d'embryons transférés (implantation/embryon transféré)	81 (13,6%)	415 (18,1%)	496 (17,3%)
Nombre d'implantations (implantation/transfert)	11 (21,2%)	75 (dont 1 GEU*) (45,2%)	86 (39,4%)
Nombre de grossesses cliniques (% grossesses cliniques/transfert)	10 (19,2%)	51 (dont 1 GEU*) (30,7%)	61 (28%)
Nombre de grossesses évolutives	8	42	50
- monofoetales	8	31	39
- gémeillaires	-	10	10
- triples	-	-	-
- quadruples	-	1 réduction gémellaire	1 réduction gémellaire
embryons évolutifs/transfert	15,9%	33,1%	28,9%
embryons évolutifs/embryon transféré	9,9%	13,3%	12,7%
Enfants nés	8	38	46

\* GEU: grossesse extra-utérine.

du cycle initié. Le remplacement est effectué le seizième ou dix-septième jour du cycle ainsi induit (figure 3).

## Résultats

Durant la période précitée, 263 transferts ont été effectués, 186 cycles synchronisés et 77 après congélation-décongélation embryonnaire. six cent neuf embryons ont été ainsi replacés permettant d'obtenir 93 débuts de grossesse, 67 grossesses cliniques (ce chiffre ne prenant pas en compte le nombre de sacs gestationnels observés) et 54 grossesses évolutives, soit 43 monofoetales, 10 gémeillaires, une quadruple réduite en gémeillaire. Les pourcentages d'embryons évolutifs par transfert et par embryon transféré sont respectivement de 25,5 % et 11 %.

Au 31 mai 1994, 49 enfants sont nés vivants (Tableau III).

Les femmes du groupe I ont bénéficié

de 218 transferts de 496 embryons. quatre vingt six implantations ont été obtenues, dont une grossesse extra-utérine, 61 grossesses cliniques et 50 grossesses évolutives dont 39 monofoetales, 10 gémeillaires et une quadruple réduite en gémeillaire. Les taux d'embryons évolutifs par transfert et par embryon transféré sont respectivement de 28,9 % et 12,7 %.

**Dans le groupe II** dans lequel les femmes présentent un âge significativement plus élevé que les femmes du Groupe I ( $p < 0,001$ ), 45 transferts de 113 embryons ont été effectués, 7 implantations obtenues, 6 grossesses cliniques et 4 grossesses évolutives (Tableaux IV et V). Les taux d'embryons évolutifs par transfert et par embryon transféré sont respectivement de 8,9 % et 3,5 % et sont tous deux significativement plus bas que dans le Groupe I ( $p < 0,01$  dans les 2 cas).

En individualisant les receveuses de don anonyme de celles recevant un

don non anonyme, il n'est pas retrouvé de différence significative entre les pourcentages d'embryons évolutifs par transfert (test de  $X^2$  de Yates) et par embryon transféré (Tableaux VI et VII).

Dans le champ du don anonyme et durant la période observée, 201 stimulations ont été effectuées, 187 ont été menées jusqu'à la ponction, 12 ont du être annulées pour non- ou mauvaise réponse à la stimulation et 2 pour phénomènes allergiques.

Dans le cadre non anonyme, 26 stimulations ont été initiées, seules 16 ont été menées jusqu'à la ponction, 9 ont été arrêtées pour non-réponse à la stimulation et une pour hyperstimulation.

Les pourcentages d'échec de stimulation sont respectivement de 6 % et de 34,6 %, mais les effectifs sont trop faibles dans le second groupe pour affirmer ou infirmer une signification.

Tableau V			
RÉSULTATS DU PROGRAMME DE DON D'OVOCYTES CHEZ LES FEMMES NON OVARIOPRIVES HÔPITAL ANTOINE-BÉCLÈRE (JANVIER 1987-MAI 1994)			
	Transfert avec embryon congelé/ décongelé	Transfert avec embryons frais	Total
Nombre de cycles de transfert	25	20	45
Nombre d'embryons décongelés (implantation/embryons décongelés)	82 (6,1%)	–	82 (6,1%)
Nombre d'embryons transférés (implantation/embryon transféré)	51 (9,8%)	62 (3,2%)	113 (6,2%)
Nombre d'implantations (implantation/transfert)	5 (20%)	2 (10%)	7 (15,5%)
Nombre de grossesses cliniques (% grossesses cliniques/transfert)	5 (20%)	1 (5%)	6 (13,3%)
Nombre de grossesses évolutives	4	0	4
– monofœtales	4	–	4
– gémellaires	–	–	–
– triples	–	–	–
– quadruples	–	–	–
embryons évolutifs/transfert	16%	0	8,9%
embryons évolutifs/embryon transféré	7,8%	0	3,5%
Enfants nés	3	0	3

Sur le plan psychologique, à partir des entretiens initiaux, il apparaissait que les couples receveurs ressemblaient *a priori* aux autres couples stériles, notamment aux couples venant demander une fécondation *in vitro*. Cependant, au cours de l'entretien, les receveuses potentielles se révèlent plus résignées et fatalistes quant à l'issue de la tentative. Les donneuses que nous avons rencontrées sont toutes venues volontairement, sans but lucratif, dans un mouvement oblatif et réparateur vis-à-vis d'une sœur, belle-sœur ou amie, dans l'espoir que celle-ci puisse accéder à la réalisation féminine suprême qu'est la maternité. Dans les antécédents des donneuses, nous avons souvent retrouvé une enfance difficile (partagée avec la receveuse stérile), puis un mariage heureux comblé par les enfants. Dans ce contexte, l'enfant désiré et attendu est l'élément indispensable à l'équilibre familial, et tout doit être tenté pour aider cette sœur (ou proche) à réaliser cet enfant. Nous n'avons pas rencontré, à ce qu'il nous semble, de donneuse attirée par des

raisons pécuniaires, de même que nous n'avons pas vu de donneuse chez qui le chantage affectif ou matériel puisse être le mobile du don.

Les tentatives de don d'ovocytes ainsi que le déroulement des grossesses obtenues n'ont pas donné lieu à des entretiens systématiques, nous ne pouvons donc donner de résultats mêmes partiels. Les quinze premiers enfants nés par don d'ovocytes ont été suivis dans le cadre d'une étude prospective durant leurs trois premières années.

A une grossesse normale succède un accouchement sans problème ; le développement psychomoteur de l'enfant est excellent avec une relation mère-enfant sans élément négatif particulier apparentant ce groupe DO à un groupe témoin plutôt qu'au groupe des femmes stériles. Nous n'avons pas observé de troubles chez les autres enfants pour lesquels nous n'avons pas le recul de trois ans.

## Discussion

Nous aborderons essentiellement

deux volets : en premier lieu, notre réflexion ayant conduit à accepter l'exercice du don d'ovocytes et à l'effectuer préférentiellement sur le mode de l'anonymat personnalisé avec limitation de l'âge de la receveuse, puis l'analyse de nos résultats.

Avant l'instauration de notre programme de don d'ovocytes, le don de sperme était exercé en France depuis de nombreuses années. La possibilité de réaliser ce nouveau don de gamètes a alors ravivé la question du caractère licite du don de cellules humaines. Les tenants de deux situations extrêmes se sont opposés : soit l'on considérait l'homme comme propriétaire de lui-même, ses éléments constitutifs étant des « biens », des « choses », soit l'homme et son corps étaient indisponibles. Dans le premier cas, il peut exister une offre, donc, la possibilité et le risque d'instauration d'un marché avec sa notion de profit, même si celui-ci ne se mesure pas en prix. Dans l'autre, le corps humain ne se résume pas simplement à des organes ou cellules

Tableau VI

RÉSULTATS DU PROGRAMME DE DON D'OVOCYTES DANS LE CADRE DE « L'ANONYMAT PERSONNALISÉ »  
HÔPITAL ANTOINE-BÉCLÈRE (JANVIER 1987-MAI 1994)

	Transfert avec embryon congelé/ décongelé	Transfert avec embryons frais	Total
Nombre de cycles de transfert	75	172	247
Nombre d'embryons décongelés (implantation/embryons décongelés)	253 (5,5%)		253 (5,5%)
Nombre d'embryons transférés (implantation/embryon transféré)	127 (11%)	434 (17%)	561 (15,7%)
Nombre d'implantations (implantation/transfert)	14 (18,7%)	74 (43%)	88 (35,6%)
Nombre de grossesses cliniques (% grossesses cliniques/transfert)	14 (18,7%)	50 (29,1%)	64 (25,9%)
Nombre de grossesses évolutives	11	40	51
– monofœtales	11	30	41
– gémellaires	–	9	9
– triples	–	–	–
– quadruples	–	–	–
embryons évolutifs/transfert	14,7%	1 réduction gémellaire 30,2%	1 réduction gémellaire 25,5%
embryons évolutifs/embryon transféré	8,7%	12%	11,2%
Enfants nés	10	35	45

pouvant faire l'objet de vente, d'échange ou de don.

Nous nous sommes situés dans une position intermédiaire en postulant que dans certaines situations l'être humain pourrait consciemment faire don d'une partie de lui-même, don *a priori* non mutilant, justement parce qu'il dépasse la condition de « choses ». Pour éviter la pression, la contrainte et l'instauration d'un marché, le volontariat et la gratuité représentent des éléments de base incontournables de notre système, l'option préférentielle de l'anonymat est orientée par la volonté de ne pas créer des situations d'interférences de filiation pouvant être dommageables pour la mère et l'enfant. A ce point, le modèle ressemblait en miroir à celui des Centres d'études et de conservation des œufs et du sperme (CECOS) gérant le don de sperme, et il a été complété en faisant apparaître la notion d'appariement et d'égalisation des chances des couples receveurs [11]. Le Comité national d'éthique français publié à ce moment des recommandations autori-

sant l'exercice du don d'ovocytes de façon volontaire, gratuite et sur le mode anonyme et confidentiel\*. Cette orientation a été confirmée par la loi française sur la Bioéthique de juillet 1994.

La nécessité de la limitation de l'âge de la receveuse à l'âge naturel de la procréation nous a paru d'emblée une donnée essentielle à définir non pas tant pour des raisons cliniques que pour des causes psychologiques et éthiques. En effet, le facteur utérin, la technique de fécondation *in vitro*, le geste peu invasif pour la receveuse ne sauraient en tant que tels être des éléments déterminants pour le refus d'aide à la procréation chez des femmes « âgées » [12]. Mais l'aug-

mentation des complications obstétricales, fœtales [13], et de la mortalité maternelle avec l'âge [14] doit conduire à une réflexion sur l'induction de grossesses chez de telles femmes. Cependant, ces points ne sont pas vérifiés dans l'étude d'Antonori [3].

Par ailleurs, la connaissance actuelle d'une augmentation des mutations géniques de la spermatogenèse avec l'âge paternel ne doit pas être négligée. Sur les plans psychologique et éthique se pose la question de l'avenir des « enfants de couples âgés ». Aucune réponse ne nous semble suffisamment étayée pour emporter la conviction et, pour notre équipe, la médecine ne crée pas de « l'extraordinaire », elle utilise des « moyens extraordinaires » pour revenir à une situation naturelle. Aussi, à l'ouverture de notre programme, l'âge des receveuses était-il limité à 40 ans ; il est actuellement repoussé de quelques années pour une première demande si les conditions clinico-psychologiques sont adéquates, et cela, de façon très exceptionnelle. Cette attitude

\* Rapport du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13 (CCNE) : Etat actuel des études conduites par le Comité concernant les dons de gamètes et d'embryons. 15 décembre 1989.

Avis du CCNE : Avis sur l'organisation actuelle du don de gamètes et ses conséquences. 18 juillet 1990. Rapport du CCNE : Organisation actuelle du don de gamètes et ses conséquences. 18 juillet 1990.

Tableau VII			
RÉSULTATS DU PROGRAMME DE DON D'OVOCYTES DANS LE CADRE NON ANONYME HÔPITAL ANTOINE-BÉCLÈRE (JANVIER 1987-MAI 1994)			
	Transfert avec embryon congelé/ décongelé	Transfert avec embryons frais	Total
Nombre de cycles de transfert	2	14	16
Nombre d'embryons décongelés (implantation/embryons décongelés)	5 (40%)		5 (40%)
Nombre d'embryons transférés (implantation/embryon transféré)	5 (40%)	43 (7%)	48 (10,4%)
Nombre d'implantations (implantation/transfert)	2 (100%)	3 (21,4%)	5 (31,2%)
Nombre de grossesses cliniques (% grossesses cliniques/transfert)	1 (50%)	2 (14,9%)	3 (18,7%)
Nombre de grossesses évolutives	1	2	3
- monofœtales	1	1	2
- gémeaux	-	1	1
- triples	-	-	-
- quadruples	-	-	-
embryons évolutifs/transfert	50%	21,5%	25%
embryons évolutifs/embryons transférés	20%	7%	8,3%
Enfants nés	1	3 dont 1 décédé après la naissance	4

de est avalisée par la loi de Bioéthique française qui stipule à l'article L-152-2 que «l'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple... L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer...»

Les résultats globaux de notre programme de don d'ovocytes en terme de grossesses évolutives et d'enfants nés sont satisfaisants comparés aux résultats des autres équipes effectuant cette technique, malgré le faible nombre d'embryons replacés par transfert du fait de notre politique de normalisation des chances par répartition des ovocytes. Par ailleurs, ceux-ci sont sensiblement supérieurs à ceux obtenus en FIV classique dans notre équipe (25,5 % contre 23 %).

La perte embryonnaire à la décongélation (Tableau III) nous a conduits à privilégier la synchronisation des cycles donneuse-receveuse pour le transfert d'embryons frais. La congélation n'est désormais réalisée qu'en l'absence de possibilité de synchronisation ou lors de l'obtention «d'em-

bryons surnuméraires» pour le même couple. Dans ce dernier cas, ceux-ci sont décongelés pour être replacés après échec du transfert d'embryons frais ou en vue de l'obtention d'une seconde grossesse.

On note une différence significative dans le taux d'embryons évolutifs par transfert et par embryon transféré entre les femmes ovarioprives et non ovarioprives en faveur du premier groupe. Les receveuses présentant un fonctionnement ovarien sont significativement plus âgées que les receveuses ovarioprives et sont en majorité des femmes ayant subi un ou plusieurs échecs de tentatives de FIV en raison de mauvaises réponses confirmées par un test de réserve ovarienne négatif. Malgré un traitement visant à supprimer les sécrétions stéroïdiennes (injection de Gn-RHa) et un traitement de substitution identique à celui des femmes sans fonctionnement ovarien, les résultats sont loin d'être superposables et l'on peut évoquer une atteinte utérine ancienne et non détectable (antécédents infectieux par exemple), la persistance de sécrétions ovariennes

susceptibles d'entraîner une inhibition de l'implantation, une inadéquation endométriale d'autre nature non perceptible à l'échographie et à l'étude histologique conventionnelle après biopsie endométriale en période péri-implantatoire.

On peut individualiser dans le groupe des femmes ovarioprives un sous-groupe de patientes ayant un antécédent de cancer et ayant subi une chimiothérapie et/ou une radiothérapie incluant l'utérus. Chez ces dernières, malgré un cycle de préparation endométriale apportant des résultats normaux, les échecs d'implantation ont amené à apprécier l'altération tissulaire de l'utérus et de sa vascularisation sous traitement estrogéno-progestéronique adapté [11]. Une grossesse a ainsi pu être menée à terme chez une jeune femme ayant subi une chimiothérapie (cyclophosphamide 120 mg/kg) puis irradiation corporelle totale (12 Gy) avant greffe de moelle pour leucémie myéloïde chronique.

Chez ces femmes, avant tout remplacement, il importe de tenter de pallier les altérations tissulaires utérines et

les recherches dans ce sens doivent être poursuivies. Sur le plan de leur prévention, il est souhaitable de protéger l'utérus des radiations chaque fois que cela est possible et de préférer *a priori* la chimiothérapie à la radiothérapie lorsque l'alternative est proposée.

Enfin, l'analyse des résultats ne retrouve pas de différence significative dans le taux d'embryons évolutifs par transfert et par embryon transféré entre les receveuses prises dans le cadre de l'anonymat personnalisé et celles prises en charge sur le mode non anonyme. On peut seulement souligner un taux de mauvaises réponses à la stimulation chez les donneuses non anonymes. L'âge de celles-ci, de leur dernier enfant, la fonction ovarienne, la stimulation utilisée étant tous comparables aux mêmes données chez les donneuses anonymes, se posent les questions de leur motivation au don ou des difficultés engendrées par ce type de filiation.

Sur le plan psychologique [15], au cours des tentatives de don d'ovocytes anonyme, nous avons pu noter certains points particuliers : les receveuses nous paraissent, lors des tentatives (légères sur le plan médical pour elles), particulièrement calmes, détendues et peu anxieuses par rapport aux patientes FIV. A l'inverse, les donneuses, aussi motivées soient-elles, trouvent la tentative pénible tant du point de vue psychologique que physiologique. La tension ressentie est parfois projetée avec agressivité sur l'équipe soignante ; elle est attribuée aux contraintes de la surveillance de la thérapeutique (déplacements à l'aube, gardes d'enfants), alors que cette contrainte n'est contrebalancée par aucun bénéfice pour elles-mêmes. Cependant, la personnalisation de ce don rend la tentative acceptable : aucune donneuse n'a annulé volontairement son traitement et, même si une grossesse n'était pas obtenue pour la proche, souvent elles se reproposent d'elles-mêmes pour une nouvelle tentative. Certaines donneuses, bien que ravies du don anonyme et ne voulant absolument pas qu'il en soit autrement, ressentent un sentiment d'isolement et d'angoisse. Le don de gamètes peut être comparé au syndrome

menstruel, l'angoisse peut être reliée à la perte d'enfant, sentiment présent à chaque menstruation, ici majoré ; les ovocytes nombreux, développés par le traitement hormonal, sont considérés comme des embryons putatifs, voire comme des enfants potentiels. Le bien-être des receveuses contraste avec les difficultés rencontrées par les donneuses et les candidates FIV en attente d'enfant ; la surcharge hormonale, le stress lié aux contraintes et à la ponction sont responsables de la lourdeur des tentatives. Ces observations peuvent rendre compte en partie des différences constatées entre les receveuses d'ovocytes et les patientes de fécondation *in vitro*, bien que pour les deux, l'enjeu soit le même : l'enfant. Enfin, nous dirons un bref mot des hommes. Si l'avis du mari de la donneuse est demandé (don de couple à couple), son accord semble d'emblée acquis et de peu de poids dans le don (symbolique et réel) de l'ovocyte de femme à femme. A l'inverse, le mari de la receveuse a un rôle important : il est un homme voulant un enfant, il est le soutien de sa femme dans ce parcours médical, prêt à assumer une paternité désirée. L'implication masculine, tant au niveau symbolique que réel, nous semble très importante lors des dons d'ovocytes : elle est étayée sur la participation masculine effective avec le recueil du sperme et parfois la survalorisation symbolique des gamètes paternels.

Ce que nous venons de décrire lors des tentatives – la facilité du vécu technique pour les receveuses – semble se poursuivre lors de la grossesse. Les jeunes mères vivant une grossesse et un accouchement « normaux » semblent avoir « oublié » leur stérilité antérieure. Des raisons externes, mais surtout internes, semblent être à l'origine de cette observation clinique. Dans le champ externe ou ponctuel, le diagnostic d'insuffisance ovarienne majeure a été, jusqu'au don d'ovocytes, assorti du diagnostic de stérilité définitive, sans espoir, et donc sans quête d'enfant médicalisée et continue. Par ailleurs, si la technique même de cette méthode de procréation assistée impose des traitements hormonaux et des ponctions à la donneuse, ces traitements sont beaucoup plus lé-

gers pour la receveuse (traitements substitutifs, parfois suivis de longue date) chez laquelle n'intervient que le transfert embryonnaire par voie vaginale. Les raisons intra-psychiques nous semblent beaucoup plus importantes : les candidates au don d'ovocytes se trouvent confrontées de manière inexorable à ce double échec : ni mère, ni femme. L'enfant réel et magique vient « gommer » le passé sans que celui-ci ait pu être élaboré. Une ancienne vie est passée, une nouvelle vie commence pour la mère comme pour l'enfant. Le déni, qui porte habituellement une connotation négative, nous semble ici avoir un rôle positif. Celui-ci permet le saut de l'état de personne stérile à l'état de femme et de mère.

L'élaboration du lien mère-enfant, apparemment simple, ne donne pas lieu aux conflits et aux difficultés de parentalité que l'on retrouve souvent après un long passé de stérilité. Le choix de l'anonymat du don d'ovocyte évite à l'enfant de se retrouver dans une situation de filiation impossible (tante-mère génétique, mère-tante) et il facilite par ailleurs le déni maternel de la stérilité [16].

Pour ces jeunes femmes, l'enfant qu'elles ont désiré, porté, dont elles ont accouché et qu'elles élèvent, est évidemment le leur, quelle que soit l'origine des gamètes. Bien que la technique de sélection des donneurs soit identique, le problème du dit, du non-dit et du secret se pose très différemment de ce qui se passe au cours des inséminations avec donneurs ; cela confirme que la stérilité féminine ne peut être calquée sur la stérilité masculine. Le petit nombre de cas observés ne permet pas de porter de conclusions définitives ; les impressions initiales demandent à être confirmées.

En conclusion, nous insistons sur les deux points qui nous semblent importants : le don d'ovocyte peut être difficile à assumer par les donneuses, aussi motivées soient-elles ; cela implique un suivi et une aide à la demande de donneuses. Les résultats des dons d'ovocytes sont meilleurs que ce que l'on pouvait attendre d'après l'expérience des fécondations *in vitro* ; la grossesse et la relation initiale mère-enfant se passent fréquemment sans encombre ; en

particulier, on ne retrouve pas les conflits fréquemment observés après un long passé de stérilité. Le déni (facilité par l'anonymat du don d'ovocytes) nous semble à l'origine de cette réussite du don d'ovocytes.

## Conclusion

Le bilan de la fécondation *in vitro* avec don d'ovocytes, telle que nous la pratiquons dans notre service alors que la naissance du cinquantième enfant par cette technique est proche, permet de conclure qu'il apporte d'excellents résultats, tant en terme de grossesses évolutives que sur le plan relationnel entre les différents protagonistes. De surcroît, il répond aux recommandations éthiques et son principe ne devra subir que très peu d'adaptation pour répondre pleinement aux nécessités légales introduites récemment dans notre pays\*. Il convient encore néanmoins de mieux cerner les causes des fréquents échecs chez les femmes non ovario-prives pour tenter d'améliorer leurs chances de succès ■

\* Loi n° 94-653 et 94-654 du 29/07/94. JO 30/07/94.

## RÉFÉRENCES

1. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilized *in vitro*. *Br Med J* 1983 ; 286 : 835-9.
2. Lutjen T, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using *in vitro* fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984 ; 307 : 174-5.
3. Antinori S, Versaci C, Hossein Gholami G, Panci C, Caffa B. Oocyte donation in menopausal women. *Hum Reprod* 1993 ; 8 : 1487-90.
4. Cornet D, Alvarez S, Antoine JM, Tibi C, Mandelbaum J, Plachot M, Salat-Baroux J. Pregnancies following ovum donation in gonadal dysgenesis. *Hum Reprod* 1990 ; 5 : 291-3.
5. Devroey P, Wisanto A, Camus M, van Waes Berghe L, Bourgain C, Liebaers I, van Steirteghem AC. Oocyte donation in patients without ovarian function. *Hum Reprod* 1988 ; 3 : 699-704.
6. Frydman R, Letur-Könirsch H, de Ziegler D, Bydowski M, Raoul-Duval A, Selva J. A protocol for satisfying the ethical issues raised by oocyte donation: the free, anonymous and fertile donors. *Fertil Steril* 1990 ; 53 : 666-72.
7. Nakamura M, Maciel M, Veiga A, Asch R. Establishing a program of oocyte donation in Brasil. *Fertil Steril* 1992 ; 57 : 439-41.
8. Rosenwaks Z, Veeck LL, Liu HG. Pregnancy following transfer of *in vitro* fertilized donated oocytes. *Fertil Steril* 1987 ; 48 : 265.
9. Sauer M, Paulson R, Macoso T, Francis M, Lobo R. Oocyte and preembryo donation to women with ovarian failure, an extended clinical trial. *Fertil Steril* 1991 ; 55 : 39-43.
10. Letur-Könirsch H, Fernandez H, Guis F, André B, Frydman R. Application carcinologique du don d'ovocytes. *Contr Fert Sexual* 1994 ; 22 : 263-70.
11. Letur-Könirsch H, Frydman R. Indications et techniques du don d'ovocytes. *Reprod Hum Horm* 1990 ; 3 : 235-41.
12. Sauer MV, Paulson RJ, Rogerio AL. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. *Lancet* 1993 ; 341 : 321-3.
13. Cnattingios S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA* 1992 ; 268 : 886-90.
14. Buehler JW, Kaunitz AM, Hogue CJ, Hugues JM, Smith JC, Rochat RW. Maternal mortality in women aged 35 years or older: United States. *JAMA* 1986 ; 255 : 53-7.
15. Raoul-Duval A, Letur-Könirsch H, Frydman R. Anonymous oocyte donation: a psychological study of recipients, donors and children. *Hum Reprod* 1992 ; 7 : 51-4.
16. Raoul-Duval A, Bertrand-Servais M, Letur-Könirsch H, Frydman R. Que sont ces enfants devenus : les enfants des procréations médicalement assistées. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 747-51.