

# **Bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004**

Rapport à la Ministre de la santé,  
de la jeunesse, des sports  
et de la vie associative

Octobre 2008



# **Bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004**

Rapport à la Ministre de la santé,  
de la jeunesse, des sports  
et de la vie associative

Octobre 2008



# Introduction générale

Le présent rapport sur l'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004 s'inscrit dans le dispositif de consultation mis en place par le Gouvernement pour aborder la révision de la loi de bioéthique du 6 août 2004.

La portée éthique des domaines couverts par la loi impliquant l'ouverture d'un débat bien préparé et documenté, le Gouvernement a souhaité se donner les moyens d'une réflexion rigoureuse.

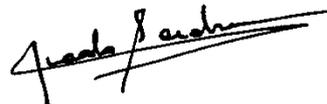
Le Premier ministre a d'abord saisi le Conseil d'État en vue d'une étude préalable à la révision de la loi et a demandé au Comité consultatif national d'éthique d'identifier les problèmes philosophiques et les interrogations éthiques, de manière à délimiter le contenu et le périmètre de la réflexion.

Pour sa part, la ministre chargée de la santé a demandé à l'Agence de la biomédecine d'établir un bilan de l'application de la loi du 6 août 2004. Cet état des lieux vise à faire le point sur la mise en œuvre effective de la loi au regard de l'évolution de la science et des pratiques médicales, en matière de procréation, de diagnostic ou de traitements. Il s'agit notamment de faire le point sur les recherches sur l'embryon autorisées et sur les résultats obtenus.

Elle a également demandé à l'Agence de la biomédecine une étude de droit comparé des différentes législations nationales pour apporter à la réflexion un éclairage international

Afin de ne pas cantonner la réflexion à un débat d'experts, la consultation de ces institutions sera complétée par des états généraux de la bioéthique, organisés au premier semestre 2009, qui permettront d'engager un débat public faisant appel à la participation des citoyens.

L'Agence de la biomédecine apporte donc ici sa contribution à la préparation de la révision de la loi du 6 août 2004.



Emmanuelle PRADA BORDENAVE

Directrice générale  
de l'Agence de la biomédecine



# Sommaire général

## **1. Bilan d'application de la loi de bioéthique**

|   |    |
|---|----|
| 1. Introduction.....  | 2  |
| 2. Organes/Tissus/Cellules.....   | 3  |
| 3. Assistance médicale à la procréation.....                                      | 26 |
| 4. Diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire, génétique.....               | 48 |
| 5. La recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines..... | 58 |
| 6. Agence de la biomédecine : missions et fonctionnement.....                     | 78 |
| 7. Conclusion générale.....   | 90 |

## **2. Etude comparative de l'encadrement juridique international**

|   |    |
|---|----|
| 1. Introduction.....  | 2  |
| 2. Organes/Tissus/Cellules.....                                     | 3  |
| 3. Assistance médicale à la procréation.....                        | 9  |
| 4. Diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire, génétique..... | 17 |
| 5. La recherche sur l'embryon.....                                  | 23 |
| 6. Les agences nationales.....                                      | 27 |
| 7. Le droit communautaire international.....                        | 33 |
| 8. Sources.....   | 39 |

## **3. Travaux du conseil d'orientation**

1. Les principaux avis du conseil d'orientation
2. Contribution du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine aux débats préparatoires à la révision de la loi de bioéthique  
Leçons d'expérience (2005-2008) et questionnements – 20 juin 2008

## **Annexes**



**-1-**

**Bilan d'application  
de la loi de bioéthique  
du 6 août 2004**



# Bilan d'application de la loi de bioéthique

## Sommaire

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Introduction .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Organes/Tissus/Cellules .....</b>  | <b>3</b>  |
|           | 2.1. Donneurs décédés .....   | 4         |
|           | 2.2. Donneurs vivants d'organes .....   | 10        |
|           | 2.3. Sécurité sanitaire, qualité des pratiques, vigilance, suivi des personnes .....  | 15        |
|           | 2.4. Cellules souches hématopoïétiques .....  | 18        |
|           | 2.5. Recherche sur le patient décédé .....  | 24        |
| <b>3.</b> | <b>Assistance médicale à la procréation.....</b>                                      | <b>26</b> |
|           | 3.1. Recours à l'assistance médicale à la procréation.....                            | 27        |
|           | 3.2. AMP avec tiers donneur : don de gamètes, accueil d'embryon .....                 | 35        |
|           | 3.3. Cas particulier de la gestation pour autrui .....                                | 42        |
|           | 3.4. Sécurité sanitaire et qualité des pratiques d'AMP, suivi des personnes .....     | 44        |
|           | 3.5. Recherches biomédicales sur les gamètes et les embryons.....                     | 47        |
| <b>4.</b> | <b>Diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire, génétique .....</b>              | <b>49</b> |
|           | 4.1. Diagnostic prénatal et préimplantatoire .....                                    | 49        |
|           | 4.2. Génétique.....   | 55        |
| <b>5.</b> | <b>La recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines.....</b> | <b>59</b> |
|           | 5.1. Cadre juridique.....   | 60        |
|           | 5.2. Mise en œuvre .....  | 62        |
|           | 5.3. La loi de bioéthique confrontée aux évolutions scientifiques et médicales .....  | 74        |
|           | 5.4. Champ des compétences de l'Agence de la biomédecine .....                        | 78        |
|           | 5.5. Conclusions et pistes de travail .....   | 79        |
| <b>6.</b> | <b>Agence de la biomédecine : missions et fonctionnement .....</b>                    | <b>81</b> |
|           | 6.1. La création d'une Agence de la biomédecine.....                                  | 81        |
|           | 6.2. Le fonctionnement de l'Agence de la biomédecine .....                            | 83        |
|           | 6.3. Les missions .....   | 87        |
| <b>7.</b> | <b>Conclusion générale.....</b>   | <b>94</b> |

# 1. Introduction

Le présent rapport sur l'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004 s'inscrit dans le dispositif de consultation mis en place par le Gouvernement pour aborder la révision de la loi de bioéthique du 6 août 2004.

La portée éthique des domaines couverts par la loi impliquant l'ouverture d'un débat bien préparé et documenté, le Gouvernement a souhaité se donner les moyens d'une réflexion rigoureuse.

Le Premier ministre a d'abord saisi le Conseil d'État en vue d'une étude préalable à la révision de la loi et a demandé au Comité consultatif national d'éthique d'identifier les problèmes philosophiques et les interrogations éthiques, de manière à délimiter le contenu et le périmètre de la réflexion.

Pour sa part, la ministre chargée de la santé a demandé à l'Agence de la biomédecine d'établir un bilan de l'application de la loi du 6 août 2004. Cet état des lieux vise à faire le point sur la mise en œuvre effective de la loi au regard de l'évolution de la science et des pratiques médicales, en matière de procréation, de diagnostic ou de traitements. Il s'agit notamment de faire le point sur les recherches sur l'embryon autorisées et sur les résultats obtenus.

Elle a également demandé à l'Agence de la biomédecine une étude de droit comparé des différentes législations nationales pour apporter à la réflexion un éclairage international

Afin de ne pas cantonner la réflexion à un débat d'experts, la consultation de ces institutions sera complétée par des états généraux de la bioéthique, organisés au premier semestre 2009, qui permettront d'engager un débat public faisant appel à la participation des citoyens.

L'Agence de la biomédecine apporte donc ici sa contribution à la préparation de la révision de la loi du 6 août 2004.

Le présent rapport d'application de la loi de bioéthique est composé de 14 fiches thématiques regroupées dans cinq grands domaines d'application de la loi de bioéthique : Organes/Tissus/Cellules ; Assistance médicale à la procréation ; Diagnostic prénatal/Diagnostic préimplantatoire/Génétique ; Recherche sur l'embryon ; Agence de la biomédecine.

Chaque fiche thématique comporte tout d'abord un rappel du cadre juridique. Il reprend les principales dispositions législatives et réglementaires du code de la santé publique (CSP) au travers d'une description synthétique.

Quelques repères chiffrés illustrent et éclairent les différentes applications de la loi.

La mise en œuvre de la loi est ensuite abordée : les avancées qu'elle a permises, les modalités pratiques de son application sous l'angle tant médical qu'éthique et les difficultés rencontrées.

La synthèse des législations de pays comparables à la France apporte un éclairage international sur les différentes problématiques.

Enfin, sur chaque thème, les principales conclusions et points de réflexion sont brièvement rappelés.

D'autres rapports et bilans complètent ce rapport : étude juridique internationale (comparaison des législations, encadrement supranational) ; bilan du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine au terme de son premier mandat ; synthèse des remontées des contributions de sociétés savantes, associations, groupes de travail et fédérations hospitalières.

*Pour faciliter la lecture du document, les références aux textes législatifs et réglementaires ont été allégées au maximum. Les références complètes sont indiquées au début de chapitre thématique, et au fil du texte, les articles du code de la santé publique sont rappelés par leur seul numéro. Si un autre code est référencé, il est dûment précisé.*

## 2. Organes/Tissus/Cellules

La greffe d'organes est une thérapeutique par laquelle un organe en état de défaillance terminale est remplacé par un organe sain, appelé greffon, et provenant d'un donneur. Les organes sont aujourd'hui essentiellement prélevés sur les personnes décédées en état de mort encéphalique.

La greffe la plus fréquente est celle du rein, mais les greffes du foie, du cœur, du poumon, du bloc cœur/poumons, du pancréas et, plus rarement, de l'intestin sont également pratiquées. À l'exception du rein, pour lequel un traitement de suppléance de l'organe (la dialyse) existe, ces greffes sont vitales pour les malades que les équipes médico-chirurgicales de greffe inscrivent sur la liste nationale d'attente gérée par l'Agence de la biomédecine.

Si les premières greffes réussies datent des années 1950, le déploiement de cette thérapeutique s'est opéré dans les années 1980 grâce au développement des traitements immunosuppresseurs qui permettent d'éviter le rejet du greffon.

Cette thérapeutique est efficace : ses résultats en termes de durée et de qualité de vie des patients sont en constante progression. Ainsi, 4 666 greffes d'organes ont été réalisées en 2007 et le nombre estimé de personnes porteuses d'un greffon fonctionnel est supérieur à 40 000. Pourtant, chaque année, des malades meurent encore en attente d'une greffe, faute de greffon, et le nombre de personnes inscrites en liste d'attente ne cesse de progresser, creusant le fossé toujours plus important entre le nombre de nouveaux inscrits (5 768 toutes greffes confondues en 2007) et le nombre de greffes réalisées. Pour lutter contre la pénurie de greffons, l'Agence de la biomédecine s'est efforcée, en concertation avec les professionnels de santé et en accord avec le ministère de la santé, d'étendre les possibilités de greffe d'organes prélevés sur des personnes décédées en état de mort encéphalique (donneurs âgés, donneurs porteurs d'un marqueur sérologique), de développer le prélèvement de donneurs décédés après arrêt cardiaque et de favoriser la greffe à partir de donneurs vivants (rein, lobe hépatique, lobe pulmonaire).

Les tissus, comme la cornée, l'os, la peau, les valves cardiaques ou les vaisseaux sanguins, sont également greffés.

Quelques greffes composites (avant-bras, face) ont été réalisées en France ces dernières années dans le cadre de protocoles de recherche biomédicale.

Enfin, la greffe de cellules se limite aujourd'hui aux cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces cellules sont issues de la moelle osseuse ou du sang de cordon ombilical. La première greffe de moelle osseuse date de 1973. L'association France Greffe de Moelle s'est créée en 1986 pour constituer et gérer le fichier des donneurs volontaires de moelle osseuse. L'ensemble des activités de cette association relatives au don et à la greffe de CSH ont été transférées à l'Agence de la biomédecine au 1<sup>er</sup> janvier 2006.

### *Références des textes :*

#### *Organes :*

*Articles 16 à 16-9 du code civil*

*Articles L. 1211-1 à L. 1211-9 (principes éthiques) – Articles R. 1211-1 à R. 1211-51*

*Articles L. 1231-1 à L. 1231-4 (donneurs vivants) – Articles R. 1231-1 à R. 1231-10*

*Articles L. 1232-1 à L. 1232-6 (donneurs décédés) - Articles R. 1232-1 à R. 1235-15*

*Articles L. 1232-1 à L. 1235-7 (établissements de santé – autorisations)*

#### *Tissus / Cellules :*

*Articles L. 1241-1 à L. 1243-9*

*Articles L. 1245-1 à L. 1245-8*

*Articles L. 1261-1 à L. 1261-3*

*Articles R. 1241-1 à R. 1243-73, R. 1245-1 à R. 1245-15, R. 1261-1 à R. 1263-9*

*Biovigilance : L. 5311-1, R. 1211-32 et suivants*

Les lois du 29 juillet 1994 et du 6 août 2004 ont posé un certain nombre de principes généraux relatifs au statut juridique du corps humain, parmi lesquels le principe du consentement préalable du donneur (corollaire du principe d'inviolabilité du corps humain), de la gratuité, d'interdiction de la publicité, et de respect de l'anonymat (qui ne s'applique pas au don d'organes entre personnes vivantes, réservées au cercle familial, ou de cellules souches hématopoïétiques entre apparentés).

Les principales modifications introduites par la loi de bioéthique de 2004 sur le don, le prélèvement et la greffe sont les suivantes :

- Le prélèvement et la greffe constituent une priorité nationale (L1231-1 A).
- Le prélèvement d'organes est une activité médicale (L1235-3).
- Tous les établissements de santé, qu'ils soient autorisés à prélever ou non, participent à l'activité de prélèvement d'organes et de tissus en s'intégrant dans des réseaux de prélèvement (L1233-1).
- Dans le cadre du consentement présumé (L1232-1) au prélèvement d'organes, le recueil de la volonté du défunt lorsque le médecin n'en a pas directement connaissance a évolué.
- L'information des jeunes de 16 à 25 ans sur les modalités de consentement au don d'organes fait l'objet d'une attention particulière (L1211-3).
- Le cercle des donateurs vivants d'organes est étendu (L1231-1).
- La gestion du fichier des donateurs volontaires de cellules hématopoïétiques entre dans les missions de l'Agence de la biomédecine (L1418-1).

## 2.1. Donneurs décédés

### Cadre juridique

Le prélèvement d'organes sur une personne dont la mort a été dûment constatée ne peut être effectué qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques (L1232-1). Il en est de même pour le prélèvement de tissus et de cellules (L1241-6).

La loi de 2004 consacre le prélèvement d'organes en vue de don comme activité médicale (L1235-3) et érige le prélèvement et la greffe en priorité nationale (L1231-1 A).

#### **Constat de mort préalable au prélèvement (R1232-1 et 2)**

Pour que des prélèvements puissent être pratiqués sur le cadavre d'une personne, il est impératif que le décès soit préalablement constaté. Le constat de la mort, dans le cas de personnes présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant, ne peut être établi que si les trois critères cliniques suivants sont simultanément présents :

- absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ;
- absence de tous réflexes du tronc cérébral ;
- absence totale de ventilation spontanée.

Si la personne décédée est assistée par ventilation mécanique et conserve une fonction hémodynamique<sup>1</sup>, l'absence de ventilation spontanée est vérifiée par une épreuve d'hypercapnie<sup>2</sup>. De plus, en complément des trois critères cliniques ci-dessus mentionnés, il est obligatoirement recouru à des critères paracliniques pour attester du caractère irréversible de la destruction encéphalique (deux électroencéphalogrammes ou une angiographie).

Le constat de mort est signé par un médecin. Toutefois, dans le cas de la mort encéphalique, il est signé par deux médecins.

#### **Rappels**

*Les causes de décès des donateurs décédés en mort encéphalique sont principalement les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes crâniens, les anoxies et les intoxications.*

---

1- C'est-à-dire dans le contexte de la mort encéphalique.

2- Ce test de débranchement du ventilateur permet de certifier l'absence de respiration spontanée, témoin de l'arrêt irréversible des fonctions du tronc cérébral.

## **Consentement présumé** (L1232-1, R1232-5 à 14, L1232-2)

Le prélèvement d'organes sur personne décédée peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement. Ce refus peut être exprimé par tout moyen, notamment par l'inscription sur un registre national automatisé dont le fonctionnement et la gestion sont assurés par l'Agence de la biomédecine, sous la dénomination de Registre national des refus.

Toute personne majeure ou mineure âgée de 13 ans au moins peut s'inscrire sur le registre afin d'exprimer un refus d'un prélèvement sur son corps après décès, soit à des fins thérapeutiques, soit pour rechercher les causes du décès, soit à des fins scientifiques, soit enfin pour plusieurs de ces hypothèses.

Si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s'efforcer de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant par le défunt, par tout moyen, et il les informe de la finalité des prélèvements envisagés. Dans cette disposition, la loi de 2004 a voulu donner plein effet au consentement présumé en élargissant la famille aux proches, et en remplaçant la recherche du consentement par la recherche de l'opposition.

Lorsque le donneur est un mineur ou un majeur sous tutelle, le législateur ne retient pas le principe du consentement présumé. Le prélèvement ne peut être opéré qu'à la condition que chacun des titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur y ait consenti par écrit.

### **Repères chiffrés**

#### *Le recensement et le prélèvement des donneurs décédés*

Au 31 décembre 2007, 168 établissements étaient autorisés à pratiquer le prélèvement sur donneur décédé.

Le recensement et le prélèvement sont en augmentation quasi constante depuis 1994 : le nombre de sujets en état de mort encéphalique déclarés à l'Agence de la biomédecine a plus que doublé et le prélèvement a augmenté de quasiment 80 %.

|   | 2004  | 2005  | 2006  | 2007  |
|---|-------|-------|-------|-------|
| Donneurs recensés                           | 2 515 | 2 803 | 3 067 | 3 147 |
| Donneurs prélevés                           | 1 291 | 1 371 | 1 442 | 1 562 |
| Taux de prélèvement par million d'habitants | 21,0  | 22,2  | 23,2  | 24,7  |

#### *L'opposition au prélèvement parmi les donneurs recensés*

Les causes de non prélèvement sont multiples mais l'opposition du défunt ou exprimée en son nom par son entourage occupe toujours la première place, autour de 30 % des donneurs potentiels recensés. Les autres causes sont essentiellement médicales (antécédents, âge, pathologies malignes ou virales, marqueurs sérologiques positifs).

#### *Le registre national des refus*

Depuis sa création en 1998 et jusqu'au 31 décembre 2007, 70 784 oppositions valides ont été enregistrées par l'Agence sur le registre national des refus de prélèvement. Dans le même temps, 60 refus ont été identifiés lors d'interrogations : 42 refus de prélèvement de tissus, 5 refus de prélèvement d'organes, 7 refus de prélèvement à but scientifique et 6 refus d'autopsie médicale.

## Repères chiffrés

### La greffe

En 2004, dans la continuité d'une croissance régulière, le nombre de greffes réalisées annuellement a passé le cap des 4000.

|              | 2004         | 2005         | 2006         | 2007         |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Cœur         | 317          | 339          | 358          | 366          |
| Cœur-Poumons | 22           | 21           | 22           | 20           |
| Poumons      | 145          | 184          | 182          | 203          |
| Foie         | 931          | 1 024        | 1 037        | 1 061        |
| Rein         | 2 424        | 2 572        | 2 731        | 2 911        |
| Pancréas     | 103          | 92           | 90           | 99           |
| Intestin     | 7            | 6            | 8            | 6            |
| <b>Total</b> | <b>3 949</b> | <b>4 238</b> | <b>4 428</b> | <b>4 666</b> |

Les malades en attente : inscrits au 1<sup>er</sup> janvier + inscrits dans l'année

|              | 2004          | 2005          | 2006          | 2007          |
|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Cœur         | 734           | 712           | 708           | 750           |
| Cœur-Poumons | 83            | 73            | 66            | 64            |
| Poumons      | 351           | 317           | 347           | 387           |
| Foie         | 1 610         | 1 693         | 1 790         | 1 887         |
| Rein         | 8 474         | 8 865         | 9 265         | 9 691         |
| Pancréas     | 311           | 313           | 294           | 275           |
| Intestin     | 12            | 19            | 22            | 27            |
| <b>Total</b> | <b>11 575</b> | <b>11 992</b> | <b>12 492</b> | <b>13 081</b> |

Les décès en attente

|              | 2004       | 2005       | 2006       | 2007       |
|--------------|------------|------------|------------|------------|
| Cœur         | 91         | 70         | 71         | 70         |
| Cœur-Poumons | 18         | 20         | 7          | 12         |
| Poumons      | 44         | 23         | 30         | 31         |
| Foie         | 106        | 63         | 123        | 113        |
| Rein         | 130        | 136        | 153        | 128        |
| Pancréas     | 9          | 15         | 8          | 5          |
| Intestin     | 0          | 0          | 1          | 1          |
| <b>Total</b> | <b>398</b> | <b>172</b> | <b>231</b> | <b>360</b> |

### Promotion du don (L1418-1)

La loi donne à l'Agence de la biomédecine la mission de promouvoir le don d'organes et de tissus issus du corps humain.

### Information des jeunes de 16 à 25 ans (L1211-3)

La loi de 2004 prévoit spécifiquement l'information des jeunes sur le don d'organes et confère au médecin généraliste un rôle central dans cette information. Ceux-ci doivent ainsi s'assurer que leurs patients âgés de 16 à 25 ans connaissent les modalités de consentement au don d'organes à fins de greffe et, à défaut, leur délivrent individuellement cette information dès que possible.

### Etablissements de santé (L1233-1, L1234-1, L1233-3)

Les prélèvements d'organes en vue de don à des fins thérapeutiques ainsi que les greffes ne peuvent être pratiqués que dans des établissements de santé autorisés par l'ARH après avis de l'Agence de la biomédecine et du comité régional de l'organisation sanitaire.

Tous les établissements de santé, qu'ils soient autorisés ou non participent à l'activité de prélèvement d'organes en s'intégrant dans des réseaux de prélèvement. Cette nouveauté de la loi de 2004 rend donc obligatoire la participation de tout établissement de santé à l'activité de recensement des donneurs en mort encéphalique potentiels.

Un lieu de mémoire destiné à l'expression de la reconnaissance aux donneurs d'éléments de leur corps en vue de greffe doit être créé dans les établissements autorisés à prélever.

## **Mise en œuvre**

La loi de 2004 a ajouté, par rapport aux lois de 1994, une série de dispositions visant à valoriser l'activité de prélèvement d'organes en vue de don au sein des hôpitaux et à la développer : c'est une priorité nationale et une activité médicale à part entière, la participation des établissements au recensement des donneurs potentiels est obligatoire. En outre, le don a été valorisé par la création des lieux de mémoire.

Ces évolutions de l'encadrement juridique ont concouru à la progression continue du prélèvement, d'année en année. Celle-ci résulte de la mobilisation quotidienne des équipes de coordination du prélèvement et de greffe mais aussi d'un ensemble cohérent d'actions en faveur du prélèvement comme la formation des professionnels des coordinations, la communication en faveur du don, une meilleure tarification des ces activités ou l'amélioration des transports des équipes et des greffons.

### ***Consentement du donneur au prélèvement***

Le principe du consentement présumé retenu par le législateur (loi Cavaillet, en 1976) a été réaffirmé à plusieurs reprises (1994, 2004). La loi de 1994 a cependant équilibré la primauté de la solidarité, qui sous-tend ce principe, par la liberté donnée à chacun de refuser le prélèvement. L'expression et la prise en compte de ce refus est garantie, dans la loi, par un registre national. En pratique, la gestion de ce registre est confiée à l'Agence de la biomédecine, qui peut l'interroger 24h sur 24 à la demande des établissements dès lors qu'un donneur potentiel est recensé. Si la personne est inscrite sur le registre, toute démarche liée à l'intention de prélèvement est interrompue, sinon, la coordination hospitalière recueille auprès des proches le témoignage d'une éventuelle opposition du défunt au don d'organes.

Malgré son efficacité, ce mode d'expression du consentement est remis en cause par certaines associations de malades ou quelques professionnels du prélèvement et de la greffe, qui évoquent l'hypothèse d'une expression explicite du consentement au prélèvement du vivant de la personne. La préoccupation qui préside à toutes ces réflexions est toujours d'augmenter le prélèvement pour accroître les chances des malades en attente d'un greffon de bénéficier de la greffe, tout en s'assurant du respect de la volonté du défunt.

Les coordinations hospitalières de prélèvement sont parfois confrontées, dans la pratique, à la difficulté de respecter la volonté du défunt, en l'absence de hiérarchisation de la valeur de la parole des proches. En effet, il arrive que la personne qui menait une vie commune avec lui fasse état de la volonté du défunt de donner ses organes s'il venait à décéder et qu'un parent s'y oppose ensuite, interrompant le processus de prélèvement.

S'il est exact que l'opposition au prélèvement s'établit autour de 30 % des quelque 3 000 donneurs recensés par an (alors que dans les enquêtes d'opinion, 85 % des personnes interrogées s'expriment en faveur du prélèvement de leurs organes à des fins thérapeutiques), on soulignera cependant l'absence d'opposition pour 70 % des donneurs potentiels.

Dans tous les pays, quel que soit le mode de consentement adopté, on constate que la connaissance de la position du défunt est une aide pour engager le dialogue avec les proches mais ne permet pas de passer outre. Même dans les pays ayant mis en place des registres du consentement, les équipes médicales ne prélèvent pas un donneur, fût-il inscrit sur le registre, si sa famille s'y oppose, compte tenu de la violence d'un tel acte et des risques à terme sur l'opinion.

Une modification du régime du consentement ou une évolution des modalités de recueil ou de preuve de la position des personnes n'apparaissent pas opportunes à l'Agence de la biomédecine (voir annexe 14). Il lui semble préférable d'assurer une formation et des moyens suffisants aux coordinations hospitalières pour leur permettre de faire face dans les meilleures conditions à l'entretien avec les familles.

### **Synthèse de l'analyse de l'international**

Les pays européens appliquent soit le régime du consentement présumé comme la France, l'Espagne, le Portugal, l'Italie, la Grèce, la Belgique, la Suède et la Finlande, soit le consentement explicite comme le Danemark, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et l'Allemagne. En pratique et quel que soit le régime de consentement, exprès ou présumé, tous les pays s'assurent également de la non opposition des familles.

Il est admis par les instances internationales, comme cela a été rappelé lors de la conférence internationale d'Istanbul (30 avril - 2 mai 2008), que le consentement présumé permet d'améliorer le prélèvement.

### **Prélèvement sur personne décédée après arrêt cardiaque**

Le prélèvement d'organes sur des sujets décédés après arrêt cardiaque ayant permis, dans certains pays, d'augmenter de façon conséquente le nombre d'organes disponibles, les professionnels de la greffe et l'Agence de la biomédecine ont envisagé de reprendre en France cette activité qui avait été progressivement abandonnée dans les années 1980.

Le comité d'éthique de l'Etablissement français des Greffes avait, dès juin 2004, fait une recommandation concernant les prélèvements d'organes sur des sujets décédés après arrêt cardiaque, en insistant notamment sur les conditions de prélèvement et l'information des receveurs et des familles des donneurs. Le décret du 2 août 2005 a par la suite modifié la réglementation en ce sens afin de permettre aux équipes autorisées à pratiquer des prélèvements de mettre en place cette activité. Conformément au décret, les établissements volontaires pour réaliser ce type de prélèvement doivent notamment signer avec l'Agence de la biomédecine une convention les engageant à respecter les protocoles validés par l'Agence et ses instances (comité médical et scientifique et conseil d'orientation). Ces protocoles prévoient en particulier des dispositions relatives aux moyens humains à mettre en œuvre, au protocole médical et au transfert des données pour assurer l'évaluation de cette activité.

Le protocole de prélèvement de rein a ainsi été validé fin 2005 et, après la mise en place de l'organisation de ce prélèvement, lourde en formation et en logistique, 6 des 10 centres hospitaliers pilotes avaient prélevé 67 donneurs à la fin juin 2008, permettant la réalisation de 76 greffes rénales. L'évaluation à un an des prélèvements et du résultat des greffes est satisfaisante et autorise à considérer cette activité comme fiable et sans risque supplémentaire pour le receveur. Le protocole de prélèvement de foie est actuellement en cours d'élaboration sous la responsabilité de l'Agence de la biomédecine.

Cette activité concerne des patients relevant des catégories I, II et IV de la classification de Maastricht<sup>3</sup>. Dans la pratique, la grande majorité des donneurs qui entrent aujourd'hui dans le protocole de prélèvement appartiennent à la catégorie I : il s'agit de patients décédés ayant présenté un arrêt cardiaque extra-hospitalier en l'absence de secours pré-hospitaliers, arrêt cardiaque dit « réfractaire » aux manœuvres de réanimation, dont la réanimation bien conduite n'a pas permis une récupération circulatoire.

---

3 - Classification internationale de Maastricht

Catégorie I : arrêt cardiaque survenant en dehors d'un milieu hospitalier (domicile, lieu de travail, voie publique) et en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée. Le prélèvement d'organes n'est envisagé que si la mise en œuvre de gestes de réanimation de qualité a été réalisée moins de 30 minutes après l'arrêt cardiaque.

Catégorie II ; arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés, aptes à réaliser un massage cardiaque et une ventilation mécanique efficaces, mais dont la réanimation ne permettra pas une récupération hémodynamique.

Catégorie III : arrêt cardiaque survenant chez une personne hospitalisée pour laquelle une décision d'un arrêt des traitements est prise en raison de leur pronostic.

Catégorie IV : personne hospitalisée et décédée en état de mort encéphalique, qui fait un arrêt cardiaque irréversible au cours de la prise en charge en réanimation.

Les avancées technologiques dans le domaine de la prise en charge des arrêts cardiaques et des techniques de ressuscitation comme la circulation extra-corporelle (CEC) peuvent bénéficier aujourd'hui à certains patients ciblés quant à l'origine de l'arrêt cardiaque et aux délais d'intervention des secours pré-hospitaliers. Ces patients, qui sont orientés vers une filière de soins par les secours pré-hospitaliers, sont par nature exclus du protocole de prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque qui n'est mis en place qu'en cas de décès déclaré. Pour lever toute équivoque sur les cas de recours à ces nouvelles techniques de soin, le directeur général de la santé a missionné un groupe de réflexion comprenant les sociétés savantes des professionnels impliqués aux différentes étapes de cette pathologie. Il paraît en effet indispensable de disposer de règles claires permettant d'orienter les personnes dont le cœur s'est arrêté soit vers un service de réanimation, soit, après le constat de décès, vers les services en charge des prélèvements.

Conformément aux avis des instances de l'Agence de la biomédecine, les personnes décédées à l'hôpital après une décision d'arrêt des traitements (catégorie III de Maastricht) sont exclues, en France, du protocole de prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque. Une évolution vers cette catégorie de personnes décédées n'est pas envisagée à court terme, d'autant qu'une réflexion est en cours dans notre pays sur la fin de vie.

### ***Synthèse de l'analyse de l'international***

Selon une étude menée en 2003 par la Commission européenne, le prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque est autorisé aux Pays-Bas, en Belgique, au Royaume-Uni, en Espagne et en Lituanie et est interdit en Allemagne, au Portugal et en Hongrie.

### ***Information des jeunes de 16 à 25 ans***

Pour l'Agence de la biomédecine, l'information en direction des jeunes est importante et doit se poursuivre. Une enquête de perception et d'opinion menée en 2006 auprès de la population des 16-25 ans a montré qu'elle est très réceptive au sujet. Cette information pourrait avoir une incidence favorable sur le long terme.

La formulation de la loi met le médecin généraliste davantage dans la situation de vérifier que les jeunes ont l'information que dans un rôle d'informateur à proprement parler, ce qui n'est pas trop exigeant en termes de connaissance de sa part. L'Agence de la biomédecine a mis en place un dispositif qui devrait permettre à ces médecins de répondre à cet objectif, mais il est aujourd'hui impossible de mesurer cette action. La population française, lorsqu'elle est interrogée, cite spontanément le médecin généraliste comme source d'information sur l'ensemble des sujets liés au don. L'Agence recommande donc de maintenir son rôle dans la communication sur le don d'organes tout en envisageant, pour plus d'efficacité, de faire inscrire ce sujet dans la formation médicale continue.

### ***Liste d'attente d'une greffe de cornée***

La loi de 1994 a prévu la création d'une liste d'attente nationale de cornée pour évaluer précisément la pénurie de cornée en France et permettre d'adapter les mesures de lutte contre cette pénurie.

Depuis sa création, l'Agence de la biomédecine est confrontée à la difficulté d'obtenir des greffeurs qu'ils sortent leurs malades de cette liste d'attente dès lors qu'ils les ont greffés. Elle a mis en œuvre différentes mesures pour que la liste reflète effectivement l'attente et la pénurie éventuelle, sans y parvenir totalement.

## **Conclusions et pistes de travail**

Le régime actuel du consentement au prélèvement d'organes à des fins thérapeutiques a fait la preuve de son efficacité. Il n'apparaît pas utile de le remettre en question. Il semble préférable de poursuivre l'action en faveur des moyens des équipes des coordinations hospitalières de prélèvement et de leur formation à l'entretien avec les proches, moment le plus délicat du processus de prélèvement.

## **2.2. Donneurs vivants d'organes**

### **Cadre juridique**

#### ***Cercle des donneurs (L1231-1)***

Le prélèvement d'organes sur une personne vivante, qui en fait le don, ne peut être opéré que dans l'intérêt thérapeutique direct du receveur. Le donneur doit avoir la qualité de père ou de mère du receveur.

Par dérogation, la possibilité de faire don de leurs organes est ouverte au conjoint du receveur, à ses frères ou sœurs, ses fils ou filles, ses grands parents, ses oncles ou tantes, ses cousins germains et cousines germaines et au conjoint de son père ou de sa mère. Toute personne vivant maritalement avec le receveur (concubin ou partenaire d'un PACS notamment) dès lors qu'ils apportent la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans peut également donner un organe.

De la sorte, la loi de 2004 a élargi le cercle des donneurs qui était restreint par la loi 1994 à la famille au premier degré et, en cas d'urgence, au conjoint.

S'agissant des mineurs ou des personnes majeures protégées, les prélèvements d'organes sont interdits.

#### ***Recueil du consentement (L1231-1)***

Le donneur exprime son consentement devant le président du tribunal de grande instance (TGI) – ou le magistrat désigné par lui – après avoir été informé par le comité d'experts sur les risques et conséquences d'un tel prélèvement. Le magistrat s'assure que le consentement est libre et éclairé.

#### ***Rôle et intervention du comité d'experts (L1231-3)***

Jusqu'à la loi de bioéthique de 2004, un comité d'experts intervenait seulement pour autoriser les prélèvements de moelle osseuse sur mineurs. La loi de 2004 a étendu l'intervention d'un comité d'experts à l'autorisation des prélèvements d'organes et lui a attribué un nouveau rôle d'information des donneurs d'organes sur les risques et conséquences du prélèvement.

L'autorisation du comité d'experts est obligatoire pour les donneurs admis à titre dérogatoire (le cercle élargi), et facultative, sur décision du magistrat qui recueille le consentement, pour les donneurs admis par principe (le père ou la mère du receveur). Pour apprécier la justification médicale et les risques de l'opération pour le donneur, le comité peut avoir accès aux informations médicales du donneur et du receveur. L'autorisation pour les donneurs admis à titre dérogatoire ne peut intervenir qu'après le recueil du consentement du donneur devant le juge.

Les comités sont composés de 5 membres nommés pour 3 ans par arrêté du ministre chargé de la santé : trois médecins, une personne qualifiée en sciences humaines et sociales et un psychologue. Leur mise en œuvre a été confiée à l'Agence de la biomédecine.

Aucun recours n'est prévu en cas de refus de l'autorisation par le comité d'experts qui ne doit pas motiver sa décision.

En cas d'urgence vitale, l'information du donneur est effectuée par le praticien qui a posé l'indication de la greffe ou tout autre praticien selon le choix du donneur. Le consentement est recueilli, par tout moyen, par le procureur de la République. Enfin, un comité désigné par l'Agence de la biomédecine parmi les experts nommés délivre l'autorisation par tout moyen.

## Repères chiffrés

### Les auditions de donneurs

En trois ans, depuis leur mise en place opérationnelle en juin 2005 (le décret d'application relatif au don du vivant date du 10 mai 2005), et jusqu'au mois de mai 2008, les comités d'experts ont auditionné 841 donneurs potentiels d'organes, 739 pour un rein et 102 un lobe de foie.

Le nombre de donneurs vivants de foie a fortement chuté. Il a diminué de 50 % entre 2006 et 2007 et en 2008, ces donneurs ne représentent plus que 5,4 % des 92 donneurs vivants d'organes auditionnés.

78% des donneurs d'organes sont les parents, frères ou sœurs, fils et fille des receveurs. 21% sont des époux (ses) et/ou concubins(es). Le don des grands-parents (2), oncles ou tantes (7) ou cousins germains (7) autorisés depuis la loi de 2004 reste très exceptionnel.

Les comités ont prononcé 16 refus de prélèvement sur les 556 demandes d'autorisation de prélèvement d'organe (l'autorisation du comité n'est pas requise pour les pères et mères).

### La greffe

Le prélèvement de donneurs vivants a permis de réaliser 235 greffes de rein en 2007 (8,1 % de la totalité des greffes de rein) et 18 greffes de foie (1,7 %). Le prélèvement rénal n'a pas progressé en 2007 et le prélèvement hépatique accuse une franche diminution. Cette tendance se poursuit en 2008.

|        | 2005        | 2006       | 2007        |
|--------|-------------|------------|-------------|
| Poumon | 0           | 0          | 0           |
| Foie   | 49 (4,8 %)  | 36 (3,5 %) | 18 (1,7 %)  |
| Rein   | 197 (7,7 %) | 247 (9 %)  | 235 (8,1 %) |

## Mise en œuvre

La volonté du législateur de 2004 de favoriser la greffe avec donneur vivant, alors qu'historiquement la France avait privilégié le prélèvement sur personnes décédées, s'inscrit dans un contexte de pénurie de greffons et d'un nombre de décès en liste d'attente qui reste d'année en année incompressible.

Outre qu'elle favorise l'accès à la greffe en augmentant la disponibilité de greffons, la greffe avec donneur vivant présente des avantages cliniques, ses résultats, notamment pour les greffons rénaux, étant meilleurs à court, moyen et long terme. Ainsi, la survie à 10 ans du greffon rénal est de 77 % contre 63 % avec donneur cadavérique.

Mais le risque pour le donneur, dont l'état de santé doit être minutieusement évalué avant le don, ne peut être écarté même s'il est faible. Ce risque est lié à l'anesthésie, au geste chirurgical et aux conséquences, immédiates et lointaines, de l'ablation de l'organe (complications médicales). Ce risque est accentué pour les organes vitaux comme le foie ou le poumon. Le nombre de décès des personnes prélevées consécutifs à l'acte chirurgical est de 0,02 à 0,03 % pour le rein et de 0,1 % pour le lobe hépatique gauche et 0,5 % pour le lobe hépatique droit. Le taux des complications impliquant un traitement sans lequel le diagnostic vital est en jeu est de 18 % pour le don du rein et 42 % pour le don du foie.

La greffe à partir de donneur vivant ne prend pas son essor en France. L'activité de greffe de rein, qui avait augmenté en 2006, s'est stabilisée en 2007. L'activité de greffe de foie s'est quant à elle effondrée à partir de 2007, consécutivement au décès d'un donneur et probablement à la mise en place de nouvelles règles de répartition des greffons hépatiques. Depuis la mise en place des comités d'experts par le décret du 10 mai 2005, aucune demande n'a été faite pour des dons de lobe pulmonaire en raison de l'augmentation très importante des prélèvements pulmonaires sur donneur cadavérique (il s'agit par ailleurs d'une intervention très délicate, qui suppose deux donneurs).

## **Cercle des donneurs**

Le bilan quantitatif et qualitatif, trois ans après le décret d'application, montre que l'élargissement du champ des donneurs vivants d'organes au sein de la parenté a eu une portée très limitée : dans leur très grande majorité, les donneurs appartiennent à la famille au premier degré du receveur (parents, enfants, frères et sœurs). Le don d'organe, bien qu'il soit de moins en moins dépendant de la compatibilité tissulaire, est surtout devenu un « don affectif ».

Cependant, le choix d'établir une liste restrictive de personnes de la parenté susceptibles de donner leurs organes a conduit à écarter des donneurs qui ont soit un autre lien de parenté (neveu, nièce par exemple), soit de forts liens d'amitié.

Pour développer la greffe à partir de donneur vivant, les équipes médicales françaises s'interrogent sur la pratique des « dons croisés » qui s'est développée ces dernières années dans un certain nombre de pays, notamment aux Pays-Bas et en Italie où elle est encadrée par une agence nationale. Celle-ci consiste à permettre un don croisé entre deux couples donneur-receveur lorsque le don n'est pas possible au sein de chaque couple en raison d'une incompatibilité de groupe sanguin ou pour des raisons immunologiques : le donneur d'un couple A donne un rein au receveur d'un couple B, et vice-versa, dès lors qu'il y a compatibilité en croisant les donneurs. Le prélèvement des deux donneurs et les greffes se font de manière simultanée. Le croisement peut aussi être étendu à plus de deux couples. Cette ouverture du don entre vivants, qui rompt le lien direct entre donneur et receveur, nécessite des garde-fous et soulève des questions éthiques qui doivent être examinées.

Autre piste de réflexion, l'assouplissement du lien entre donneur et receveur, en autorisant le don d'organes à « toute personne ayant un lien étroit et stable » avec le receveur, avait été envisagé par l'Assemblée nationale en 2002, à l'instar des pays scandinaves ou anglo-saxons.

La possibilité d'un don totalement altruiste et anonyme, à l'instar du don de sang, est parfois envisagée. Il satisfait le principe de solidarité, mais devrait faire l'objet d'un encadrement rigoureux pour éviter toute dérive.

Par ailleurs, le législateur a voulu, au regard du risque encouru, distinguer le père et la mère du receveur, donneurs « naturels », et l'ensemble de l'entourage familial. Il convient alors de s'interroger sur le degré de différence qui existe entre les procédures d'information du donneur, de recueil du consentement et d'autorisation du prélèvement. En effet, pour le père et la mère, l'autorisation du comité d'experts est facultative, selon la décision du juge du TGI, mais pas leur audition par ce comité puisque la loi prévoit qu'ils reçoivent une information de celui-ci. Les procédures pourraient être homogénéisées ou, à l'inverse, plus radicalement distinctes.

Enfin, sur le plan pratique, on notera qu'établir la preuve de la vie commune supérieure à deux ans, qui n'est portée par aucun support officiel, est une difficulté pour les équipes médicales.

## **Procédure et rôle des comités d'experts**

En contrepartie de l'élargissement du cercle des donneurs, la protection de la personne donneuse a été renforcée par la loi de 2004. Pour garantir son consentement libre et éclairé, la loi encadre donc de façon rigoureuse l'expression de ce consentement et l'autorisation de prélèvement. Elle a confié aux comités d'experts la double mission d'informer le donneur et de délivrer, *in fine*, l'autorisation. Le consentement est recueilli entre temps par un magistrat.

La procédure d'autorisation du don comporte donc plusieurs étapes successives :

- l'équipe de greffe effectue tous les examens médicaux nécessaires et explique au donneur potentiel les modalités de l'intervention et ses conséquences ; elle saisit le comité d'experts de la région de domiciliation du donneur ;
- le comité d'experts reçoit le donneur pour l'informer sur les risques qu'il encourt, les conséquences prévisibles d'ordre physique et psychologique du prélèvement, les répercussions éventuelles sur sa vie personnelle, familiale et professionnelle, ainsi que sur les résultats qui peuvent être attendus de la greffe pour le receveur ; le comité s'assure que le donneur a bien mesuré tous les risques et conséquences et répond à toutes ses questions ;

- le donneur est ensuite entendu par un magistrat du TGI qui s'assure que son consentement est libre et éclairé ;
- le donneur effectue une demande d'autorisation auprès du comité ;
- le comité d'experts prend alors une décision collégiale et délivre, ou non, l'autorisation de prélèvement.

Huit comités d'experts répartis sur le territoire ont été constitués par arrêté ministériel et mis en place par l'Agence de la biomédecine qui en assure le secrétariat au niveau régional et organise, afin de les harmoniser, les échanges de pratiques entre eux au niveau national.

Cette organisation représente une charge de travail importante pour l'Agence, qui nécessiterait des moyens humains dédiés plus importants, mais le bilan est très positif relativement aux objectifs d'information et d'expression du donneur. Les comités d'experts offrent aux donneurs potentiels un indispensable lieu d'expression libre et indépendant, échappant à toute pression, qu'elle émane de la famille du malade ou de l'équipe médicale.

Du côté des équipes de greffe, le déroulement de la procédure apparaît trop long et contraignant. Elles éprouvent des difficultés à intégrer dans la planification des interventions chirurgicales. Les équipes qualifient cette procédure de véritable « parcours du combattant » pour le donneur. En outre, certaines s'estiment plus compétentes que les comités d'experts pour informer le donneur sur les risques et conséquences de son don. Les professionnels de la greffe à partir de donneur vivant appellent donc de leurs vœux un allègement de la procédure, sans pour autant remettre en cause l'importance d'un comité d'experts extérieurs quant à l'audition des donneurs et à la délivrance de l'autorisation.

Les donneurs expriment aussi leur incompréhension face à des exigences procédurales qui s'ajoutent à un parcours médical déjà long.

Une hypothèse d'allègement de la procédure consisterait à confier à l'équipe de greffe l'intégralité de l'information du donneur et à placer, comme c'est le cas en vue d'un prélèvement de moelle osseuse sur un mineur, l'audition du donneur par le comité en vue de la délivrance de l'autorisation après l'enregistrement de son consentement par le président du TGI.

Enfin, on peut s'interroger sur le maintien de cette formalité de recueil du consentement par le TGI : son apport n'apparaît pas clairement dans la mesure où les comités d'experts ont fait la preuve de leur capacité à remplir ce rôle. La suppression de cette formalité a toutefois été écartée par le ministère de la justice lors des récents travaux préparatoires à une révision de la procédure civile.

### **Neutralité financière**

Selon les termes du décret du 11 mai 2000, traitant des frais de prélèvement, le don d'un organe devrait se traduire par une neutralité financière complète pour le donneur. Tous les frais impliqués par le prélèvement (examens médicaux, hospitalisation, suivi post-opératoire, y compris le transport et l'hébergement, perte de rémunération) sont pris en charge par l'établissement préleveur. La perte de rémunération est indemnisée dans la limite d'un plafond.

Dans la pratique, les établissements de santé ont mis en place une organisation permettant le remboursement des frais engagés par le donneur qui repose souvent sur l'implication du personnel administratif et nécessite une bonne coordination avec le corps médical. De fait, il s'agit d'une gestion au cas par cas qui peut vite trouver des limites.

En outre, la règle de l'anonymat du donneur vis-à-vis des caisses d'assurance maladie prive sa prise en charge par l'établissement d'une base juridique, rendant difficile son identification administrative et le suivi de son dossier. Une modification du décret relatif au remboursement des frais engagés à l'occasion du prélèvement d'éléments ou de la collecte de produits du corps humain à des fins thérapeutiques est en cours d'examen en Conseil d'Etat. Elle devrait remédier à ces difficultés en prévoyant la levée de l'anonymat entre les établissements de santé et l'assurance maladie. Avec l'exonération du ticket modérateur, la neutralité financière du don sera ainsi acquise pour tous les actes directement liés au prélèvement. Le principe de la neutralité financière pour le donneur, en particulier pour les coûts indirects (déplacements, indemnisation lors des arrêts de travail...), doit cependant être rappelé.

Par ailleurs, la prise en charge financière des donneurs ne bénéficiant pas d'une couverture sociale par l'assurance maladie constitue une difficulté persistante. Les personnes non résidentes constituent en effet une part non négligeable des donneurs vivants d'organes. Elles viennent en France pour faire don d'un organe à un malade de leur famille, de nationalité française ou étrangère résidant en France. Ces donneurs non résidents représentaient 17 % des donneurs vivants d'organes en Île-de-France en 2007. De plus, des réformes en cours risquent d'avoir pour conséquence qu'ils ne bénéficieront plus d'aucune prise en charge des frais afférents à leur don.

Une disposition de la loi pourrait consacrer la neutralité financière du don d'organes.

En outre, le donneur étant très souvent remboursé dans des délais très longs, la notion de délai de remboursement pourrait être introduite dans la loi, le délai lui-même étant fixé par décret.

Des incertitudes demeurent également sur les conséquences pour le donneur, en termes d'assurance ou de complications médicales pouvant survenir plusieurs années après le prélèvement.

### ***Promotion du don d'organes entre vivants***

La promotion du don d'organes entre vivants consiste surtout, à ce jour, en une information donnée par les médecins ou les associations de malades aux patients ou familles de patients (dans les centres de dialyse en particulier). L'Agence de la biomédecine a produit les documents nécessaires à cet effet. Les équipes de greffe ont également été incitées, par une information complète, à penser au donneur vivant comme alternative au donneur cadavérique. Enfin, l'Agence de la biomédecine répond aux sollicitations des médias et met à disposition du grand public, sur son site internet, les informations concernant ce don. Toutefois l'Agence ne s'adresse pas directement au grand public : ce don étant restreint au cercle familial, l'information ne doit-elle pas rester à destination des professionnels de santé et des personnes directement concernées ?

### ***Moyens des équipes***

La greffe à partir de donneur vivant mobilise des ressources importantes dans les équipes de greffe non seulement pour la prise en charge médicale du donneur puis la double intervention chirurgicale, mais aussi et surtout pour le suivi et la coordination de la procédure de consentement de chaque donneur.

Dans un contexte d'augmentation du prélèvement d'organes sur donneurs décédés, cette charge de travail s'est révélée difficilement absorbable par les équipes de greffe en l'absence de moyens supplémentaires.

On estime les moyens nécessaires à un équivalent temps plein de personnel infirmier par équipe de greffe pratiquant la greffe à partir de donneur vivant.

### ***Synthèse de l'analyse de l'international***

Le don d'organes entre vivants est très diversement développé selon les pays, entre les pays d'Europe du Nord et les Etats-Unis où le pourcentage de greffe entre vivants évolue entre 30 et 40 % et les pays du Sud comme l'Espagne ou l'Italie où elle se situe vers 5 %.

La restriction du don d'organes au cercle familial ne se retrouve pas dans les pays scandinaves et anglo-saxons, qui reconnaissent depuis de nombreuses années la possibilité de faire un don à toute personne ayant « des relations affectives étroites » avec le receveur. Les pays latins sont au contraire plus restrictifs, dans le souci de protéger les citoyens contre les dérives qui pourraient découler de la liberté de disposer de ses organes (source de revenu pour les plus démunis). A l'inverse, la Norvège a une politique très incitative de « recrutement des donneurs vivants ».

La pratique des « dons croisés » s'est développée aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Italie, en Corée ou encore au Japon. En Italie, un registre national des dons croisés a même été mis en place. Les Pays-Bas, où l'organisation nationale gère entièrement ces dons croisés, ont analysé début 2008, au plan éthique, la centaine de greffes réalisées grâce à un don croisé : aucun incident relatif à l'anonymat ou à la gratuité n'a été identifié.

Enfin, le principe de la gratuité du don est appliqué par la majorité des pays.

## Conclusions et pistes de travail

On retiendra de ce bilan de la mise en œuvre de la loi dans ses dispositions sur le prélèvement d'organes sur personnes vivantes les possibilités :

- d'évolution de la place de la greffe à partir de donneur vivant par rapport au donneur décédé,
- d'ouverture du don d'organes au-delà du cercle familial, par le don croisé notamment (sous réserve qu'il soit encadré par l'Agence de la biomédecine),
- d'allègement de la procédure d'autorisation du don,
- de garantie de la neutralité financière du don pour le donneur,
- d'amélioration des moyens des équipes en cohérence avec les contraintes imposées par la loi.

Par ailleurs, les évolutions thérapeutiques ayant conduit à l'apparition de donneurs vivants de tissus ou de cellules (autres que les cellules souches hématopoïétiques), dont les cas ont été soumis à l'Agence de la biomédecine, la révision de la loi pourrait être l'occasion de prendre en compte ce nouveau type de donneur vivant.

## ***2.3. Sécurité sanitaire, qualité des pratiques, vigilance, suivi des personnes***

### **Cadre juridique**

La sécurité et la qualité des pratiques, leur suivi et leur évaluation sont inscrits dans les missions de l'Agence de la biomédecine (L1418-1).

Pour toutes les activités relatives à la greffe d'organes, l'Agence participe à l'élaboration des règles de bonnes pratiques, elle promeut la qualité et la sécurité sanitaire, elle suit et évalue les activités médicales et biologiques et veille à la transparence de ces activités (L1418-1).

Le législateur a donné une compétence générale à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) pour les vigilances sanitaires (L5311-1). A ce titre, elle assure la mise en œuvre du système national de biovigilance, dont l'Agence de la biomédecine fait partie (R1211-32 et suivants).

Le suivi de l'état de santé des donneurs d'organes est également inscrit dans les missions de l'Agence de la biomédecine (L1418-1). L'objectif est d'évaluer les conséquences du prélèvement sur leur santé.

### **Mise en œuvre**

L'Agence de la biomédecine participe, en concertation avec les professionnels, à l'élaboration des règles de bonnes pratiques et des recommandations pour améliorer la qualité, la sécurité et les résultats des greffes.

Elle contribue à la vigilance des receveurs d'organes, tissus et cellules et des donneurs vivants sous l'autorité de l'AFSSAPS, elle participe à la vigilance des actes médicaux en liaison avec l'InVS et suit les populations à risque. Elle intervient dans le cadre des alertes sanitaires en diffusant des informations ou des recommandations vis-à-vis de risques liés au prélèvement et à la greffe et en participant à l'évaluation du risque lié aux greffons avec l'AFSSAPS, les centres nationaux de référence, l'InVS et la direction générale de la santé.

Elle développe une approche qualité du prélèvement et de la greffe en formant les professionnels à la qualité, en soutenant techniquement la certification des activités liées au prélèvement d'organes et en organisant une démarche d'évaluation qualité en lien avec la Haute autorité de santé.

## **Biovigilance**

La biovigilance a pour objet la surveillance des incidents et des risques d'incidents relatifs aux éléments et produits du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques et aux produits thérapeutiques annexes ainsi que des effets indésirables résultant de leur utilisation. Sont exclus les gamètes et les produits sanguins labiles.

La biovigilance comporte :

- Le signalement et la déclaration de tout incident et de tout effet indésirable susceptible d'être dû à ces produits ou aux activités les concernant, à savoir leur prélèvement ou leur collecte, leur fabrication, leur préparation, leur transformation, leur conservation, leur transport, leur distribution, leur cession, leur importation, leur exportation, leur répartition, leur attribution, leur greffe ou leur administration.
- Le recueil, la conservation et l'accessibilité des informations relatives aux incidents, aux risques d'incidents, aux effets indésirables.
- L'évaluation et l'exploitation de ces informations en vue de prévenir la survenue de tout nouvel incident ou effet indésirable.
- Le recueil des informations relatives aux patients, aux donneurs vivants et aux receveurs exposés à l'effet indésirable ou aux conséquences de l'incident ou susceptibles de l'avoir été, et la mise en oeuvre de leur surveillance.
- La réalisation de toutes études ou tous travaux concernant les incidents ou les risques d'incidents et les effets indésirables liés aux activités précitées.

Du fait de ses missions opérationnelles dans la répartition et l'attribution des greffons, l'Agence de la biomédecine intervient directement dans le dispositif de biovigilance relatif aux organes.

Le circuit réglementaire de la biovigilance défini dans le décret du 17 juillet 2007 prévoit que les professionnels de santé signalent tout incident ou effet indésirable à leur correspondant local de biovigilance (chaque établissement de santé doit en désigner un), lequel transmet le signalement à la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS et en informe en parallèle l'Agence de la biomédecine.

Dans la pratique, ce circuit n'est pas totalement respecté par les différents acteurs du dispositif impliqués dans la greffe d'organes pour au moins deux raisons :

- Les professionnels de santé effectuent les signalements auprès de leurs interlocuteurs privilégiés, les services de régulation et d'appui de l'Agence de la biomédecine. Ceux-ci constituent en effet des leviers opérationnels incontournables dans la gestion des alertes qui découlent des signalements de biovigilance, étant en mesure, 24h sur 24, d'informer sans délai les équipes de greffes concernées par une alerte. Les services de régulation et d'appui transmettent les signalements au correspondant local de l'Agence de la biomédecine (prévu dans le dispositif) qui les transmet ensuite à la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS.
- Les établissements de santé ne disposent pas toujours d'un correspondant local de biovigilance. Même dans les cas où ce correspondant a été désigné, il peut n'être pas suffisamment disponible dans la mesure où il cumule parfois de nombreuses fonctions au sein de l'établissement, notamment dans les CHU.

Le circuit réglementaire n'apparaît pas satisfaisant : en 2007, les trois quarts des déclarations de biovigilance à l'AFSSAPS issues de signalements des équipes de prélèvement et de greffe ont été effectuées par le correspondant de biovigilance de l'Agence de la biomédecine. Celui-ci est donc de fait le premier correspondant « déclarant » en termes de nombre de déclarations de biovigilance « organes ». A l'inverse et contrairement aux dispositions réglementaires, l'Agence de la biomédecine n'est pas destinataire de certains signalements adressés par les correspondants locaux de biovigilance.

L'Agence de la biomédecine met également en oeuvre les actions (information, mesures correctives et préventives) qui s'imposent secondairement aux déclarations de biovigilance. Elle rédige et transmet chaque année à l'AFSSAPS un rapport de synthèse nationale de l'ensemble des déclarations de biovigilance pour le prélèvement et la greffe d'organes.

Par ailleurs, dans le cadre d'une politique d'amélioration continue de la qualité des pratiques, l'Agence de la biomédecine a mis en place un dispositif interne de recueil des dysfonctionnements portant sur l'opérationnalité, la logistique et les pratiques et l'organisation, allant du prélèvement à la greffe (prélèvement, transport, répartition, greffe), tous dysfonctionnements hors champ du dispositif de biovigilance.

### **Repères chiffrés**

En 2007, le nombre de déclarations à l'AFSSAPS de biovigilance relative aux organes s'élève à 76, dont :

- 3 événements indésirables graves sont survenus chez des donneurs vivants dont le décès d'un donneur de foie consécutif à l'aggravation du myélome dont il était atteint.
- 11 tumeurs chez un donneur dont au moins un organe a été greffé
- 7 cas de séroconversion,
- 21 incidents relatifs à une contamination bactérienne du liquide de conservation des organes.

Les services de régulation et d'appui de l'Agence ont traité 656 signalements de produits thérapeutiques annexes (liquides de conservation des organes) présentant des microorganismes.

L'Agence de la biomédecine a pour sa part dénombré 376 signalements d'incidents hors champ du dispositif de biovigilance.

Il convient de souligner une certaine incohérence du dispositif de biovigilance quant à la place de l'Agence de la biomédecine qui joue un rôle institutionnel dans le dispositif alors même qu'elle est dotée d'une fonction de correspondant local de biovigilance comme les établissements de santé. Cette incohérence est source de confusion pour un certain nombre de partenaires de l'Agence.

Le double constat d'une inadéquation entre les textes et la pratique et de l'importance de la place et du rôle de l'Agence de la biomédecine dans le dispositif de biovigilance rend nécessaire une meilleure précision de la loi à cet égard.

### **Greffes dérogatoires aux règles de sécurité sanitaire**

Le décret du 21 décembre 2005 a modifié les règles de sécurité sanitaire définies en 1997 : pour donner aux malades un meilleur accès aux greffons, le prélèvement d'organes et de cellules chez un donneur porteur de marqueurs sérologiques des virus de l'hépatite B et de l'hépatite C est autorisé à titre expérimental dans le cadre de protocoles dérogatoires de greffe définis par l'AFSSAPS.

Le bilan quantitatif à 2 ans (31 décembre 2007) des greffes dérogatoires d'organes s'établit comme suit : le prélèvement de 217 donneurs, très majoritairement porteurs du marqueur de l'hépatite B (6 donneurs pour l'hépatite C), a permis de réaliser 453 greffes.

### **Suivi des donneurs**

Conformément à la loi, l'Agence a mis en place un registre des donneurs vivants d'organes pour suivre, jusqu'à leur décès, leur état de santé (en post-opératoire et en suivi annuel) sur la base des informations transmises par les équipes de greffe. Un suivi spécifique est assuré pour les porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B ou C ayant fait un don dans le cadre des protocoles dérogatoires viraux de greffe. Ce registre permet d'effectuer des études sur l'état de santé des donneurs avant le prélèvement et la fréquence des morbidités péri- et post-opératoires.

## **Conclusions et pistes de travail**

On retiendra l'opportunité de s'interroger sur l'opérationnalité et la cohérence du dispositif de biovigilance pour le prélèvement et la greffe d'organes.

## 2.4. Cellules souches hématopoïétiques

### Cadre juridique

Avant la loi de 2004, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) étaient assimilées aux organes. La loi de 2004 a commencé à unifier le régime des cellules en codifiant celui des CSH dans la partie IV « Tissus, cellules, produits du corps humain et leurs dérivés » du livre II « Don et utilisation des éléments et produits du corps humain » du code de la santé publique.

#### **Rappels**

*Les cellules souches hématopoïétiques sont à l'origine des cellules sanguines. Leurs propriétés de cellules souches leur permettent de restaurer le système sanguin par hématopoïèse : pluripotentes, elles ont le potentiel pour devenir les différentes cellules sanguines (globules blancs : lymphocytes et polynucléaires, globules rouges, plaquettes) et capables d'autorenouvellement, elles assurent la pérennité de l'hématopoïèse. Les indications thérapeutiques des greffes de CSH sont les pathologies malignes du sang (leucémies, lymphomes et myélomes) et des pathologies non malignes (aplasies médullaires acquises après une hépatite, une intoxication ou idiopathiques, déficits immunitaires ou maladies héréditaires, notamment la thalassémie ou la drépanocytose). La greffe est soit autologue (les propres cellules du receveur sont prélevées avant et réinjectées après son traitement anti-cancéreux), soit allogénique (les cellules proviennent d'un donneur autre que le receveur, le donneur étant apparenté ou non apparenté).*

*Les CSH prélevées à des fins thérapeutiques ont deux origines : la moelle osseuse et le placenta.*

*Les CSH de la moelle osseuse sont prélevées selon deux modalités distinctes : directement dans la moelle osseuse, par ponction intra-osseuse, ou dans le sang périphérique, par cytophérèse, après avoir administré au donneur un traitement pour qu'elles passent de la moelle dans le sang. Lorsque les CSH de la moelle osseuse sont prélevées selon cette seconde modalité, elles sont communément dénommées, par abus de langage, « cellules du sang périphérique (CSP) ».*

*Les CSH issues du placenta sont prélevées dans le cordon ombilical à la naissance.*

#### **Prélèvement, conservation et greffe de CSH**

Le recueil du consentement au prélèvement des CSH de la moelle osseuse est régi différemment selon qu'elles sont prélevées directement par ponction intra-osseuse (il s'agit dans la loi des « cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse ») ou qu'elles sont prélevées par cytophérèse dans le sang (« cellules du sang périphérique »).

*Le prélèvement des « cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse » est soumis aux conditions suivantes (L1241-1) :*

- le donneur est informé préalablement des risques et conséquences éventuelles du prélèvement,
- le donneur exprime son consentement devant le président du TGI (ou un magistrat désigné par lui) ; le consentement est révocable sans forme et à tout moment,
- le donneur est majeur et ne fait pas l'objet d'une mesure de protection légale (L1241-2).

Par dérogation et en l'absence d'autre solution thérapeutique, le prélèvement *sur un mineur* est possible au bénéfice de son frère ou de sa sœur, de son cousin germain ou de sa cousine germaine, de son oncle ou de sa tante, de son neveu ou de sa nièce. Les conditions du prélèvement sont alors :

- chacun des titulaires de l'autorité parentale reçoit une information préalable,
- chacun des titulaires de l'autorité parentale exprime son consentement devant le président du TGI (ou un magistrat désigné par lui) ; le consentement est révocable sans forme et à tout moment,
- un comité d'experts, qui s'assure au préalable que tous les moyens ont été mis en œuvre pour trouver un donneur majeur compatible pour le receveur et que le mineur a été informé du prélèvement envisagé en vue d'exprimer sa volonté, s'il y est apte, délivre l'autorisation. Le refus du mineur fait obstacle au prélèvement.

Le prélèvement sur personnes protégées répond aux conditions du prélèvement sur mineurs, augmentées de dispositions spécifiques (L1241-4).

*Le prélèvement des cellules hématopoïétiques dans le sang périphérique est régi par les dispositions sur le sang dont les caractéristiques ont été modifiées en vue d'une utilisation thérapeutique (L1221-5 et 6). De ce fait :*

- les donneurs expriment leur consentement par écrit (le consentement n'est pas enregistré devant le TGI),
- le prélèvement est interdit sur les mineurs.

Le prélèvement de sang placentaire est régi par les dispositions relatives aux résidus opératoires (L1245-2), il ne nécessite pas de consentement explicite des donneuses (mères) qui doivent néanmoins être informées des finalités du prélèvement et peuvent s'y opposer.

Pour les trois types de cellules, les articles R1211-12 et suivants appliquent au prélèvement les contre-indications et restrictions prévues pour une utilisation thérapeutique. Dans la mesure où le décret du 21 décembre 2005 a permis la greffe dérogatoire de CSH avec marqueurs des hépatites B et C, on peut prélever tous les types de CSH avec ces marqueurs.

La loi ne distingue pas les trois types de CSH au regard de la greffe.

Aucune distinction n'existe non plus entre les trois types de CSH au regard de leur conservation. La création d'établissements réalisant la préparation, conservation, distribution et la cession de dérivés du corps humains : tissus et leurs dérivés, préparations de thérapie cellulaire (banques) est soumise à une autorisation de l'AFSSAPS qui ne peut être accordée que dans le cadre d'une utilisation thérapeutique.

### **Repères chiffrés**

#### *Le prélèvement de CSH*

|  | <b>2004</b> | <b>2005</b> | <b>2006</b> | <b>2007</b> |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Prélèvements   | 7 829       | 8 122       | 7 008       | 7 208       |
| dont prélèvement de moelle osseuse en vue d'une autogreffe | 411         | 72          | 44          | 41          |
| prélèvement de moelle osseuse en vue d'une allogreffe      | 456         | 375         | 389         | 435         |
| prélèvement de CSP en vue d'une autogreffe                 | 6 388       | 6 956       | 5 805       | 5 965       |
| prélèvement de CSP en vue d'une allogreffe                 | 574         | 719         | 770         | 767         |

#### *La conservation de CSH*

En 2007, 32 établissements ont déclaré une activité de conservation et de cession de cellules.

#### *La greffe de CSH*

|                                      | <b>2004</b> | <b>2005</b> | <b>2006</b> | <b>2007</b> |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Greffes de CSH réalisées en France   | 4 158       | 4 326       | 4 201       | 4 239       |
| dont greffes autologues              | 3 176       | 3 121       | 2 949       | 2 860       |
| greffes allogéniques apparentées     | 671         | 692         | 629         | 614         |
| greffes allogéniques non apparentées | 311         | 513         | 623         | 765         |

Entre 1988 et 2006, 709 greffes de CSH issues du sang placentaire (cordon) ont été réalisées.

### **Promotion du don (L1418-1)**

La loi donne à l'Agence de la biomédecine la mission de promouvoir le don de cellules issues du corps humain.

### **Registre des donneurs volontaires (L1418-1)**

La loi de 2004 a spécifiquement intégré dans les missions de l'Agence de la biomédecine la gestion du fichier des donneurs volontaires de cellules hématopoïétiques ou de cellules mononucléées périphériques pour les malades qui ne peuvent recevoir une greffe apparentée, ainsi que l'interrogation des registres internationaux et l'organisation de la mise à disposition des greffons. Ces différentes fonctions étaient assurées auparavant par l'association France Greffe de Moelle.

### Conditions d'autorisation des établissements

Les cellules ne peuvent être prélevées à des fins d'administration autologue ou allogénique que dans des établissements de santé autorisés à cet effet par les ARH après avis de l'Agence de la biomédecine (L1242-1).

Le prélèvement de sang placentaire, en tant que résidu opératoire, ne nécessite pas d'autorisation spécifique des établissements.

L'activité de greffe allogénique est la seule activité de greffe de CSH soumise à autorisation (L1243-6).

Les banques doivent obtenir une autorisation de l'AFSSAPS après avis de l'Agence de la biomédecine (L1243-2). L'origine des cellules ne change rien à cet égard.

### Importation / exportation (L1245-5)

L'importation et l'exportation des tissus, de leurs dérivés, des cellules issus du corps humain, quel que soit leur niveau de préparation, et des produits cellulaires à finalité thérapeutique sont soumises à autorisation. Cette autorisation est délivrée par l'AFSSAPS après avis de l'Agence de la biomédecine.

Seuls les établissements autorisés à conserver (banques) peuvent importer et exporter les tissus et cellules à fins thérapeutiques après autorisation de l'AFSSAPS.

Toutefois, la moelle osseuse non transformée fait exception et les établissements préleveurs et greffeurs autorisés peuvent respectivement en exporter et en importer à des fins thérapeutiques.

### Suivi des donneurs

La loi est muette sur le suivi à long terme de l'état de santé des donneurs de CSH.

#### Repères chiffrés

##### Le registre national France Greffe de Moelle (FGM)

|   | 2004    | 2005    | 2006    | 2007    |
|---|---------|---------|---------|---------|
| Donneurs volontaires inscrits sur le registre national FGM  | 129 042 | 134 578 | 14 1375 | 154 690 |
| dont nouveaux donneurs volontaires inscrits dans l'année  | 10 918  | 8 208   | 9 720   | 17 232  |
| Donneurs inscrits sur l'ensemble des registres internationaux (en millions)                             | 9,32    | 9,94    | 10,74   | 11,53   |
| Unités de sang placentaire enregistrées sur le registre national FGM                                    | 4 794   | 5 298   | 5 737   | 6 164   |
| Unités de sang placentaire enregistrées dans l'ensemble des banques internationales de sang placentaire | 189 000 | 212 000 | 252 000 | 282 000 |

#### Les patients

|   | 2004   | 2005   | 2006   | 2007   |
|---|--------|--------|--------|--------|
| Patients devant recevoir une greffe de CSH ayant fait l'objet d'une recherche de donneur compatible par l'Agence de la biomédecine (registre FGM) | 10 675 | 12 557 | 12 874 | 14 167 |
| dont pris en charge en France (patients nationaux)  | 903    | 1 165  | 1 375  | 1 483  |
| pris en charge à l'étranger (patients internationaux)   | 9 772  | 11 392 | 11 499 | 12 684 |
| Patients nationaux greffés avec des donneurs non apparentés   | 243    | 382    | 456    | 565    |
| dont avec des donneurs nationaux  | 58     | 79     | 99     | 127    |
| avec des donneurs internationaux  | 185    | 303    | 357    | 438    |
| Patients internationaux greffés avec des donneurs nationaux   | 47     | 58     | 55     | 59     |

Les fichiers français ont donc permis, en 2007, de greffer 186 patients.

## Mise en œuvre

L'Agence de la biomédecine est responsable de l'élaboration de la stratégie de développement de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle évalue les activités et des pratiques médicales en la matière et participe à la promotion de la recherche dans ces activités. Elle assure le financement de l'extension du registre des donneurs volontaires de CSH et du réseau de banques de sang placentaire.

Les moyens alloués à l'extension et la diversification génotypique du registre des donneurs volontaires de CSH portent leurs fruits, grâce aux campagnes de recrutement des donneurs et à la mobilisation de tous les acteurs (Etablissement Français du Sang, CHU, associations).

Au travers de sa direction du registre France Greffe de Moelle, l'Agence gère les inscriptions sur les registres nationaux de donneurs et d'unités de sang placentaire, assure la recherche de donneurs et d'unités compatibles avec les patients nationaux et internationaux dans les registres français et étrangers et coordonne le cas échéant l'organisation du prélèvement des donneurs ou la cession des unités de sang placentaire.

Enfin, la transposition de la directive européenne n°2004/23/CE du 31 mars 2004 lui attribue le suivi des activités de conservation et de cessions de tissus et de cellules par les banques compétentes.

### ***Distinction des différents types cellulaires***

La législation ne distingue les trois types de greffons de CSH que pour le prélèvement et pour l'importation et l'exportation.

Or la distinction entre les cellules prélevées dans la moelle osseuse et celles prélevées par cytophérèse dans le sang périphérique quant au prélèvement ne trouve pas sa justification dans la pratique.

Les donneurs adultes de CSH issues de la moelle en vue de greffe, qu'ils soient apparentés ou non, s'interrogent sur la différence de la procédure de consentement qu'ils doivent suivre.

Les donneurs de cellules hématopoïétiques prélevés dans l'os sont mieux protégés par la loi (expression du consentement devant le TGI) alors que, d'un point de vue médical, ils s'exposent à un autre risque que les donneurs prélevés par cytophérèse qui reçoivent un traitement mobilisateur des CSH de la moelle.

Le prélèvement de CSH dans le sang n'est pas possible chez les donneurs mineurs puisqu'on ne peut modifier les caractéristiques de leur sang en vue de don, alors qu'il est possible en situation autologue d'une part et que le prélèvement d'un donneur apparenté poursuit la même finalité thérapeutique, qu'il soit effectué en intra-osseux ou dans le sang périphérique.

D'ores et déjà, pour faciliter la planification des greffes, certains centres envoient systématiquement les donneurs exprimer leur consentement au TGI, même s'il s'agit d'un prélèvement par cytophérèse, afin de disposer pouvoir effectuer le prélèvement de moelle rapidement si le prélèvement par cytophérèse échoue. Les tribunaux acceptent inégalement de recueillir un tel consentement non prévu par la loi.

Aujourd'hui, il apparaît donc que le cadre juridique des CSH, qu'elles soient prélevées dans la moelle ou dans le sang périphérique pourrait être unifié sous le terme de « CSH issues de la moelle osseuse ».

### ***Importation / exportation***

Une évolution vers la délivrance d'une autorisation de l'importation et l'exportation de toutes les cellules à usage thérapeutique devrait être envisagée pour garantir de façon homogène la sécurité sanitaire.

L'exception introduite dans l'article L1245-5 pour l'importation et l'exportation directe de moelle osseuse non transformée par les établissements préleveurs et greffeurs fait qu'aucune autorité sanitaire ne contrôle les critères de sécurité (marqueurs virologiques du prélèvement). Or la directive EC2004/23 et les textes d'application prévoient la vérification d'un certain nombre de critères de qualité du greffon, qui ne peut être effectuée dans un service clinique. Elle est ainsi, de fait, sous-traitée à un établissement de Tissus-Cellules.

### **Condition du don**

L'article L1241-3 du CSP introduit une condition à la délivrance de l'autorisation de prélèvement de cellules issues de la moelle sur un donneur mineur (ou majeur protégé) par le comité d'experts qui prête à confusion : tous les moyens doivent avoir été mis en œuvre pour trouver un donneur majeur compatible pour le receveur.

Cette formulation peut donner à penser qu'il faut d'abord trouver un donneur non apparenté HLA identique avant de prélever un mineur qui serait géno-identique. Or dans la pratique, lorsqu'une greffe allogénique de CSH est envisagée pour un receveur, la préoccupation première est la compatibilité génétique (caractérisée par le système HLA) entre le receveur et le greffon. Les équipes médicales recherchent donc tout d'abord un donneur dans sa fratrie, au sein de laquelle la probabilité d'identifier un donneur HLA compatible est plus importante. C'est en l'absence de donneur familial, fut-il mineur, que l'équipe de greffe effectue, par l'intermédiaire du registre France Greffe de Moelle de l'Agence de la biomédecine, une recherche de donneur non apparenté dont le système HLA soit aussi proche que possible de celui du receveur.

Cette condition devrait être modifiée selon l'intention précise du législateur, qui a voulu protéger les mineurs : un donneur majeur *familial*, recherché en priorité, n'a pu être trouvé.

### **Neutralité financière**

Comme pour le don d'un organe par une personne vivante ou de tout élément de son corps, les frais afférents au prélèvement (examens médicaux, hospitalisation, transport, hébergement, perte de rémunération) doivent être intégralement pris en charge par l'établissement effectuant le prélèvement.

Afin d'améliorer les conditions matérielles du prélèvement pour le donneur, qui est très souvent remboursé dans des délais très longs, la notion de délai de remboursement pourrait être introduite dans la loi, le délai lui-même étant fixé par décret.

### **Suivi des donneurs de CSH**

A la différence des donneurs d'organes et des donneuses d'ovocytes (L1418-1), la loi ne prévoit pas le suivi de l'état des donneurs de CSH afin d'évaluer les conséquences du prélèvement sur leur santé.

Le registre France Greffe de Moelle de l'Agence de la biomédecine organise néanmoins un suivi annuel de l'état de santé des donneurs non apparentés, mais aucun suivi des donneurs apparentés ne s'impose aux équipes de greffe ou aux centres donneurs.

Il paraît souhaitable de suivre l'ensemble des donneurs.

### **Conservation du sang placentaire**

La création du réseau français de banques de sang placentaire en janvier 1999, sous l'égide de l'Etablissement Français du Sang (alors Agence française du sang), l'Agence de la biomédecine (alors Etablissement français des Greffes) et la CNAM, a permis le développement d'un réseau de banques publiques à usage allogénique.

L'augmentation du nombre de greffes de sang placentaire, qui s'impose comme une greffe allogénique à part entière et dont les indications augmentent, et l'utilisation de plus en plus fréquente de deux unités par greffe confrontent l'Agence de la biomédecine à une forte demande de conservation de sang de cordon. Les professionnels recommandent en effet une augmentation très sensible et rapide du nombre d'unités de sang placentaire disponibles dans les banques françaises, tout en maintenant les caractéristiques de qualité qui président à cette conservation. En l'état actuel des connaissances, ils estiment que cet effort ne doit pas être réalisé au détriment du développement du fichier des volontaires au don de CSH.

L'Agence de la biomédecine a donc décidé d'aider concrètement à l'ouverture de nouvelles banques de sang de cordon en soutenant, en 2008, le financement de 4 nouvelles banques, ce qui portera à 8 le nombre de banques du réseau. Elle s'attache aussi à favoriser le développement de réseaux de maternités autour de ces banques, d'autant qu'il existe aujourd'hui un souhait de don de leur sang placentaire de la part de femmes à l'occasion de la naissance de leur enfant.

Par ailleurs, une demande de conservation de sang de cordon à usage autologue ou familial se fait jour. Des mères souhaitent, à l'occasion d'un accouchement, conserver le sang du cordon ombilical pour un usage autologue au bénéfice de leur enfant, en prévision d'hypothétiques progrès de la médecine qui permettent un jour cet usage à des fins réparatrices ou régénératrices. Face à cette demande de la société, des sociétés privées souhaitent de leur côté développer une activité commerciale de conservation de sang de cordon à usage autologue.

Consulté en 2007 sur la perspective d'un développement en France de banques commerciales autologues de sang placentaire, le conseil d'orientation a émis un avis défavorable en raison du manque de justification médicale et scientifique de la conservation à usage autologue, des risques de mauvaises conditions de prélèvement et de conservation et de la contradiction avec le principe de solidarité.

Pour l'instant, la loi ne permet pas la conservation autologue de sang de cordon ombilical puisqu'elle soumet la création de banques de dérivés du corps humain à des fins thérapeutiques. La conservation autologue n'ayant pas d'utilisation thérapeutique prouvée à ce jour, toute demande d'autorisation conduirait à un refus de l'AFSSAPS.

Cependant, des travaux scientifiques récents pourraient déboucher sur de nouvelles perspectives thérapeutiques, rendant impossibles les refus motivés sur cette base. La révision de la loi pourrait être l'occasion de définir une position claire sur les banques de sang de cordon à usage autologue.

Les sociétés privées travaillent aujourd'hui sur des projets de banques solidaires ou banques « mixtes » qui seraient en conformité avec les principes de solidarité.

La conservation du sang de cordon à la demande d'une femme qui souhaite que son enfant puisse en bénéficier un jour n'y serait effectuée qu'à la condition que les unités de sang de cordon soient prélevées et conservées dans les conditions de sécurité et de qualité requises et inscrites sur le fichier national, avec leur typage HLA. Elles seraient ainsi disponibles pour toute utilisation thérapeutique allogénique au bénéfice d'un malade. Dans ce cas, la mère serait informée de l'utilisation du sang de cordon et remboursée des frais qu'elle aurait engagés pour son stockage. Le sang de cordon en lui-même ne serait pas commercialisé par ce type de banque, mais seulement sa préparation et sa conservation pour un usage personnel.

La mise en œuvre d'un tel dispositif se heurterait sans doute à des difficultés juridiques et de mise à disposition effective des données relatives aux greffons.

### ***Synthèse de l'analyse de l'international***

La plupart des pays autorisent la conservation de sang placentaire à visée allogénique et autologue dans des banques publiques ou privées. Dans ces pays, les normes de qualité pour les unités conservées ne sont en règle générale respectées que par les banques publiques conservant à visée allogénique.

L'Espagne et l'Italie ont respectivement en 2006 et 2007 autorisé la création de banques privées sous réserve qu'en cas de conservation à visée autologue, les unités de sang de cordon soient impérativement inscrites sur les registres internationaux à la disposition des médecins pour un usage allogénique. A ce jour, en Espagne, 2 banques privées existent sans aucune inscription d'unité sur le registre national et en Italie, les décrets d'application de la loi ne sont pas encore parus empêchant en pratique la création de banques privées.

## Conclusions et pistes de travail

On retiendra la nécessité :

- d'unifier le régime juridique des CSH issues de la moelle osseuse, quel que soit le mode de prélèvement, et de modifier éventuellement le régime juridique des CSH issues du sang de cordon ombilical,
- d'instituer le suivi de l'état de santé des donneurs de CSH apparentés et non apparentés, au même titre que les donneurs vivants d'organes ou les donneuses d'ovocytes,
- de légiférer sur les banques de sang de cordon à usage autologue, pour maîtriser leur développement en garantissant le respect des principes éthiques.

## 2.5. Recherche sur le patient décédé

### Cadre juridique

Les recherches biomédicales sur les personnes décédées sont possibles et encadrées par les dispositions de l'article L1121-14. Lorsqu'il y a prélèvement d'éléments du corps du défunt, des dispositions spécifiques sont prévues.

La loi établit une distinction entre les prélèvements d'éléments du corps humain (organes, parties d'organes, tissus, cellules) à des fins thérapeutiques, c'est-à-dire en vue de la greffe d'un malade identifié, et à des fins scientifiques. Elle prévoit que les prélèvements *sur une personne décédée* peuvent être pratiqués à des fins scientifiques (L1232-1 et L1241-6). Ces derniers sont de deux types : ils ont une finalité diagnostique (autopsie médicale pour identifier les causes du décès) ou une finalité de recherche scientifique.

Les autopsies pratiquées dans le cadre d'une mesure d'enquête ou d'instruction sont exclues du cadre juridique exposé ci-dessous.

#### **Recueil du consentement des prélèvements à but scientifique**

La loi bioéthique de 2004 a unifié la nature du consentement entre les prélèvements à des fins thérapeutiques ou scientifiques (L1232-1). Il existe donc dorénavant une présomption de consentement pour les prélèvements à des fins scientifiques sur une personne décédée, qui relevaient auparavant du régime juridique du consentement exprès.

Les dispositions applicables sont les mêmes pour les prélèvements d'organes, de tissus ou de cellules (L1241-6), sauf si le défunt est un mineur ou un majeur sous tutelle (L1232-2).

A noter cependant qu'à titre exceptionnel, s'agissant des autopsies médicales, une dérogation peut priver d'effet l'opposition exprimée de la personne en cas de nécessité impérieuse pour la santé publique et en l'absence d'autres procédés permettant d'obtenir une certitude diagnostique sur les causes de la mort (L1211-2).

#### **Protocoles de prélèvements**

L'Agence de la biomédecine doit être avisée, avant sa réalisation, de tout prélèvement à des fins thérapeutiques ou scientifiques (L1232-1). Les prélèvements à visée scientifique ne nécessitent pas que l'établissement dispose d'une autorisation particulière. La loi impose cependant que tout prélèvement soit pratiqué dans le cadre de protocoles obligatoirement transmis, préalablement à leur mise en œuvre, à l'Agence de la biomédecine. Elle doit transmettre des informations sur ces protocoles au ministre chargé de la recherche, qui peut suspendre ou interdire leur mise en œuvre, lorsque la nécessité du prélèvement ou la pertinence de la recherche n'est pas établie (L1232-3).

### ***Changement de finalité (L1211-2)***

En raison de l'unification de la nature juridique du consentement, l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est également possible. La personne concernée, informée au préalable du changement de finalité, ne doit pas s'y être opposée.

Il peut être néanmoins dérogé à l'obligation d'information lorsqu'il n'est pas possible de retrouver la personne concernée, ou lorsque l'un des comités de protection des personnes, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire. Ces dérogations ne sont cependant pas admises pour les prélèvements de tissus ou cellules germinaux : toute utilisation pour une fin autre que celle du prélèvement initial est alors interdite en cas de décès de l'intéressé.

### ***Prélèvements à des fins scientifiques de tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux (L1241-5)***

Enfin, une disposition spécifique concerne les tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux. Ces derniers ne peuvent être prélevés, conservés et utilisés, à l'issue d'une interruption de grossesse, qu'à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou scientifiques. La femme ayant subi l'interruption de grossesse doit donner son consentement par écrit après avoir été informée, postérieurement à l'interruption, sur les finalités du prélèvement.

Lorsque ces prélèvements de tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux sont à visée scientifique, ils ne peuvent être pratiqués que dans le cadre de protocoles transmis préalablement à l'Agence de la biomédecine. Le ministre de la recherche peut également suspendre ou interdire la réalisation de ces protocoles, lorsque la pertinence scientifique ou la nécessité du prélèvement n'est pas établie ou lorsque le respect des principes éthiques n'est pas assuré.

### ***Recherches sur les résidus opératoires (L1235-2 et L1245-2)***

Des recherches peuvent enfin être réalisées sur des organes, tissus, cellules et produits du corps humain prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale (résidus opératoire), sauf en cas d'opposition exprimée par la personne après qu'elle a été informée.

## **Mise en œuvre**

Depuis la parution du décret relatif au prélèvement à fins scientifiques et de ses arrêtés (août 2007), l'Agence de la biomédecine a reçu 28 protocoles de recherche (9 en 2007 – à compter du 16 août – et 19 en 2008). Antérieurement à ces parutions, 44 protocoles ont été reçus entre septembre 2005 et juillet 2007.

### 3. Assistance médicale à la procréation

Les premières techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) sont issues de l'expérience animale et ont consisté à pratiquer des inséminations de spermatozoïdes chez des couples dont l'homme n'avait pas de spermatogénèse. La cryoconservation des spermatozoïdes dans l'azote liquide a permis de développer des structures dédiées, mises en place en France en 1973, les CECOS (Centres d'études et de conservation des œufs et du sperme humain), autorisant une activité plus sûre, notamment sur le plan sanitaire.

La naissance de Louise Brown en Grande-Bretagne en 1978 après fécondation *in vitro* (FIV) a initié la prise en charge de la stérilité féminine par AMP : la FIVETE. Amandine et Alexia, les deux premiers bébés issus d'une FIV en France, naissent en 1982.

En 1983 est né à Melbourne le premier enfant issu d'un don d'ovocytes.

En 1984, la congélation embryonnaire réussit pour la première fois en Australie.

Le premier enfant issu de la fécondation *in vitro* assistée, l'ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) est né en Belgique en 1992 et en France en 1994. A partir de là, cette technique complète la prise en charge des couples infertiles en permettant des fécondations lorsque l'homme n'a pas le nombre de spermatozoïdes suffisant pour une fécondation naturelle.

Les premières lois de bioéthique définissent alors l'assistance médicale à la procréation et encadrent les conditions de recours à ces techniques.

Parallèlement au développement de ces techniques, les praticiens français de la fécondation *in vitro* ont organisé dès 1982 un recueil des données afin d'évaluer l'efficacité de ces techniques et leur innocuité. C'est la création du registre FIVNAT qui, sur un mode associatif et jusqu'au relais pris par l'Agence de la biomédecine en 2005, a permis de suivre les pratiques. Forte de son expérience dans le domaine de la greffe, l'Agence de la biomédecine a mis en place une organisation qui lui a permis d'améliorer considérablement les délais de consolidation au niveau national, la qualité des données et la transparence vis-à-vis des professionnels de l'AMP.

#### *Références textes :*

##### *Gamètes :*

*Articles L. 1244-1 à L. 1244-8, L. 1273-1 à L. 1273-7 (dispositions pénales)*

*Articles L. 2141-11 et L. 2142-1*

*Articles R. 1244-1 à R. 1244-6, R. 2141-24 à R. 2141-32, R. 2142-1 et suivants*

*Article 311-19 à 311-24 du code civil (filiation des enfants issus d'une AMP)*

##### *AMP :*

*Articles L. 2141-1 à L. 2142-4, articles L. 2162-1 à L. 2162-7 (dispositions pénales)*

*Articles R. 2141-1 à R. 2141-53*

##### *Les principaux décrets :*

*Décret n° 2006-1660 du 22 décembre 2006 (don de gamètes, assistance médicale à la procréation, déplacement d'embryons)*

*Décret n°2008-588 du 19 juin 2008 transposant la directive 2004-23/CE du Parlement européen et du Conseil de l'Europe du 31 mars 2004 (importation et l'exportation de gamètes, AMP vigilance)*

## 3.1. Recours à l'assistance médicale à la procréation

### Cadre juridique

#### **Indications de l'assistance médicale à la procréation (L2141-1)**

L'assistance médicale à la procréation (AMP) s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, le transfert d'embryons, l'insémination artificielle, et toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel.

#### **Rappels**

*Les techniques d'AMP les plus courantes sont l'insémination artificielle (insémination intra-utérine) et la fécondation in vitro (FIV), ces dernières étant suivies d'un transfert dans l'utérus de l'embryon cultivé in vitro.*

*L'insémination intra-utérine est pratiquée par les gynécologues, sans hospitalisation. Afin de l'optimiser, elle est le plus souvent précédée d'une stimulation ovarienne. Dans le cas général, le sperme est recueilli et préparé dans un laboratoire le jour de l'insémination.*

*La FIV comprend quant à elle plusieurs étapes cliniques ou biologiques, pratiquées dans un centre clinique et un laboratoire de biologie (ils appartiennent à un même établissement ou sont associés par convention) : stimulation ovarienne, ponction des follicules (ils contiennent les ovocytes), préparation des gamètes (ovocytes et spermatozoïdes) en laboratoire, mise en fécondation, développement embryonnaire, transfert d'un embryon de 4 à 8 cellules deux ou trois jours après la ponction. Quand le nombre d'embryons obtenus est supérieur au nombre d'embryons transférés, les embryons « surnuméraires » dont le développement est satisfaisant sont congelés.*

*Dans cette technique, la fécondation proprement dite se pratique selon deux techniques : la FIV classique (fécondation naturelle des gamètes mis en contact) et la fécondation par micro-injection des spermatozoïdes dans l'ovocyte (dite ICSI pour Intra-cytoplasmic sperm injection), proposée en cas d'anomalies spermatiques.*

En France, l'AMP est une technique médicale destinée à répondre à la demande parentale d'un couple.

Trois hypothèses sont susceptibles de justifier le recours à l'AMP :

- une infertilité pathologique du couple médicalement diagnostiquée,
- le risque de transmission à l'enfant d'une maladie d'une particulière gravité,
- le risque de transmission à l'un des membres du couple, lors de la conception de l'enfant, d'une maladie d'une particulière gravité (nouveau de la loi de 2004, introduite pour les maladies virales telles que les infections par le VIH ou les virus des hépatites B et C).

#### **Repères chiffrés**

L'activité d'AMP est globalement stable de 2002 à 2006, de même que la répartition des tentatives dans les différentes techniques.

Ainsi en 2006 :

- 20 042 enfants sont nés vivants après une AMP en France, soit 2,4 % des 830 288 naissances recensées,
- 54 179 tentatives d'insémination artificielle ont conduit à la naissance de 5 987 enfants,
- 65 470\* tentatives de FIV ont conduit à la naissance de 14 055 enfants.

\* : on dénombre ici l'ensemble des traitements de prise en charge d'une femme lors d'une AMP par FIV, y compris les transferts d'embryons congelés (TEC) ; une même femme peut suivre au maximum 2 ou 3 cycles de FIV par an.

Les chiffres de l'AMP en contexte viral sont disponibles au niveau national pour la première fois : 1 005 tentatives d'AMP destinées à éviter la contamination VIH du conjoint ou de l'enfant ont été réalisées en 2006 et 125 enfants sont nés dans ce contexte.

*NB : Il est à noter que les données d'activité d'AMP de l'année 2007 ne sont pas encore disponibles : pour relier les naissances aux tentatives, le délai introduit par les 9 mois de la grossesse conduit à recueillir les données avec une année de décalage.*

### **Cas particulier de l'autoconservation (L2141-11)**

Toute personne dont la fertilité est susceptible d'être altérée par un traitement médical (par exemple une chimiothérapie), ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation, à usage autologue, de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, soit en vue de la réalisation ultérieure d'une AMP, soit en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité, disposition qui concerne également les enfants. Le consentement de la personne est requis.

#### **Repères chiffrés**

Au 31 décembre 2006, les spermatozoïdes de 34 827 patients étaient conservés, les ovocytes de 35 patientes et les tissus ovariens de 509 patientes.

L'autoconservation de spermatozoïdes a débuté en France en 1973 avec l'ouverture des premiers CECOS.

La conservation d'ovocytes reste peu pratiquée. D'une part, le traitement hormonal préalable au prélèvement n'est pas toujours compatible avec le traitement de la maladie et d'autre part, les techniques de congélation des ovocytes ne sont pas encore pratiquées en routine.

La conservation de tissus ovariens, de développement très récent, concerne les petites filles et les très jeunes femmes. À l'heure actuelle, les techniques qui pourraient permettre leur utilisation en vue de procréer sont au stade de l'expérimentation.

La conservation de tissus testiculaires pour les jeunes garçons est encore au stade de la recherche.

### **Conditions de mise en œuvre de l'AMP (L2141-2)**

Les dispositions légales qui régissent l'AMP sont guidées par l'intérêt de l'enfant à naître.

Un embryon ne peut être conçu *in vitro* que dans le cadre et selon les objectifs d'une AMP. Il doit être conçu avec des gamètes provenant d'au moins un des membres du couple.

Le couple bénéficiaire de l'AMP est engagé dans un projet parental. Il est formé d'un homme et d'une femme, tous deux vivants et en âge de procréer. Le couple est marié ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans. Dûment informé par l'équipe médicale, le couple confirme par écrit sa demande de recours à l'AMP.

Une requête en divorce ou en séparation de corps, la cessation de la communauté de vie ou la révocation par écrit du consentement par un des membres du couple font obstacle à la mise en œuvre d'une démarche d'AMP.

Le décès d'un membre du couple interrompt toute démarche d'AMP.

La loi impose une double vérification aux praticiens de l'équipe médicale clinicobiologique prenant en charge un couple : d'une part la motivation du couple, qui est informé des possibilités ouvertes en matière d'adoption, et d'autre part les conditions légales d'accès à l'AMP.

Il est de la responsabilité de l'équipe (avec l'aide d'un psychologue et des services sociaux) de s'assurer de l'absence d'inconvénient grave à la mise en œuvre de l'AMP dans l'intérêt de l'enfant à naître.

### **Information et consentement du couple (L2141-10)**

L'information du couple et le recueil de son consentement préalables à la mise en œuvre de l'AMP sont précisés dans la loi. À l'occasion d'entretiens avec l'équipe médicale et un psychologue, le couple reçoit une information spécifique sur :

- les possibilités de réussite et d'échec des techniques,
- les effets secondaires et les risques,
- les pénibilités et contraintes éventuelles,
- l'impossibilité de transfert en cas de rupture ou de décès.

Un premier consentement, recueilli à l'issue du dernier entretien, est confirmé après un délai de réflexion d'un mois imposé au couple. En cas d'AMP avec tiers donneur, le consentement est recueilli par un juge ou un notaire (déclaration conjointe du couple receveur).

A l'occasion de ces entretiens, l'équipe médicale doit remettre aux couples demandeurs un dossier-guide comportant notamment le rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives à l'AMP, un descriptif de ces techniques, le rappel des dispositions législatives et réglementaires relatives à l'adoption ainsi que l'adresse des associations et organismes susceptibles de compléter leur information à ce sujet. La réalisation de ce document d'information sur l'AMP entre dans les missions de l'Agence de la biomédecine.

### **Conservation des embryons et abandon du projet parental (L2141-4)**

Avec l'accord écrit préalable du couple, il est possible de féconder *in vitro* un nombre d'ovocytes tel que le couple peut obtenir des embryons surnuméraires qui, s'ils sont de bonne qualité, seront congelés pour un transfert ultérieur (nouvelle tentative de transfert en cas d'échec ou autre maternité ultérieure).

Les deux membres du couple sont consultés chaque année par écrit sur le maintien ou non de leur projet parental. En cas d'abandon du projet parental, ou de décès de l'un d'entre eux, les deux membres du couple ou le membre survivant peuvent consentir par écrit à :

- l'accueil de leurs embryons par un autre couple,
- des recherches sur leurs embryons,
- l'arrêt de la conservation de leurs embryons (c'est-à-dire leur destruction).

Cette décision doit être confirmée par écrit après un délai de réflexion de 3 mois.

La loi prévoit la destruction des embryons en cas d'extinction du projet parental par défaut de réponse ou désaccord du couple sur le maintien de son projet parental ou sur le devenir des embryons. La conservation des embryons doit être au moins égale à 5 ans.

La loi prévoit également la destruction des embryons lorsqu'ils n'ont pu être accueillis dans un délai de 5 ans à compter du jour où le consentement du couple à l'accueil a été exprimé par écrit.

#### **Repères chiffrés**

Au 31 décembre 2006, 176 500 embryons congelés étaient conservés dans les centres d'AMP en France. Ce nombre très important résulte de l'activité antérieure à la loi de 2004 qui a clarifié les conditions de l'arrêt de conservation des embryons. Dans la majorité des cas, les embryons sont conservés en vue de répondre au projet parental d'un couple : 53 % des couples concernés avaient à cette date confirmé par écrit leur projet, 27 % n'avaient pas répondu au courrier annuel ou étaient en désaccord sur le projet et 20 % avaient abandonné leur projet parental.

Le législateur ayant pris comme position d'exiger que les deux membres du couple soient vivants pour pouvoir recourir à l'AMP (L2141-2), le décès de l'un d'entre eux met fin au projet parental même si le membre survivant souhaite le maintenir.

### **Rappels**

*Il arrive que des femmes demandent, après le décès de leur conjoint, la restitution et l'insémination post mortem du sperme de leur mari qui avait été conservé en vue de prévenir le risque de stérilité associé au traitement d'un cancer.*

*De façon très exceptionnelle, le transfert post mortem est sollicité lorsque le conjoint décède au cours de la procédure d'AMP. La conception in vitro des embryons est antérieure au décès du conjoint, qui y avait consenti. C'est seulement l'acte clinique du transfert in utero qui aurait lieu, s'il était autorisé, après le décès.*

Les décisions rendues par les tribunaux, même si elles ont pu paraître contradictoires, ont confirmé l'évolution vers une condamnation ferme de la pratique de l'insémination *post mortem* (en raison, notamment, de l'intérêt de l'enfant de ne pas être conçu orphelin de père, sans possibilité ou presque de pouvoir établir sa filiation paternelle).

La Cour de cassation a également interdit la possibilité de transférer les embryons à la femme afin d'éviter de faire naître un enfant dépourvu de filiation paternelle (*Civ. I, 9 janvier 1996*).

En condamnant largement la procréation *post mortem*, le législateur a tenu compte du consensus dégagé contre une telle application des techniques.

### **Déplacement d'embryons et importation-exportation de gamètes et tissus germinaux (L2141-9 et L2141-11-1)**

Pour permettre la poursuite d'un projet parental, la loi de 2004 autorise le déplacement transfrontalier d'embryons et l'importation ou l'exportation de gamètes ou de tissus germinaux. Les embryons doivent être conçus avec les gamètes d'au moins un des deux membres du couple et dans le respect des principes éthiques fondamentaux de la loi française. Les gamètes ou tissus germinaux peuvent, outre la poursuite d'un projet parental, être importés ou exportés en vue de préserver ou de restaurer la fertilité d'une personne.

Les autorisations sont délivrées par l'Agence de la biomédecine.

#### **Repères chiffrés**

Depuis le 22 décembre 2006 (date du décret d'application), 1 autorisation de déplacement d'embryon (vers Londres) a été délivrée par l'Agence de la biomédecine.

Depuis le 19 juin 2008 (date du décret d'application), l'Agence a reçu 5 demandes d'exportation de sperme, qu'elle a autorisées : 3 pour bénéficier d'une AMP avec don d'ovocyte, en Espagne (2) et au Liban (1), 1 pour un couple déménageant en Suisse et 1 en vue d'un déménagement en Australie.

### **Conditions d'autorisation et de fonctionnement (L2142-1 et 2142-1-1)**

Les *activités cliniques* d'AMP ne peuvent être pratiquées que dans des établissements de santé et les *activités biologiques*, dans des établissements publics de santé ou des laboratoires d'analyse de biologie médicale (LABM).

Les activités cliniques et biologiques d'AMP sont soumises à autorisation des agences régionales de l'hospitalisation (ARH), après avis de l'Agence de la biomédecine et du comité régional de l'organisation sanitaire (CROS).

Les praticiens procédant aux activités cliniques et biologiques d'AMP doivent être agréés individuellement par l'Agence de la biomédecine.

L'insémination artificielle et la stimulation ovarienne, pratiquées par des gynécologues, font exception à ces conditions d'autorisations et d'agrément.

### ***Repères chiffrés***

Au 31 décembre 2007, 214 laboratoires étaient autorisés pour les activités biologiques d'AMP et 107 centres pour les activités cliniques.

Entre le 22 décembre 2006 (date du décret d'application) et le 30 juin 2008, 755 praticiens ont été agréés par l'Agence de la biomédecine pour les activités d'AMP.

## **Mise en œuvre**

L'apport essentiel de la loi de 2004 dans le domaine de l'AMP a été la création de l'Agence de la biomédecine en tant que structure nationale en charge de l'encadrement et de l'amélioration des pratiques et des conditions d'accès et de prise en charge des couples. Les méthodes de travail en relation avec les tutelles, les professionnels et les associations acquises dans le domaine de la greffe ont pu profiter aux nouveaux domaines de compétence, notamment l'AMP. Le bilan qualitatif global des relations avec les professionnels montre l'importance et la nécessité d'une telle structure.

Le principal décret d'application en matière d'AMP, relatif au don de gamètes et à l'assistance médicale à la procréation, a été pris le 22 décembre 2006. Le décret du 19 juin 2008, transposant en matière de don de gamètes et d'AMP la directive du Parlement européen et de Conseil du 31 mars 2004, complète ces dispositions.

Les points de questionnement de l'application de la loi sont évoqués dans l'ordre d'exposition du cadre juridique, ce qui ne préjuge pas de leur importance relative.

### ***Liste des techniques d'effet équivalent***

Le premier article du code de la santé publique relatif à l'AMP prévoit de fixer par arrêté ministériel la liste des « techniques d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel ».

La formulation retenue par la loi conduit à des interprétations divergentes du contenu de cette liste, ce qui a empêché, jusqu'à ce jour, d'aboutir à un consensus. Cette liste n'est donc pas établie.

La difficulté réside dans la définition du degré d'innovation qui permet de différencier une nouvelle technique de l'évolution d'une technique. Par exemple, la congélation des embryons ou des ovocytes par la méthode de la vitrification, qui permet d'accélérer fortement la descente en température, peut être vue soit comme une nouvelle technique de congélation, soit comme une évolution de la technique de congélation qui ne justifie pas de qualifier une nouvelle technique.

On peut s'interroger sur la pertinence d'une telle liste.

### ***Recommandations de bonnes pratiques pour la stimulation ovarienne***

Le premier article précise également que la stimulation ovarienne est soumise à des recommandations de bonnes pratiques, y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'AMP.

L'AFSSAPS a rédigé avec les professionnels et en lien avec l'Agence des recommandations de bon usage des médicaments inducteurs de l'ovulation. Elle assure une mise à jour régulière de ces recommandations.

Dans ce contexte, il n'est jusqu'à présent pas apparu nécessaire à l'Agence de la biomédecine d'initier la rédaction de bonnes pratiques.

### ***Indications de l'assistance médicale à la procréation***

Le législateur de 1994 et 2004 a voulu réserver le recours à l'AMP à certaines indications médicales (infertilité pathologique médicalement diagnostiquée et risque de transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité). Le but est d'éviter le recours à l'AMP pour des raisons de convenances personnelles. Considérée comme une thérapeutique, l'AMP est couverte par l'assurance maladie et ne peut en aucun cas être prise en charge financièrement par un couple demandeur.

En elle-même, cette disposition ne pose pas de difficultés pratiques, mais des questionnements sociétaux de ce fondement même de l'AMP posé par la loi émergent régulièrement : l'AMP pourrait être envisagée comme un nouveau mode de procréation, palliant les impossibilités de procréer au sens large, qu'elles soient physiologiques ou sociales (couples dont la femme est ménopausée, femmes célibataires, femmes homosexuelles), dans une logique d'aide à la parentalité de personnes seules ou en couple.

### **Synthèse de l'analyse de l'international**

Certains pays reconnaissent l'infertilité sociale comme condition de recours à l'AMP et ouvrent ainsi l'accès à cette technique aux femmes célibataires et aux couples de femmes homosexuelles (notamment la Grande-Bretagne, la Grèce, l'Espagne, la Belgique, les Pays-Bas, la Finlande, les Etats-Unis, le Canada et plus récemment le Danemark). La Grande-Bretagne et la Belgique n'ont pas de limitation légale, ce sont les centres qui établissent leurs propres critères d'accès. En Grande-Bretagne, le *National Health Service* prend en charge un cycle de FIV pour les femmes âgées de 23 à 39 ans, les autres démarches sont payantes. La Suède subordonne l'AMP à une décision médicale d'opportunité susceptible de recours et à la condition de stabilité du couple, qu'il soit hétérosexuel ou homosexuel.

### **Conditions de l'AMP : le couple**

Le législateur a voulu réserver l'AMP aux couples engagés dans un projet parental. Le modèle retenu est celui du couple hétérosexuel.

Les questions soulevées par cette disposition ne sont pas non plus d'ordre pratique, mais sociétales, le recours à l'AMP étant de ce fait interdit aux femmes célibataires ou veuves et aux couples homosexuels. L'interdiction de la gestation pour autrui ferait cependant obstacle à ce type d'AMP pour les couples d'hommes homosexuels.

Pour les femmes célibataires, le fait que la loi les autorise par ailleurs à adopter apparaît à certains comme une contradiction.

### **Conditions de l'AMP : les deux membres du couple sont vivants**

Les praticiens en AMP sont parfois confrontés, de la part de femmes dont le conjoint est décédé, à des demandes d'insémination ou de transfert *post mortem* alors que la loi interdit tout processus d'AMP *post mortem*.

Si l'interdiction de l'insémination *post mortem*, demande de loin la plus fréquente, ne semble pas remise en cause, certains professionnels s'interrogent sur le maintien de l'interdiction du transfert d'embryon *post mortem*. En effet, les embryons ont été conçus dans le cadre d'un projet parental d'AMP, avec le consentement du conjoint. La femme se voit refuser le transfert de ces embryons, puisqu'ils sont considérés comme dépourvus de projet parental dès lors que son conjoint est décédé. Or dans le même temps, elle est appelée à se prononcer sur l'accueil de ces embryons par un couple tiers. Elle peut ainsi donner ses embryons à un autre couple mais non les porter elle-même, alors que la loi ne lui interdit pas d'adopter un enfant.

Lors de la révision des premières lois de bioéthique, le législateur avait envisagé de modifier ces dispositions et d'autoriser le transfert *post mortem* d'embryons congelés à la condition que le mari y ait consenti de son vivant et dans un délai compris entre 6 et 18 mois après le décès. Il y a finalement renoncé.

### **Synthèse de l'analyse de l'international**

Certain pays, comme la Grande-Bretagne, l'Espagne et la Belgique ont autorisé le transfert posthume d'embryons congelés sous des conditions de délais, et parfois de consentement du vivant (Grande-Bretagne), et adapté en conséquence les droits de la filiation et de succession.

### **Conditions de l'AMP : la stabilité du couple**

La différence introduite entre les couples mariés, dont la stabilité est présumée, et les couples non mariés, qui doivent apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans, n'est pas toujours comprise sur le terrain. Cette durée est à rapprocher des deux ans médicalement reconnus comme nécessaires pour évoquer, chez un couple, une difficulté de procréer et envisager des explorations en vue du diagnostic d'une éventuelle infertilité.

La preuve de la vie commune pose en outre des difficultés aux praticiens auxquels la loi confère l'obligation de la recueillir. Il n'existe pas de document officiel permettant de la prouver, ce qui contraint les praticiens à apprécier des documents d'une valeur variable (facture, contrat de bail...).

L'exigence de durée de vie commune apparaît également comme pénalisante pour les couples non mariés qui doivent attendre deux ans pour pouvoir commencer les traitements alors que l'âge de la femme est un facteur important du succès de l'AMP et que cette démarche intervient souvent tardivement dans la vie d'une personne.

Lors de l'adoption de la loi de bioéthique de 2004, l'Assemblée nationale avait supprimé cette exigence, que le Sénat avait rétablie.

Enfin, la rupture de la vie de couple fait obstacle à la mise en œuvre d'une technique d'AMP mais, dans la pratique, les équipes médicales n'ont aucun moyen officiel d'être informés de l'existence d'une requête en divorce ou en séparation de biens ou de la cessation de communauté de vie. C'est le recueil du consentement du couple qui tient lieu de vérification que la vie de couple n'est pas rompue.

### **Conditions de l'AMP : personnes en âge de procréer**

Des préoccupations sociales et éthiques, ainsi que l'idée, déjà rappelée, que l'AMP est une technique destinée à pallier une infertilité, ont présidé à la disposition imposant aux couples d'être « en âge de procréer », dont l'objectif était essentiellement d'éviter que les femmes ménopausées aient recours à l'AMP.

Cette disposition pose des difficultés d'application aux praticiens, auxquels il revient d'apprécier si les membres du couple sont en âge de procréer et d'imposer les limites aux couples qui les consultent. Les différences éventuelles d'appréciation d'une équipe médicale à l'autre sont en outre susceptibles de créer des inégalités d'accès à l'AMP.

Comme en fertilité naturelle, on observe une chute des résultats de l'AMP pour les femmes à partir de 35 ans. A cet égard, l'élévation actuelle de l'âge auquel les femmes s'engagent dans la maternité constitue, médicalement, une perte de chances de procréer et il convient de souligner que les traitements d'AMP ne compensent pas ces effets négatifs de l'âge sur la fertilité féminine.

La décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie d'interrompre la prise en charge des fécondations *in vitro* (FIV) au 43<sup>ème</sup> anniversaire ou à la 4<sup>ème</sup> tentative de FIV (11 mars 2005) constitue une limite de fait.

Pour les hommes, les équipes médicales ne prennent pas en charge, dans la pratique, de couples dont l'homme a dépassé 60 ans. Les CECOS ont cependant depuis longtemps limité l'âge des donneurs de sperme à 45 ans et de nombreuses études montrent l'impact de l'âge paternel sur la descendance.

Le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a clairement opté (dans un avis rendu en 2006 et dans son bilan en 2008) pour ne pas fixer dans la loi de limite normative d'âge pour être parent ou de différence d'âge entre les parents. Le discernement d'une équipe pluridisciplinaire quant à chaque situation individuelle est privilégié.

### **Conditions de l'AMP : recours en cas de refus**

S'agissant d'un acte médical, la loi ne prévoit pas de recours des personnes concernées face au refus de prise en charge d'une AMP par l'équipe médicale.

L'Agence de la biomédecine est interrogée régulièrement par des personnes dont l'AMP a été refusée et qui sollicitent des informations, mais elle n'a pas connaissance de recours qui auraient été engagés.

### **Conditions de l'AMP : pas de double don de gamètes**

Un embryon ne peut être conçu avec des gamètes ne provenant pas d'un au moins des membres du couple. Le double don de gamètes (ovocytes et spermatozoïdes) est donc exclu du champ de l'AMP.

Dans la mesure où la loi permet par ailleurs l'accueil d'embryons provenant de couples qui n'ont plus de projet parental (leur conception n'a donc fait intervenir les gamètes d'aucun des deux parents accueillant l'embryon), cette disposition n'est plus comprise, pas plus par les professionnels qui sont amenés à traiter des cas de double infertilité que par les patients.

Dans ses *Leçons d'expérience (2005-2008) et questionnements*, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine fait observer que l'opportunité de développer le double don de gamète n'apparaît pas comme une évidence. Cela pourrait détourner, en situation de pénurie, une part des dons d'ovocytes destinés aux couples dont la femme est infertile alors que les embryons surnuméraires donnés en vue d'accueil sont disponibles en quantité suffisante pour répondre numériquement à la demande liée à la double infertilité (abstraction faite des problèmes pratiques exposés plus loin).

### **Information des couples**

Pour mettre en œuvre la disposition de la loi relative à l'information des couples, l'Agence de la biomédecine a réalisé en 2007, avec les professionnels de l'AMP et les associations de personnes concernées, un document d'information à destination des couples entamant une démarche d'AMP. Elle l'a adressé à tous les centres d'AMP afin qu'ils puissent le remettre aux couples lors des entretiens précédant la mise en œuvre de l'AMP. Ce « guide de l'AMP » a vocation à répondre aux nombreuses questions que se posent les couples sur les techniques de lutte contre la stérilité. Il a été complété par la mise en place d'un site internet spécifiquement dédié à l'assistance médicale à la procréation.

### **Consultation annuelle sur le maintien du couple parental**

Les équipes médicales rencontrent des difficultés pratiques (changements d'adresses...) pour appliquer la disposition prévoyant la consultation par écrit et chaque année des deux membres du couple sur le point de savoir s'ils maintiennent leur projet parental. S'ils font état de cette réelle difficulté pratique, les professionnels ne remettent pas en cause le principe de cette consultation.

## **Conclusions et pistes de travail**

Globalement, l'application pratique des dispositions de la loi de bioéthique de 2004 n'a pas soulevé de difficultés majeures au regard de l'expérience de l'Agence de la biomédecine.

La plupart des points soulevés touchent aux grands principes éthiques et sociétaux qui sous-tendent la loi : indication de l'AMP (traitement médical de l'infertilité versus nouvelle modalité de procréation) et extension de l'AMP à « l'infertilité sociale » (femmes célibataires, homoparentalité), AMP *post mortem*.

Des dispositions comme l'âge de procréer ou l'obligation de vie commune qui est susceptible de pénaliser les couples non mariés sont plus spécifiques et méritent une réflexion dans le cadre de la révision. L'avis du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine rendu en 2006 sur les bonnes pratiques cliniques et biologiques en AMP (délibération du 17 novembre 2006) peut éclairer le débat sur les limites normatives à l'AMP, notamment l'âge.

Enfin, une série de difficultés pratiques au quotidien résultent du rôle d'appréciation des conditions de l'AMP et de vérification du maintien du projet parental confié aux équipes médicales (preuve de la vie commune, absence de requête en divorce ou séparation, changements d'adresse...).

## **3.2. AMP avec tiers donneur : don de gamètes, accueil d'embryon**

### **Cadre juridique**

Les conditions du recours à l'AMP avec tiers donneur sont de trois ordres :

- il existe un risque de transmission d'une maladie d'une particulière gravité à l'enfant ou à l'un des membres du couple,
- les techniques d'AMP au sein du couple ne peuvent aboutir,
- le couple, dûment informé, renonce aux techniques d'AMP intraconjugales.

Avec cette dernière possibilité, la loi de 2004 a assoupli celle de 1994 qui n'envisageait le recours à un tiers donneur que lorsque l'AMP à l'intérieur du couple ne pouvait aboutir. Cette disposition avait présenté de graves inconvénients car elle obligeait les couples infertiles à tout tenter avant de recourir à un tiers donneur.

Il n'existe pas de hiérarchie entre les techniques d'AMP internes au couple et avec tiers donneur.

Les deux modalités de l'AMP avec tiers donneur sont le don de gamètes et l'accueil d'embryon.

#### ***Don de gamètes (L1244-1 à 7)***

Le don de gamètes consiste en l'apport par un tiers de spermatozoïdes ou d'ovocytes en vue d'une AMP. Le donneur ou la donneuse doit avoir procréé. Son consentement et, s'il fait partie d'un couple, celui de l'autre membre du couple, sont recueillis par écrit et peuvent être révoqués à tout moment jusqu'à l'utilisation des gamètes. La loi précise que le recours aux gamètes d'un même donneur ne peut délibérément conduire à la naissance de plus de 10 enfants.

A l'occasion des premières lois relatives à la bioéthique (lois du 29 juillet 1994), le législateur a érigé l'anonymat en principe inscrit dans le code civil. Il est repris dans le code de la santé publique au titre des principes généraux applicables au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain : le donneur ne peut connaître l'identité du receveur ni le receveur celle du donneur. Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don d'un élément ou d'un produit de son corps et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée (L1211-5).

S'appliquant au don de gamètes, le principe a en outre été souligné par le législateur de 1994 par une disposition spécifique qui a pour objet d'interdire le don "dirigé" ou "familial" en réaffirmant l'impossibilité pour le couple receveur de désigner nominativement la personne dont il souhaite recevoir les gamètes.

La loi confère ainsi au principe de l'anonymat dans le domaine de l'AMP un caractère quasi absolu. En effet, seul l'accès à certaines informations relatives au donneur est prévu en cas de nécessité thérapeutique concernant l'enfant : le médecin ne peut alors avoir accès qu'aux seules informations médicales non identifiantes relatives au donneur.

La loi prévoit plus précisément l'attention qui doit être portée à la donneuse d'ovocytes. Elle doit être particulièrement informée des conditions de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire, des risques et des contraintes liés à cette technique, lors des entretiens avec l'équipe médicale pluridisciplinaire. Elle est informée des conditions légales du don, notamment du principe d'anonymat et du principe de gratuité. Elle bénéficie du remboursement des frais engagés pour le don.

## **Repères chiffrés**

### *Le don de gamètes*

Le don de gamètes en 2006 se répartit en 248 donneurs dont le sperme a été congelé (soit 16 266 paillettes portant le stock à 19 959) et 228 ponctions d'ovocytes réalisées dans l'année (les techniques actuelles de congélation ne permettent pas de conserver les ovocytes sans s'exposer à des risques).

En 2006, plus de 2 030 couples ont fait une demande d'AMP avec un don de spermatozoïdes pour un projet d'enfants.

La demande de don d'ovocytes en France n'est pas satisfaite. Une enquête nationale menée par l'Agence de la biomédecine en 2005 a dénombré plus de 1 300 couples en attente d'ovocytes. Environ 400 nouveaux couples ont besoin chaque année d'un don d'ovocytes.

### *L'AMP avec tiers donneur*

L'activité d'AMP avec tiers donneur est peu importante au regard de l'activité d'AMP en intraconjugal.

- Le nombre d'enfants nés d'une AMP avec don de spermatozoïdes est stable : ils représentaient en 2006 5,6 % des enfants issus d'une AMP (1 122 enfants).
- L'AMP avec don d'ovocytes progresse peu à peu (tableau ci-dessous). En 2006, 0,53 % des enfants issus d'AMP sont nés de techniques avec don d'ovocytes (106 enfants).

|                                | <b>2002</b> | <b>2003</b> | <b>2004</b> | <b>2005</b> | <b>2006</b> |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Transferts d'embryons congelés | 233         | 251         | 231         | 212         | 174         |
| Transfert d'embryon frais      | 0           | 0           | 57          | 238         | 336         |
| Enfants nés                    | 34          | 30          | 53          | 100         | 106         |

L'accueil d'embryon est encore très marginal en France. La première naissance en France a eu lieu en 2004. En 2006, 10 enfants sont nés, pour 57 transferts d'embryons congelés réalisés.

## **Promotion du don (L1418-1)**

La loi de 2004 donne à l'Agence de la biomédecine la mission de promouvoir le don de gamètes.

## **Accueil d'embryons (L2141-5 et 6)**

La procédure d'accueil d'embryon est envisagée à titre exceptionnel par la loi, tant pour le couple consentant à l'accueil de ses embryons (le couple donneur) que pour le couple bénéficiant de l'accueil (le couple receveur) :

- en cas d'abandon du projet parental ou de décès, les deux membres d'un couple ou le membre survivant peuvent consentir par écrit à ce que leurs embryons surnuméraires soient accueillis par un autre couple,
- un couple peut bénéficier d'un accueil d'embryons à la condition que la démarche d'AMP en intraconjugal n'ait pu aboutir (subsidiarité). Techniquement, l'accueil de l'embryon est réalisé par un transfert.

Cette procédure est subordonnée à une décision du juge, qui reçoit le consentement du couple (ou du membre survivant) donneur et du couple demandeur. Le juge s'assure que ce dernier remplit toutes les conditions posées par le législateur. Il apprécie également les conditions d'accueil qu'il est susceptible d'offrir à l'enfant à naître sur les plans familial, éducatif, et psychologique. L'autorisation est délivrée pour 3 ans renouvelables.

Des dispositions réglementaires (R2141-2 et 5) précisent les conditions de consentement du couple donneur, qui doit être précédé d'entretiens avec l'équipe médicale du centre d'AMP où sont conservés les embryons. Ces entretiens ont pour objectif de les informer sur :

- les dispositions législatives et réglementaires relatives à l'accueil de l'embryon (notamment le respect de l'anonymat) ;
- les conséquences en droit de la filiation ;
- les règles de sécurité sanitaire et la nature des examens à effectuer ;
- la conservation des données médicales impliquée par leur consentement à l'accueil ;
- les modalités du consentement (confirmation à 3 mois) ;
- l'impossibilité de la procédure en cas de refus de l'un des membres.

Après un délai de réflexion d'au moins 3 mois après le dernier entretien, le couple donneur doit confirmer son consentement au praticien agréé pour l'activité d'accueil de l'embryon. Le document signé est transmis au président du tribunal de grande instance (TGI), qui peut procéder à l'audition du couple, puis retourne un exemplaire visé par lui au praticien agréé pour la poursuite de la procédure.

De son côté, le couple receveur doit recevoir une information spécifique de la part de l'équipe médicale, accompagnée d'un psychiatre ou psychologue, du centre autorisé à conserver les embryons en vue d'accueil. Les entretiens sont de même teneur que ceux préalables à la mise en œuvre de toute technique AMP (voir plus haut).

Le consentement du couple receveur ne peut être recueilli qu'à l'expiration d'un délai de réflexion d'un mois suivant la date du dernier entretien. Le praticien agréé doit établir un document certifiant que le couple répond aux conditions d'accès à l'AMP, et ne présente pas de contre-indications médicales à cet accueil. Une copie est transmise au président du TGI (R2141-9).

En matière de filiation, la décision de l'autorité judiciaire équivaut à un acte de reconnaissance, et les deux membres du couple accueillant les embryons seront considérés comme les parents légaux des enfants nés. Le couple accueillant l'embryon et celui ayant renoncé à son projet parental ne peuvent connaître leurs identités respectives. C'est seulement en cas de nécessité thérapeutique qu'un médecin pourra accéder aux informations médicales non identifiantes concernant le couple ayant renoncé à l'embryon.

### ***Droit de la filiation***

Les articles 311-19 et suivants du code civil précisent les dispositions de droit de la filiation applicables aux enfants issus d'AMP avec tiers donneur et accueil d'embryons.

Aucun lien de filiation entre l'auteur du don et l'enfant issu d'une AMP n'est possible et aucune action en responsabilité ne peut être exercée à l'encontre du donneur.

La filiation entre l'enfant et les deux membres du couple ayant recours à l'AMP avec tiers donneur est sécurisée par la déclaration solennelle de consentement que le couple est tenu de faire devant un juge (ou éventuellement un notaire dans le cas du don de gamètes).

La filiation n'est donc pas contestable, sauf dans trois cas : la preuve est faite que l'enfant n'est pas issu de l'AMP, le consentement est révoqué, le consentement est privé d'effet (requête en divorce, séparation de corps, cessation de vie commune).

La mère ou l'enfant peuvent engager la responsabilité du père si celui-ci ne reconnaît pas l'enfant issu de l'AMP avec tiers donneur après la déclaration solennelle de consentement.

### ***Conditions d'autorisation et de fonctionnement des établissements (L2142-1, L2141-6)***

Les activités cliniques et biologiques relatives aux gamètes en vue de don, à la conservation d'embryons destinés à être accueillis et à la mise en œuvre de la procédure d'accueil d'embryons ne peuvent être pratiquées que dans des organismes et établissements de santé publics ou privés à but non lucratif. Elles sont soumises à autorisation des ARH après avis de l'Agence de la biomédecine.

Tous les praticiens sont agréés individuellement par l'Agence de la biomédecine.

## Mise en œuvre

La mise en œuvre de la loi en matière d'AMP avec tiers donneur est marquée par le contexte de pénurie d'ovocytes, les besoins n'étant pas couverts de manière satisfaisante. Les délais d'attente très longs en France (de 2 à 5 ans) entraînent le déplacement de quelque mille couples par an vers des pays où l'absence de législation, une législation différente ou encore une meilleure organisation du don d'ovocytes le rend rapidement accessible. Il en résulte une inégalité de l'accès au soin et un non respect des principes d'anonymat et de non rémunération du prélèvement, au cœur des lois de bioéthique.

Le don d'ovocytes se caractérise aussi par les contraintes et les risques pour sa santé qui pèsent sur la donneuse d'ovocytes : les contraintes du traitement, des analyses, du monitoring, des déplacements et consultations, de l'intervention en milieu hospitalier et les risques d'une réponse excessive au traitement de stimulation hormonale (syndrome d'hyperstimulation ovarienne), de l'anesthésie et de complication hémorragique ou infectieuse au moment de la ponction. Au delà de ces risques ponctuels et très faibles, aucune conséquence à long terme n'est à ce jour identifiée. Ces risques sont de même nature que ceux encourus lors d'une FIV intraconjugale, mais ils pèsent ici sur une personne qui n'en retire pour elle-même aucun bénéfice.

En plus de ces causes médicales, liées à la lourdeur et aux risques du processus, les raisons de la pénurie en France sont assez diversifiées.

Tout d'abord, pendant de nombreuses années, une disposition du décret de sécurité sanitaire de 1996, tardivement supprimée lors de sa révision le 24 juin 2004, a entravé le développement du don d'ovocytes. En effet, l'obligation de confirmer dans les 6 mois les sérologies obligeait à congeler les embryons. Or la congélation des embryons avant leur transfert dans l'utérus diminue fortement leurs chances d'implantation : il fallait cinq donneuses pour parvenir à une grossesse alors que l'implantation d'embryons frais permet aujourd'hui d'obtenir une grossesse pour une donneuse.

La pénurie s'explique également en France par le défaut d'information : pendant de nombreuses années, aucune campagne de communication n'a été lancée sur ce thème.

Enfin, les difficultés d'organisation et de moyens des praticiens pour mettre en œuvre cette activité spécifique expliquent en partie son faible développement tandis que la condition d'avoir procréé soi-même fixée par la loi écarte du don de nombreuses femmes.

### **Anonymat du don**

Dans le contexte de forte pénurie d'ovocytes et devant la longue attente d'un don, l'interdiction du don "dirigé" ou "familial", qui découle de l'anonymat du don, n'est pas toujours comprise par les personnes ayant recours à l'AMP.

De fait, les donneuses d'ovocytes, à ce jour, ont dans leur grande majorité (92 %) été sensibilisées par un couple infertile de leur entourage. Le nombre de donneuses d'ovocytes spontanées est très faible et en général les donneuses font un don certes au profit de couples inconnus, mais dans le cadre d'un accompagnement de personnes qu'elles connaissent.

La pénurie d'ovocytes pousse certains centres à inciter des couples demandeurs à venir accompagnés d'une donneuse d'ovocytes au profit d'un autre couple demandeur. Ces pratiques présentent un risque certain quant à l'anonymat du don.

Les objections à une évolution vers le don dirigé sont évidemment nombreuses, notamment relatives aux pressions qui pourraient survenir entre personnes se connaissant et à la confusion quant à l'identité de la mère.

Par ailleurs, la remise en cause de l'anonymat du don de gamètes ou de l'accueil d'embryon a émergé parmi les débats de société à l'initiative de personnes nées de techniques d'AMP avec tiers donneur, au nom du droit de l'enfant à l'accès à ses origines personnelles. Cette question de société ne relève pas de l'application de la loi.

### ***Synthèse de l'analyse de l'international***

Les conséquences de la levée de l'anonymat du don de gamètes dans les pays qui y ont procédé sont complexes à évaluer. Dans la plupart de ces pays, il est constaté une baisse générale du nombre de donneurs, mais aussi de la demande. En Grande-Bretagne notamment, il semble que le droit d'accéder à des informations identifiantes concernant le donneur ait eu pour effet d'augmenter la demande des couples auprès des centres de conservation de gamètes d'autres pays, les Pays-Bas, le Danemark et la France par exemple. On assiste également à des pratiques inquiétantes conduisant à des inséminations directes sans les contrôles sanitaires que permet la congélation du sperme. Cette décision de levée de l'anonymat se révèle en tout état de cause trop récente pour en apprécier la portée sur le long terme.

#### ***Gratuité***

Pour favoriser le don d'ovocytes, l'éventualité de rémunérer ou d'indemniser les donneuses d'ovocytes resurgit régulièrement dans les débats.

La rémunération est clairement exclue dans le cadre de l'Union européenne.

Le principe de la gratuité des éléments et produits du corps humain ne fait cependant pas échec à l'indemnisation des donneuses pour les contraintes réelles qu'elles subissent.

#### ***Neutralité financière***

La loi prévoit que la donneuse d'ovocytes bénéficie du remboursement des frais engagés pour le don : bilan préalable, traitement de stimulation ovarienne, hospitalisation pour la ponction, frais de transport et d'hébergement et perte de rémunération.

Dans la pratique, les établissements de santé appliquent très diversement cette obligation. Outre que cet état de fait entraîne une inégalité territoriale, il constitue un frein de plus au développement de l'activité de don d'ovocytes.

De plus, l'assurance maladie prend en charge différemment la receveuse – remboursée à 100 % du fait de l'inscription de l'infertilité sur la liste des maladies exonérées de ticket modérateur – et la donneuse – remboursée au taux standard.

Le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a souligné que la pratique du règlement direct par le couple receveur à la donneuse de tout ou partie des frais liés au prélèvement, parfois en conséquence d'insuffisants budgets des équipes cliniciennes, constitue un manquement grave aux principes de non rémunération, de gratuité, d'anonymat. Elle est porteuse de dérives.

#### ***Promotion du don de gamètes***

L'Agence de la biomédecine a lancé en mai 2008 sa première campagne sur le don d'ovocytes.

Consulté en phase de conception de cette campagne, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine s'est prononcé en faveur d'une communication conçue et vécue comme une information et non comme une promotion visant directement à augmenter le nombre de donneuses d'ovocytes. Il lui a semblé que la "promotion du don" retenue par la loi devait porter en priorité sur la reconnaissance et la valorisation de l'activité d'AMP. Il a préconisé que la communication sur le don d'ovocytes passe notamment par les professionnels de santé concernés (gynécologues, maternités) et rappelle très clairement les principes de gratuité et d'anonymat de ce don.

L'Agence a respecté ces observations avec une campagne d'information et non de recrutement de donneuses, qui a mis en avant, sur un ton pédagogique, l'encadrement médical et juridique de cette pratique. Les moyens limités des centres de don d'ovocytes posent une limite naturelle aux possibilités de recrutement. Cette campagne est à considérer comme la première étape d'une information à long terme. Elle a suscité plus de 100 reprises du sujet dans les médias et 800 appels sur le numéro vert de l'Agence de la biomédecine. Il est encore trop tôt pour mesurer son impact sur le nombre de dons d'ovocytes.

Une campagne sur le don de spermatozoïdes sera lancée en novembre 2008.

### **Conditions du don de gamètes : le donneur ou la donneuse doit avoir procréé**

Reprise de la charte des CECOS pour le don de spermatozoïdes dans la loi de 1994, la condition d'avoir procréé pour le donneur s'applique également au don d'ovocytes. Cette disposition protège le donneur vis-à-vis des possibilités de développer une stérilité ultérieure au don, évite le recrutement de donneurs trop jeunes ou souhaitant tester leur fertilité ou se « donner » un enfant en donnant leurs gamètes.

Dans la pratique, cette disposition contribue à augmenter l'âge des donneurs de gamètes et, partant, à diminuer l'efficacité du don. Ses conséquences sont particulièrement sensibles dans le cas du don d'ovocytes. En effet, la qualité et le nombre d'ovocytes recueillis sont corrélés à l'âge de la donneuse, mais l'âge moyen de la première grossesse ne cesse d'augmenter en France. La répercussion, tant quantitative que qualitative, sur le résultat du don d'ovocytes est directe.

Si cette condition devait être levée, des garde-fous devraient la remplacer pour éviter le don de la part de personnes trop jeunes (seuil d'âge ?).

#### **Synthèse de l'analyse de l'international**

Certains pays rémunèrent le don de gamètes comme les Etats-Unis, mais, le plus souvent, il s'agit d'une indemnisation du don, en particulier d'ovocytes. C'est le cas de l'Espagne et de la Grande-Bretagne qui pratique le partage d'ovocytes indemnisé (une femme en AMP est indemnisée si elle accepte de donner une partie de ses ovocytes).

La condition de procréation antérieure ne se retrouve dans aucun autre pays.

### **Conditions de l'accueil d'embryon : ambiguïté sur la subsidiarité**

La rédaction ambiguë de l'article énonçant les conditions de recours à l'accueil d'embryon pour le couple receveur (L2141-6) conduit à des difficultés d'interprétation. Il stipule en effet que l'accueil d'embryon n'est possible qu'à titre exceptionnel, si les conditions de recours à l'AMP sont respectées et « l'AMP sans recours avec tiers donneur ne peut aboutir ». Mais l'absence de hiérarchie dans les techniques d'AMP, voulue par le législateur de 2004, permet d'interpréter l'article comme autorisant l'accueil d'embryons quand l'AMP intraconjugale est abandonnée ou ne peut aboutir.

### **Complexité de la mise en œuvre de l'accueil d'embryon**

Bien qu'il soit autorisé depuis 1994, le dispositif juridique de l'accueil d'embryon n'est complet que depuis 2001. À l'heure actuelle, l'accueil d'embryon reste très peu pratiqué en France alors que cette forme d'AMP répond à des indications médicales spécifiques de double infertilité et ne présente pas de problème technique particulier. Ce faible investissement des professionnels semble le fait de problèmes d'organisation et de moyens, aggravés par la complexité et la longueur de la procédure par laquelle le législateur a voulu encadrer cette pratique.

Au total, le couple donneur, qui est sollicité annuellement sur le maintien de son projet parental par l'équipe pluridisciplinaire du centre qui conserve ses embryons surnuméraires, indique tout d'abord par courrier qu'il renonce à son projet parental et choisit l'accueil d'embryon comme devenir de ses embryons. Il est reçu par cette équipe à des fins d'information, de recueil du consentement et de constitution de son dossier médical (il doit éventuellement réaliser des analyses médicales complémentaires). Il doit ensuite se déplacer 3 mois plus tard dans un autre centre, celui autorisé pour l'accueil, pour confirmer son consentement qui est alors envoyé au TGI. Lorsque cette procédure s'applique, la congélation des embryons remonte en général à plusieurs années.

De son côté, le couple désirant accueillir un embryon est pris en charge par l'équipe du centre agréé pour l'accueil qui certifie les conditions légales et médicales de l'accueil d'embryon. Il doit également être autorisé par le juge qui décide d'accepter ou non sa demande après avoir éventuellement diligenté une enquête sociale pour vérifier ses capacités d'accueil, comme lors d'un processus d'adoption. Cette dernière disposition rencontre plusieurs difficultés dans son application. Tout d'abord, l'interprétation des juges et la prise en charge matérielle de l'enquête sont très inégalement réparties sur l'ensemble du territoire national. Ensuite, l'enquête sociale arrive tardivement et ne paraît pas adaptée à des couples qui ont déjà un parcours de tentatives d'AMP et de dons de gamètes sans avoir eu à faire l'objet d'une telle enquête.

### ***Moyens des équipes***

Seuls deux tiers des 24 centres autorisés pour le don d'ovocytes sont effectivement en capacité budgétaire d'accueillir et prendre en charge des donneuses d'ovocytes.

Les moyens techniques, financiers et humains des centres d'AMP ne semblent pas adaptés au développement du don d'ovocytes.

L'Agence de la biomédecine a lancé en 2008 une enquête sur les moyens des centres d'AMP. La visibilité apportée par ce bilan lui permettra d'agir pour une tarification des soins plus adaptée à ces activités, en particulier le don d'ovocytes. En effet, la reconnaissance tarifaire du don d'ovocytes sera un des leviers essentiels de son développement.

Il faut souligner par ailleurs que l'assurance maladie prend en charge les dons d'ovocytes effectués à l'étranger, en application des règles générales de la sécurité sociale (traitement médical non disponible en France). Ces fonds pourraient être utilement employés à améliorer en France la prise en charge des donneuses qui est très insuffisante.

### ***Conditions d'autorisation des établissements***

Les activités relatives au don dans le domaine de l'AMP sont limitées aux secteurs public et privé non lucratif. Même si des difficultés sont aujourd'hui rencontrées, le maintien de l'activité AMP dans ce secteur et en particulier dans les CHU est indispensable pour de nombreuses raisons tenant en particulier à la recherche et la formation des jeunes médecins.

Néanmoins l'hypothèse de l'extension au secteur lucratif est avancée par l'Agence de la biomédecine dans une perspective de facilitation et de développement du don d'ovocytes. Sous réserve d'un encadrement strict (régime d'autorisation), une telle évolution n'empêcherait pas le respect des principes de gratuité et d'anonymat du don. De plus, les activités pourraient être réglementées à l'exemple des activités de conservation et cession de cornées qui sont ouvertes au secteur privé lucratif dans le contexte légal de don d'éléments du corps humain.

## **Conclusion et pistes de travail pour la révision de la loi**

La pénurie de don d'ovocytes, qui génère un tourisme procréatif, est à l'origine des principales interrogations sur les dispositions de la loi en matière de don de gamètes. On observe une remise en cause des principes d'anonymat et de gratuité. Différents axes d'évolution sont identifiés pour favoriser le don d'ovocytes :

- l'amélioration de l'application de la loi quant à la prise en charge financière des frais liés au don,
- la levée éventuelle de la condition de procréation antérieure pour le don,
- l'extension au secteur privé lucratif des autorisations de cette activité, sous réserve d'une stricte réglementation.

On peut par ailleurs se demander si un régime juridique spécial pour l'accueil d'embryon (exceptionnalité, subsidiarité, modalités de consentement, intervention judiciaire) doit être maintenu ou s'il peut être considéré comme une des techniques d'AMP et, à ce titre, simplifié.

### 3.3. Cas particulier de la gestation pour autrui

La maternité de substitution est interdite en France (article 16-7 du code civil). Outre le principe d'indisponibilité du corps humain, les lois de bioéthique du 29 juillet 1994, confirmées par la loi du 6 août 2004, ont introduit une disposition interdisant toute convention portant sur la procréation ou la gestation pour le compte d'autrui. Cette interdiction est accompagnée de dispositions pénales sanctionnant d'un an d'emprisonnement et de 15.000 euros d'amende le fait, dans un but lucratif, de s'entremettre entre une personne ou un couple désireux d'accueillir un enfant et une femme acceptant de porter en elle cet enfant en vue de le leur remettre.

L'interdiction des mères porteuses a également des conséquences en matière de filiation dans la mesure où en droit français, la mère, au sens juridique du terme, est celle qui accouche.

#### **Rappels**

*La maternité de substitution couvre deux modalités, la gestation pour autrui et la procréation pour autrui.*

*Dans la gestation pour autrui, un embryon est conçu avec les gamètes du couple demandeur (ou d'un tiers donneur) et transféré dans l'utérus d'une femme « gestatrice ».*

*Dans la procréation pour autrui, une « mère porteuse » est inséminée artificiellement avec le sperme de l'homme du couple demandeur. L'enfant est donc porté mais aussi en partie conçu par elle.*

*Dans les deux cas, à la naissance, la femme qui a porté l'enfant le remet au couple demandeur.*

La jurisprudence a fourni ces dernières années plusieurs exemples d'affaires de maternité de substitution réalisées à l'étranger. En effet, un couple français qui, faute de pouvoir réaliser son projet sur le sol national, conclut une convention dans un pays où la gestation pour autrui est légale, se heurte à des difficultés en matière d'état civil à son retour en France (requête en adoption formée par l'épouse de l'auteur d'une reconnaissance paternelle, reconnaissance maternelle par la concubine du père...).

La Cour d'appel de Paris, dans un arrêt rendu le 25 octobre 2007 sur le fondement de « l'intérêt supérieur de l'enfant », a reconnu pour des parents adoptifs la filiation de deux enfants nés dans l'Etat de Californie à la suite d'une convention de mère porteuse. La procédure de gestation pour autrui avait abouti à la naissance de jumelles et des certificats de naissance avaient été établis désignant, conformément à la législation californienne, les deux membres du couple français comme étant les parents des deux enfants.

La décision de la cour d'appel est intervenue alors que le consulat français de Los Angeles avait refusé l'indication du nom des enfants sur le livret de famille au motif qu'ils ne résidaient pas aux Etats-Unis. Elle autorise ainsi un couple français stérile qui se tourne vers une convention de mère porteuse dans un Etat légalisant cette pratique, dès lors qu'il respecte la loi de cet Etat, à obtenir de l'état civil français qu'ils soient désignés comme les parents naturels de ces enfants.

La pratique reste cependant interdite en France et le parquet s'est pourvu en cassation contre l'arrêt de la Cour d'appel de 2007. La Cour de cassation, juridiction suprême de l'ordre judiciaire, sera donc amenée à se prononcer quant à la validité de la position de la cour d'appel de Paris.

#### **Repères chiffrés**

La gestation pour autrui permettrait l'accès à la maternité pour des femmes que l'absence d'utérus empêche de porter un enfant. Il peut s'agir de femmes que le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser prive congénitalement d'utérus ou de femmes n'ayant plus d'utérus du fait d'un traitement médical (hystérectomie après un cancer ou une hémorragie de la délivrance, utérus altéré après un traitement par radiothérapie).

Des données quantitatives exhaustives font défaut, mais le nombre de femmes potentiellement concernées est en tout état de cause très faible. Le syndrome de Rokitansky affecte moins de 100 filles nées par an (une femme sur 4 500) et l'hémorragie de la délivrance moins de 200 femmes par an (toutes ne souhaiteront pas avoir un nouvel enfant).

Il est à noter que les femmes ayant des malformations utérines résultant de l'exposition *in utero* au diethylstilbestrol (Distilbène®), dont la dernière prescription à des femmes enceintes date de 1977, ont pu, dans la quasi-totalité des cas, mener des grossesses.

Les objections à l'interdiction de la gestation pour autrui ne relèvent pas de l'expérience en propre de l'Agence de la biomédecine mais du questionnement des principes retenus par la loi et sont, à ce titre, d'ordre sociétal.

### ***Synthèse de l'analyse de l'international***

La technique de la gestation pour autrui est légalement interdite en Italie, en Espagne, en Allemagne, en Suisse, en Suède et en Norvège notamment. L'essentiel des pays qui acceptent cette pratique la tolèrent en réalité, voire adaptent leur droit de la filiation, notamment la Grande-Bretagne, la Finlande, le Danemark, la Grèce, certains états des Etats-Unis, le Canada. La Belgique n'interdit pas la pratique, mais elle n'y est pas encore encadrée. Les Pays-Bas l'ont admise, mais semblent ne plus la pratiquer. Israël est le seul pays à avoir adopté une loi spécifique autorisant et encadrant la gestation pour autrui.

### **3.4. Sécurité sanitaire et qualité des pratiques d'AMP, suivi des personnes**

#### **Cadre juridique**

La sécurité et la qualité des pratiques d'AMP, leur suivi et leur évaluation sont inscrites dans les missions de l'Agence de la biomédecine (L1418-1 4° et 6°).

Comme pour toutes les activités relevant de sa compétence, elle participe à l'élaboration des règles de bonnes pratiques, elle promeut la qualité et la sécurité sanitaire, elle suit et évalue les activités médicales et biologiques et veille à la transparence de ces activités.

Au titre de ce suivi, la loi de 2004 lui confère la responsabilité de deux missions spécifiques dans le domaine de l'AMP :

- évaluer les conséquences éventuelles de l'AMP sur la santé des personnes qui y ont recours et sur celles des enfants qui en sont issus,
- mettre en œuvre un dispositif de vigilance.

Enfin, le suivi de l'état de santé des donneuses d'ovocytes doit lui permettre d'évaluer les conséquences du prélèvement sur leur santé.

#### **Mise en œuvre**

Avec les professionnels de santé, l'Agence de la biomédecine a mis à jour les règles de bonnes pratiques des activités cliniques et biologiques d'AMP, qui dataient de 1999. L'arrêté est en date du 11 avril 2008.

En matière de qualité, l'Agence de la biomédecine s'attache à promouvoir l'approche qualité dans les centres et à favoriser, en lien avec la Haute autorité de santé, leur certification et leur accréditation. Elle met notamment en place des formations à la qualité pour les professionnels.

Le législateur a porté une attention particulière à la sécurité sanitaire et la qualité des pratiques d'AMP en prévoyant un dispositif de vigilance spécifique à l'AMP et un suivi des conséquences de ces pratiques sur la santé des personnes (mères, enfants, donneuses).

#### **AMP vigilance**

Le dispositif de vigilance en AMP couvre l'ensemble des incidents et effets indésirables qui peuvent survenir dans la pratique de l'AMP. L'obligation de déclarer les événements indésirables est effective depuis le décret du 22 décembre 2006 sur le don de gamètes et l'AMP mais l'ensemble du dispositif d'AMP vigilance est finalisé dans le décret du 19 juin 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'AMP la directive européenne 2004/23/CE du 31 mars 2004.

Ce système a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, tissus germinaux et embryons utilisés à des fins d'AMP ou de préservation de la fertilité et des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP. Il comporte :

- le signalement de tout incident et de tout effet indésirable susceptibles d'être liés aux activités (recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination ou transfert) concernant les gamètes, les tissus germinaux et les embryons,
- le recueil et la conservation des informations relatives aux incidents et aux effets indésirables,
- le recueil des informations relatives aux donneurs et aux personnes qui ont recours à l'AMP, exposés à l'incident ou aux conséquences de l'effet indésirable ou susceptibles de l'avoir été, et la mise en œuvre de leur surveillance,
- l'analyse et l'exploitation de ces informations pour identifier la cause de l'incident ou de l'effet indésirable et prévenir la survenue de tout nouvel incident ou effet indésirable,
- la réalisation de toute étude concernant les incidents et les effets indésirables liés à ces activités.

### **Rappels**

*Un événement indésirable grave est un événement susceptible de transmettre une maladie, d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité chez le patient, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou une morbidité. Est considéré également comme événement grave tout incident susceptible d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, de tissus germinaux ou d'embryons avec disparition des chances de procréation.*

L'Agence de la biomédecine s'appuie sur un réseau d'expertise externe, professionnels de l'AMP, biologistes et gynécologues obstétriciens, par ailleurs impliqués dans les missions de l'Agence relatives à l'AMP et régulièrement sollicités pour l'analyse des cas rapportés.

Le système d'AMP vigilance s'articule nécessairement avec les systèmes de vigilance sanitaire pilotés par l'AFSSAPS, la biovigilance pour les produits thérapeutiques annexes (ex. : milieux de culture), la pharmacovigilance (ex. : syndrome d'hyperstimulation ovarienne), la matériovigilance (ex. : congélateurs), pilotées par l'AFSSAPS, ainsi qu'avec d'autres systèmes, notamment la vigilance des infections nosocomiales pilotée par l'InVS.

### **Repères chiffrés**

Une montée en puissance du dispositif est à prévoir avant la stabilisation du nombre d'événements indésirables signalés. Ainsi, entre février 2007 et décembre 2007, 86 événements ont été signalés et 77 de janvier à juin 2008.

Sur les 163 événements indésirables signalés au total, 7 sur 10 sont des cas graves. Parmi les plus marquants, on retient, les effets liés aux pannes des congélateurs, les cas d'hémopéritoine, les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (qui sont quantitativement les plus signalés, autour de 40 %), un décès par accident vasculaire cérébral et deux décès chez des patientes atteintes d'un syndrome de Turner qui ont bénéficié d'une AMP avec don d'ovocyte.

L'objectif de l'AMP vigilance est d'optimiser la sécurité du patient et d'améliorer les pratiques en réduisant les risques de survenue d'événements indésirables. Malgré le faible recul dans la mise en œuvre du dispositif, les effets bénéfiques de ce système de vigilance sont tangibles, avec la mise en œuvre d'actions correctives concrètes.

L'Agence a constaté les gains apportés par le regroupement, sous la responsabilité d'une même agence, des autorisations, de l'élaboration des bonnes pratiques et de la mission de vigilance. C'est en effet à partir de l'analyse des signalements de vigilance et des dysfonctionnements que peuvent évoluer la qualité et la sécurité des activités d'AMP, dans une approche bénéfice-risques. L'Agence de la biomédecine, reconnue et appréciée par les professionnels, fait le lien : elle met à profit les contacts étroits avec les professionnels pour analyser ces signalements et, *in fine*, contribue à l'amélioration de la qualité et la sécurité des pratiques. L'enjeu, à ce jour, est de promouvoir cette nouvelle vigilance sanitaire réglementée auprès des acteurs et de favoriser la coordination avec les autres vigilances sanitaires en cohérence avec les objectifs de santé publique.

### **Suivi de l'état de santé**

L'Agence de la biomédecine a progressivement défini avec les professionnels réunis dans ses groupes de travail et avec ses instances une stratégie pour répondre aux impératifs de suivi de l'état de santé des femmes ayant recours à l'AMP, des enfants qui en sont issus et des donneuses d'ovocytes. La réflexion n'est pas close à l'heure actuelle.

Le suivi de l'état de santé des personnes se heurte en effet à plusieurs sortes de difficultés qui sont particulièrement sensibles dans le cas des enfants issus de l'AMP. Sur le plan pratique, il serait extrêmement lourd et coûteux, pour une faible efficacité, de suivre au long de leur vie les 20 000 enfants naissant chaque année d'une AMP, quand l'état des connaissances ne permet pas d'orienter le suivi. En effet, ni ce qui, dans les techniques d'AMP, pourrait être toxique (la stimulation hormonale de la mère biologique, la culture *in vitro*, la congélation...), ni les maladies qui pourraient apparaître ou augmenter du fait de ces techniques (cancers, malformations, maladies génétiques, infertilité, anomalies du développement...) ne sont identifiés à l'heure actuelle. Sur le plan éthique, une obligation de suivi médical spécifique pesant sur les enfants issus de l'AMP constituerait une forme de stigmatisation à leur endroit et entraverait la liberté des parents quant à la révélation ou non du mode de conception de leur enfant.

Le recueil des données individuelles relatives aux tentatives de FIV en France est au cœur de la stratégie de suivi de l'état de santé des personnes participant à l'AMP. Après avoir obtenu un avis favorable de ses instances et l'accord de la CNIL, l'Agence de la biomédecine a créé en 2007 le registre national des tentatives de FIV, nouveau dispositif de recueil continu et exhaustif de données individuelles concernant le couple, le déroulement de chaque tentative de FIV, le suivi de la grossesse et l'accouchement jusqu'à la naissance du ou des enfants. Ce registre est alimenté par un recueil rétrospectif des données relatives aux années 2005 et 2006 qui a débuté en 2007. Le recueil prospectif débutera avec l'activité 2007.

Ce recueil systématique aura deux fonctions essentielles au service du suivi de l'état de santé des personnes impliquées dans les démarches d'AMP. Il fournira la matière à des études statistiques et servira de base au suivi des parents.

Ainsi, plutôt que la mise en œuvre d'un dispositif supplémentaire spécifique de suivi de l'état de santé de ces personnes, sur le long terme, avec centralisation nationale des données, l'option retenue consiste à organiser la traçabilité (anonymisée) pour pouvoir, en cas de nécessité médicale individuelle, remonter au processus d'AMP.

Sur le plan épidémiologique, il est envisagé, à ce stade de la réflexion, des croisements du registre des tentatives de FIV avec les fichiers de l'assurance maladie, du PMSI ou les registres de pathologies pour étudier en tant que de besoin l'impact des FIV sur la santé de personnes. Cette approche pourrait être complétée par la mise en place d'enquêtes ciblées en cas d'alerte particulière sur une pathologie.

## **Conclusions et pistes de travail**

L'application de la loi de bioéthique sur le suivi des personnes ayant été l'objet d'une AMP est une action au long cours. Le temps est nécessaire pour approfondir la réflexion, finaliser les différents dispositifs et les exploiter.

## **3.5. Recherches biomédicales sur les gamètes et les embryons**

### **Cadre juridique**

Ni la loi de bioéthique ni la loi sur la recherche biomédicale n'ont fixé de dispositions spécifiques pour encadrer les recherches cliniques sur les gamètes et les embryons préimplantatoires.

Certes, la loi de bioéthique de 2004 fixe le cadre juridique de la recherche sur l'embryon ou les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh), mais elle prévoit que ces recherches ne peuvent porter que sur des embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une AMP et ne faisant plus l'objet d'un projet parental et les embryons porteurs d'une anomalie détectée dans le cadre d'un diagnostic préimplantatoire. Chaque protocole de recherche est autorisé par l'Agence de la biomédecine. Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent jamais être transférés à des fins de gestation (L2151-5).

La loi sur la recherche biomédicale fixe quant à elle le cadre des recherches biomédicales, qui portent donc sur les personnes. Les protocoles d'essais cliniques sont autorisés par le Comité de protection des personnes et par l'AFSSAPS.

Le décret du 26 avril 2006 sur les recherches biomédicales ne prévoit à ce jour aucune disposition spécifique intégrant les gamètes ou les embryons conçus *in vitro* dans la perspective d'une gestation dans le régime juridique des recherches biomédicales.

### **Mise en œuvre**

Les professionnels de l'AMP sont confrontés à cette absence d'un cadre légal pour effectuer des recherches cliniques sur les gamètes et le développement embryonnaire *in vitro*. Ce type de recherches vise à améliorer le processus de fécondation *in vitro* et de développement de l'embryon en culture avant son transfert dans l'utérus. Les innovations concernent notamment les techniques de fécondation, les milieux de fécondation et de culture ou les techniques de congélation embryonnaire et ovocytaire. Cinq dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques étaient, début 2008, déposés à l'AFSSAPS.

Les recherches envisagées intégrant la possibilité de réimplantation, les sujets de ces recherches seront des femmes enceintes. Ces protocoles ne peuvent donc relever que du régime des essais cliniques.

Un projet de décret modificatif est actuellement en cours d'élaboration et prévoit que toutes les recherches biomédicales, y compris celles portant sur les tissus germinaux et les cellules reproductrices d'origine humaine, qu'ils soient ou non destinés à des fins d'assistance médicale à la procréation, relèvent de la compétence de l'AFSSAPS. On distinguerait les essais cliniques sur les gamètes et les essais cliniques sur les embryons.

Ce dispositif réglementaire permettra d'autoriser des essais cliniques portant sur les gamètes. Un dispositif transitoire, dans l'attente de la révision de la loi de bioéthique, est en cours de définition entre l'AFSSAPS et l'Agence pour permettre l'autorisation des essais cliniques sur les embryons.

L'interdiction des essais cliniques pour tester de nouvelles techniques d'AMP découle de l'interdiction de la création d'embryons à des fins de recherche. Le législateur craignait que l'autorisation de l'expérimentation préalable ne permette de contourner la loi et, notamment, ouvre la possibilité de créer des embryons pour la recherche.

Dans le cadre du dispositif d'autorisation des recherches sur l'embryon par l'Agence de la biomédecine issu de la loi de bioéthique de 2004, les protocoles de recherche autorisés portent essentiellement sur l'étude et la manipulation de lignées de cellules souches embryonnaires. Sept protocoles ayant pour objet des embryons ont été autorisés, et parmi eux, seulement trois portent sur le développement très précoce de l'embryon. L'un a un objectif clinique en étudiant l'amélioration de la qualité des embryons et du taux de succès des techniques de FIV. Les deux autres s'intéressent, pour l'un, à la dynamique des changements épigénétiques au cours du développement préimplantatoire de l'embryon, et pour l'autre à l'impact des mutations de l'ADN mitochondrial chez les embryons atteints de cytopathies mitochondriales.

L'utilisation d'embryons issus de FIV demeure la seule manière d'avoir accès à l'embryon dans sa phase préimplantatoire, au cours de laquelle des événements physiologiques et biochimiques se déroulent. Il est indispensable de pouvoir les caractériser ou les étudier pour améliorer la connaissance des différentes étapes et en déduire les thérapies possibles des dysfonctionnements.

Ainsi, des recherches sur ces embryons « *in toto* » permettront d'apporter une meilleure compréhension des mécanismes de développement de l'embryon humain (sain ou pathologique), avec en perspective des applications majeures, notamment, l'amélioration des techniques d'AMP (pratiques en matière de conservation de l'embryon préimplantatoire, taux de réussite des FIV...), le traitement de l'embryon préimplantatoire (tests de substances biochimiques sur les premières phases de l'embryon, prise en charge des altérations des premières phases de régulation épigénétique...), la dérivation de CSE à des fins d'études des engagements précoces dans des voies de différenciation ou spécialisation des données... Plus généralement, ces recherches pourraient aussi porter sur les premières phases de développement de l'embryon (mécanismes épigénétiques fondamentaux comme l'inactivation de l'X, mise en place de la spécification ou de la programmation tissulaire, étude des transcriptomes de cellules individuelles à plusieurs stades, surexpression de certaines molécules, métabolisme embryonnaire...).

## Conclusions et pistes de travail

La révision de la loi de bioéthique pourrait être l'occasion de s'interroger sur l'interdiction de réimplanter tous les embryons soumis à une quelconque recherche, quel que soit le traitement auquel il aura été exposé. Cette interdiction fait que l'embryon apparaît comme exclu de la recherche pour lui-même et de la recherche clinique en particulier. Le faible nombre de demandes d'autorisation de recherches sur l'embryon pour son développement propre est sans doute lié à l'impossibilité de faire le lien entre la capacité de l'embryon de se développer *in vitro* et celui de s'implanter et de se développer *in vivo*. Abolir l'interdiction systématique d'implanter des embryons soumis aux "recherches" permettrait par exemple de prendre en compte les difficultés d'évaluer, en particulier en termes de sécurité, de fiabilité, voire d'efficacité, d'éventuelles nouvelles techniques en AMP.

Une solution pourrait être de considérer le transfert embryonnaire comme un domaine de la recherche clinique. Il serait ainsi soumis au régime des recherches biomédicales. Ceci serait sans doute une avancée simplificatrice car utilisant un dispositif existant sans exposer à des risques majeurs de dérive. Il serait même plus protecteur, car il prémunirait, en les maîtrisant, contre les tests sauvages (à l'étranger ou dissimulés) lors de mise au point de techniques innovantes en AMP.

## 4. Diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire, génétique

Références textes :

Génétique :

Articles 16-10 à 16-13 du code civil

Articles L. 1131-1 à L. 1132-2, articles L. 1133-1 à L. 1133-10 (dispositions pénales)

Articles R. 1131-1 à R. 1132-20

DPN/DPI :

Articles L. 2131-1 à L. 2131-5, articles L. 2161-1 et L. 2161-2 (dispositions pénales)

Articles R. 2131-1 à R. 2131-34

Les principaux décrets :

Décret n° 2006-1661 du 22 décembre 2006 (diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire)

Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 (génétique)

### 4.1. Diagnostic prénatal et préimplantatoire

A partir de 1972, les premiers prélèvements amniotiques ont permis de réaliser la formule chromosomique du fœtus *in utero*. C'est le premier examen biologique du fœtus.

En 1975, l'échographie obstétricale donne des images du fœtus suffisamment fines pour autoriser le dépistage de certaines malformations ou troubles du développement. Depuis cette date, les moyens technologiques d'imagerie n'ont cessé de s'affiner. Ils permettent actuellement une surveillance étroite de l'embryon dès les premières semaines et le suivi de son développement jusqu'à la naissance de l'enfant.

L'échographie est devenue le premier moyen utilisé pour le diagnostic prénatal. Cette technologie peut être associée à des prélèvements fœtaux, ouvrant des perspectives d'analyse proches de celles envisagées sur un individu né.

La loi ne régleme pas l'échographie fœtale comme les autres explorations prénatales (biologiques et génétiques). De ce fait, cette technique n'entre pas dans les domaines de compétences de l'Agence de la biomédecine, notamment en termes d'encadrement et d'évaluation.

## Cadre juridique

### **Diagnostic prénatal**

Le diagnostic prénatal (DPN) concerne une série d'explorations pratiquées pendant la grossesse (imagerie, analyses biologiques, tests cytogénétiques et biochimiques) qui ont pour but de détecter chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité (L2131-1).

#### **Rappels**

*L'exploration prénatale la plus pratiquée est l'imagerie par échographie.*

*Sur le plan biologique, le DPN se rapporte à des prélèvements soit sur le fœtus ou ses annexes (liquide amniotique, villosité chorale, sang fœtal) soit sur le sang de la mère. Ces prélèvements permettent d'obtenir un diagnostic ou une probabilité d'atteinte de ce fœtus.*

*Les techniques employées sont la cytogénétique pour l'étude du nombre et de la forme des chromosomes, la génétique moléculaire pour les études de l'ADN fœtal et toutes les autres disciplines biologiques (hématologie, immunologie, bactériologie, virologie, biochimie fœtale) qui mettent en évidence une pathologie fœtale délétère.*

Les analyses de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un tel diagnostic ne peuvent être pratiquées que dans des établissements publics de santé et des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés par l'ARH, après avis de l'Agence de la biomédecine et du comité régional de l'organisation sanitaire (CROS). Les praticiens sont agréés individuellement par l'Agence de la biomédecine.

Concernant l'échographie fœtale, seule la rédaction de bonnes pratiques est prévue par la loi.

L'Agence délivre également les autorisations aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), après avis de son conseil d'orientation. Les CPDPN sont des équipes pluridisciplinaires réunissant des gynécologue-obstétriciens, échographistes, pédiatres, généticiens, psychiatres ou psychologues, fœtopathologistes et conseillers en génétique auxquelles le législateur a confié la mission de confirmer les indications d'interruption de grossesse pour motif médical et de diagnostic préimplantatoire. Outre ces missions, les CPDPN sont chargés de (R2131-10) :

- favoriser l'accès aux activités de diagnostic prénatal et assurer leur mise en œuvre par la constitution d'un pôle de compétences cliniques et biologiques (pour patients et praticiens),
- délivrer des avis et conseils (diagnostic, thérapeutique et pronostic) aux cliniciens et biologistes en cas de suspicion d'affection d'un embryon ou d'un fœtus,
- assurer la formation théorique et pratique des praticiens.

Ils ne peuvent fonctionner qu'au sein d'un organisme ou d'un établissement de santé public ou privé à but non lucratif, disposant d'une unité d'obstétrique.

### **Repères chiffrés**

L'ensemble du territoire est couvert par les 48 CPDPN qui étaient en activité en 2007.

Le nombre de laboratoires exerçant des activités de diagnostic prénatal (DPN) est très hétérogène et varie de 2 pour l'hématologie à 74 pour la cytogénétique et les marqueurs sériques.

Entre la parution du décret le 22 décembre 2006 et le 30 juin 2008, 372 praticiens ont été agréés pour les activités de DPN.

En 2006, l'activité de diagnostic prénatal se résume, selon le type d'activité, à :

|   | Nombre de fœtus étudiés | Nombre de diagnostics positifs |
|---|-------------------------|--------------------------------|
| Cytogénétique   | 92 594                  | 3 845                          |
| Génétique moléculaire   | 2 591                   | 339                            |
| Biologie infectieuse  |                         |                                |
| Parasitologie   | 1 495                   | 95                             |
| Virologie   | 4 202                   | 142                            |
| Hématologie   | 3                       | 1                              |
| Immunologie   | 5                       | 3                              |
| Biochimie fœtale  |                         |                                |
| Maladies héréditaires   | 239                     | 33                             |
| Hormonologie  | 91                      | 46                             |
| Défaut de fermeture du tube neural  | 13 037                  | 260                            |
| Marqueurs sériques*   | 655 732**               | 494***                         |
| * Calcul de risque du dépistage : il s'agit du nombre de femmes testées (**)<br>et du nombre d'anomalies déséquilibrées dépistées (***) |                         |                                |

### **Diagnostic préimplantatoire**

Le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon conçu *in vitro*, ou diagnostic préimplantatoire (DPI), ne peut être pratiqué qu'à titre exceptionnel, dans les conditions suivantes :

- Le couple doit remplir les conditions de recours à l'AMP, le DPI nécessitant l'utilisation de la fécondation *in vitro* pour obtenir un embryon humain (L2141-2).
- Un médecin exerçant dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) doit attester que le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic (L2131-4).

Il ne peut être effectué que si l'anomalie ou les anomalies responsables de cette maladie ont été préalablement identifiées chez l'un des parents ou l'un de ses ascendants immédiats (en cas d'anomalie gravement invalidante à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital), et ne peut avoir pour objet que de rechercher cette affection et les moyens de la prévenir ou de la traiter.

Le consentement des deux membres du couple est exigé par écrit. En cas de diagnostic positif, les deux membres du couple, s'ils confirment l'abandon de leur projet parental, peuvent consentir à ce que l'embryon fasse l'objet de recherches.

Le diagnostic préimplantatoire ne peut être réalisé que dans un établissement spécifiquement autorisé à cet effet par l'Agence de la biomédecine après avis de son conseil d'orientation, et par des praticiens également agréés individuellement par l'Agence.

### **Repères chiffrés**

3 CPDI étaient en activité en 2007, à Strasbourg, Montpellier et Paris.

Entre la parution du décret le 22 décembre 2006 et le 30 juin 2008, 12 praticiens ont été agréés pour les activités de DPI.

En 2006, les centres ont examiné 342 demandes de diagnostic biologique sur embryon in vitro et 77 ont été refusées. 267 cycles d'AMP débutés pour 220 couples ont permis la naissance de 46 enfants.

### **Diagnostic préimplantatoire-HLA (L2131-4)**

Une dérogation est prévue pour l'application d'une thérapeutique à un enfant du couple atteint d'une maladie entraînant la mort et reconnue comme incurable : le DPI à titre expérimental, ou DPI-HLA. La loi de 2004 donne compétence à l'Agence de la biomédecine pour autoriser, après avis de son conseil d'orientation, la réalisation du DPI-HLA.

#### **Rappel**

*Le diagnostic préimplantatoire à titre expérimental, ou DPI-HLA, est envisagé dans le cas de couples ayant déjà donné naissance à un enfant malade qui pourrait être soigné par une greffe de cellules souches hématopoïétiques familiale. Le DPI (lequel est effectué en vue de la conception d'un enfant indemne de la maladie génétique) est ici doublé d'un test de compatibilité HLA entre l'enfant à naître et l'aîné malade pour que les cellules souches du sang de cordon ombilical soient susceptibles d'être greffées à l'aîné malade.*

Le législateur a posé les conditions du DPI-HLA :

- Le couple doit avoir un enfant atteint d'une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic.
- Le pronostic vital de cet enfant peut être amélioré de façon décisive par l'application d'une thérapeutique ne portant pas atteinte à l'intégrité de l'enfant né du transfert *in utero* de l'embryon sélectionné par DPI.
- Ce diagnostic a pour seuls objets de rechercher la maladie génétique et les moyens de la prévenir et de la traiter d'une part, et de permettre l'application de la thérapeutique décrite d'autre part.

## **Mise en œuvre**

Les dispositions de la loi en matière de diagnostic prénatal, de diagnostic préimplantatoire et de DPI-HLA ne posent pas de difficultés d'application particulière. Des débats se sont cependant fait jour dans la presse sur le recours au diagnostic prénatal ou préimplantatoire, questionnant les limites posées par la loi et son application par les praticiens. Deux rapports, commandités par l'Agence de la biomédecine pour éclairer ces débats et les éventuelles mesures correctives à prendre, ont été rendus publics en 2008, dont les principaux traits sont retranscrits ci-dessous.

### **Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic préimplantatoire et formes héréditaires de cancers**

L'étude des formes familiales de cancer a conduit, au cours de ces vingt dernières années, à l'identification de gènes dont les altérations constitutionnelles sont associées à un risque élevé de cancer. En 2007, près d'une soixantaine de gènes font l'objet de diagnostics génétiques proposés aux personnes malades ou à risque dans les familles atteintes par ces cancers. La mise en œuvre du « Plan Cancer » a eu pour conséquence une augmentation du nombre de ces diagnostics.

Le diagnostic prénatal (DPN) et plus récemment le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*, appelé plus simplement diagnostic préimplantatoire (DPI), sont deux modalités possibles d'application de ces tests génétiques. Ces tests sont réalisés en prénatal, avant la naissance de l'enfant et, dans le cas du DPI, avant même le transfert *in utero* de l'embryon. Leur réalisation conduit donc le plus souvent, si le fœtus ou l'embryon est effectivement porteur de l'altération recherchée, soit à une interruption médicale de grossesse, soit à l'absence de transfert de l'embryon dans l'utérus maternel et, à terme, à la destruction probable de cet embryon. Ces pratiques diagnostiques récentes et les conséquences qui en résultent ont suscité des interrogations, voire une controverse, sur l'opportunité de retenir cette indication en matière de DPI et DPN.

La réalisation, en nombre certes très limité, de diagnostics de ce type en France et le débat que cette évolution a suscité ont donc conduit l'Agence de la biomédecine et l'Institut National du Cancer (INCa) à commanditer un rapport ayant pour objet de :

- faire l'état des lieux de la réalisation de DPN et DPI dans le cadre des formes héréditaires de cancers,
- mieux cerner l'évolution probable de ces pratiques,
- examiner le contexte juridique encadrant la réalisation de DPN et DPI dans ce type d'indication,
- dresser le tableau des différentes situations devant être prises en compte,
- faire des propositions quant à l'évolution des pratiques et, le cas échéant, aux moyens nécessaires.

Un groupe de travail multidisciplinaire de vingt personnes a réalisé cette étude sous la direction du professeur Dominique STOPPA-LYONNET.

L'état des lieux a montré qu'un très petit nombre de diagnostics ont d'ores et déjà été réalisés en France pour des formes héréditaires de cancers ou dans le cadre de maladies associées à un risque de cancer : 22 DPI ont été réalisés entre janvier 2000 et juin 2007 et ont conduit à la naissance de 6 enfants indemnes des formes héréditaires de cancer ou de maladie associée recherchée.

On peut cependant s'attendre à ce que les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) soient davantage sollicités dans les années à venir pour ce type d'indication et que l'analyse des situations à examiner soit plus difficile.

Le groupe de travail a procédé à l'examen du cadre juridique en vigueur en France et a *conclu que ces diagnostics étaient réalisés conformément aux dispositions légales et réglementaires actuelles et que ces dispositions sont adaptées aux situations familiales traitées*. Compte tenu de la diversité des histoires individuelles et familiales, de la rareté de certaines des indications en cause et du développement probable de ce type d'indication, il semble cependant nécessaire de guider les CPDPN dans l'élaboration de leur décision en leur proposant des éléments d'analyse leur permettant d'attester, dans le respect du cadre réglementaire actuel, de la gravité et de l'incurabilité des différents cas de formes héréditaires de cancers qu'ils auront à examiner.

Les différentes formes héréditaires de cancer ont été analysées sur la base d'une combinaison de plusieurs paramètres de gravité et d'incurabilité afin de définir une typologie générique indicative des situations. Cette classification ne suffit pas pour évaluer chaque situation particulière. L'histoire médicale individuelle et familiale du couple demandeur devra également être prise en compte. Les formes héréditaires de cancers de l'enfant ou de l'adulte jeune dont les possibilités de prise en charge sont limitées ou invalidantes font déjà l'objet d'attestation de gravité. Les formes héréditaires de cancers à révélation tardive ne pourront pas, le plus souvent, faire l'objet d'une attestation conduisant à un DPN (et une éventuelle interruption volontaire de la grossesse pour motif médical) ou à un DPI. Cependant, de rares situations familiales où les tumeurs sont particulièrement évolutives et les décès nombreux et précoces pourront faire l'objet d'une attestation de gravité.

La discussion juridique et éthique n'a pas conduit le groupe de travail à privilégier le DPN ou le DPI. Lorsque le choix est possible, c'est-à-dire lorsque le couple remplit les conditions nécessaires à la mise en œuvre d'un DPI, c'est au seul couple de prendre la décision, après avoir reçu une information appropriée et avec l'aide d'un accompagnement adapté.

Menée dans le cadre de la réflexion du groupe, une enquête sur les demandes d'information concernant le recours au DPN et au DPI suggère que l'on s'attende à une augmentation progressive de la demande. Celle-ci devra être suivie et anticipée sur le long terme afin d'adapter les moyens nécessaires en termes de conseil génétique, d'assistance médicale à la procréation (AMP) et d'analyses génétiques, et ainsi assurer au mieux la qualité de la prise en charge des couples.

Le groupe de travail a énoncé une série de recommandations pour améliorer la prise en charge des patients que l'Agence de la biomédecine s'est en conséquence proposé de mettre en œuvre :

*Placer les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) au centre des décisions :*

- guider les décisions des CPDPN, sans s'y substituer, dans le respect de la loi actuelle qui leur confère un pouvoir d'appréciation en matière de DPI et d'interruption médicale de grossesse ;
- étendre cette compétence aux décisions de DPN en matière d'oncogénétique ;
- créer une « commission de recours et d'harmonisation des pratiques des CPDPN en oncogénétique », commission commune à l'Agence de la biomédecine et à l'INCa.

*Informers et accompagner les couples dans leur demande et leur décision.* Il ne s'agit pas de fournir au couple des critères objectifs d'autorisation des diagnostics ou de l'interruption médicale de grossesse, mais d'envisager avec lui les bénéfices et les risques, lesquels peuvent relativiser les bénéfices et rendent la décision difficile.

*Faciliter le choix éclairé et l'accès aux soins :*

- connaître précisément le point de vue des couples et mieux apprécier la demande tant au plan quantitatif que qualitatif (les associations de patients seront utilement consultées) ;
- assurer l'équité de prise en charge et faciliter l'accès aux examens ;
- suivre la pratique des soins et anticiper les besoins grâce à la « commission Agence – INCa ».

Sollicité pour donner un avis sur ce rapport et valider les recommandations avant leur mise en œuvre, le conseil d'orientation de l'Agence a fait siennes ces conclusions, notant cependant que le questionnement restait posé pour l'avenir, les aspects éthiques n'ayant pas été totalement cernés.

### **Diagnostic prénatal**

A la demande du ministre de la santé, l'Agence a également commandité en février 2007 un *Etat des lieux du diagnostic prénatal en France*. Réalisé par un groupe d'experts du diagnostic prénatal, le rapport analyse les objectifs du diagnostic prénatal et les stratégies de sa mise en œuvre et expose les données, essentiellement chiffrées, illustrant quantitativement et qualitativement la pratique du diagnostic prénatal en France et dans les pays proches en termes de système de santé. Il aborde enfin la mise en œuvre concrète du diagnostic prénatal, tant dans son contexte réglementaire que technique ou organisationnel. Les enjeux éthiques liés à ces pratiques ont été analysés. Ce travail d'analyse se conclut par des propositions visant à améliorer la prise en charge des couples.

Ce rapport établit un bilan positif de la pratique du DPN en France. Il a été l'occasion de rappeler que cette pratique est, conformément à la loi, suivie par l'Agence de la biomédecine.

### **DPI-HLA**

Les situations médicales qui peuvent être améliorées par un DPI-HLA sont rares. Ces possibilités sont offertes à des couples déjà durement éprouvés et très médicalisés. Entre juillet 2007 et juin 2008, 7 demandes ont été faites à l'Agence de la biomédecine qui en a autorisé 5. Depuis, 2 tentatives de FIV ont été menées chez un des 5 couples. Elles n'ont pas encore permis de grossesse.

### **Criblage génétique préimplantatoire**

La loi de 2004, qui cherchait à prémunir la société contre toutes les dérives eugénistes, avait interdit par principe le criblage (*screening*) génétique préimplantatoire qui n'était alors pas techniquement réalisable.

La situation a changé à cet égard et, au motif que ce *screening* est techniquement possible, une demande de *screenings* de pathologies avant implantation a émergé.

Aucun élément de nature médicale ne justifie cependant aujourd'hui de remettre en question cette interdiction.

### ***Moyens des centres***

En dépit de leur rôle fondamental pour l'organisation du diagnostic prénatal, l'évaluation des indications d'interruption médicale de grossesse et de DPI, la formation, le conseil et la transparence en la matière, la réalité des CPDPN est très diversement reconnue par les établissements de santé. Il en résulte une grande disparité des moyens humains et financiers des CPDPN selon les établissements, incompatible avec les préoccupations d'égalité d'accès aux soins.

Dans ces conditions, la totalité des centres ne sera pas en mesure de respecter l'obligation d'intégrer à chaque équipe de CPDPN un conseiller en génétique (loi de santé publique, décret du 10 mai 2008), quand bien même existerait un vivier de personnes formées (ce n'est pas encore le cas pour cette profession nouvelle).

#### ***Synthèse de l'analyse de l'international***

La pratique en matière de DPI est plutôt libérale, les pays autorisant majoritairement le DPI et le DPI-HLA. En Belgique, le DPI-HLA est pratiqué sans critère de gravité ou d'incurabilité de la maladie. Le choix du sexe est interdit par la plupart des pays sauf aux Etats-Unis, où les centres le proposent, et en Israël où il est possible quand un couple a donné naissance à 4 enfants du même sexe. Le criblage génétique est pratiqué Belgique et en Grande-Bretagne.

En revanche, l'Autriche, l'Allemagne, l'Italie et la Suisse sont défavorables au DPI.

### **Conclusions et pistes de travail**

Les dispositions de la loi en matière de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire sont cohérentes.

L'encadrement de l'imagerie fœtale par échographie pourrait cependant être homogénéisé avec les autres types d'explorations prénatales.

Il est à noter que le décret n'étant paru que fin 2006, le recul n'est pas suffisant pour un bilan approfondi de l'application de la loi dans ces domaines.

## 4.2. Génétique

La première analyse permettant de visualiser concrètement le matériel chromosomique d'un individu a été l'établissement de la formule chromosomique (ou caryotype<sup>4</sup>) en 1954. Ainsi, des anomalies de nombre des chromosomes, comme pour la trisomie 21 en 1956, et de structure ont pu être corrélées à des anomalies physiques (phénotype).

La réalisation du caryotype reste à l'heure actuelle, quantitativement, l'examen le plus employé (200 000 tests par an).

En 1978, le génome des cellules humaines a pu être apprécié grâce à l'avènement des techniques de génétique moléculaire mettant en évidence des mutations moléculaires associées à des maladies.

Depuis, avec les développements technologiques de plus en plus sophistiqués, plus de 3 500 maladies génétiques ont pu être répertoriées et près de 2 000 gènes identifiés comme responsables de troubles délétères confirmés.

## Cadre juridique

### *Examen des caractéristiques génétiques*

Les dispositions législatives et réglementaires fixent les analyses génétiques autorisées et les règles de consentement selon la finalité de ces analyses : médicale, de recherche et judiciaire.

**En matière médicale**, 2 types d'analyses sont envisagés, qui visent à distinguer le diagnostic direct et le diagnostic indirect. Dans les deux cas, il s'agit d'analyser les caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

- l'examen des caractéristiques génétiques – diagnostic direct – tend à caractériser l'état du génome au regard du patrimoine génétique,
- l'identification d'une personne par ses empreintes (ou marqueurs) génétiques – diagnostic indirect – consiste à rechercher la transmission d'un gène porteur d'une maladie, grâce à des « marqueurs » du gène anormal ou à identifier une personne par comparaison avec celles qui ont le même patrimoine héréditaire. L'empreinte génétique est une combinaison de régions très variables du génome. Cette combinaison est unique et propre à un individu, transmise par moitié de chacun des parents à ses enfants. Différentes applications s'en déduisent : recherche en paternité, identification d'individus et, d'un point de vue clinique, suivi de la transmission génétique d'une maladie.

L'examen génétique a pour objet soit de confirmer ou infirmer le diagnostic d'une maladie génétique chez une personne, soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille, soit enfin d'adapter la prise en charge médicale (R1131-1).

Le consentement de la personne doit être recueilli par écrit après information sur la nature et la finalité de la réalisation de l'examen à l'occasion d'une consultation médicale individuelle. Il est révocable sans forme et à tout moment (article 16-10 du code civil). Lorsque le consentement de la personne ne peut être recueilli, l'examen ou l'identification peuvent être effectués dans son intérêt.

Les analyses de cytogénétique et de génétique moléculaire à des fins médicales ne peuvent être pratiquées que dans des établissements publics de santé et des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés par le préfet de région, après avis de l'Agence de la biomédecine et du comité régional de l'organisation sanitaire (CROS). Les compétences des préfets de région seront transférées aux ARH dès que les SROS de la génétique seront arrêtés. Les praticiens sont agréés individuellement par l'Agence de la biomédecine.

---

4- Le caryotype est la carte des chromosomes contenus dans le noyau d'une cellule, ordonnés par paire selon leur taille, leur forme et la position de leur centromère

**En matière de recherche**, le régime juridique mis en place associe les précautions relatives aux recherches biomédicales (avis d'un comité de protection des personnes) et aux analyses de génétique (consentement circonstancié, évaluation des conséquences, respect de la volonté individuelle). Les règles de consentement sont identiques.

**En matière judiciaire**, les analyses peuvent être réalisées en exécution d'une mesure d'enquête ou d'instruction lors d'une procédure judiciaire (droit pénal) et d'une mesure d'instruction ordonnée par le juge dans le cadre d'une action relative à l'établissement ou la contestation d'un lien de filiation ou l'obtention ou la suppression de subsides (droit civil). Le consentement préalable de la personne est requis dans ce second cas et toute identification posthume (lien de filiation), sauf accord exprès de son vivant, est interdit.

### **Information de la parentèle (L1131-1)**

Si le patient est seul maître de l'information médicale le concernant en vertu de la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (L1110-4 et L1111-2), la loi de bioéthique de 2004 introduit les modalités de l'information de la parentèle en cas d'anomalie génétique grave diagnostiquée lors de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne : cette personne, ou son représentant légal, impliquée dans ce diagnostic doit être informée « des risques que son silence ferait courir aux membres de la famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées à ceux-ci ». Le responsable de cette information est le médecin prescripteur qui a l'obligation de délivrer un document adapté et explicite sur les conséquences que l'absence d'information sur le risque familial aurait pour les apparentés.

Le législateur n'a pas retenu la proposition de certains parlementaires de permettre au médecin généticien d'informer la parentèle du malade, en cas de refus de la part de celui-ci, lorsqu'une maladie génétique grave, à risque vital à court terme pouvant être supprimé ou corrigé par un traitement médical simple est détectée.

La loi prévoit par ailleurs que la personne peut choisir de ne pas informer directement ses apparentés à risque et préférer « la procédure de l'information médicale à caractère familial ». Pour ce faire, la loi précise que le patient communique à son médecin le nom et l'adresse des personnes de sa famille en précisant le lien de parenté. Ce médecin transmet à l'Agence de la biomédecine ces informations, à charge pour l'Agence, par l'intermédiaire d'un de ses médecins, d'avertir lesdits membres de l'existence d'une « information médicale à caractère familial susceptible de les concerner » et les modalités leur permettant d'y accéder.

Une personne qui refuse d'informer ses apparentés n'est pas juridiquement responsable.

Un décret en Conseil d'Etat pris après avis de la CNIL doit préciser les modalités pratiques de cette information. Ce décret n'étant pas paru, la loi ne s'applique pas.

## **Mise en œuvre**

### **Examen des caractéristiques génétiques**

Le décret d'application de la loi relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à *des fins médicales* a été pris le 4 avril 2008. Le recul manque donc pour dresser un bilan de l'application de la loi.

Toutefois, l'expérience acquise par l'Agence dans la préparation de la mise en œuvre de la loi la conduit à quelques réflexions.

En effet, comme le décret du 23 juin 2000, le décret du 4 avril 2008 impose de déterminer les analyses concernées : il s'agit des tests génétiques *stricto sensu* (analyses de cytogénétique, analyses de génétique moléculaire) et de « toute autre analyse de biologie médicale prescrite dans l'intention d'obtenir des informations pour la détermination des caractéristiques génétiques d'une personne équivalentes à celles obtenues par les analyses de cytogénétique et de génétique moléculaire ». La liste de ces analyses « équivalentes » doit être fixée par arrêté ministériel.

L'objectif du législateur est d'entourer de précautions spécifiques les analyses génétiques (recueil du consentement de la personne, autorisation des laboratoires, agréments des praticiens...) du fait de leur portée familiale et prédictive.

Or la production de cette liste s'avère extrêmement difficile puisqu'elle oblige à déterminer les critères d'inclusion des analyses dans le champ d'application du décret. Aucun consensus ne se dégage parmi les professionnels du groupe de travail « Stratégie Diagnostic » réuni par l'Agence de la biomédecine. La liste qui avait été établie par arrêté le 11 décembre 2000 est inopérante : très limitative, elle ne comporte que 5 analyses qui ne portent pas sur les pathologies prioritaires. Elle n'avait pas vocation à être définitive, mais depuis, les professionnels, la Commission consultative nationale en matière d'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales (CCNECG) puis l'Agence de la biomédecine se heurtent à l'impossibilité pratique de concilier l'exigence d'encadrer strictement des examens qui équivalent à des tests génétiques et l'exigence médicale ou de santé publique qui conduit couramment à établir le diagnostic de maladies héréditaires chez des personnes asymptomatiques.

En effet, certaines analyses de pratique courante comme l'électrophorèse de l'hémoglobine, non « génétiques » au sens technique du terme, sont utilisées pour le diagnostic d'anomalies génétiques. Elles permettent de détecter des personnes asymptomatiques hétérozygotes pour la thalassémie ou la drépanocytose.

Une piste d'évolution de la loi envisagée par l'Agence de la biomédecine pour la rendre applicable serait d'encadrer strictement des analyses, non pas au motif qu'elles renseignent de façon précise sur le génotype d'une personne avec des techniques travaillant directement sur le gène, mais au motif que la finalité de leur prescription est la connaissance d'un caractère héréditaire. Dans cet esprit, le groupe de travail « Stratégie diagnostic » a énoncé quatre principes qui pourraient présider à la rédaction d'une liste d'analyses de biologie médicale « équivalentes » :

- L'analyse doit à elle seule permettre de façon discriminante de poser le diagnostic.
- L'analyse concerne une personne asymptomatique (le diagnostic ne doit pas être orienté cliniquement).
- Le test doit être unique et parfaitement discriminant d'une maladie génétique donnée.
- Les maladies pour lesquelles les demandes sont faites dans le cadre d'une étude familiale doivent être listées au préalable.

Par ailleurs, comme dans de nombreux domaines de la médecine (médicaments, analyses), la génétique n'échappe pas à la possibilité que chaque individu a de faire réaliser à ses frais des tests génétiques (tests de paternité, recherche d'une pathologie à révélation tardive, tests de prédisposition à une maladie notamment) à l'étranger, via internet notamment. Cette liberté s'exerce en dehors du cadre légal qui limite les dérives potentielles en termes de qualité, de montant financier et impose l'expression d'un consentement éclairé par les informations et explications apportées par un médecin prescripteur : ici, les prélèvements et les résultats des analyses sont acheminés par voie postale et les personnes ne rencontrent pas de médecin. Or il s'avère qu'elles ne mesurent pas toujours les tenants et les aboutissants de la connaissance d'une information génétique et de son interprétation, qui sont susceptibles de générer des désordres familiaux voire sociétaux importants.

Ce sujet étant d'actualité dans différents pays européens, un séminaire européen « Tests génétiques en accès libre et pharmacologie : quels enjeux individuels et collectifs en Europe ? » a été organisé à Paris en octobre 2007 par le ministère de la santé, l'Agence de la biomédecine et le Conseil de l'Europe. Il a permis d'engager une réflexion commune.

Enfin, la distinction introduite par la loi, pour les analyses à des fins médicales, entre l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques n'a pas de sens dans la pratique, dans la mesure où l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques fait partie des examens des caractéristiques génétiques.

### **Synthèse de l'analyse de l'international**

La majorité des pays disposent d'une législation en matière de tests génétiques mais par la voie du droit des malades, de la protection des données, du droit des assurances ou du travail, notamment l'Autriche, la Suisse, le Portugal, l'Allemagne, le Danemark, l'Espagne et le Royaume-Uni, et non d'un cadre juridique complet couvrant l'accès aux tests, les conditions de prescription, de réalisation, d'utilisation des examens et des résultats et de protection des individus.

### **L'information médicale à caractère familial**

Confronté aux situations de diagnostic d'anomalies génétiques graves, lorsque des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées, le législateur a cherché une voie possible pour répondre au souhait d'une personne atteinte d'informer sa parentèle, en cherchant à tenir compte des difficultés légitimes de certains malades à devoir affronter l'information de leurs proches. La disposition retenue cherche à la fois à préserver la liberté de la personne, à maintenir le principe du secret médical et à imaginer une procédure particulière pour informer les membres de la parentèle : sur accord de l'intéressé, des informations sont transmises par le médecin à la direction médicale de l'Agence de la biomédecine, qui y donne suite dans les conditions prévues par le texte

Dans le cadre des réflexions préparatoires à la rédaction du décret d'application (modalités de recueil, de transmission, de conservation et d'accès à ces informations), le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a rendu un avis le 6 juillet 2007 soulignant la complexité de mise en œuvre, voire l'inadaptation, du recours à la « procédure de l'information médicale à caractère familial » qui passe par l'Agence. Il s'est attaché à reprendre la réflexion en termes nouveaux en vue de proposer une disposition législative plus simple et mieux adaptée à la pratique.

Le conseil d'orientation conclut que le texte de loi sur l'information médicale à caractère familial devrait indiquer simplement que le médecin, de manière tout à fait exceptionnelle et dès lors que l'information est souhaitée par le patient, « peut » informer les membres de la famille en cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave susceptible de mesures de prévention ou de soins. Cette « possibilité » renvoie au dialogue approfondi entre le médecin et le patient, avec un temps nécessaire à la réflexion du patient. L'effet de toute décision ou non d'informer la famille sur la qualité de la relation et de la vie familiales doit être pleinement pris en considération. Cette « possibilité » devrait s'appuyer sur une démarche collégiale préalable à la décision, soit par un temps d'échange avec l'équipe médicale et soignante directement concernée voire avec un confrère qualifié, soit en faisant appel à l'avis d'une instance nationale validant le sérieux de la démarche envisagée.

## **Conclusions et pistes de travail**

En matière de génétique médicale, il convient de souligner deux difficultés majeures d'application pratique qui pourraient être l'objet d'une réflexion dans le cadre de la révision de la loi :

- la logique de détermination des analyses « génétiques » autres que l'étude de l'ADN ou des chromosomes devant relever de la protection particulière voulue par le législateur,
- les dispositions sur cette information et en particulier la procédure d'information médicale à caractère familial, inapplicable en l'état.

De plus, la distinction juridique entre l'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales et l'identification d'une personne par ses empreintes génétiques à des fins médicales, qui n'existe pas dans la pratique, pourrait être supprimée.

Enfin, il faut souligner l'urgence d'une concertation internationale sur les tests génétiques proposés en libre accès sur Internet.

## 5. La recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines

Si la recherche sur l'embryon préimplantatoire (embryon conçu *in vitro* à partir des gamètes mâle et femelle) humain est techniquement possible depuis plusieurs décennies, celle-ci pose des questions éthiques auxquelles le législateur a répondu par deux fois, d'abord à l'occasion de la première loi de bioéthique, puis de sa révision. L'exercice de cette recherche a d'abord été interdit (loi initiale, 1994), puis l'interdiction a été assortie de la possibilité de dérogations, dans des conditions très strictes (2004).

Durant la période séparant les deux votes, un événement scientifique majeur était advenu : la dérivation de la première lignée de cellules souches embryonnaires humaines à partir d'embryons surnuméraires, par l'équipe de James Thomson, aux Etats-Unis (1998). Ces cellules pluripotentes (voir définitions), ont un potentiel important qui en fait des outils exceptionnels pour la recherche, fondamentale comme appliquée. Cependant, la dérivation d'une lignée implique la destruction d'un embryon. La loi de 2004 n'inclut donc plus seulement la recherche sur l'embryon, mais aussi celle sur ces cellules souches embryonnaires humaines. Elle crée par ailleurs l'Agence de la biomédecine, et la charge de délivrer les autorisations de recherche, mais aussi de suivre et contrôler la mise en œuvre de ces autorisations par les chercheurs.

La période séparant le vote de la loi de bioéthique de 2004 et sa future révision a vu, elle aussi, des avancées remarquables de la science dans ces domaines. Les évolutions techniques et théoriques ont été nombreuses et parfois inattendues. Un consensus s'est progressivement dégagé concernant la complémentarité des recherches sur les cellules souches embryonnaires et les cellules souches adultes. La perspective d'essais cliniques utilisant des cellules différenciées issues de cellules souches embryonnaires humaines s'est précisée. L'Agence de la biomédecine a, tout au long de cette période, réuni l'expertise scientifique, mais aussi éthique (au travers de son conseil d'orientation), qui lui ont permis de faire face efficacement à l'ensemble de ces évolutions.

### **Rappels**

*Une **cellule souche** se définit par ses propriétés de prolifération, de multipotence ou pluripotence et d'autorenouvellement, ce qui lui confère la capacité de reconstitution d'un tissu après greffe in vivo.*

*Une **cellule pluripotente** est une cellule ayant la capacité de donner, après différenciation, l'ensemble des tissus d'un organisme excepté les annexes embryonnaires (entre autres : placenta, cordon ombilical)*

*Les **cellules souches embryonnaires (CSE)** sont au sens strict des cellules souches présentes chez l'embryon mais on désigne ainsi, dans l'usage courant, les lignées de cellules obtenues à partir de la masse interne du blastocyste.*

*Le **blastocyste** représente un stade précis du développement embryonnaire (5-6 jours), stade auquel on peut obtenir les cellules souches embryonnaires.*

*Les **cellules souches adultes (CSA)** sont présentes dans la majorité des tissus en faible quantité (1 pour 100 000 cellules). Leur potentiel est restreint par rapport aux CSE : elles sont multipotentes et non pas pluripotentes.*

*Les **progéniteurs/précurseurs** désignent les cellules filles des cellules souches, faiblement multipotentes, ils sont souvent confondus avec les cellules souches adultes. Ils font l'objet de nombreux essais cliniques.*

*Les **cellules différenciées** sont des cellules spécialisées dans une fonction tissulaire précise. Elles représentent le stade terminal de la différenciation.*

*Les **cellules pluripotentes induites**, baptisées iPS, de l'anglais induced Pluripotent Stem cells sont issues de la reprogrammation du noyau de cellules différenciées adultes. Elles partagent les propriétés des cellules souches embryonnaires, mais ne sont pas embryonnaires.*

## 5.1. Cadre juridique

Références des textes :

Articles L. 2151-5 à L. 2151-8, articles L. 2163-1 à L. 2163-8 (dispositions pénales)

Articles R. 2151-1 à R. 2151-21 (recherches)

Articles R. 2141-17 à R. 2141-23 (études)

Les principaux décrets :

Décret n° 2006-121 du 6 février 2006

### Régime dérogatoire et autorisations sous conditions

Tout en maintenant le principe de l'interdiction de la recherche sur l'embryon, la loi du 6 août 2004 prévoit à titre dérogatoire et pour une durée maximale de cinq ans à compter de la publication de son décret d'application (décret n°2006-121 du 6 février 2006), la possibilité pour les équipes de recherche françaises d'effectuer des recherches sur l'embryon ou les cellules embryonnaires.

Ces recherches peuvent être autorisées sous conditions :

- Elles sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs, notamment les recherches poursuivant une visée thérapeutique pour le traitement de maladies particulièrement graves ou incurables, ainsi que le traitement des affections de l'embryon ou du fœtus (R2151-2).
- Elles ne peuvent être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable en l'état des connaissances scientifiques (L2151-5).
- Elles sont conduites sur des embryons surnuméraires conçus *in vitro* dans le cadre d'une AMP et ne faisant plus l'objet d'un projet parental (le consentement du couple à l'origine de la conception des embryons est recueilli à deux reprises, à trois mois d'écart ; il est dûment informé des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou de leur destruction) ou sur des embryons porteurs d'une anomalie recherchée dans le cadre d'un DPI.
- Les protocoles de recherche font l'objet d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine, après avis de son conseil d'orientation, en fonction de leur pertinence scientifique, de leurs conditions de mise en œuvre au regard des principes éthiques et de leur intérêt pour la santé publique.
- Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation.

La loi permet également d'importer ou d'exporter des tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux dans le cadre de ces recherches, et de conserver les cellules souches embryonnaires à des fins scientifiques.

Ce dispositif est soumis au contrôle de l'Agence de la biomédecine, chargée de la délivrance des autorisations de recherche et de leur suivi.

#### Repères chiffrés

Au 18 juillet 2008, 106 autorisations afférentes à la recherche sur l'embryon avaient été délivrées, tout d'abord par le ministre de la santé dans le cadre du dispositif transitoire (jusqu'au 6 février 2006), puis par l'Agence de la biomédecine :

- 18 autorisations de conservation,
- 26 autorisations d'importation,
- 52 autorisations de protocoles de recherche.

8 demandes d'autorisation ont fait l'objet d'un refus. Cinq de ces refus ont été décidés lors du dispositif transitoire (avant le 6 février 2006). Au cours du temps, la qualité des protocoles s'est nettement améliorée. L'Agence n'a décidé que trois refus au total, dont un pour un protocole de recherche qui ne remplissait pas les conditions de sérieux et de qualité requises.

A cette date, 13 visites sur site avaient été réalisées comme prévu dans les six mois suivant la réception du premier rapport d'activité.

A noter que les protocoles de recherches utilisant des tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux prélevés ou recueillis en France après une interruption de grossesse ne nécessitent pas d'autorisation de protocole de recherche délivrée par l'Agence de la biomédecine. Le protocole de prélèvement fait l'objet d'une déclaration préalable à l'Agence avant transmission au ministre chargé de la recherche (article L1241-5).

### **Interdiction du clonage**

La loi du 6 août 2004 interdit :

- toute forme de clonage *reproductif*, c'est-à-dire toute intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée (articles 16-4 al. 3 du code civil et L2151-1 du CSP),
- toute forme de clonage *thérapeutique*, c'est-à-dire la constitution par clonage d'un embryon humain à des fins thérapeutiques (L2151-4),
- toute conception *in vitro* ou toute constitution par clonage d'embryon humain à des fins de recherche (L2151-2),
- toute conception *in vitro* ou toute constitution par clonage d'embryon humain à des fins industrielles, commerciales (L2151-3).

Des sanctions pénales sont prévues en cas de violation de ces dispositions :

- Le clonage *reproductif* (articles 214 et 215 du code pénal) est considéré comme une pratique eugéniste et constitue une nouvelle catégorie de crime contre l'espèce humaine, punie de 30 ans de réclusion criminelle, voire réclusion à perpétuité en cas de circonstances aggravantes, et 7,5 millions d'euros d'amende. L'infraction est constatée indépendamment de la réussite de l'intervention (*i.e.* la naissance de l'enfant) et le point de départ du délai de prescription de l'action publique (30 ans) est reporté à la majorité de l'enfant, si le crime a conduit à la naissance d'un enfant.
- Le clonage *thérapeutique* (articles 511-17, 18 et 18-1 du code pénal), comme le délit de conception d'embryon ou clonage à des fins industrielles, commerciales ou de recherche, est quant à lui puni de 7 ans d'emprisonnement et 100 000 euros d'amende.

### **Etudes sur l'embryon**

Le qualificatif « d'études sur l'embryon » s'applique à la possibilité donnée par la loi de 1994 d'observer, sans les manipuler, des embryons destinés à être transférés *in utero* dans le cadre de projets parentaux de couples.

La loi de 2004 maintient la distinction entre études (ne portant pas atteinte à l'intégrité de l'embryon) et recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires. Les études sont permises à titre exceptionnel, et ne peuvent être entreprises si elles ont pour objet ou risquent d'avoir pour effet de modifier le patrimoine génétique de l'embryon, ou si elles sont susceptibles d'altérer ses capacités de développement (R. 2141-17, décret du 22 décembre 2006 relatif à l'AMP et au don de gamètes).

Seuls peuvent entreprendre ces études les établissements publics de santé et les laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés pour pratiquer l'activité biologique de fécondation *in vitro* et pour conserver les embryons en vue d'étude.

La loi renvoie pour les autres conditions au régime juridique applicable aux recherches sur l'embryon. Or ce dernier vise les embryons qui ne font plus l'objet de projet parental et interdit tout transfert des embryons *in utero* après recherche. Ce renvoi, qui assimile l'étude à la recherche, supprime de fait tout intérêt à la distinction entre « études » et « recherches ».

### **Registres**

La loi fixe à l'Agence de la biomédecine la responsabilité de tenir deux registres :

- Un registre des embryons utilisés à des fins de recherche (tous les embryons utilisés se voient dotés d'un numéro fourni par l'Agence sur demande au chercheur autorisé).
- Un registre des lignées de cellules souches embryonnaires dérivées en France (les lignées étant identifiées par un code reprenant le numéro de l'embryon dont elles sont issues).

## **Banques / Conservation**

Tout organisme qui assure, à des fins scientifiques, la conservation de cellules souches embryonnaires humaines doit être titulaire d'une autorisation délivrée pour cinq ans par l'Agence de la biomédecine (L2151-7). Outre le respect des principes éthiques (L1211-1 et suivants), le demandeur doit respecter les règles en matière de sécurité des personnes exerçant une activité professionnelle sur le site, les dispositions applicables en matière de protection de l'environnement, ainsi que les règles de sécurité sanitaire.

L'Agence doit vérifier la compétence de l'équipe, les conditions matérielles et techniques ainsi que les procédés et techniques mis en œuvre garantissant la qualité et la sécurité des cellules.

A noter que le législateur ne prévoit pas, au même titre que la conservation des cellules souches à des fins scientifiques, la conservation des embryons ainsi utilisés pour la recherche.

## **5.2. Mise en œuvre**

L'Agence de la biomédecine a été chargée, par la loi de bioéthique de 2004, de la mise en œuvre d'un dispositif inédit en France de délivrance d'autorisations de recherche, lorsque ces recherches portent sur l'embryon humain ou sur les cellules souches embryonnaires humaines (aucun autre type de recherche civile, hors recherche clinique, n'étant soumis à autorisation par la loi française). Il s'agissait donc d'une loi novatrice, traitant d'un domaine lui aussi nouveau. Certaines difficultés rencontrées auraient peut-être pu être évitées, d'autres étaient imprévisibles à l'époque.

Toutes les interrogations soulevées par l'application de la loi en la matière ont fait l'objet de réflexions et d'échanges fructueux entre le conseil d'orientation de l'Agence, le comité d'experts scientifiques en charge de l'analyse des demandes, mais aussi avec la communauté des chercheurs actifs dans le domaine. Celle-ci s'est d'ailleurs toujours pliée de bonne grâce aux procédures mises en place, et a bien compris l'importance que revêtait une application rigoureuse de la loi.

Le conseil d'orientation de l'Agence a lui aussi contribué activement à la bonne application de la loi, et a dédié une part très significative de ses réflexions au domaine de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires. Celles-ci sont détaillées dans le document « Leçons d'expérience (2005-2008) et questionnements ». Beaucoup sont reprises ci-dessous, quand elles concernent les interrogations rencontrées par l'Agence dans son travail au jour le jour.

## **Application du dispositif réglementaire**

### **Autorisations**

Depuis le 6 février 2006, date du décret fixant le cadre réglementaire des autorisations, l'Agence instruit les dossiers de demande et délivre les autorisations de recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, d'importation de lignées de cellules et de conservation. En 2005 et début 2006, un dispositif transitoire a permis de délivrer les premières autorisations.

La procédure d'instruction des dossiers d'examen des demandes d'autorisation, de suivi et de contrôle pour l'importation ou la conservation de lignées de cellules et les protocoles de recherche, mise en place *ex nihilo* par l'Agence de la biomédecine, est guidée par deux impératifs majeurs, la qualité de l'expertise scientifique et la garantie du respect des principes éthiques. L'expertise scientifique s'appuie sur un comité d'experts et l'expertise éthique sur le conseil d'orientation.

- Les demandes sont déposées à l'Agence de la biomédecine selon un dossier-type et lors de fenêtres de dépôt arrêtées par le directeur général (3 fenêtres par an).
- A condition que le dossier soit recevable, la décision du directeur général de l'Agence de la biomédecine doit intervenir dans un délai de 4 mois après la clôture de la fenêtre de dépôt des dossiers, toute demande d'information complémentaire prorogeant ce délai.
- Chaque projet de recherche est expertisé par deux experts scientifiques désignés par le directeur général de l'Agence, puis débattu au sein d'un collège d'experts.
- Chaque projet accompagné de son rapport d'expertise scientifique est étudié par deux rapporteurs membres du conseil d'orientation de l'Agence qui émet un avis.
- Le directeur général arrête sa décision et la notifie au demandeur. Elle est publiée au Journal officiel.

- La personne responsable de la recherche informe l'Agence de la biomédecine du démarrage de ses travaux et lui adresse un rapport annuel sur leur avancement, puis un rapport final au terme de l'autorisation.
- Chaque équipe autorisée est inspectée sur place par la mission d'inspection de l'Agence dans les six mois qui suivent le dépôt de son premier rapport annuel.

En accord avec son conseil d'orientation, la direction de l'Agence a décidé en 2005 la création d'un collège d'experts scientifiques en charge de l'évaluation des aspects scientifiques des dossiers reçus, en particulier au regard des éléments cités par la loi (pertinence scientifique, progrès thérapeutique majeur, alternative d'efficacité comparable). Ce collège, à travers une évaluation approfondie effectuée par deux rapporteurs, puis des débats communs, met à disposition du conseil d'orientation des éléments facilitant sa prise de décision, puisque celui-ci a la responsabilité d'émettre un avis à destination du directeur général de l'Agence. A travers ce collège, il a donc été clairement fait le choix de la qualité de l'expertise au bénéfice de l'instruction. Ses membres sont nommés par décision du directeur général pour trois ans.

Depuis sa première réunion, les attributions du collège d'experts ont évolué dans deux directions :

- Une revue détaillée des rapports annuels adressés par les équipes autorisées, destinée à contrôler la conformité des recherches avec le contenu de la demande initiale, mais aussi à juger de leur évolution scientifique, en particulier dans le contexte des recherches menées au niveau international.
- Un rôle prospectif, le collège débattant des évolutions techniques et scientifiques récentes ou à venir, en essayant d'anticiper, et si possible de résoudre, les problèmes que pourraient poser ces évolutions.

### **Contrôle**

L'Agence a décidé de procéder systématiquement à l'inspection des équipes de recherche autorisées dans les six mois suivant la réception de leur premier rapport annuel d'activité. Celui-ci est envoyé à la date anniversaire du début effectif des recherches.

C'est la première fois qu'une activité de recherche de type cognitif est contrôlée par une agence sanitaire. Il fallait donc en définir les objectifs et le périmètre précis. Les contours du contrôle de ces activités de recherche ont été appréhendés par élimination des risques qu'elles pourraient induire :

- Elles ne conduisent pas à la production de préparations cellulaires à usage thérapeutique : le risque de santé publique est absent.
- Elles manipulent des cellules fragiles mais « saines » : le risque environnemental est absent.
- Les cellules et préparations cellulaires manipulées ne présentent a priori pas de risque infectieux : le risque pour les manipulateurs est quasiment nul.
- En l'absence de référentiel réglementaire, les contraintes matérielles et techniques sont faibles, voire inexistantes.

Le contrôle a donc été défini comme un contrôle de conformité des activités de recherche et de conservation aux éléments du dossier soumis à l'autorisation de l'Agence sur les points suivants :

- Au plan éthique : conformité de la recherche aux termes de l'autorisation.
- Au plan organisationnel : conditions matérielles et techniques des recherches, sécurité des recherches.
- Registres et traçabilité des lignées de cellules conservées et manipulées et des données qui garantissent le suivi dont la loi fait obligation aux équipes et à l'Agence.

Le contrôle des recherches sur l'embryon consiste donc essentiellement à vérifier que les travaux menés sont en cohérence avec le protocole autorisé, sans modification ou extension, et à s'assurer de la sécurité des recherches, de la traçabilité, de la sécurité des données et du devenir des lignées de cellules. Il est également l'occasion de vérifier que les conditions d'organisation, matérielles et techniques permettent le bon déroulement des activités de recherche.

Le contrôle intervient après une expertise du rapport d'activité annuel par le collège d'experts scientifiques en charge de la recherche sur l'embryon, dont l'objectif est de vérifier, sur le plan scientifique, que le déroulement du protocole et les résultats présentés par l'équipe sont en cohérence et en conformité avec le projet autorisé.

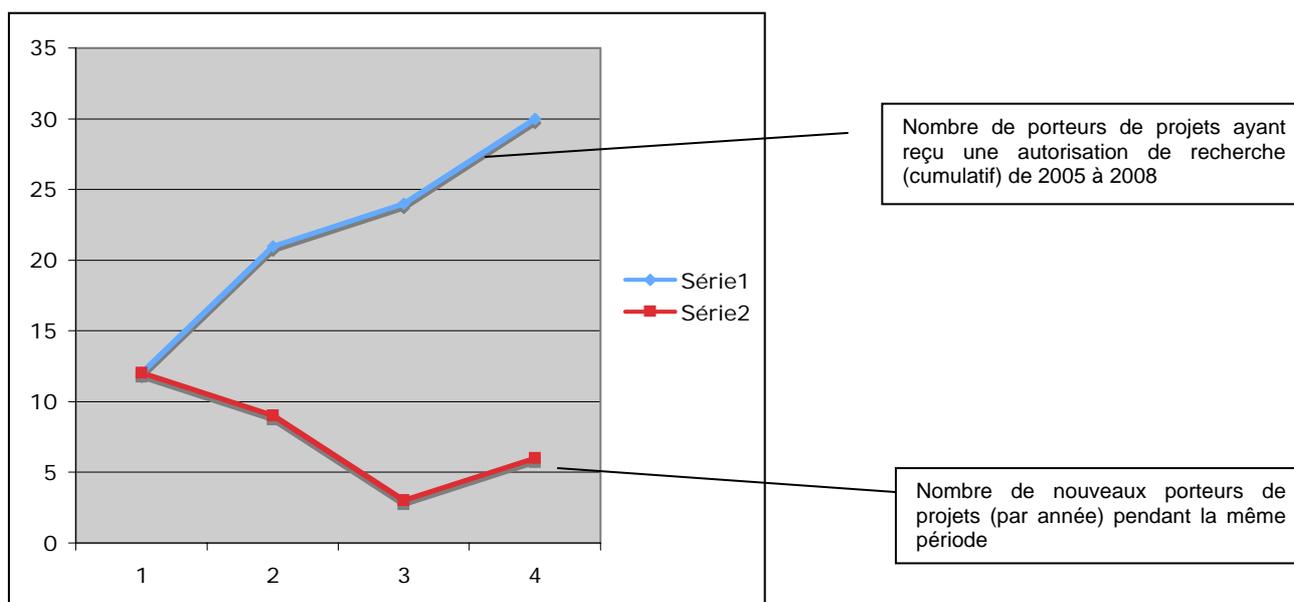
Les contrôles sur site ont montré une totale conformité à la réglementation et aux éléments techniques du dossier déposé en vue de l'autorisation, notamment en matière de traçabilité, point important de la réglementation.

## Bilan des recherches en France

L'Agence de la biomédecine examine et délivre trois types d'autorisation : recherche, importation de lignées et conservation. Les porteurs de projets ont tous généralement soumis initialement les trois demandes d'autorisations (sauf dans le cas où existe une plateforme de conservation partagée par plusieurs équipes), alors que les soumissions d'autorisation ultérieures de ces mêmes équipes concernaient surtout l'importation de nouvelles lignées, et /ou le développement de nouveaux axes de recherche.

Pour la cohérence d'analyse du bilan, nous considérons les porteurs de projet, et non les dossiers individuels. Nous avons également inclus les chercheurs (12) ayant reçu une autorisation pendant la période transitoire (autorisation antérieure au 6 février 2006) avant la création de l'Agence. Sept de ces demandeurs (56%) ont d'ailleurs soumis une nouvelle demande d'autorisation à l'Agence entre 2006 et 2008.

### Données chiffrées sur les équipes



*Le graphique tient compte des porteurs de projet et n'inclut pas les modifications de dossier ou les nouvelles demandes faites par une même équipe*

Hormis les 12 chercheurs autorisés en 2005, 18 nouveaux porteurs de projets ont obtenu une autorisation de recherche à l'Agence depuis 2006.

Ce sont donc au total 30 chercheurs porteurs de projet, généralement directeurs des équipes ou des laboratoires dans lesquels s'effectuent les recherches, qui bénéficient actuellement d'une autorisation de recherche pour 5 ans, à compter de la date d'autorisation. En fait seuls 28 sont actuellement actifs, car deux ont arrêté l'activité sujette à autorisation (départ à la retraite et départ à l'étranger).

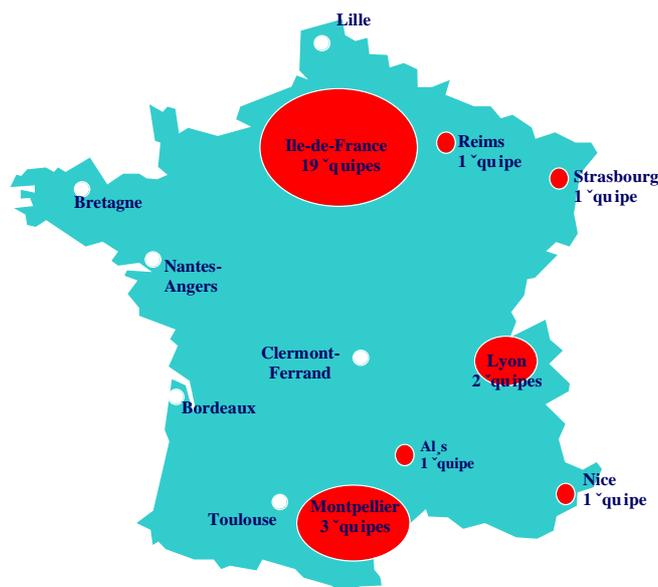
Certains porteurs de projet ont plusieurs autorisations de recherche, pour des projets menés en parallèle dans leur laboratoire : c'est le cas de 5 chercheurs, et particulièrement de deux laboratoires qui ont 8 et 4 projets parallèles, chacun ayant fait l'objet d'une autorisation spécifique. Au total, l'Agence a donc autorisé 45 projets de recherche (dont 43 sont en cours).

Parmi les 28 porteurs de projet, 4 travaillent dans des sociétés de biotechnologie et les 24 autres sont dans des structures académiques (les équipes INSERM sont particulièrement bien représentées, parfois au sein d'unités mixtes impliquant d'autres organismes).

Dix-sept des 28 responsables de projets travaillent en Ile de France (dont 6 à Evry, et 5 sur le site de l'université Paris –Sud);

Onze sont établis en province ; 5 à Montpellier, 2 à Lyon, 1 à Strasbourg, 1 à Nice, 1 à Alès, 1 à Reims.

## Répartition géographique des équipes



Il faut remarquer, dans le domaine de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, une grande hétérogénéité de taille des laboratoires concernés : le plus gros d'entre eux réunit près de 80 personnes, ce qui explique la multiplicité des projets de recherche, mais la plupart des autres responsables de projets dirigent des équipes de moins de 20 personnes.

### Analyse des projets de recherche

Sur les 28 laboratoires engagés dans ces 43 projets, 3 travaillent sur l'embryon, et non pas sur les cellules souches embryonnaires. Il faut souligner l'importance de l'analyse de cellules embryonnaires primaires en parallèle des lignées, particulièrement pour la connaissance des processus de développement précoce chez l'homme, et donc de leurs anomalies.

Sur les 25 autres laboratoires travaillant avec des lignées de cellules souches embryonnaires, 4 développent de nouvelles lignées à partir d'embryons surnuméraires, en collaboration avec un centre autorisé de procréation médicalement assistée (Montpellier, Strasbourg, Clamart, Lyon). Ces quatre projets ont été couronnés de succès et ont abouti à la création de nouvelles lignées. On compte actuellement 6 lignées déclarées à l'Agence de la biomédecine, dont trois par la même équipe, et une pour chacune des trois autres équipes.

Tous les autres projets (21 responsables) utilisent des lignées de cellules souches embryonnaires importées de pays autres que la France. La majorité des lignées viennent des USA, et les lignées les plus utilisées, H1 et H9, ont été dérivées en 1998 ; les autres lignées les plus utilisées proviennent de Suède, de Belgique.

On peut classer les projets de recherche dans trois grandes catégories (voir figure page suivante), qui se distinguent par leur domaine d'application, même si la finalité à terme reste les avancées thérapeutiques :

#### Recherche cognitive :

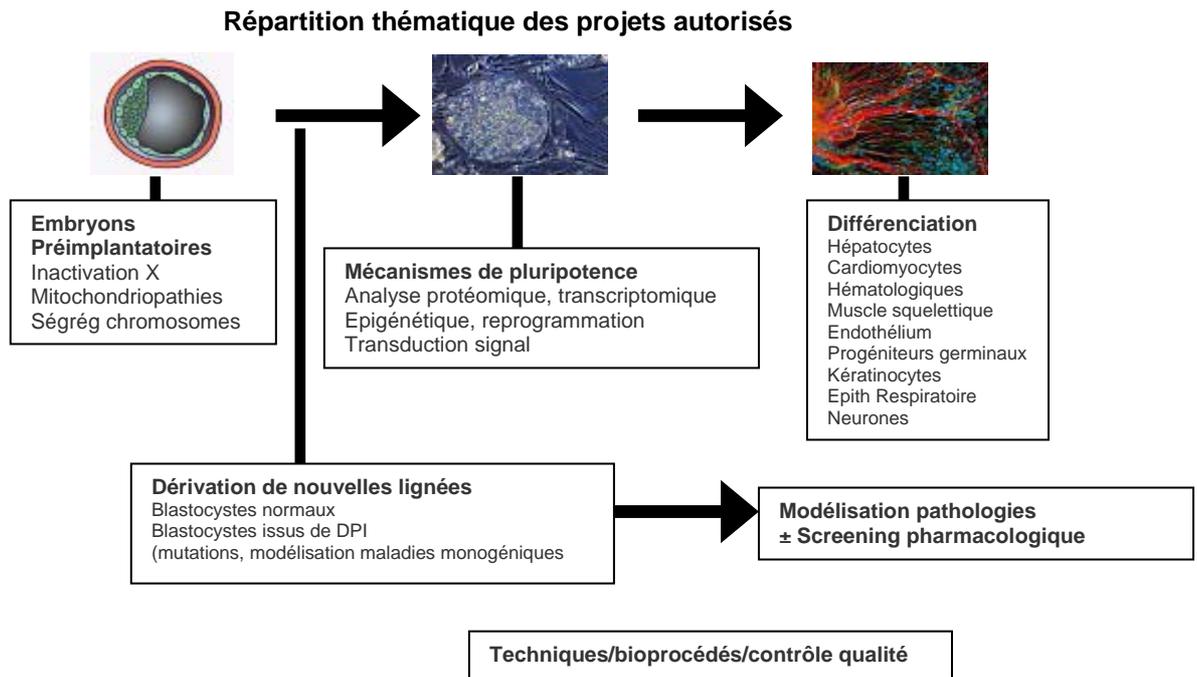
- Dérivation de nouvelles lignées, issues d'embryons normaux ou porteurs d'une anomalie chromosomique.
- Identification des caractéristiques moléculaires fondamentales (épigénétique, protéomique...) des cellules souches embryonnaires et de leurs dérivés différenciés.
- Définition des conditions de différenciation des cellules souches embryonnaires dans plusieurs lignées tissulaires (voir figure page suivante).

*Recherche orientée vers les techniques de production en vue d'une application clinique* : optimisation des conditions de culture, standardisation, culture à large échelle ; quelques équipes issues de laboratoires privés bénéficient d'une autorisation de recherche. Ces laboratoires travaillent en collaboration étroite avec les équipes académiques et s'attachent à développer des outils technologiques (contrôle qualité, milieux de culture).

### Recherche à finalité pharmacologique :

- Utilisation de cellules souches embryonnaires présentant des altérations génétiques pour tester l'efficacité d'un grand nombre de molécules sur la pathologie étudiée.
- Utilisation de cellules souches embryonnaires pour tester la toxicité de molécules pharmacologiques à vocation médicamenteuse.

Les voies de différenciation étudiées permettant d'aboutir à des types cellulaires précis concernent les lignées neuronales, hépatiques, musculaires cardiaques, vasculaires, hématopoïétiques, et des résultats originaux importants ont été obtenus et sont soit déjà publiés<sup>5</sup>, soit le seront dans les mois qui viennent. Beaucoup de ces équipes sont déjà internationalement connues dans le domaine des cellules souches embryonnaires de souris ou des cellules souches adultes.



### Recherche sur l'embryon

Hormis les projets utilisant les lignées de cellules souches embryonnaires humaines, l'Agence a autorisé trois projets portant sur l'ovocyte et l'embryon préimplantatoire. L'un explore les mécanismes de régulation de la ségrégation chromosomique dans l'ovocyte et l'embryon préimplantatoire, dont les anomalies sont en cause dans les échecs de FIV, et s'accroissent avec l'âge des femmes. Le second analyse les changements épigénétiques au cours du développement préimplantatoire, et notamment la cinétique d'inactivation du chromosome X dans des embryons sains. Enfin, le dernier étudie l'impact des mutations de l'ADN mitochondrial dans certaines pathologies de l'embryon. Ce type de projets pourrait permettre le développement de stratégies de détection de la qualité des ovocytes lors des procédures de fécondation, et avoir des implications importantes dans la détection et/ou la prévention de maladies humaines.

<sup>5</sup> Seuls les articles originaux sont indiqués

- Aberdam E, Barak E, Rouleau M, de LaForest S, Berrih-Aknin S, Suter DM, Krause KH, Amit M, Itskovitz-Eldor J, Aberdam D. A pure population of ectodermal cells derived from human embryonic stem cells. *Stem Cells*. 2008 Feb. 26(2) : 440-4. Epub 2007 Nov 21  
- Tomescot A, Leschik J, Bellamy V, Dubois G, Messas E, Bruneval P, Desnos M, Hagège AA, Amit M, Itskovitz J, Menasché P, Pucéat M. Differentiation in vivo of cardiac committed human embryonic stem cells in postmyocardial infarcted rats. *Stem Cells*. 2007 Sep. 25(9) : 2200-5. Epub 2007 May 31

## **Commentaires et perspectives**

L'analyse des dossiers examinés par l'Agence amène plusieurs remarques :

- Tous les projets autorisés possèdent une finalité thérapeutique évidente.
- L'immense majorité des chercheurs ayant obtenu une demande d'autorisation de recherche avaient une expérience antérieure reconnue dans le même domaine, mais avec des cellules souches embryonnaires de souris, ou des cellules souches adultes. Ces équipes poursuivent en général l'analyse comparée des différents types de cellules souches.
- Le nombre de publications émanant des projets autorisés est à ce jour modeste, ce qui est parfaitement expliqué par le faible recul, les premières autorisations n'ayant été délivrées qu'au milieu de l'année 2005. Le travail n'a débuté au mieux qu'au début 2006, et ne pouvait devenir productif qu'après une longue période de formation et de mises au point techniques, particulièrement importantes dans ce domaine qui n'existait pas en France.
- Un très faible nombre de projets émanent de sociétés de biotechnologie ou de l'industrie privée. Ceci s'explique principalement par le régime dérogatoire de la législation actuelle, qui introduit une incertitude incompatible avec des investissements privés, qu'ils soient humains ou financiers.
- Plusieurs projets de recherche ont, quelque temps après avoir débuté, fait l'objet de demandes d'importations supplémentaires dans le but de confirmer leurs premiers résultats.

## **Questions posées par l'application de la loi**

Les projets de recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires autorisés par l'Agence de la biomédecine partagent un point commun : ils sont indiscutables par leur sérieux, par leur pertinence scientifique, et par les connaissances nouvelles qu'ils apportent. Ces dernières pourront mener à des applications thérapeutiques. L'application de la loi a cependant parfois confronté l'Agence à des interrogations reportées dans les paragraphes suivants.

### ***Conditions d'autorisation des recherches : progrès thérapeutique majeur***

Selon la loi, les recherches autorisées doivent être « susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs ». Appliquée à des projets de recherche cognitive, cette notion a été l'objet d'une véritable réflexion, aussi bien de la part du collège d'experts scientifiques que du conseil d'orientation. Ce dernier consacre d'ailleurs un paragraphe de son document « leçons d'expérience et questionnement » à la question, et l'Agence fait sienne les interrogations qui y sont exprimées.

Tous les protocoles autorisés ont été clairement jugés « susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs », quand bien même la gamme des projets soumis s'étend de la recherche cognitive à une recherche plus appliquée. Il est cependant à craindre que l'existence d'une formulation aussi précise ne bloque la soumission de projets très fondamentaux qui, à terme, permettraient des avancées thérapeutiques significatives, qui ne peuvent être anticipées et dont le délai d'application est difficilement prédictible. Une reformulation couvrant, par exemple, la notion d'amélioration des connaissances au bénéfice de la santé de l'humanité, permettrait de ne pas les éliminer. L'exemple récent de la découverte de la reprogrammation des cellules somatiques adultes à partir de travaux très fondamentaux, qui suscite de grands espoirs en matière de thérapie, à partir de connaissances fondamentales acquises à l'occasion de recherches sur l'embryon, est à ce titre révélateur (voir page 77, «Les cellules pluripotentes « adultes » (iPS) »).

### **Conditions d'autorisation des recherches : alternative d'efficacité comparable**

Suivant la loi, les recherches autorisées ne doivent pas pouvoir être poursuivies par des méthodes alternatives d'efficacité comparable. Cette condition, bien que n'ayant pas posé de problèmes lors de l'examen des demandes, semble, au regard des réalités scientifiques, superflue.

Deux alternatives principales peuvent être envisagées :

- Les recherches sur des cellules souches embryonnaires animales, en particulier murines ; il est maintenant clairement démontré – et ce de façon consensuelle dans la communauté scientifique - que l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines présentent des caractéristiques qu'on ne retrouve dans aucun autre modèle animal, et qui diffèrent en particulier des cellules souches embryonnaires de souris .
- Les recherches utilisant des cellules souches adultes ou fœtales (en particulier celles provenant de sang de cordon ombilical). Il existe actuellement un consensus dans la communauté scientifique, qui s'accorde sur le fait que les recherches sur les cellules souches adultes et sur les cellules souches embryonnaires ne constituent pas des alternatives l'une pour l'autre, mais se complètent. En particulier, leurs champs d'application dans le domaine thérapeutique sont clairement distincts. Certaines pathologies pourraient être combattues à l'aide d'un type de cellules souches qui ne sera d'aucune utilité dans d'autres cas.

### **Champ des projets soumis à autorisation**

Un des questionnements auxquels l'Agence a été confrontée concerne le statut de certaines demandes d'autorisation reçues, impliquant la manipulation de cellules souches embryonnaires humaines à des fins de connaissances non pas cognitives, mais plutôt technologiques et techniques (robotisation pour les cultures en masse de cellules, mise au point de milieux de culture optimisant leur production, ou mise au point des contrôles qualité visant à la production de cellules pouvant être utilisées dans des essais cliniques). Une réflexion doit être menée quant à la façon de considérer ces types de projets, qui seront indispensables à toute évolution vers des applications thérapeutiques des cellules souches embryonnaires humaines. Leur existence n'avait en effet pas été anticipée dans les travaux ayant mené à la première révision de la loi de bioéthique.

Ces projets, ainsi que d'autres incluant l'utilisation de cellules souches embryonnaires ou de leurs dérivés dans un but de criblage toxicologique ou pharmaceutique (test de molécules pharmacologiques dans le but de déterminer leur efficacité thérapeutique ou leur toxicité), sont susceptibles d'être menées non seulement par des équipes de recherche académiques, mais également par des sociétés privées spécialisées dans les biotechnologies. Les demandes reçues impliquent toujours, jusqu'à présent, une collaboration entre la recherche académique et la recherche privée. Cependant, les procédés (et non le matériel vivant) issus de ces recherches donneront probablement lieu à des applications à des fins commerciales, dans le schéma classique de la recherche pharmaceutique de ces dernières décennies. Arrivées à un certain stade, ces recherches à caractère technologique ne pourront pas être prises en charge par des laboratoires académiques, dont ce n'est pas le métier, et qui n'en ont pas les capacités d'investissement.

### **Terminologie**

Dans la loi de bioéthique de 2004, le chapitre traitant de la recherche sur l'embryon cite successivement, pour désigner le type de cellules et de tissus entrant dans son champ d'application, les "cellules embryonnaires" [L. 2151-5], les "tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux" [L. 2151-6], et les "cellules souches embryonnaires" [L. 2151-7]. Il paraît pourtant clair que la loi considèrerait, hormis l'embryon, la recherche sur un seul type de cellules : les cellules souches embryonnaires, dont l'obtention nécessite la destruction d'un embryon humain.

Deux de ces trois qualificatifs ont parfois, inutilement, rendu la pratique difficile en semant la confusion sur les limites de la loi :

- Les « cellules embryonnaires » : *stricto sensu*, des cellules différenciées à partir de cellules souches embryonnaires restent des cellules embryonnaires bien que, par l'ensemble de leurs caractéristiques, elles ne rentrent plus dans le champ d'application de la loi de bioéthique.

- Le qualificatif "tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux" n'est utilisé qu'une seule fois dans ce chapitre, à propos du matériel importé entrant dans le dispositif d'autorisations. Il s'agit ici clairement d'une incohérence en ce qui concerne les tissus ou cellules d'origines fœtales qui ne sont pas, lorsqu'ils sont obtenus en France, soumis à ce type de dispositif mais plutôt à un régime de déclaration détaillé dans un autre chapitre de la loi, relative aux prélèvements à fins scientifiques. L'utilisation de tissus ou cellules fœtales issus d'interruptions de grossesses n'a jamais été soumise à autorisation, y compris dans le cadre de la première loi de bioéthique.

Une harmonisation des termes employés par la future loi de bioéthique en la matière sera donc nécessaire pour éviter les difficultés d'application précédentes. Une dénomination unique permettant de désigner la catégorie de cellules faisant l'objet de la loi révisée doit faire l'objet d'une réflexion de la part des professionnels (scientifiques et juristes).

### ***Utilisation des progéniteurs/précurseurs différenciés à partir de cellules souches embryonnaires***

Les progrès de la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines, en France et dans le monde, ont mené à l'établissement de protocoles scientifiques précis permettant d'obtenir, à partir de ces cellules, des progéniteurs ou des précurseurs différenciés (voir définitions) dans une voie tissulaire n'ayant plus le caractère de pluripotence des cellules souches parentales. Il est communément admis que les éventuelles thérapies cellulaires issues de la recherche sur les cellules souches embryonnaire utiliseront principalement ce type de cellules. A propos de ces progéniteurs/précurseurs, l'Agence s'est trouvée confrontée à deux problèmes : leur suivi et leur traçabilité d'une part, et le régime d'autorisation pour leur éventuelle utilisation en recherche clinique (pour ce dernier point, voir page 77, « Utilisation des cellules différenciées à partir de CSEh pour des recherches biomédicales (essais cliniques) »).

Une fois établis, ces progéniteurs/précurseurs, issus de cellules souches embryonnaires, doivent être plus précisément caractérisés par d'autres équipes de recherche. La question de la cession de ces cellules n'a pas été traitée lors des débats parlementaires de la loi de bioéthique. Le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a émis des propositions permettant cette cession dans des conditions bien définies (voir encadré). Ces propositions devront être considérées lors de la révision à venir.

Une de ces conditions concerne l'obligation que les préparations cédées soient exemptes de cellules souches embryonnaires. Un choix a été fait par le conseil d'orientation quant à la façon de vérifier cette condition (voir encadré). Cependant, ce choix pourrait éventuellement être affiné grâce aux évolutions scientifiques (simplification de la manière de caractériser une cellule souche embryonnaire à l'aide de ses constituants) et techniques (avec quelle précision peut-on repérer une de ces cellules dans des préparations contenant des millions ?). Ces conditions doivent pouvoir être fixées de manière pragmatique par l'Agence, en fonction de l'évolution des connaissances.

### **Traçabilité des cellules différenciées**

L'Agence a mis en place un dispositif permettant d'assurer le suivi et la traçabilité des cellules différenciées dérivées de cellules souches embryonnaires humaines (*délibération du conseil d'orientation du 9 novembre 2007*). En effet, cette question n'avait pas été abordée lors des discussions parlementaires de la loi de bioéthique alors que les travaux de recherche sur ces cellules peuvent conduire à l'obtention en nombre théoriquement illimité de cellules différenciées de différents tissus (neurones, myocytes, cellules sanguines, cutanées). Dans la perspective d'une utilisation en thérapie cellulaire de remplacement, ces cellules doivent être comparées aux cellules adultes correspondantes en les caractérisant génétiquement, phénotypiquement et fonctionnellement *in vitro* et dans des modèles animaux afin de contrôler leur innocuité et leur efficacité réparatrice avant que soit envisagée leur utilisation clinique.

Pour cela, les équipes autorisées doivent établir des collaborations avec des équipes ayant ces compétences spécifiques sans qu'il soit dérogé à cette occasion aux orientations de la loi de bioéthique en matière de cellules souches embryonnaires humaines.

Le système retenu est déclaratif : les responsables des protocoles de recherche peuvent transmettre les composants cellulaires produits de cellules souches embryonnaires humaines (ADN, ARN, protéines...) et des cellules différenciées issues de ces cellules à d'autres équipes à la condition d'en informer préalablement l'Agence. Dans le cas de cellules différenciées, le responsable de la recherche et l'équipe collaboratrice s'engagent en outre à respecter un certain nombre de conditions. Elles doivent notamment établir un contrat de collaboration et faire la preuve de l'absence de cellules souches indifférenciées résiduelles parmi les cellules transmises (dans l'état actuel des connaissances, il est demandé de contrôler par RT-PCR l'absence d'expression de nanog, oct-3/4 et TDGF, ainsi que, par cytométrie de flux, l'absence d'expression de SSEA-3 et de Phosphatase alcaline).

### **Recherches biomédicales menées sur l'embryon préimplantatoire (cf. pages 47 et suivantes)**

La loi de bioéthique prévoit que les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation (L2151-5). Cette disposition confronte les professionnels de l'Assistance Médicale à la Procréation à une absence de cadre légal leur permettant de conduire des recherches visant à améliorer le processus de fécondation *in vitro* et de développement de l'embryon en culture avant son transfert dans l'utérus. Ce type de recherche ne peut-être pratiqué, ce qui est dommageable pour l'amélioration des techniques d'assistance médicale à la procréation et, *in fine*, aboutit à une qualité de soins diminuée, puisque des innovations pratiquées efficacement à l'étranger ne peuvent être testées et mises en pratique en France. Les innovations concernent notamment les techniques de fécondation, les milieux de culture ou les techniques de congélation embryonnaire et ovocytaire.

Un dispositif transitoire, dans l'attente de la révision de la loi de bioéthique, est en cours de définition entre l'AFSSAPS et l'Agence pour permettre l'autorisation des essais cliniques sur les embryons. Cependant, si ce type de recherche est permis, le transfert à des fins de gestation est nécessaire pour apprécier l'apport de la recherche, et la loi doit alors être révisée. Cette problématique est traitée plus en détail dans la partie 3.5, « Recherches biomédicales sur les gamètes et les embryons ».

## **Etudes sur l'embryon**

La distinction entre « études » et « recherches », qui avait tout son sens alors que les recherches sur l'embryon étaient interdites, a perdu sa principale justification dans le dispositif résultant de la loi de 2004. Rappelons qu'en effet, les « études », observations de l'embryon ne le soumettant à aucun risque iatrogène, intervenaient avant le transfert de l'embryon chez la femme, dans le cadre d'un projet parental. La loi de 2004, qui assimile les études aux recherches, interdit de fait toute implantation de l'embryon ayant fait l'objet d'une étude.

La suppression de la distinction entre « études » et « recherches » pourrait donc être envisagée, son maintien étant plus source de confusions que d'avantages, notamment en termes d'interprétation sur les limites de ces études. On peut se demander par exemple si l'observation au microscope avant implantation est en soi une « étude » alors qu'elle est pratiquée en routine pour évaluer le pronostic dans le cas de l'assistance médicale à la procréation.

## **Interrogations posées par la loi**

### ***La recherche sur l'embryon : interdire, autoriser, déroger ?***

La loi de 2004 interdit la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines, mais permet la délivrance de dérogations à des équipes de recherche dans des conditions précises, pour une durée de 5 ans. Ce régime dérogatoire à durée limitée reflète les incertitudes ressenties à l'époque des débats parlementaires, à la fois sur les conséquences qu'auraient pu avoir le passage direct à un régime d'autorisation, mais aussi sur le bénéfice que pouvait amener la conduite de ce type de recherche.

Quatre ans de pratique en la matière permettent à l'Agence de tirer un bilan détaillé de la reprise des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines en France (voir chapitre 1.2). Le système fonctionne bien, la recherche française a commencé à produire des résultats et a retrouvé peu à peu une certaine visibilité au niveau international en la matière. Indéniablement, cette période a permis de confirmer qu'une recherche convenablement encadrée donne lieu à des travaux sérieux par des chercheurs responsables : tous les projets reçus étaient de qualité, et il s'avère que les équipes autorisées bénéficient d'une expérience antérieure importante dans le domaine des cellules souches, qu'il s'agisse des cellules souches embryonnaires de souris, ou des cellules souches adultes humaines. Plusieurs équipes autorisées travaillent d'ailleurs sur les trois modèles, ce qui illustre une fois de plus la complémentarité entre ces modèles qu'on oppose parfois.

La poursuite des travaux au niveau international a permis de confirmer les possibilités thérapeutiques amenées par la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines. Même si aucun essai clinique utilisant des cellules issues des cellules souches embryonnaires n'a pour l'instant été initié, certains sont sur le point de démarrer, notamment aux Etats-Unis. D'autre part, des efforts considérables ont été fournis pendant cette période pour produire des systèmes permettant l'usage thérapeutique de ces cellules, en particulier au travers de la production de lignées de grade clinique permettant leur utilisation en thérapie humaine dans des conditions de sécurité maximale.

A l'analyse des équipes autorisées depuis 2004, il apparaît que le nombre de projets déposés par des sociétés de biotechnologie est faible. Cette quasi-absence du secteur pharmaceutique et biotechnologique était prévisible dès la promulgation de la loi : les investissements dans ces secteurs sont lourds, et ne peuvent être productifs que dans des délais importants (le temps s'écoulant entre la découverte d'une molécule thérapeutique et sa mise sur le marché est en moyenne d'une quinzaine d'années). Le développement d'un secteur de haute technologie français dans le domaine des cellules souches embryonnaires était par conséquent incompatible avec la période de 5 ans fixée en 2004. De l'avis des spécialistes, il le restera si ce type de disposition est renouvelé dans la future loi. Or, la mise au point de thérapies basées sur l'exploitation des cellules souches embryonnaires ne pourra se faire sans l'existence d'un secteur pharmaceutique et biotechnologique à même de prendre en charge le développement clinique de ces thérapies.

Sur un plan symbolique, l'Agence a pu constater, au travers des contacts établis avec ses partenaires institutionnels internationaux, que ce régime dérogatoire est souvent trop vite interprété comme très restrictif. Malgré la qualité des recherches françaises menées ces dernières années, et le dynamisme que manifestent les équipes une fois autorisées, celles-ci sont souvent considérées à l'étranger comme évoluant dans un milieu les empêchant de travailler efficacement et sereinement. C'est à l'évidence la conséquence d'une lecture trop hâtive de la loi française qui s'arrête au principe de l'interdiction. Ceci est d'autant plus regrettable que cette vision ne correspond en aucun cas à la réalité.

On peut penser qu'un régime d'autorisation pérenne, à condition qu'il soit aussi encadré que le régime actuel, présenterait les mêmes garanties en ce qui concerne le sérieux des recherches, et permettrait d'éliminer les reproches adressés au système actuel.

### ***Dérivation de nouvelles lignées***

La loi de 2004 permet, entre autres, des projets de dérivation de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires. Ces dérivations, en l'état actuel des connaissances, impliquent la destruction d'embryons et posent donc une interrogation éthique. Il existe actuellement, dans le monde, entre 200 et 300 lignées répertoriées. Est-il encore utile d'autoriser la dérivation de nouvelles lignées ?

Trois arguments plaident en faveur de la nécessité de continuer ces tentatives de dérivation :

- Dans la perspective d'une utilisation thérapeutique, il est primordial d'obtenir des lignées de « grade clinique », pour lesquelles l'ensemble du processus de préparation s'est déroulé dans des conditions de sécurité sanitaire maximale (un essai clinique utilisant une lignée ne présentant pas ces garanties serait inévitablement interdit). Actuellement, la très grande majorité des lignées disponibles sont inutilisables en thérapeutique. Elles ont été obtenues à des fins de recherche, et utilisent en particulier des composantes extraites de tissus animaux au cours de leur culture.
- Un grand nombre de travaux récents démontrent la grande hétérogénéité des lignées disponibles, contrairement à l'idée communément répandue. Chaque lignée de cellules souches embryonnaires a ses propres particularités, en particulier en termes de potentialités d'engagement vers telle ou telle voie de différenciation. Il reste indispensable de pouvoir obtenir des nouvelles lignées présentant de nouvelles caractéristiques, pour des visées de recherche mais aussi thérapeutiques.
- Pour certaines pathologies d'origine génétique, il n'existe pas encore de lignées de cellules souches embryonnaires qui permettraient de modéliser ces désordres. La dérivation de lignées à partir d'embryons issus de diagnostic préimplantatoire (DPI) concernant ces maladies est indispensable.

### ***Modalités du don d'un embryon à la recherche et consentement***

La loi de la bioéthique ne comporte aucune précision quant au contenu du consentement proposé au couple ayant l'intention de donner à la recherche des embryons ne faisant plus l'objet d'un projet parental. Par ailleurs, dans le cadre d'une demande d'importation de lignées de cellules souches embryonnaires, la loi impose seulement au demandeur de s'assurer que le don de l'embryon qui a été utilisé pour obtenir cette lignée n'a donné lieu à aucune rétribution.

Pour l'instant, et en dehors de la loi qui est très générale, il n'existe pas en France de ligne directrice (de type recommandations) permettant la rédaction d'un document de consentement au don d'embryon pour la recherche. L'absence d'indications concernant les rubriques contenues dans un consentement de don obtenu en France pourrait aboutir à des formulaires approximatifs ou inexacts. L'Agence a décidé de mener une réflexion sur la question, qui mènera à la formulation de propositions permettant aux équipes recueillant le consentement des couples de soumettre à ceux-ci un document répondant à toutes les exigences éthiques. Ces propositions devraient être formulées dans le courant de l'année 2009. Prévu pour permettre la bonne application de la loi existante, elles ne nécessitent pas de modification législative.

Enfin, le consentement du couple donneur est révocable à tout moment. Pour justifiée qu'elle soit, cette notion de révocabilité devrait être limitée dans le temps. En particulier, il ne paraît pas possible que le consentement du couple puisse être retiré après que les essais thérapeutiques sur des patients ont débuté. Le moment de cette limite temporelle à la révocabilité doit être discuté.

### ***Statut des lignées de cellules souches embryonnaires importées***

Mis à part les autorisations concernant l'activité de conservation, qui n'est applicable que pour des lignées de cellules souches embryonnaires, les articles de la loi concernant les activités d'importation et de recherche mettent sur un pied d'égalité l'utilisation d'embryons, éventuellement dans le but d'obtenir de nouvelles lignées, et celle de lignées importées. A plusieurs niveaux, ces deux catégories ne semblent pas équivalentes, et, de fait, dans plusieurs pays européens, la législation les distingue. A l'inverse de l'embryon, les lignées de cellules souches embryonnaires ne disposent pas des propriétés organisatrices qui leur permettraient de reproduire un nouvel organisme. La création de lignées et les recherches sur l'embryon impliquent la destruction d'un embryon, ce qui pose des interrogations éthiques. A l'inverse, l'importation de lignées concerne le plus souvent des lignées dérivées il y a plusieurs années (les premières lignées dérivées en 1998, H1 et H9, font toujours actuellement l'objet de demandes d'importation), utilisées par des laboratoires renommés partout dans le monde : l'interrogation éthique semble d'une autre nature. A titre d'exemple, les recherches effectuées en Grande-Bretagne sur des lignées de cellules souches importées ne requièrent pas d'autorisation, au contraire des recherches effectuées sur l'embryon ou de la dérivation de nouvelles lignées.

Il est maintenant admis que, si les lignées de cellules souches embryonnaires partagent un certain nombre de caractéristiques, il existe en leur sein une hétérogénéité certaine, en particulier en termes de capacité de différenciation. Il est donc souvent nécessaire, dans le cadre d'un programme de recherche, de tester plusieurs lignées pour en valider les premiers résultats. Suite à une délibération du conseil d'orientation de l'Agence, la procédure concernant l'importation d'une lignée de cellules embryonnaires pour un protocole de recherche déjà autorisé a été allégée, mais nécessite encore un avis du conseil. A l'usage, la procédure s'avère encore lourde pour les équipes de recherche. On pourrait imaginer la mise en place d'un dispositif d'autorisation allégé, concernant des demandes correspondant à l'importation de lignées déjà identifiées et utilisées. La possibilité pour l'Agence de solliciter l'avis du conseil d'orientation en cas de demande d'importation d'une lignée posant question demeurerait, bien évidemment.

Pour l'instant, la possibilité de conserver des embryons pour la recherche n'est accordée qu'à un centre d'AMP en relation avec un projet de recherche autorisé par l'Agence. La mise en place, au niveau national et correspondant à une réelle volonté politique, de Centres de Ressources Biologiques, soulève la question de la possibilité de permettre à des structures de ce type de centraliser ces embryons. Ces structures seraient alors en charge de conserver des embryons donnés à la recherche, ce qui permettrait à la fois aux centres d'AMP de ne plus avoir la charge de la gestion administrative de ces embryons (qui est lourde et leur impose des moyens qu'ils n'ont pas toujours), et de faciliter l'accès aux embryons donnés à des équipes de recherche, sous réserve bien sûr qu'elles soient titulaires d'une autorisation de l'Agence. Cette possibilité n'existe pas dans la loi actuelle, elle pourrait utilement faire l'objet d'une réflexion.

## **5.3. La loi de bioéthique confrontée aux évolutions scientifiques et médicales**

### **Les recherches en cours, en France et à l'étranger**

Depuis 2004, le domaine des cellules ES humaines a évolué de façon extrêmement rapide, et ce sur plusieurs plans : scientifique, éthique et organisationnel. Nous citerons les principaux faits marquants, issus de la recherche internationale (France incluse).

La recherche sur les cellules souches embryonnaires est de plus en plus active, et produit des résultats en quantité croissante. Le nombre approximatif des publications scientifiques concernant les cellules souches embryonnaires s'est considérablement accru, passant d'environ 200 publications en 2000 à 1500 en 2007 (on en compte déjà plus de 1200 en 2008). Par ailleurs, il existe actuellement plus de 200 lignées de cellules souches embryonnaires disponibles pour la recherche (ces lignées proviennent d'embryons normaux et porteurs d'une anomalie chromosomique). Enfin, plusieurs pays, notamment anglo-saxons, ont fait un effort considérable en termes de budget soutenant ce type de recherche. Plusieurs instituts, parfois dotés de budgets considérables (mais d'origine non fédérale) se sont créés aux Etats-Unis.

Les avancées scientifiques sont importantes, à la fois sur le plan cognitif, et sur le plan de l'application, puisque plusieurs projets pourraient déboucher sur des essais cliniques dans les mois qui viennent.

Dans le domaine des recherches cognitives, les progrès les plus marquants sont les suivants :

Etablissement de modèles de maladies humaines à caractère génétique, utilisant des lignées de cellules souches embryonnaires dérivées à partir d'embryons atteints.

La possibilité de disposer de cellules souches embryonnaires en nombre illimité est non seulement un atout thérapeutique majeur, mais permet également d'utiliser des techniques d'études spécifiques. Celles-ci ont mené à l'identification des mécanismes responsables du maintien de l'état pluripotent, une caractéristique des cellules souches embryonnaires. La connaissance des molécules responsables de ce statut pluripotent ouvre la voie à leur ré-expression dans des cellules différenciées, selon une stratégie qui a conduit en 2006 à la création des cellules iPS. La connaissance approfondie de ces voies de régulation sera aussi sans nul doute essentielle pour établir le succès des protocoles de différenciation guidée vers tel ou tel tissu dans une perspective thérapeutique.

Parallèlement, des avancées essentielles ont été faites dans le contrôle en culture des processus de différenciation (démontrant notamment l'importance de la connaissance de l'embryologie pour progresser dans la maîtrise de la différenciation des cellules souches embryonnaires humaines). Ces avancées ont été appliquées depuis à la production de précurseurs sécréteurs d'insuline (dont l'absence ou le dysfonctionnement provoque certains diabètes), des précurseurs hépatocytaires, ou cardiomyocytaires.

Dans le même ordre d'idées, ces recherches ont mené à l'identification de marqueurs permettant de purifier des progéniteurs à vocations thérapeutiques, qui seraient obtenus à partir de cellules souches embryonnaires.

Une partie des recherches précédentes trouveront, à moyen terme, un aboutissement logique dans des développements thérapeutiques. D'autres recherches sont de type plus appliqué :

- Culture des lignées en grade clinique : conditions qui permettront, le moment venu, d'utiliser les dérivés de ces cellules dans des conditions de sécurité maximales pour le patient (voir par ailleurs).
- Travaux de recherche sur l'induction d'une tolérance immunologique du receveur aux greffes issues de cellules souches embryonnaires. Il est manifeste que, contrairement à ce qui a pu être écrit, des thérapies supposant l'injection de cellules dérivées de cellules souches embryonnaires devront trouver une solution aux mécanismes de rejet immunitaire.
- Stabilité génétique, indispensable également à une future utilisation en thérapie (condition applicable à l'ensemble des produits de thérapie cellulaire).
- Dérivation de nouvelles lignées utilisables en thérapie.

L'année 2008 a vu le dépôt, auprès de l'autorité compétente américaine, la FDA, de 3 dossiers visant à initier une recherche clinique utilisant des cellules dérivées de cellules souches embryonnaires. L'utilisation de ces cellules entre clairement dans une nouvelle ère.

La période récente a également vu se développer une implication croissante du secteur privé des biotechnologies, notamment dans deux grands domaines qui ne pourront pas être assurés par les laboratoires académiques:

- Utilisation des cellules souches embryonnaires comme outils de criblage de banques de molécules à visée thérapeutique, ou d'applications dans le champ de la toxicologie
- Développement des milieux de culture, tests de standardisation et maîtrise du contrôle qualité des cellules qui sont susceptibles d'être utilisées en thérapeutique.

## **Structuration européenne et internationale**

Les questions éthiques, la disponibilité en nombre illimité, mais aussi l'anticipation d'une utilisation thérapeutique des cellules souches embryonnaires humaines ont poussé la communauté à se structurer.

*A l'échelon mondial*, deux organisations très actives créées en 2002 et 2004, essaient d'harmoniser sur le plan international les recherches et la standardisation : l'ISSCR et l'ISCF.

L'ISSCR (international society for stem cell research, 2002) fédère les scientifiques individuels, mais émet aussi des recommandations éthiques (dernières recommandations publiées en 2007). L'ISSCR a organisé également un comité international pour l'application clinique, qui a énoncé des recommandations, publiées cette année et ouvertes à consultation clinique.

L'ISCF (international stem cell forum, 2004, piloté par la Grande-Bretagne) a été créé en janvier 2003 à l'initiative de 21 pays financeurs, dont la France. Il rassemble 21 représentations nationales et est divisé en 4 groupes (banking, éthique, propriété intellectuelle, recherche/stem cell initiative).

*A l'échelon Européen*, un projet financé par la Commission européenne promeut la création d'un registre européen des lignées de cellules souches. L'Agence est membre partenaire de ce projet, baptisé hESC reg. A l'échelon européen, on a pu voir des efforts de structuration de systèmes de banques de lignées à un niveau national. Citons la création de la banque nationale en Grande-Bretagne (UK Stem Cell Bank) en 2004, et l'organisation du réseau de banques espagnol.

Pour l'instant, la représentation de la France dans ces instances internationales est discrète, en partie à cause du caractère récent de ses acteurs dans ce domaine. Les lignées de cellules souches embryonnaires, par leur caractère d'immortalité, peuvent être partagées par un nombre important d'équipes internationales. La structuration du domaine est, on l'a vu, en cours à ce niveau. Il est donc évident qu'une représentation active doit être promue, pour défendre la représentation du point de vue français dans cet effort de structuration. L'Agence, parmi d'autres, pourrait se voir mandater pour exercer cette représentation dans les instances internationales, comme elle le fait déjà au niveau européen.

## **Existe-t-il une alternative crédible à la création de lignées à partir d'embryons surnuméraires ?**

La quasi-totalité des lignées actuelles ont été obtenues à partir d'embryons surnuméraires conçus dans le cadre d'une fécondation *in vitro*. Cette manipulation implique la destruction des embryons, ce qui constitue le principal obstacle éthique.

Plusieurs alternatives ont été proposées à cette destruction, et d'autres sources de cellules souches embryonnaires ont été décrites. La plupart requièrent néanmoins la création d'un « embryon » par une technique ne faisant pas intervenir une fécondation. Il se pose dans ce cas le problème de la définition de ces « entités ». Ces alternatives ne sont pas actuellement pas autorisées dans le cadre de la loi de bioéthique en France.

La possibilité de reprogrammation de cellules somatiques adultes, qui ne fait pas intervenir de création d'embryon, est aussi présentée comme une alternative à l'utilisation de cellules souches embryonnaires, mais cette affirmation doit pour l'instant être tempérée.

### **Obtention de cellules souches embryonnaires par transfert nucléaire**

Cette technique, appelée improprement clonage thérapeutique dans la loi de 2004, est actuellement interdite en France. Considérant les apports des recherches dans le domaine, on peut affirmer en 2008 que le terme de clonage thérapeutique n'est plus justifié. Le terme de « transfert nucléaire » paraît beaucoup plus adapté.

La technique du transfert nucléaire consiste à insérer dans un ovocyte énucléé un noyau somatique et à déclencher la formation de l'embryon artificiellement. Aucune lignée de cellules souches embryonnaires n'a été obtenue par cette technique dans les pays où elle peut être pratiquée. La difficulté de la technique, et le problème que pose le recueil des ovocytes compromettent son avenir. L'argument initial de compatibilité immunologique des lignées obtenues avec le patient est très fragilisé par l'alternative qu'offre la possibilité de reprogrammer des cellules somatiques (cellules iPS), et par le côté irréaliste en pratique d'une thérapeutique « patient-spécifique » (dans le cadre d'une réflexion de santé publique, pour l'application à des pathologies mettant en jeu un grand nombre de patients). Il faut souligner cependant l'intérêt que peut avoir cette approche pour la compréhension du processus de reprogrammation nucléaire par les protéines ovocytaires. Il faut aussi mentionner la possibilité explorée par certaines équipes au Royaume-Uni d'utiliser des ovocytes non-humains (vache et lapine) créant ainsi des hybrides cytoplasmiques ou cybrides.

### **Embryons créés pour la recherche**

La convention d'Oviedo (non encore ratifiée par la France) affirme: « la constitution d'embryons à des fins de recherche est interdite », tandis que la loi de bioéthique précise: « la conception *in vitro* d'embryon ou la constitution par clonage d'embryon humain à des fins de recherche est interdite ».

La création d'embryons, ou plus précisément de blastocystes, à des fins de recherche, pourrait être envisagée par les techniques alternatives suivantes :

- Conception par fécondation *in vitro* suivant les techniques habituelles, la seule différence étant constituée par l'intention de don à la recherche. Cette possibilité se heurte non seulement à des interrogations éthiques mais aussi à la forte pénurie d'ovocytes actuelle.
- Stratégie de parthénogenèse : cette technique a permis à quelques équipes internationalement crédibles de dériver avec succès des lignées. Cependant, ce « blastocyste » effectue les premières divisions embryonnaires, mais, en l'absence de génome paternel, ne peut pas poursuivre son développement. Cette stratégie est également compromise en raison de la pénurie d'ovocytes.
- Biopsie embryonnaire : la lignée est dérivée à un stade plus précoce, ce qui permet de ne pas détruire l'embryon. Outre la grande difficulté de dérivation de lignées de cellules souches embryonnaires issues d'un seul blastomère, le problème se pose du devenir des embryons manipulés : s'ils ne sont certes pas détruits et peuvent en théorie être réimplantés, cette décision poserait à son tour des problèmes éthiques importants.

Les deux dernières techniques décrites ci-dessus ne constituent pas une alternative « sérieuse » dans l'état actuel des connaissances à la procédure classique d'obtention des cellules souches embryonnaires. Néanmoins, l'exploration de cette procédure, même si elle ne débouche pas sur une technique d'application large, peut nous apprendre beaucoup sur la biologie des cellules souches embryonnaires. Les embryons créés par fécondation *in vitro* se distinguent fondamentalement des blastocystes/embryons créés par transfert nucléaire, fusion ou parthénogenèse par le fait que les seconds ne seront jamais réimplantés, et n'ont pas été créés dans le cadre d'un projet parental. Ces deux entités ne sont pour l'instant pas distinguées par la loi de bioéthique. Une réflexion sur le sujet pourrait être conduite.

### **Les cellules pluripotentes « adultes » (iPS)**

Les cellules pluripotentes induites (baptisées iPS, de l'anglais « induced Pluripotent Stem cells ») ne sont pas soumises à autorisation dans le champ de la loi de bioéthique, mais ont souvent été présentées comme des méthodes alternatives à l'utilisation des cellules souches embryonnaires. Les cellules iPS, issues de la reprogrammation du noyau de cellules différenciées adultes, partagent les propriétés des cellules souches embryonnaires, mais ne sont pas embryonnaires. La connaissance des molécules qui déterminent l'état pluripotent des cellules souches embryonnaires a été déterminante dans l'obtention des iPS, puisque c'est l'expression artificielle de ces molécules dans une cellule adulte qui force le noyau de cette cellule à passer d'un état de type « différencié » à une organisation de type « pluripotent » (iPS). Ces cellules adultes ou foetales se comportent, une fois reprogrammées, comme des cellules souches embryonnaires, et leur obtention peut donc constituer une alternative aux cellules souches embryonnaires. Mais, contrairement à ces dernières, ces propriétés sont acquises par manipulation génétique et les iPS n'ont pas de contrepartie physiologique *in vivo*. Compte tenu du peu de recul dont on dispose, il est en outre impossible d'anticiper aujourd'hui leur avenir en thérapie cellulaire. Si ces cellules répondent en théorie aux obstacles soulevés par l'utilisation thérapeutique des cellules souches embryonnaires, l'analyse de leur potentiel réel, l'identification de méthodes alternatives au transfert de gènes nécessaire pour forcer l'expression de molécules pluripotentes, repoussent à plusieurs années la confirmation ou l'infirmité de leur intérêt thérapeutique. Il ne faut pas en outre méconnaître le côté irréaliste d'une utilisation patient-spécifique telle qu'elle est parfois suggérée (voir ci-dessus).

### **Utilisation des cellules différenciées à partir de CSEh pour des recherches biomédicales (essais cliniques)**

Les progrès scientifiques et techniques réalisés ces dernières années ont permis de confirmer le potentiel des cellules souches embryonnaires en matière de thérapie. Ces projets impliquent toujours l'utilisation de progéniteurs/précurseurs, issus de cellules souches embryonnaires, ayant perdu leur caractère de pluripotence. Ils n'entrent donc plus dans le champ d'application de la loi de bioéthique. Au moins trois projets sont en phase pré-clinique aux Etats-Unis. La possibilité, à moyen terme, de la conduite d'un essai clinique de la sorte en France pose la question de la structure en charge d'autoriser ce type d'essai. Cette responsabilité n'étant pas clairement attribuée par la loi, les agences sanitaires concernées, ainsi que le ministère de la santé, se sont concertés pour apporter une réponse provisoire à cette question. Il est donc proposé que l'autorisation soit délivrée par l'AFSSAPS avec avis de l'Agence, comme pour tous les protocoles de recherche biomédicale avec produits de thérapie cellulaire. Ce dispositif devra être confirmé lors de la révision de la loi.

## **5.4. Champ des compétences de l'Agence de la biomédecine**

### ***La recherche sur l'embryon en France au niveau institutionnel***

Comme détaillé précédemment, l'Agence, grâce au rôle qui lui est fixé par la loi, reçoit de nombreuses informations sur le déroulement des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires en France :

- Elle a connaissance de l'ensemble des projets de recherche, au travers des demandes d'autorisation qu'elle reçoit.
- Le début des recherches, ainsi que les lignées utilisées, doivent lui être notifiés.
- Elle tient un registre des embryons utilisés, ainsi que des lignées dérivées sur le territoire.
- Elle suit l'avancement de chaque protocole de recherche, au travers de l'examen des rapports annuels d'activité examinés par le collège d'experts et des inspections effectuées par l'Agence sur les lieux de leur déroulement.

L'ensemble de ces missions donnent à l'Agence de la biomédecine une position centrale, originale dans le paysage de la recherche française. Ses prérogatives sont transversales et ne se limitent pas à un seul organisme de recherche. Comme pour d'autres domaines, elle est appréciée des professionnels, qui comprennent la nécessité du dispositif, même s'ils contestent parfois quelques lourdeurs administratives.

Cette position centrale lui permet, par exemple, d'anticiper des problématiques communes à l'ensemble du domaine. La révision de la loi de bioéthique pourrait confirmer le rôle de l'Agence comme force de proposition, ou de conseil, dans le paysage de la recherche française sur l'embryon. Elle peut agir en concertation avec les organismes de recherche pour l'identification des actions à mener afin de soutenir les efforts consentis dans ce domaine.

L'exemple de la gestion du problème de l'organisation d'une structure nationale de conservation des cellules souches embryonnaires illustre ce rôle possible. Constatant l'absence de réflexion au niveau national sur la question, l'Agence a, conjointement avec l'INSERM et l'Etablissement Français du Sang, diligenté une mission ayant abouti à un rapport sur la question. D'autres actions structurantes du même type pourraient avoir lieu, tout en gardant à l'esprit la fonction première de l'Agence (encadrement et contrôle).

### ***L'Agence et la loi***

A travers, entre autres, l'existence de son conseil d'orientation et du collège d'experts scientifiques, l'Agence a réuni depuis sa création, des compétences éthiques, réglementaires et scientifiques certaines dans le domaine de la recherche sur l'embryon. Elle possède par ailleurs, de par sa fonction et son organisation, un savoir-faire important en matière de recueil d'expertise et de constitution de groupes de travail. L'ensemble de ces compétences devrait lui permettre d'assumer une plus grande autonomie en matière d'encadrement de la recherche sur l'embryon et des cellules souches embryonnaires, un peu à la manière de la HFEA (Human Fertilisation and Embryology Agency) anglaise, qui est elle aussi en charge de réguler la recherche sur l'embryon en Grande Bretagne.

L'octroi à l'Agence de la biomédecine d'une plus grande autonomie, permettrait en particulier à la loi de bioéthique de s'affranchir de la nécessité de répondre aux développements technologiques et scientifiques constants, pour se concentrer sur l'affirmation de principes permanents. Incidemment, cela permettrait également d'éviter la nécessité d'une révision périodique de la loi. La question a été posée par plusieurs instances, en particulier lors de l'audition consacrée à la révision de la loi de bioéthique par l'OPECST (Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques). Une organisation impliquant les agences sanitaires concernées, ainsi que d'autres instances comme le Comité Consultatif National d'Ethique, mérite d'être examinée.

### **Synthèse de l'analyse de l'international**

La possibilité pour les scientifiques d'effectuer des travaux sur l'embryon couvre, à travers le monde, toute l'étendue du spectre allant de l'interdiction à l'autorisation, cette dernière pouvant inclure l'utilisation d'embryons conçus pour la recherche, ainsi que le recours de la technique de transfert nucléaire (improprement appelé clonage thérapeutique).

Les législations peuvent être classées en 4 catégories :

- Législation *permissive* : permet l'utilisation de la majorité des techniques concernant la recherche sur l'embryon, à l'exception du clonage reproductif qui est universellement banni. Ex : Royaume-Uni, Belgique, Espagne, Singapour.
- Législation *permissive avec restriction* : les recherches sur l'embryon et les lignées de cellules souches embryonnaires humaines sont permises (ou non interdites), ainsi que la dérivation de nouvelles lignées à partir d'embryons surnuméraires. Par contre, la technique de transfert nucléaire et la création d'embryons pour la recherche sont interdites. Ex : Pays-Bas, Canada, Brésil.
- Législation *restrictive* : les recherches sur l'embryon (donc dérivation de lignées de cellules souches embryonnaires) sont interdites, mais pas les recherches utilisant des lignées importées de l'étranger avec, éventuellement, des conditions concernant la date de dérivation des lignées. Ex : Allemagne, Italie, Etats-Unis.
- Législation *d'interdiction* : l'ensemble des recherches est interdit (recherches sur l'embryon, dérivation de lignées de cellules souches embryonnaires, recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines, même importées). Ex : Pologne, Irlande, Russie.

## **5.5. Conclusions et pistes de travail**

Certaines améliorations de la loi de bioéthique que l'on peut suggérer résultent de l'imprécision de la loi et ne font pas débat :

- Dénomination homogène dans l'ensemble de la loi du type de cellules couvertes (supprimer le terme « cellules embryonnaires ») : consulter les professionnels (scientifiques et juristes).
- Sortir l'import/export de tissus fœtaux du champ de la recherche sur l'embryon, et donc du dispositif d'autorisation.
- Changer l'appellation de « clonage thérapeutique » en « transfert nucléaire ».
- Supprimer la distinction entre « études » et « recherches sur l'embryon ».

Certains changements à considérer impliquent des choix institutionnels :

- Donner à l'Agence la possibilité de définir certains critères scientifiques (ex : absence de cellules souches embryonnaires dans un échantillon de cellules différenciées)
- Plus généralement, mettre à contribution les compétences de l'Agence au niveau scientifique, légal et recueil d'expertise pour lui laisser plus de latitude et ainsi s'affranchir de révisions régulières de la loi
- Capacité de proposition ou de conseil dans le paysage de la recherche dans les cellules souches embryonnaires.
- Agence assurant conjointement la représentation française dans les organisations internationales.
- Définition des acteurs de la délivrance d'autorisation de recherche biomédicale utilisant des cellules différenciées à partir de cellules souches embryonnaires.
- Limitation de la révocabilité du consentement au don d'embryon à la recherche.

Des points de rédaction de la loi nécessitent une réflexion quant à son objet :

- Reformulation de la notion de progrès thérapeutique majeur vers une formulation mettant également l'accent sur l'amélioration des connaissances.
- Suppression de la notion d'alternative d'efficacité comparable.
- Type de demande sujette à autorisation de l'Agence de la biomédecine : inclure la possibilité de dépôt de projets n'étant pas d'ordre strictement scientifique (amélioration du contrôle qualité, conditions de culture).
- Distinction recherches sur lignées importées/ sur embryons.
- Simplification de la procédure d'importation de cellules souches embryonnaires.

Enfin, certaines pistes de réflexion sont à étudier:

- Autoriser le transfert d'embryons sur lequel des recherches strictement définies et visant à une meilleure efficacité des techniques d'AMP ont été menées ?
- Choix du régime concernant la recherche sur l'embryon : interdiction/ dérogation/ autorisation.
- Autorisation de conservation d'embryons pour la recherche sans projet afférent (centre de ressources biologiques).
- Statut de la technique du transfert nucléaire.
- Création d'embryons ou de blastocystes pour la recherche

## 6. Agence de la biomédecine : missions et fonctionnement

### 6.1. La création d'une Agence de la biomédecine

#### Le choix du législateur

Le législateur de 2004 a choisi de créer l'Agence de la biomédecine en la fondant sur l'Etablissement français des Greffes (EfG). Il a donc adjoint à l'EfG, au sein d'une même agence rebaptisée, les missions relatives à la procréation, l'embryologie et la génétique humaines.

La loi de 2004 confie en outre à l'Agence de la biomédecine la gestion du fichier des donneurs volontaires de cellules hématopoïétiques ou de cellules mononucléées périphériques pour les malades qui ne peuvent recevoir une greffe apparentée, ainsi que l'interrogation des registres internationaux et l'organisation de la mise à disposition des greffons (L1418-1 7°). L'intégration à l'EfG de ces missions qui étaient gérées par l'association France Greffe de Moelle était déjà prévue dans la loi de 1994 et n'avait pu être appliquée.

Dans le cadre des travaux préparatoires de la loi de 2004, l'hypothèse de la création d'une agence spécifique pour couvrir les domaines de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines, l'APEGH, a été envisagée en 2002, option qui n'a pas été retenue. Auparavant, ces activités étaient encadrées par la direction générale de la santé (DGS). Elle s'appuyait, pour délivrer les autorisations et les agréments des praticiens, sur les avis de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal (CNMBRDP) et de la Commission consultative nationale en matière d'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales (CCNECG). Elle s'appuyait également, pour évaluer les activités d'assistance médicale à la procréation, sur l'association créée par les professionnels pour gérer et analyser le registre FIVNAT, dispositif de recueil des données sur les pratiques d'AMP. Ce registre ne permettait cependant pas de répondre totalement à la demande de transparence et de retours d'information des équipes médicales.

En définitive, les contours de l'APEGH ont été conservés mais c'est le rattachement de cette agence potentielle à l'EfG, avec la création de l'Agence de la biomédecine, qui a prévalu en 2004.

L'Agence de la biomédecine s'inscrit dans un maillage d'agences sanitaires avec lesquelles elle collabore régulièrement : l'Institut de veille sanitaire, la Haute autorité de santé, l'Institut national du cancer et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. L'articulation avec cette dernière est plus poussée dans la mesure où leurs domaines d'intervention ont des processus en commun (biovigilance relative aux organes notamment).

A la différence des autres agences intervenant dans le secteur de la santé, l'Agence de la biomédecine exerce des missions opérationnelles dans le domaine de la greffe d'organes (gestion de la liste des malades en attente et répartition et attribution des greffons) et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (gestion du fichier des donneurs volontaires, interrogation des registres internationaux et organisation de la mise à disposition des greffons). Elle se distingue donc des agences de « sécurité sanitaire ».

## **Les étapes de la mise en œuvre de l'Agence de la biomédecine**

La création et la montée en charge des attributions de l'Agence de la biomédecine se sont déroulées en plusieurs étapes.

### **Création**

Le décret d'application définissant les missions de l'Agence de la biomédecine est paru le 4 mai 2005 (modifié le 9 avril 2008), mais c'est le décret portant nomination de la directrice générale, le 9 mai 2005, et sa publication au Journal officiel le 10 mai, qui a entraîné la mise en place de l'Agence de la biomédecine qui s'est dès lors substituée à l'EfG.

L'installation officielle de l'Agence dans ses nouveaux locaux de Saint-Denis s'est faite le 10 mai 2005, en présence du ministre de la santé Philippe Douste-Blazy.

La mission d'inspection, qui n'existait pas au sein de l'EfG, a été créée dans le même temps pour mettre en œuvre le contrôle de conformité à la réglementation des activités qui relèvent d'une autorisation ou d'un agrément de l'Agence.

### **Intégration du registre France Greffe de Moelle à l'Agence de la biomédecine**

Les 18 personnes de l'équipe de France Greffe de Moelle ont rejoint les locaux de l'Agence à Saint-Denis le 9 décembre 2005 pour une intégration juridique effective des missions au sein de l'Agence de la biomédecine le 1<sup>er</sup> janvier 2006. Cette intégration résulte d'un important travail de préparation mené dès la fin 2004 par l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) auquel France Greffe de Moelle et l'Etablissement français des Greffes, puis l'Agence de la biomédecine, ont largement contribué.

Cette mission IGAS s'est attachée à proposer des solutions concrètes, en termes juridiques et organisationnels, qui ont permis de répondre de façon satisfaisante aux enjeux de cette intégration :

- le transfert s'est opéré dans les meilleures conditions pour les patients et les professionnels de santé en conservant la reconnaissance internationale du registre ;
- il s'est inscrit dans une politique de développement du fichier des donneurs volontaires de moelle : augmentation de 10 000 par an annoncée par le ministre de la santé à l'automne 2004, financée par des dotations versées au budget de l'Agence à partir de 2005 ;
- les personnels de l'association ont pu être intégrés dans des conditions satisfaisantes ;
- la continuité de service a été assurée lors du transfert budgétaire et comptable et de transfert des systèmes d'information.

Les deux décrets nécessaires à la mise en œuvre effective du transfert ont été publiés à l'automne 2005. Celui du 8 novembre 2005 définissait les modalités de transfert, essentiellement l'intégration des personnels et le passage d'une gestion associative à la gestion d'un établissement public administratif. Celui du 27 octobre 2005 fixait l'indemnisation de l'association au titre du transfert du fichier.

Cette intégration s'est traduite par la création au sein de l'Agence de la biomédecine d'une direction du Registre France Greffe de Moelle. L'association France Greffe de Moelle s'est, quant à elle, réorientée vers la recherche et a modifié son nom et son objet social, devenant l'IRGHET (International research group on unrelated hematopoietic stem cell transplantation).

Cette étape importante de la mise en œuvre de l'Agence lui permet de jouer pleinement son rôle dans le recrutement des donneurs de cellules souches hématopoïétiques non apparentés, en relation avec l'Etablissement Français du Sang, la gestion du registre français, l'interrogation des registres français et internationaux et l'organisation de la mise à disposition des greffons.

La loi de 2004 spécifiant très précisément, en vue de ce transfert, que l'Agence de la biomédecine gère le « fichier des donneurs de cellules hématopoïétiques ou de cellules mononuclées périphérique », il conviendrait, compte tenu de l'évolution du registre qui comprend également les unités de sang placentaire du réseau français des banques de sang placentaire, d'élargir cette formulation à l'occasion de la révision de la loi.

### **Montée en charge**

La montée en charge de l'Agence de la biomédecine dans les domaines de compétence nouveaux s'est opérée progressivement. Elle a été conditionnée par la publication des décrets de base, à savoir :

- le décret relatif à la recherche sur l'embryon et sur les cellules embryonnaires pris le 6 février 2006,
- le décret relatif au don de gamètes et à l'assistance médicale à la procréation pris le 22 décembre 2006,
- le décret relatif au diagnostic prénatal et au diagnostic effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* (diagnostic préimplantatoire) pris également le 22 décembre 2006,
- le décret relatif à l'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales pris le 4 avril 2008,
- le décret relatif notamment à la vigilance en AMP pris le 19 juin 2008.

Il est à noter que l'Agence de la biomédecine n'a été en mesure d'exercer pleinement ses missions que sur une période allant de deux ans et demi pour la recherche sur l'embryon à quelques mois pour la génétique.

En conséquence, le présent bilan d'application de la loi et les réflexions sur la révision de la loi de bioéthique ne peuvent s'appuyer à ce jour sur une expérience de 4 années de mise en œuvre.

## **6.2. Le fonctionnement de l'Agence de la biomédecine**

L'Agence s'appuie sur ses instances délibérantes pour organiser ses échanges avec les professionnels de santé, les scientifiques, les autorités publiques et la société : le conseil d'orientation et le conseil d'administration prévus par la loi, et le comité médical et scientifique, innovation du décret du 4 mai 2005 (R1418-21).

Elle est arrivée aujourd'hui au terme d'une première étape de 3 ans de fonctionnement et du premier mandat de ces instances.

### **Direction générale et instances**

#### **Le directeur général**

L'Agence de la biomédecine est dirigée par un directeur général. A ce titre, il signe toutes les autorisations et les agréments individuels de praticiens dans le domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines. Il émet l'ensemble des avis et recommandations qui relèvent de la compétence de l'Agence.

La première directrice générale, Carine CAMBY, a été nommée le 9 mai 2005 pour un mandat de 3 ans.

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE a ensuite été nommée directrice générale le 4 juillet 2008.

#### **Le conseil d'administration (L1418-3)**

Le conseil d'administration de l'Agence est composé, outre son président, de 32 membres, pour moitié de représentants de l'Etat, de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, des établissements publics administratifs nationaux à caractère sanitaire et des établissements publics de recherche concernés par les activités de l'Agence, et pour moitié de personnalités qualifiées choisies en raison de leurs compétences dans les domaines relevant des missions de l'Agence et de représentants du personnel.

Le conseil d'administration délibère sur les orientations générales, le programme d'investissements, le rapport annuel d'activité, le budget et les comptes de l'Agence, les subventions éventuellement attribuées par l'Agence ainsi que sur l'acceptation et le refus de dons et legs.

La professeure Michèle KESSLER a été nommée présidente du conseil d'administration le 30 mai 2005 et les membres désignés le 21 juin 2005 par arrêté du ministre chargé de la santé.

Le conseil d'administration a été renouvelé le 18 juin 2008, et sa nouvelle présidente, la professeure Mauricette MICHALLET, a été nommée le 5 juillet 2008.

### **Le conseil d'orientation (L1418-4)**

L'Agence est dotée d'un conseil d'orientation qui examine la politique médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine au regard des questions d'ordre éthique susceptibles de se poser dans son champ de compétence. Ce conseil, composé outre son président, de 24 membres est obligatoirement consulté par le directeur général sur les demandes d'autorisation de protocoles de recherche sur l'embryon ou sur les cellules souches embryonnaires humaines, de CPDPN, de CDPI et de DPI-HLA ainsi que sur les questions intéressant la recherche médicale ou scientifique et relevant de la compétence de l'Agence. Il veille à la cohérence éthique et scientifique des décisions, avis, recommandations et publications de l'Agence. Il peut proposer au directeur général la conduite d'expertises, d'études ou d'évaluations scientifiques. Il définit également les critères d'appréciation de la formation et de l'expérience nécessaires à l'agrément des praticiens par l'Agence.

Le conseil d'orientation est composé de quatre collèges de 6 membres chacun :

- des représentants du Parlement, du Conseil d'Etat, de la Cour de cassation, du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, de la Commission nationale consultative des droits de l'homme ;
- des experts scientifiques qualifiés dans les domaines d'activité de l'Agence ;
- des personnes qualifiées ayant une expérience dans les domaines d'activité de l'Agence et des personnes qualifiées dans le domaine des sciences humaines et sociales ;
- des représentants d'associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, d'associations de personnes handicapées, d'associations familiales et d'associations oeuvrant dans le domaine de la protection des droits des personnes.

Le conseil d'orientation se réunit une fois par mois.

Le président du conseil d'orientation, Alain CORDIER, ainsi que l'ensemble des membres ont été nommés le 21 juin 2005 par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la recherche.

Le conseil d'orientation a été renouvelé le 7 juillet 2008. Son nouveau président est le professeur Sadek BELOUCIF.

Le conseil d'orientation, instance nouvelle et composée de quatre collèges d'horizons très différents, a consacré le début de son mandat à définir plus précisément le rôle qu'il aurait à jouer au sein de l'Agence de la biomédecine et son mode de fonctionnement. Son identité propre était à affirmer et un équilibre devait être trouvé, notamment avec le comité médical et scientifique. Il s'est investi dans des questionnements éthiques intéressant l'ensemble des missions de l'Agence.

Durant ce premier mandat, il a produit 20 avis en réponse aux saisines de la directrice générale (ces avis sont intégrés en troisième partie de ce rapport). Le bilan qu'il a rédigé au terme de son mandat (*Leçons d'expérience (2005-2008) et questionnements*) témoigne de la qualité de ses travaux et montre toute l'utilité d'une instance d'éthique appliquée dans les domaines de compétence de l'Agence de la biomédecine.

Le conseil d'orientation émet des avis sur les autorisations des CPDPN, des CDPI, du DPI-HLA ainsi que des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines. On peut se demander si ses missions ne devraient pas être allégées d'une partie de ces tâches afin qu'il puisse consacrer plus de temps à la réflexion éthique. Une telle évolution devrait nécessairement s'accompagner d'une obligation pour l'Agence d'informer régulièrement le conseil d'orientation sur l'état des lieux des autorisations et les difficultés rencontrées en matière d'éthique afin qu'il remplisse pleinement son rôle de conseil.

Par ailleurs, les nombreux domaines de compétence de l'Agence de la biomédecine ne sont pas représentés sur le plan scientifique, la loi ne prévoyant que 6 experts scientifiques dans le conseil d'orientation pour respecter la parité des quatre collèges, ce qui confère toute son importance au comité médical et scientifique.

### ***Le comité médical et scientifique***

Instance d'expertise médicale de l'Agence de la biomédecine, le comité médical et scientifique (CMS) assure auprès du directeur général un rôle de conseil et de proposition. Le conseil d'orientation s'appuie également sur les délibérations de ce comité dès lors qu'une expertise médicale lui est nécessaire. Le comité médical et scientifique, dont la composition relève d'une décision du directeur général de l'Agence, réunit des professionnels, experts médicaux et scientifiques représentatifs de l'ensemble des sociétés savantes du prélèvement, de la greffe et de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines. Il se réunit environ 5 fois par an et compte 31 membres.

La composition du CMS a été fixée par décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine le 22 septembre 2005. Il est présidé par le professeur Jean-Paul VERNANT.

Le mandat du CMS a été prorogé jusqu'au 31 décembre 2008.

### ***Les groupes de travail***

C'est également au quotidien que l'expertise médicale et scientifique de l'Agence s'appuie sur les professionnels de santé qu'elle sollicite dans les nombreux groupes de travail qu'elle anime. En effet, partageant avec les professionnels de santé le même objectif d'amélioration de la prise en charge des patients et de la qualité des soins, l'Agence s'attache à construire avec eux l'ensemble des dispositifs qui concourent à définir, améliorer, encadrer et réglementer les pratiques d'une part et l'accès aux soins et la prise en charge d'autre part.

Une vingtaine de groupes de travail, qui ont chacun constitué en tant que de besoin des sous-groupes thématiques, se réunissent donc régulièrement à l'Agence de la biomédecine pour participer à l'ensemble de son action, de l'élaboration de la stratégie au suivi des activités, en passant notamment par la rédaction des règles de bonnes pratiques, la mise au point des référentiels d'audit de la qualité et d'auto-évaluation, la définition des procédures de vigilance et de sécurité, la conception des formations, les évolutions et ajustements des règles de répartition des greffons, l'élaboration des protocoles médicaux de prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque.

Enfin, toutes les décisions médicales ou scientifiques individuelles, comme l'inscription d'un malade dans une catégorie prioritaire de la liste d'attente d'un organe, les dérogations de donneurs vivants à sérologie positives ou encore l'autorisation des protocoles de recherche sur l'embryon, s'appuient sur les avis des collègues d'experts constitués auprès de l'Agence de la biomédecine : Greffe hépatique / Greffe rénale et pancréatique / Greffe cardio-pulmonaire / Dérogations pour les donneurs de cellules souches hématopoïétiques porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C / Dérogations pour les donneurs vivants d'organes porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B ou C / Comité de suivi des greffes dérogatoires / Recherches sur l'embryon humain et cellules embryonnaires humaines.

Au total, l'Agence de la biomédecine s'appuie sur plus de 700 experts.

## Organisation au service des missions

L'organisation de l'Agence de la biomédecine est directement dictée par ses missions. On trouve au siège une direction stratégique (médicale et scientifique), deux directions opérationnelles (registre France Greffe de Moelle et prélèvement-greffe), des directions support (affaires juridiques, affaires administratives et financières, systèmes d'information et communication) ainsi que la mission d'inspection.

En région, l'Agence s'appuie sur un réseau déconcentré constitué de quatre services de régulation et d'appui (SRA) divisés eux-mêmes en sept zones interrégionales de prélèvement et de répartition des greffons (ZIPR), découpage géographique destiné à assurer la continuité des prélèvements et des greffes sur l'ensemble du territoire national. Les SRA représentent l'Agence de la biomédecine au niveau local pour toutes les missions concernant le prélèvement et la greffe. Ils assument tout d'abord la mission opérationnelle de régulation, répartition et attribution des greffons, 24 heures sur 24, à l'échelon interrégional et en étroite relation avec les équipes médico-chirurgicales. Ils constituent également un appui essentiel pour les acteurs de santé en favorisant la mise en place de réseaux qui associent tous les établissements impliqués dans le prélèvement et la greffe et en développant l'information des personnels de santé et du public. La direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe, localisée au siège de l'Agence, relaie l'action des SRA régionaux en assurant la coordination du prélèvement, l'attribution et la répartition des greffons à l'échelle nationale et internationale. Elle est également responsable de la gestion de la liste nationale des patients en attente de greffe d'organe et de cornée et du registre national des refus de prélèvement d'organes et de tissus.

L'organigramme de l'Agence de la biomédecine et son organisation territoriale sont disponibles en annexe.

## Stratégie et grandes priorités

L'Agence de la biomédecine a formalisé ses objectifs, sa stratégie et ses relations avec les tutelles dans le contrat de performance 2007-2010 qu'elle a signé le 22 mars 2007 avec les ministres chargés de la santé et du budget.

Les 9 orientations stratégiques de son action ont été définies conjointement avec l'ensemble des ministères représentés au conseil d'administration (santé, budget, recherche, affaires étrangères, justice) :

- 1.A. Poursuivre l'amélioration de l'accès à la greffe
- 1.B. Contribuer à l'amélioration des conditions de prise en charge de l'assistance médicale à la procréation, du diagnostic prénatal et des examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales
2. Développer et assurer la qualité, la sécurité et l'évaluation des activités et des pratiques
3. Assurer la police sanitaire dans son champ de compétence
4. Contribuer à la réflexion éthique, à la diffusion et au respect des principes éthiques dans les activités relevant de son champ de compétence
5. Promouvoir la recherche, dans le respect des principes éthiques, dans les domaines de compétence de l'Agence et en particulier dans celui de la recherche sur l'embryon
6. Assurer l'information des citoyens et des professionnels de santé
7. Apporter dans son champ de compétence une contribution efficace à l'activité réglementaire et aux politiques de santé publique, ainsi qu'à l'action internationale
8. Structurer l'Agence de la biomédecine au meilleur coût

Le schéma directeur des systèmes d'information 2006-2009 de l'Agence de la biomédecine a été approuvé le 4 juillet 2006 par son conseil d'administration et sa première révision le 8 avril 2008. L'Agence s'attachant, dans la continuité de l'Etablissement français des Greffes, à développer des outils au service de ses missions, il prend en compte les nouvelles missions relatives à la procréation et au diagnostic prénatal, préimplantatoire et génétique, le renforcement des systèmes dédiés aux fonctions support devenu impératif pour faire face à l'évolution de l'Agence et l'intégration du registre France Greffe de Moelle.

Enfin, l'Agence s'est dotée en 2007 d'un projet d'établissement destiné à accompagner les personnels, l'organisation et le fonctionnement interne dans la mise en œuvre de la stratégie définie par le contrat de performance.

## **Moyens humains et financiers**

A la création de l'Agence de la biomédecine, l'Etablissement français des Greffes comptait 161 équivalent temps plein travaillés (ETPT). En 2008, l'Agence compte 230 postes : 51 postes ont donc été créés, auxquels s'ajoutent les 18 postes liés à l'intégration de France Greffe de Moelle. Elle s'appuie en outre sur l'important réseau d'experts qu'elle a développé.

Le budget de l'EfG s'établissait à 20 M€ en 2004. En 2005, année de la création de l'Agence et de son emménagement dans ses nouveaux locaux de Saint-Denis, le budget a été porté à 30 M€. Le 1<sup>er</sup> janvier 2006, l'activité de gestion du registre France Greffe de Moelle a intégré l'Agence et le budget a alors atteint 53 M€ (dont près de 18 M€ pour le registre). Enfin, le budget 2009 de l'Agence de la biomédecine est estimé à près de 70 M€, du fait notamment de l'évolution des fonds dédiés à l'augmentation du fichier des donneurs de moelle et à la mise en place d'un programme d'aide à l'ouverture de nouvelles banques de sang placentaire, mais également à la reprise par l'Agence du financement des relais régionaux du programme REIN (Réseau épidémiologie et information en néphrologie), assuré auparavant par les agences régionales de l'hospitalisation. Les subventions de l'Etat et de l'assurance maladie s'établissent respectivement à 12 M€ et 24 M€.

## **6.3. Les missions**

### **Cadre juridique (L1418-1 à 8)**

L'Agence de la biomédecine est un établissement public à caractère administratif placé sous la tutelle du ministre en charge de la santé.

Elle est compétente dans les domaines de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaines. Un certain nombre de missions spécifiques lui sont assignées.

Elle participe à l'élaboration et, le cas échéant, à l'application de la réglementation et de règles de bonnes pratiques et de formule des recommandations pour les activités relevant de sa compétence.

Elle assure une information permanente du Parlement et du Gouvernement sur le développement des connaissances et des techniques pour les activités relevant de sa compétence et leur propose les orientations et mesures qu'elles appellent.

Elle promeut la qualité et la sécurité sanitaires, ainsi que la recherche médicale et scientifique, pour les activités relevant de sa compétence ;

Elle suit, évalue et, le cas échéant, contrôle les activités médicales et biologiques relevant de sa compétence et veille à la transparence de ces activités. A ce titre :

- elle est destinataire des rapports annuels d'activité des établissements et organismes relevant de ses domaines de compétence ;
- elle évalue notamment les conséquences éventuelles de l'AMP sur la santé des personnes qui y ont recours et sur celle des enfants qui en sont issus (voir « Sécurité sanitaire et qualité des pratiques d'AMP, suivi des personnes », page 44),
- elle met également en œuvre, dans ce domaine, un dispositif de vigilance en matière d'activités cliniques et biologiques (voir « Sécurité sanitaire et qualité des pratiques d'AMP, suivi des personnes », page 44).

Pour les contrôles relatifs à sa mission de police sanitaire, l'Agence est dotée d'inspecteurs. Elle est destinataire des rapports de contrôle et d'inspection concernant les activités relevant de sa compétence.

Elle promeut le don d'organes, de tissus et de cellules issus du corps humain, ainsi que le don de gamètes.

Elle met en œuvre un suivi de l'état de santé des donneurs d'organes et d'ovocytes, afin d'évaluer les conséquences du prélèvement sur la santé des donneurs (voir « Donneurs vivants d'organes », page 4, « Sécurité sanitaire et qualité des pratiques d'AMP, suivi des personnes », page 44).

Elle enregistre l'inscription des patients en attente de greffe sur la liste d'attente nationale, assure sa gestion et l'attribution des greffons. Elle élabore également les règles de répartition et d'attribution des greffons en tenant compte du caractère d'urgence que peuvent revêtir certaines indications. Ces règles sont approuvées par arrêté du ministre chargé de la santé.

Elle gère le fichier des donneurs volontaires de cellules hématopoïétiques ou de cellules mononucléées périphériques pour les malades qui ne peuvent recevoir une greffe apparentée. Elle assure, en outre, l'interrogation des registres internationaux et organise la mise à disposition des greffons.

Elle recueille, conserve et transmet les informations dans le cadre de la procédure de l'information médicale à caractère familial (voir la fiche « Génétique », page 55).

Elle délivre les autorisations :

- de protocoles de recherche *in vitro* sur l'embryon et les cellules embryonnaires à finalité thérapeutique (elle peut suspendre ou retirer les autorisations qu'elle a délivrées, de même que les ministres chargés de la santé et de la recherche peuvent interdire ou suspendre la réalisation d'un protocole de recherche autorisé ou demander un nouvel examen),
- d'importation et de conservation de tissus embryonnaires ou fœtaux à des fins de recherche,
- de création des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et des centres de diagnostic préimplantatoire (CDPI).

Elle exerce les contrôles afférents à ces autorisations (mission d'inspection).

Elle délivre également des autorisations individuelles (couples) pour :

- l'importation et l'exportation des cellules reproductives (*i.e.* les gamètes : spermatozoïdes et ovules) ou des tissus germinaux,
- le déplacement transfrontalier d'embryons,
- le diagnostic préimplantatoire à titre expérimental (DPI-HLA).

Elle délivre les agréments individuels de praticiens pour :

- les activités cliniques et biologiques d'AMP,
- le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire,
- la réalisation des examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales.

En effet, sont seuls habilités à pratiquer ces activités les praticiens qui ont été agréés individuellement par l'Agence.

Elle délivre des avis aux autorités administratives pour les activités relevant de sa compétence :

- aux ARH qui délivrent les autorisations d'activité des établissements et laboratoires pratiquant les activités cliniques et biologiques d'AMP et le DPN et, en attendant que leurs compétences ne soient transférés aux ARH (SROS de la génétique), aux préfets de régions concernant l'examen des caractéristiques génétiques,
- aux ARH et à l'AFSSAPS pour toutes les autorisations dans le domaine de la greffe d'organes, tissus et cellules.

L'Agence de la biomédecine peut être saisie par les académies ou les sociétés savantes médicales ou scientifiques, par les associations agréées et par les commissions chargées des affaires sociales de l'Assemblée nationale et du Sénat.

## Mise en œuvre des missions

### ***Statut d'établissement public à caractère administratif (EPA)***

Depuis l'intégration du registre France Greffe de Moelle, les recettes du registre constituent 40 % des ressources de l'Agence de la biomédecine. Or elles reposent sur des échanges de nature commerciale et qui plus est pour partie internationaux. Un tel état de fait conduit à s'interroger sur le maintien du statut d'EPA qui rend très contraignante la gestion de ce type de recettes.

### ***Pouvoir normatif de l'Agence de la biomédecine***

La loi pourrait conforter explicitement la compétence de l'Agence dans l'accomplissement des missions qui lui sont confiées. Celle-ci pourrait notamment disposer d'un pouvoir normatif concernant tous les actes liés à son pouvoir d'autorisation et d'agrément :

- les modèles de dossiers de demande d'agrément et d'autorisation,
- les modèles de rapports annuels des structures dont elle délivre les autorisations (CPDPN et CDPI),
- les modèles de rapports annuels pour les activités qu'elle suit (AMP, DPN, DPI, génétique),
- les fenêtres de dépôt des dossiers.

Dans des domaines où les pratiques sont en constante évolution et alors que l'Agence de la biomédecine a acquis une forte expertise en relation avec les professionnels de santé, ces derniers soulignent la nécessité qu'elle soit dotée d'un pouvoir normatif élargi, notamment en matière de règles de bonnes pratiques et de règles de répartition des greffons.

### ***Agrément des praticiens (AMP, DPN-DPI, génétique)***

L'Agence délivre les agréments individuels de praticiens pour les activités cliniques et biologiques d'AMP, le diagnostic prénatal et préimplantatoire et la réalisation des examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales.

L'Agence fonde ses décisions d'agrément sur les critères d'appréciation de la formation et de l'expérience, établis par son conseil d'orientation :

- formation initiale, aboutissant à la définition d'un niveau de diplôme général (médecin, pharmacien, et à titre exceptionnel personnalité scientifique),
- formation spécialisée afin de garantir la capacité à répondre au haut degré de technicité nécessaire dans ces domaines,
- expérience dont les praticiens doivent justifier pour prendre en charge les personnes dans les meilleures conditions de qualité et de sécurité, afin de s'assurer que l'exercice d'une activité repose sur une formation pratique suffisante.

L'agrément est valable 5 ans et le praticien peut exercer son activité dans n'importe quelle structure autorisée. Il appartient à celle-ci d'informer l'ARH (ou le préfet de région compétent) et l'Agence de la biomédecine du nom des praticiens exerçant dans son établissement ou laboratoire, de leurs départs et arrivées.

La loi de 1994 donnait compétence au ministre chargé de la santé pour agréer individuellement les praticiens, après avis de Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal (CNMBRDP) ou de la Commission consultative nationale en matière d'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales (CCNECG). Les agréments des praticiens étaient alors rattachés aux autorisations d'activités délivrées aux établissements de santé et aux laboratoires d'analyses de biologie médicale, qui précisaient le nom du responsable pour l'exercice de ces activités au sein de la structure.

La loi de 2004 dissocie les autorisations de structures (délivrées par les ARH) et les agréments de praticiens (délivrés par l'Agence de la biomédecine). Désormais, chaque praticien doit disposer d'un agrément individuel et peut exercer son activité dans n'importe quelle structure pendant les cinq années de son agrément dès lors que celle-ci est autorisée.

Cette mission d'agrément est effectuée depuis début 2007 pour l'AMP et le DPN suite à la publication des décrets correspondants, le 22 décembre 2006 (décrets 2006-1660 et 2006-1661) et depuis avril 2008 pour la génétique (décret 2008-321 du 4 avril 2008).

Les quelque 1 000 dossiers d'agrément en AMP et DPN instruits par l'Agence en un an correspondent à des demandes de renouvellement d'agrément, à des demandes nouvelles et aux demandes des professionnels qui exerçaient antérieurement sous la responsabilité d'un praticien agréé et qui doivent désormais être agréés en propre (de l'ordre de 40 % des demandes). Environ 500 dossiers supplémentaires en AMP et DPN et 1000 en génétique (estimation à partir des chiffres de la DGS) sont susceptibles d'être déposés. Cinq ans plus tard, le renouvellement des agréments provoquera le même afflux de demandes (2 500 dossiers).

Sans nier le rôle positif qu'a pu jouer, au début de l'AMP, le dispositif des agréments, la question de la valeur ajoutée de cette procédure se pose aujourd'hui à la lumière de l'expérience.

En effet, le nombre de refus est extrêmement faible. La structuration de la formation des professionnels, le développement d'enseignements de bon niveau spécifiques aux activités encadrées et la transparence des résultats, notamment assurée par le suivi annuel de l'activité, sont sans doute responsables de la qualité des dossiers.

De plus, il existe d'autres moyens pour inciter les professionnels à atteindre les objectifs de qualité visés en particulier par ce dispositif d'agrément préalable. Citons par exemple les contraintes européennes de la directive 2004/23/CE du 31 mars 2004 en matière de tissus et cellules applicable aux gamètes, les démarches de certification type ISO qui ont une efficacité beaucoup plus grande en termes de sécurité et de qualité des pratiques. L'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) et la formation continue (FMC) qui s'imposent aux professions de santé en vertu de la loi de santé publique du 9 août 2004 constituent une garantie supplémentaire.

On peut enfin penser que le dispositif d'autorisation des établissements pour les activités d'AMP, DPN ou génétique est suffisant pour garantir la qualité de la prise en charge médicale. Dans le dispositif actuel, il est précisé qu'il ne peut aboutir que si l'établissement fait appel à des praticiens agréés. Il pourrait être considérablement simplifié, en remplaçant cette mention par « des praticiens pouvant prouver leur compétence », ce qui serait constaté lors de la visite de conformité réalisée par les services déconcentrés dans les établissements ou organismes autorisés.

### ***Police sanitaire dans le champ de l'AMP, du diagnostic prénatal et préimplantatoire et de la génétique***

La loi de 2004 a largement déconcentré la mission de police sanitaire dans le champ de l'AMP, du diagnostic prénatal et de la génétique humaine. Le droit commun prévoit en effet que les ARH et les services déconcentrés du ministère de la santé sont compétents pour délivrer les autorisations des établissements et laboratoires (après avis de l'Agence de la biomédecine) et les contrôler. Seuls l'autorisation et le contrôle des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et des centres de diagnostic préimplantatoire (CDPI) ont été maintenus au niveau national et confiés à l'Agence de la biomédecine.

Ce système complexe traduit une volonté de distinguer les activités de soin à forte composante éthique. En effet, les équipes pluridisciplinaires des CPDPN et des CDPI accompagnent les couples jusqu'à une éventuelle décision d'interruption médicale de grossesse ou de non implantation d'un embryon conçu *in vitro*. Ils évaluent le risque de donner naissance à un enfant ayant une malformation ou une pathologie d'une particulière gravité. Une structure unique et centralisée garantit l'homogénéité de traitement sur l'ensemble du territoire.

Dans la mise en œuvre pratique de ce système, il est apparu qu'il tendait à créer deux régimes différents pour une activité continue exercée sur le même site : les CPDPN et les CDPI sont les seules structures à suivre une procédure différente. Il en résulte une confusion pour les opérateurs, du praticien au directeur d'établissement, qui doivent en référer à deux autorités différentes, les ARH et l'Agence de la biomédecine.

En outre, le contrôle des CPDPN et CDPI, qui porte sur leurs procédures de fonctionnement, gagnerait à s'inscrire dans le champ plus large de l'autorisation et du contrôle de l'ensemble des activités médico-techniques de base de l'AMP, du diagnostic prénatal et de la génétique humaine. Dans la pratique, les inspecteurs de l'Agence de la biomédecine et des services déconcentrés du ministère s'efforcent de se coordonner et s'informer mutuellement. Des échanges réguliers ont lieu à l'occasion du traitement des dossiers, mais l'Agence a également pris l'initiative d'élaborer des référentiels en matière de DPN et d'AMP avec des professionnels des services déconcentrés afin qu'ils puissent servir de support commun.

Une piste de travail pourrait être d'intégrer au droit commun les CPDPN et CDPI et de confier à l'Agence de la biomédecine une compétence en matière d'élaboration des référentiels d'autorisation et d'inspection.

### ***Transport des équipes de greffe d'organes et des greffons***

Les risques liés aux transports des équipes chirurgicales de prélèvement se sont accrus avec l'augmentation des prélèvements qui a multiplié leurs déplacements. Après l'accident d'avion dramatique survenu à Besançon le 19 octobre 2006 au cours duquel deux greffeurs et deux pilotes ont trouvé la mort, l'Agence de la biomédecine a initié une réflexion à l'échelle nationale dans l'objectif de diminuer ces risques et limiter les déplacements des équipes, au moins sur longue distance.

Les démarches engagées avec le ministère de la santé ont abouti à la mise en place d'un dispositif d'assurance par la Fédération hospitalière de France.

L'analyse des conditions de transport des équipes a mis en évidence une très grande hétérogénéité d'organisation entre les établissements et d'infrastructures entre les régions.

Compte tenu des difficultés croissantes rencontrées par les équipes pour obtenir un transport aérien en 2007 et de la perte d'organes vitaux qui s'en est suivie, des démarches ont été engagées par les professionnels pour mutualiser à l'échelle nationale ces transports : plateforme logistique permettant de connaître, grâce à un numéro d'appel unique, la disponibilité de toutes les compagnies susceptibles d'assurer ces transports, marché national avec les compagnies aériennes.

Ces démarches n'ont pu aboutir concrètement jusqu'à présent.

Il semble qu'un dispositif national d'organisation des transports des équipes de greffe et des greffons soit le seul de nature à les améliorer et les homogénéiser.

### ***Vigilances***

En confiant à l'Agence de la biomédecine la mise en œuvre de l'AMP vigilance, le législateur de 2004 a conçu, en matière d'AMP, un dispositif global et cohérent qui ne dissocie pas la vigilance des autres missions de santé publique comme les avis sur autorisations, l'élaboration des règles de bonnes pratiques ou le suivi de la santé des personnes qui y ont recours. Cette cohérence est appréciée des professionnels qui soulignent les excellentes relations avec l'Agence et sa réactivité devant la survenue d'événements indésirables graves.

En matière de greffe d'organes, la biovigilance est sous la responsabilité de l'AFSSAPS, mais les missions de l'Agence de la biomédecine dans ce domaine d'activité la conduisent à assurer en pratique une partie importante de la « vigilance organes ».

La coexistence de deux dispositifs dans lesquels l'implication juridique de l'Agence est variable est, pour certains, source de confusion.

### **Formation des professionnels de santé**

Considérant la formation des personnels de santé comme un outil majeur d'amélioration qualitative et quantitative des activités médicales relevant de sa compétence, l'Agence de la biomédecine met en œuvre un programme de formation ambitieux. Organisme de formation agréé depuis la création de l'EfG, elle a également obtenu à ce titre en 2007 l'agrément pour la formation médicale continue.

En 2007, 1 620 personnes ont pu bénéficier de ses formations.

Pour permettre la reconnaissance universitaire de ses formations, la formation des professionnels qui interviennent dans les domaines relevant de sa compétence pourrait être ajoutée à ses missions.

Une telle évolution serait notamment utile pour valoriser la formation internationale à la coordination des prélèvements (Transplant Procurement Management - TPM) des coordinations hospitalières de prélèvement ainsi que la formation des chirurgiens au prélèvement qui est en cours de conception par la Société francophone de transplantation.

### **Place de la thérapie cellulaire**

La thérapie cellulaire s'est limitée jusqu'à présent à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Avec le développement de la thérapie cellulaire utilisant d'autres types de cellules souches adultes (cellules pancréatiques, cellules mésenchymateuses...), voire à terme des cellules obtenues après dérivation de cellules souches embryonnaires, la révision de la loi de bioéthique pourrait être l'occasion de reposer la question de l'encadrement de ces nouvelles thérapeutiques utilisant des produits du corps humain.

La thérapie cellulaire utilise des cellules issues du corps humain, le plus souvent après une transformation réalisée dans un laboratoire pour traiter des maladies spécifiques. Un produit de thérapie cellulaire est en général préparé pour un patient donné. La thérapie cellulaire se distingue donc de l'ingénierie cellulaire et tissulaire qui est la conception au laboratoire d'un produit d'origine cellulaire et/ou tissulaire destiné à un usage thérapeutique pour un certain nombre de malades.

Le terme de thérapie cellulaire est de fait restreint à l'heure actuelle à l'utilisation de cellules différenciées ou de cellules souches adultes puisque il n'y a pas encore d'utilisation thérapeutique de cellules obtenues après dérivation de lignées de cellules souches embryonnaires humaines mais le champ de la thérapie cellulaire s'étendra rapidement à ces futures applications cliniques. De plus, même si les travaux de l'équipe de S. Yamanaka (« reprogrammation » de fibroblastes en cellules indifférenciées ou iPS) restent du domaine de la recherche, l'objectif est d'obtenir ensuite des cellules différenciées qui seront utilisées pour la réparation de tissus ou d'organes détruits ou lésés, ce qui fait entrer ces cellules dans le champ de la thérapie cellulaire.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de responsabilité globale des activités de thérapie cellulaire par un organisme de tutelle unique. L'AFSSAPS est compétente pour la délivrance des autorisations de protocoles de recherche clinique biomédicale ainsi que des autorisations d'établissements et de produits de thérapie cellulaire. L'Agence de la biomédecine intervient aujourd'hui, dans le cadre de ses missions, à tous les niveaux de la greffe de CSH (don de cellules, manipulation des cellules en laboratoire, greffe). Elle ne couvre les autres aspects de la thérapie cellulaire que dans le cadre d'avis sur des recherches (utilisation hors hématologie des CSH et plus généralement essais sur les cellules souches adultes dans les domaines neuromusculaires, cardio-vasculaires, endocrinologiques et cancérologiques) et d'aide des équipes médicales pour les applications cliniques de ces travaux.

Au regard du développement de ce domaine qui passe rapidement de la recherche pré-clinique à la recherche clinique, voire à l'activité de routine, de la diversité des pathologies potentiellement concernées et donc des professionnels impliqués (maladies neuromusculaires, cardio-vasculaires, endocrinologiques, cancérologiques...), des implications éthiques et des évolutions réglementaires, il semble justifié qu'une instance élabore la stratégie nationale globale en matière de thérapie cellulaire.

## Conclusions et pistes de travail

Le choix de créer une agence unique, l'Agence de la biomédecine, par extension de l'Etablissement français des Greffes s'est avéré fructueux. Après avoir investi progressivement au cours de ses trois années d'existence les nouveaux champs de compétence, elle a désormais acquis une visibilité et une légitimité tant pour les professionnels de santé que les pouvoirs publics ou la société civile.

De plus, comme pour l'Etablissement français des Greffes, le choix de confier à une même agence de l'Etat tout un ensemble cohérent de missions dans un domaine de compétence, de l'encadrement à l'évaluation en passant par la sécurité sanitaire, l'information et la communication, la formation et la gestion opérationnelle le cas échéant, a montré toute sa pertinence en termes d'efficacité, de réactivité et de légitimité.

Le statut de l'Agence de la biomédecine peut cependant être questionné dans sa nature d'établissement public administratif dont 40 % des ressources reposent sur des échanges de nature commerciale.

Concernant ses missions, on retiendra l'opportunité :

- de renforcer la compétence de l'Agence en lui confiant un pouvoir normatif,
- de s'interroger sur le maintien de l'agrément individuel des praticiens,
- d'envisager l'homogénéisation des autorisations et contrôles des structures dans le domaine de l'AMP et du diagnostic prénatal,
- de s'interroger sur la cohérence de ses missions et de celles de l'AFSSAPS en matière de vigilance,
- de confier lui une mission stratégique en matière de thérapie cellulaire.

Quelques ajustements de la loi pourraient être effectués à l'occasion de la révision :

- l'actualisation de la formulation des missions relatives aux fichiers nationaux des donneurs de CSH issues de la moelle osseuse et des unités de sang placentaire disponibles en France,
- l'ajout de la formation des professionnels de santé aux missions de l'Agence.

## 7. Conclusion générale

A l'issue de ce bilan, un constat s'impose : la loi de bioéthique du 6 août 2004 a répondu aux attentes qui avaient été placées en elle. Au fur et à mesure de l'entrée en vigueur de ses dispositions, grâce à l'implication de tous les acteurs, elle a constitué un encadrement efficace du développement parfois exponentiel de techniques de soins innovantes et de recherches dont les thèmes et les perspectives étaient à peine imaginées lors de l'élaboration de la loi.

Certes des difficultés ont été rencontrées dans la mise en œuvre des textes ; elles appellent parfois des modifications juridiques mais il ressort clairement du bilan que la réponse se trouve le plus souvent dans les mesures d'organisation ou dans l'allocation de moyens.

Il nous paraît important de ne pas conclure ce rapport d'application de la loi de bioéthique sans mentionner les difficultés de sa transposition à l'Outre-mer qui s'est heurtée à la complexité juridique du dossier et a empêché, jusqu'à présent, le développement d'une activité de prélèvement et de greffe dans les « collectivités d'Outre-mer » de la Polynésie française et de Nouvelle-Calédonie. Celles-ci sont en effet régies par le principe de spécialité législative : les lois de la métropole ne s'appliquent sur leur territoire que sur mention expresse et elles exercent des compétences propres dévolues par leur loi statutaire. En matière de don et d'utilisation des éléments et produits du corps humain, la compétence normative apparaît partagée entre l'Etat et l'Outre-mer selon les domaines d'intervention. L'Etat est compétent en ce qui concerne le don d'un élément du corps humain qui touche au droit des personnes et au respect de l'intégrité du corps humain et le Territoire intervient sur les conditions de prélèvement et d'utilisation des éléments du corps humain au titre de sa compétence en matière de santé publique.

Grâce à l'intervention successive des lois de 1994 et 2004, la France est aujourd'hui dotée de l'un des systèmes législatifs et réglementaires les plus aboutis dans le domaine de la bioéthique.

Les amendements qui lui seront apportés pour accompagner les progrès de la science, la généralisation de nouvelles technologies ou les attentes de la société française, permettront de compléter l'enracinement de l'éthique au sein de notre système de soins et de recherche.

L'Agence de la biomédecine s'attachera à donner une pleine efficacité au dispositif qui sera issu des travaux à venir, dans la poursuite de l'objectif d'être toujours au service des patients.

**-2-**

**Etude comparative de  
l'encadrement  
juridique international**



# Etude comparative de l'encadrement juridique international

## Sommaire

|    |   |    |
|----|---|----|
| 1. | Introduction .....  | 4  |
| 2. | Organes/Tissus/Cellules .....                                     | 5  |
| 3. | Assistance médicale à la procréation.....                         | 11 |
| 4. | Diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire, génétique ..... | 19 |
| 5. | La recherche sur l'embryon.....                                   | 24 |
| 6. | Les agences nationales.....                                       | 28 |
| 7. | Le droit communautaire et international .....                     | 33 |
| 8. | Sources .....   | 39 |

# 1. Introduction

Cette étude comparative de l'encadrement juridique international dresse un panorama des éléments significatifs de la législation des différents pays dans chaque domaine de la loi de bioéthique : Organes/tissus/cellules, assistance médicale à la procréation, diagnostic prénatal/diagnostic préimplantatoire/génétique, recherche sur l'embryon, agences.

Elle est complétée par un aperçu des contraintes supranationales (droit communautaire, conventions internationales) dans lesquelles la législation française s'inscrit.

## 2. Organes/Tissus/Cellules

L'étude sur la transplantation d'organes en Europe, « Human organ transplantation in Europe : an overview », menée en 2003 par la Commission européenne dans le cadre d'une réflexion préalable à une action politique constitue la référence d'une bonne part des informations présentées dans ce chapitre. Cette étude incluait les 25 Etats membres de l'Union européenne ainsi que la Bulgarie, la Norvège, la Roumanie et la Turquie. *Qui sont maintenant dans l'union européenne.*

### ***Donneurs décédés***

Les chiffres du prélèvement d'organes sur personnes décédées accusent de fortes différences entre les pays. Ainsi, en 2006, le taux de prélèvement par million d'habitants s'élevait à 23,2 en France, 33,8 en Espagne, 21,7 en Italie, 15,3 en Allemagne et 12,9 au Royaume-Uni.

### **Le consentement au prélèvement *post mortem***

La très grande majorité des pays en Europe a légiféré sur les modalités du consentement des donneurs décédés.

Les uns ont retenu le régime du consentement présumé comme la France, l'Espagne, l'Italie, le Portugal, le Luxembourg, la Grèce, la Belgique, la Suède et la Finlande, les autres le consentement explicite comme l'Allemagne, le Royaume-Uni, le Danemark, les Pays-Bas, l'Irlande.

En pratique, dans tous les pays et quel que soit le régime de consentement, explicite ou présumé, l'entretien avec la famille est primordial même si la recherche de la non opposition de celle-ci n'est pas une exigence légale. La différence d'approche intervient dans le cas où le défunt n'a pas de proches pouvant témoigner de sa volonté : le prélèvement serait illégal dans les pays où le consentement doit être explicite.

Au Royaume-Uni et en Allemagne, le système prévoit également la possibilité de désigner une personne de confiance qui sera en charge de témoigner du consentement. En l'absence d'une telle personne, la loi établit une hiérarchie au sein des membres de la famille au cas où ils exprimeraient des opinions différentes.

Les Pays-Bas et le Royaume-Uni ont récemment examiné, dans le dessein d'élargir la source d'organes disponibles, des projets de loi visant à adopter le système du consentement présumé, mais ces projets ont été rejetés.

En Europe, tous les pays pratiquant le prélèvement d'organes ont mis en place un système d'enregistrement de la volonté des personnes sur le don de leurs organes après leur mort, qu'il s'agisse d'un registre de donneurs déclarés (dans 41% des pays en Europe), d'un registre des personnes opposées au don (24%) ou de l'enregistrement de la volonté sur un support ayant une autre vocation comme le permis de conduire.

La Belgique offre un exemple significatif d'impact de la communication sur le don d'organes (Beldonor). Celui-ci a augmenté les inscriptions de façon spectaculaire en 2008 à la suite d'une large campagne de communication initiée en 2005. On est passé de 30 à 90 000 inscriptions sur les registres des donneurs en 3 ans. En effet, pour renforcer la certitude de la volonté des individus, chacun est appelé en Belgique à signer un formulaire où il exprime son consentement ("donneur volontaire") ou son opposition au prélèvement. Ce système se superpose au consentement présumé retenu dans la loi. Les autorités sanitaires comptabilisent les donneurs volontaires dans une sorte de registre tenu par le ministère de la santé.

## **Le « modèle espagnol »**

L'Espagne fait figure de modèle dans le monde entier pour son organisation et sa coordination des professionnels de la greffe, grâce auxquelles la perte de possibilité de prélever est minimisée : un programme actif de détection des patients susceptibles d'évoluer vers une mort encéphalique permet d'anticiper la procédure de prélèvement. Dès cette étape, l'équipe médicale est prête à contacter la famille, y compris par téléphone, et le receveur est préparé. Cette organisation repose sur un solide entraînement des équipes de coordination.

Les journalistes sont mobilisés en permanence, des campagnes de sensibilisation de la population sont menées tout au long de l'année et les artistes nationaux sont appelés à collaborer avec l'autorité régulant les transplantations.

Grâce à ce programme, l'Espagne a pu porter son taux de prélèvement d'organes sur personnes décédées de 14 à 35 par million d'habitants entre 1989 à 2004. Le taux moyen de refus de la part des familles se situe, malgré de fortes disparités régionales, autour de 17,8 % en 2008, c'est le plus bas au monde (la France se situe autour de 30 %).

## **Le prélèvement sur personnes décédées après arrêt cardiaque**

Une définition légale de la mort n'a été adoptée qu'en Espagne, en Italie, en Hongrie et au Portugal. En France et en Allemagne, elle n'est pas inscrite dans la loi, même si le diagnostic de la mort est encadré par des critères et des procédures précis, définis par décret ou dans les réglementations professionnelles (règles de bonnes pratiques ou *guidelines*).

En 2003, très peu de pays européens avaient légiféré spécifiquement sur la pratique du prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque. Elle était toutefois autorisée aux Pays-Bas, en Belgique, en Lituanie, en Espagne et au Royaume-Uni. L'Allemagne l'interdisait fermement, ainsi que le Portugal.

La France n'a retenu que le prélèvement sur des donneurs de catégories I, II ou IV selon la classification internationale de Maastricht<sup>1</sup>. Pour des raisons éthiques, tout prélèvement est exclu lorsque l'arrêt cardiaque est consécutif à un arrêt concerté des soins médicaux (catégorie III), aucune considération relative à un éventuel prélèvement d'organes ne devant intervenir dans la prise de décision d'arrêt de soins.

Dans des pays comme le Royaume-Uni, les Pays-Bas et les Etats-Unis, où le rapport thérapeutique et culturel au prélèvement et à l'arrêt de soins est différent, cette catégorie de donneurs représente la source d'organes la plus importante dans ce type de prélèvement.

## **Donneurs vivants d'organes**

L'étude menée en 2003 à l'initiative de la Commission européenne sur la transplantation en Europe (Etats membres ainsi que la Bulgarie, la Roumanie, la Norvège et la Turquie) a montré que le prélèvement sur donneurs vivants est réglementé dans la majorité des Etats européens : il est encadré par une loi dans 25 pays et par une réglementation professionnelle, c'est-à-dire sous forme règles de bonnes pratiques (*guidelines*) dans 2 pays. Le degré de détail de la loi et de l'encadrement est très variable dans les pays ayant légiféré.

Pour des raisons sociales, culturelles et médicales, certains pays comme le Japon effectuent la majorité des greffes d'organes à partir de donneurs vivants.

---

<sup>1</sup> - Classification internationale de Maastricht

Catégorie I : arrêt cardiaque survenant en dehors d'un milieu hospitalier (domicile, lieu de travail, voie publique) et en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée. Le prélèvement d'organes n'est envisagé que si la mise en œuvre de gestes de réanimation de qualité a été réalisée moins de 30 minutes après l'arrêt cardiaque.

Catégorie II : arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés, aptes à réaliser un massage cardiaque et une ventilation mécanique efficaces, mais dont la réanimation ne permettra pas une récupération hémodynamique.

Catégorie III : arrêt cardiaque survenant chez une personne hospitalisée pour laquelle une décision d'un arrêt des traitements est prise en raison de leur pronostic.

Catégorie IV : personne hospitalisée et décédée en état de mort encéphalique, qui fait un arrêt cardiaque irréversible au cours de la prise en charge en réanimation.

On pouvait jusqu'à ces dernières années distinguer les pays selon qu'ils privilégient la greffe à partir de donneur vivant en première intention (les pays scandinaves), qu'ils privilégient la greffe à partir de donneur décédé (les pays latins) ou qu'ils ont une pratique intermédiaire (le Royaume-Uni, l'Allemagne). En réalité, il semble qu'à l'heure actuelle, les premiers cherchent à développer le prélèvement sur cadavre et les seconds le don du vivant.

## **Le cercle des donneurs**

Les pays scandinaves et anglo-saxons reconnaissent depuis de nombreuses années la possibilité de faire un don d'un de ses organes à toute personne ayant « des relations affectives étroites » avec le receveur. Cet exemple a conduit l'Italie et l'Espagne à autoriser le don du vivant quelle que soit la relation qui unit le donneur et le receveur. Ainsi, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne sont les seuls pays en Europe à ne poser aucune restriction sur le lien entre le receveur d'organe et le donneur dans le don du vivant.

En Allemagne et en Hongrie, les parents du premier ou du second degré, les partenaires, mariés ou non ou toute personne entretenant une relation d'intimité avec le receveur sont autorisés à faire un don.

Au contraire, le Portugal a la législation la plus stricte en Europe : un lien génétique entre donneurs et receveurs est requis. Les époux ou concubins sont donc exclus du don, comme c'était le cas en France, hors urgence, avant la loi de bioéthique de 2004.

### ***La pratique des dons croisés***

La pratique des « dons croisés » s'est développée en Corée du Sud, aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Italie ou encore au Japon. Elle consiste à permettre un don croisé entre deux couples donneur-receveur lorsque le don n'est pas possible au sein de chaque couple en raison d'une incompatibilité de groupes sanguins ou pour des raisons immunologiques : le donneur d'un couple A donne un rein au receveur d'un couple B, et vice-versa, dès lors qu'il y a compatibilité en croisant les donneurs. Le prélèvement des deux donneurs et les greffes se font de manière simultanée. Le croisement peut aussi être étendu à plus de deux couples.

La France et le Portugal n'autorisent pas cette pratique.

En Allemagne, plusieurs dons croisés ont été réalisés sur la base d'autorisations individuelles. À l'issue d'un débat sur la légalité de cette pratique dans le cadre de la loi en vigueur, la plus haute autorité de justice a statué qu'un tel don croisé était possible s'il existait une communauté affective entre les quatre intéressés.

En Espagne, l'ONT (Organizacion Nacional de Tráplantes), organisme national espagnol d'encadrement de l'activité de greffe, a fait savoir qu'elle comptait développer à partir de 2009 le don d'organe entre vifs, et notamment la pratique des dons croisés. Une révision de la loi ne sera pas nécessaire, celle-ci n'interdisant pas le don croisé.

En Italie, un registre national des dons croisés a été mis en place en novembre 2006. Les participants sont sélectionnés sur la base de critères généraux. Une commission nationale vérifie que les conditions sont remplies et associe les couples bénéficiaires de l'échange d'après un algorithme qui tient notamment compte de l'âge. Le consentement peut être retiré à tout moment.

Au Royaume-Uni, le *Human Tissue Act* de 2004 a étendu le cercle des donneurs hors de la sphère des personnes génétiquement apparentées ou liées par une relation affective, en introduisant deux nouvelles possibilités, le don dit « altruiste » (voir ci-dessus), et le don croisé, entre couples ou pool de donneurs et receveurs.

Aux Pays-Bas, où la pratique du don croisé est encadrée par une organisation nationale, 132 dons croisés ont eu lieu depuis 2004. Un « grand pool » permettant des échanges avec les Etats-Unis et le Royaume-Uni a été mis en place. Cette expérience hollandaise des dons croisés a été analysée au plan éthique : début 2008, une centaine de greffes avaient été réalisées sans incident au regard de l'anonymat ou de la gratuité.

## **Le recueil du consentement et la protection des donneurs**

La majorité des pays en Europe a adopté des dispositions protectrices à l'endroit des mineurs et des majeurs protégés, qui ne peuvent être donneurs. En Ecosse, la majorité a cependant été abaissée sur ce point à 16 ans.

L'information du donneur sur les risques et les conséquences du prélèvement et son consentement écrit sont requis dans tous les pays.

Dans 10 Etats, le consentement du donneur doit être recueilli par un comité *ad hoc*, et dans 3 d'entre eux, ce comité est constitué par l'autorité judiciaire (en France, ces deux exigences se cumulent).

Rappelons qu'en France, un comité d'experts délivre au donneur l'information sur les conséquences médicales, sociales et financières du prélèvement et rend une autorisation ou un refus de prélèvement, qui s'impose au donneur et à l'équipe de greffe. Le consentement du donneur est en outre formellement recueilli par le président du tribunal de grande instance.

Pendant longtemps, le Royaume-Uni était le seul pays à avoir institué un comité d'experts indépendant de l'équipe médicale du receveur. Dénommé ULTRA (Unrelated Living Transplant Regulatory Authority) et constitué de 11 membres, médecins ou non, il avait pour mission de vérifier l'authenticité du consentement des donneurs. Il délivrait un avis consultatif, la décision finale du prélèvement revenant aux médecins. De plus, il n'intervenait qu'en cas de don entre personnes non apparentées. Le *Human Tissue Act* de 2004, en élargissant le cercle des donneurs, a aussi créé la *Human Tissue Authority* (HTA) pour réguler la pratique de don du vivant (et supprimé concomitamment l'ULTRA). Des « assesseurs indépendants », ayant reçu une formation préalable et endossant le rôle « d'avocats » du donneur, soumettent à ce comité un questionnaire au nom et dans l'intérêt du donneur. Les membres du comité, indépendants de l'équipe médicale, rendent un avis consultatif. Celui-ci ne s'impose pas à l'équipe médicale.

En Hongrie, un comité hospitalier, composé de 5 à 11 membres, intervient pour approuver le don du vivant hors parenté génétique.

L'Allemagne et l'Espagne ont créé une institution hospitalière similaire qui a pour mission de s'assurer que le don est bien volontaire et qu'aucune considération financière n'intervient. A l'instar du comité anglais, l'avis rendu ne s'impose pas légalement à l'équipe de prélèvement.

Aucun comité n'est institué en Italie. Cependant, le prélèvement ne peut avoir lieu sans que l'opinion d'un tiers extérieur à l'équipe médicale ait été recueillie. Il doit s'assurer de la libre volonté du donneur. En matière de dons croisés, une double validation doit être établie, de la part de deux tiers, l'un siégeant dans une commission nationale et l'autre dans une commission régionale. L'autorisation finale est donnée par un juge.

### ***L'exemple de la Norvège : recrutement actif de donneurs vivants d'organes***

La Norvège – et dans une moindre mesure, la Suède, le Danemark et les Pays-Bas – a opté pour une politique d'incitation au don du vivant qui passe par la mise en œuvre d'une procédure de recrutement de donneurs vivants. La responsabilité, tant médicale que morale, de trouver un donneur pour un patient reposant sur le médecin du receveur, la procédure de recrutement norvégienne prévoit que celui-ci demande à son patient d'établir une liste recensant tous les membres de son entourage, familial ou affectif, susceptibles de devenir donneur potentiel avec leurs noms et coordonnées. L'hôpital se charge ensuite de contacter individuellement ces personnes par courrier. Si elles sont ouvertes à la perspective de donner un organe, elles se rapprochent de l'équipe soignante pour effectuer les examens médicaux appropriés.

Soulignons que cette procédure de recrutement ne relève pas de la loi, mais d'un consensus éthique dégagé par les praticiens.

## **Le suivi des donneurs vivants**

Le suivi de l'état de santé des donneurs vivants est effectué en France, en Italie, au Royaume-Uni et en Suisse. Cette dernière a depuis longtemps mis en place un registre exhaustif et centralisé des donneurs et chaque année, le patient est contacté pour bénéficier gratuitement d'examen dont les résultats sont traités de façon homogène.

En revanche, les donneurs vivants ne sont pas suivis en Allemagne, en Hongrie et au Portugal.

## Indemnisation et rémunération

Partout en Europe, le principe de la neutralité financière du don est retenu, avec l'indemnisation des frais engagés par le donneur, mais l'étendue de l'indemnisation est variable. Par exemple, les frais de transport ne sont pas pris en charge en Italie, et à l'inverse, les frais indirects sont particulièrement bien couverts dans les pays scandinaves, avec des procédures de gestion simples.

Il semblerait que l'Iran et l'Arabie Saoudite soient les seuls pays au monde à rémunérer officiellement les donneurs de rein à hauteur, respectivement, d'environ 3000 € et 13 000 \$. La Fondation des malades du rein de Téhéran met en lien des malades et des donneurs qui, pour la plupart, ne se connaissent pas. Le donneur est assuré par l'Etat de recevoir une somme d'argent (dont le montant est le même pour tous) ainsi qu'une couverture médicale d'un an. Le receveur est aussi tenu d'offrir au donneur une compensation sous forme de cadeau ou d'argent et s'il n'en a pas les moyens, la fondation se charge de cette seconde compensation. L'échange financier entre les parties est vu comme un don du receveur, symbole de sa reconnaissance envers le donneur qui, dans la plupart des cas, est une personne ayant de faibles ressources. Les étrangers ne sont pas admis. On peut noter qu'aucun don n'est effectué dans le cadre familial.

## Le trafic d'organes

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 91 pays ont la capacité technique d'effectuer des greffes de reins et selon la revue médicale *The Lancet*, le tourisme de transplantation représente 10 % des greffes effectuées dans le monde.

L'Iran déclare avoir choisi d'autoriser la commercialisation en tant que moyen le plus efficace pour lutter contre les réseaux de trafic international qui se développent de fait, notamment au Pakistan, en Inde, au Brésil et en Moldavie.

Un certain nombre d'Etats, comme la Bolivie, le Brésil ou la Colombie, n'ont toujours pas adopté de lois pénalisant la vente d'organe.

En revanche, les spécialistes de la lutte contre les trafics d'organes humains à l'OMS se félicitent du fait que trois pays ont dernièrement accompli des efforts remarquables afin d'en finir avec ces pratiques : la Chine, les Philippines et le Pakistan.

Un courant de pensée nord-américain défend la commercialisation institutionnalisée des organes au motif que grâce à elle, tous les acteurs seraient gagnants : le receveur, dont les problèmes de santé sont résolus, et sa famille, le donneur, qui reçoit de l'argent en échange de son acte, et la société dans son ensemble, qui économise les coûts très importants engendrés par la dialyse du patient.

Cependant la majorité de la communauté médicale nord-américaine et mondiale est opposée à cette pratique, pour une raison éthique : la commercialisation du corps porte atteinte à la dignité de la personne humaine.

## **Cellules souches hématopoïétiques**

Les registres de donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) non apparentés se sont associés au sein d'une organisation internationale, la World Marrow Donor Association (WMDA) afin de partager leur expertise, de fédérer leurs moyens, d'édicter des recommandations internationales en matière de don non apparenté et de faciliter les échanges de greffons.

La WMDA fédère l'ensemble des registres existants dans le monde, soit 69 registres localisés dans 58 pays.

Les groupes de travail de la WMDA réfléchissent à l'éthique, la réglementation, l'organisation et la qualité du don non apparenté, de sorte qu'elle est en mesure d'édicter des recommandations en termes de :

- sélection, recueil du consentement, prise en charge des donneurs non apparentés, depuis leur inscription sur un registre jusqu'à leur prélèvement, voire leur suivi après le don,
- sécurité sanitaire, avec l'édition de la liste des marqueurs infectieux requis pour qualifier l'aptitude d'un donneur,
- transport des greffons depuis leur lieu de prélèvement jusqu'aux centres de greffe,
- modalités de prise en charge et remboursement aux donneurs des dépenses liées au prélèvement,
- assurance ou assurance complémentaire en cas de problèmes liés au don.

Seule la réglementation en place dans les pays concernés prévaut, le cas échéant, sur ces recommandations.

La WMDA a mis en place une structure d'accréditation internationale visant à certifier la qualité de l'ensemble des prestations fournies par les registres. Elle définit et met à jour les standards de qualité et de sécurité applicables aux registres pour la délivrance de greffons de CSH.

Elle veille ainsi à l'organisation des échanges de CSH entre les différents pays, pour le bénéfice de tous les patients et dans le respect de la sécurité des donneurs non apparentés.

L'adhésion des registres à cette association implique l'adhésion aux recommandations et standards édictés et, à terme, l'accréditation. Le registre français a été le premier à obtenir celle-ci en mai 2004.

### 3. Assistance médicale à la procréation

Les taux les plus élevés de recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) rapportés à la population en âge de procréer s'observent au Danemark, en Finlande, en Australie et en Israël, les plus bas aux Etats-Unis, en Nouvelle-Zélande et au Royaume-Uni.

La France, l'Allemagne et l'Espagne se situent à un niveau intermédiaire.<sup>2</sup>

#### **Observations générales**

L'élaboration du droit de la biomédecine, et de l'AMP en particulier, est récente et le processus n'est pas achevé : adoptions et révisions de loi se succèdent. Nombreux sont les pays qui ont légiféré en matière d'AMP depuis 2004 :

- En Europe : l'Autriche, la Belgique, la Tchéquie, la Grèce, l'Italie, la Hongrie, la Norvège, l'Espagne, la Suède, la Suisse, le Portugal.
- Dans le reste du monde : l'Australie, le Canada, l'Afrique du Sud, la Russie, la Turquie, la Thaïlande, le Vietnam, Singapour, la Corée, la Nouvelle-Zélande.

D'une manière générale, on constate que les pays d'Europe du Sud et d'Amérique latine tendent à adopter des lois assez restrictives. Il en est ainsi de l'Italie qui non seulement n'a établi que très tardivement un cadre juridique, en 2004, mais a adopté la loi la plus restrictive d'Europe : le don de gamète, la cryoconservation et la recherche sur l'embryon sont interdits. En juin 2006, un référendum visant à faciliter l'AMP n'a pu être pris en considération compte tenu de la faiblesse de la participation. Le Chili, le Honduras, le Salvador et le Nicaragua interdisent encore l'avortement. La Colombie et le Mexique viennent de modifier leur législation.

Les pays d'Europe du Nord sont quant à eux, en général, ouverts au consensualisme, ils privilégient les comités d'éthique et évitent les réglementations trop contraignantes. Ainsi, au Royaume-Uni, les contraintes étatiques pesant sur les individus en ce qui concerne le destin de leur corps, réputé leur appartenir, sont réduites au minimum. La loi anglaise fixe le délai limite d'avortement à 24 semaines, soit le plus long d'Europe, et considère l'embryon comme un matériau avant son 14<sup>ème</sup> jour de développement.

L'Allemagne demeure ouverte sur les pratiques médicales modernes tout en faisant preuve d'une extrême prudence. Elle a adopté dès 1990 une loi de nature pénale qui encadre de façon anticipée toutes les applications des biotechnologies médicales. Par ailleurs, la loi reconnaît à l'embryon une protection absolue, équivalente à celle de la personne humaine, sans toutefois préciser expressément son statut juridique.

Les sociétés d'Europe de l'Est sont en transition depuis la chute du communisme sans qu'une tendance générale ne se dégage. La Pologne se démarque en interdisant encore en pratique l'interruption de grossesse, sauf en cas de danger pour la mère. Le droit à la vie du fœtus « dès sa conception » est sur le point d'être ancré dans la constitution.

En Russie, le déclin démographique est tel que tous les moyens sont envisagés pour encourager les naissances. Il est devenu un enjeu électoral majeur.

L'Espagne se caractérise par des écarts entre des logiques conservatrices (la loi sur l'interruption volontaire de grossesse est restrictive) et des positions très libérales (le mariage et le droit à l'adoption des couples homosexuels ont été légalisés).

Le Portugal vient de légiférer dans une ligne tout à fait similaire aux positions françaises.

---

<sup>2</sup> La qualité des données sur les activités d'AMP varie considérablement d'un pays à l'autre. Si l'Allemagne, la France, les Pays-Bas et le Royaume-Uni établissent et divulguent des rapports reflétant l'ensemble des activités d'AMP pratiquées, des lacunes subsistent pour l'Espagne (46 %), la Grèce (33 %) et l'Italie (61 %). Très peu de données sont disponibles pour l'Europe de l'Est (Roumanie, Slovaquie, Croatie, Tchéquie, Bosnie) et la Turquie. La Chine, la Pologne et l'Arabie Saoudite ne divulguent aucune information. La Malaisie, l'Inde, la Thaïlande, le Vietnam, les Philippines, la Lituanie et la Lettonie ont transmis pour la première fois des données sur leur activité au travers d'une étude menée en 2007.

En Israël, la doctrine religieuse a une forte influence sur les choix politiques au fondement de la législation sur l'AMP.

Aux Etats-Unis, un certain nombre de questions de bioéthique ont été abordées par la voie indirecte de la responsabilité contentieuse du praticien, donc par les tribunaux. Au-delà du droit adopté par les Etats, la communauté scientifique et médicale adhère aux recommandations de bonnes pratiques (*guidelines*) élaborées par des autorités professionnelles indépendantes et siégeant à un niveau fédéral (*American Medical Association, American Fertility Society, American Society for Reproductive Medicine*).

L'Union Européenne fonctionne elle-même sur le principe de subsidiarité, le champ de la biomédecine et de son intégration dans le droit existant relève de la compétence des Etats membres.

Enfin, il doit être noté que l'impact de la prise en charge par les systèmes de santé nationaux est majeur sur l'accès à l'AMP et les pratiques en la matière. En Allemagne, une loi plus restrictive en termes de remboursement a provoqué une chute du nombre de cycles pratiqués en 2004. Globalement, les grands pays occidentaux remboursent les explorations des causes de l'infertilité, mais seule une partie d'entre eux prend en charge tout le traitement de l'AMP. La politique du remboursement peut servir à orienter les pratiques : en Belgique et en Suède, seules les fécondations *in vitro* qui conduisent au transfert d'un seul embryon chez les femmes de moins de 35 ans sont prises en charge par l'Etat.

### **Tour d'horizon**

Le Costa Rica est le seul pays au monde dont la loi interdit l'AMP.

Un certain nombre de pays ne disposent d'aucun cadre, ni professionnel (recommandations), ni légal. Il s'agit de la Colombie, l'Equateur, le Pérou, l'Uruguay, le Venezuela, la Malaisie et la Jordanie.

Des pays fonctionnent avec un cadre de recommandations professionnelles de bonnes pratiques (*guidelines*), non contraignantes, qui peuvent néanmoins s'accompagner d'un système de surveillance et de sanction. C'est en particulier le cas des Etats-Unis, de l'Australie, de l'Argentine, du Brésil, de l'Irlande, de la Croatie, de la Chine, de l'Inde, du Japon, des Philippines, de Singapour et de la Thaïlande.

Nombre de pays, notamment la majorité des pays européens ont mis en place, comme la France, un cadre législatif. Il s'agit de l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, le Danemark, l'Espagne, la Grèce, la Hongrie, l'Italie, la Norvège, le Portugal, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, la Russie, la Slovaquie, la Suède, la Suisse, la Tchéquie, la Turquie, la Tunisie, Hong Kong, la Corée, la Nouvelle-Zélande, Taiwan, le Vietnam.

Certains des Etats ont mis en place un système répressif en cas de violation de la loi ou des recommandations, par l'intermédiaire de visites de contrôle, comme la Grèce, les Pays-Bas, la Nouvelle-Zélande ou la Russie, ou de sanctions, essentiellement la suppression des agréments, comme le Royaume-Uni, les Pays-Bas, l'Italie, la Grèce, la Suède ou la Norvège.

## **Recours à l'assistance médicale à la procréation**

### **Les conditions de l'accès à l'assistance médicale à la procréation**

On peut établir globalement une distinction entre les pays qui, comme la France, fondent le droit d'accéder à l'assistance médicale à la procréation sur le diagnostic médical d'une infertilité (étendu à de rares indications médicales) et la réserve aux couples en âge de procréer et les pays pour lesquels la procréation artificielle relève d'un choix personnel, voire d'un droit, dont le fondement repose sur le principe de non discrimination.

Dans les pays de la première catégorie, l'AMP est considérée comme un traitement médical et plus ou moins pris en charge par le système d'assurance sociale du pays.

Dans les autres pays, le recours à l'AMP est ouvert à toute femme, quelle que soit sa situation affective. Certains pays posent une condition sur l'âge, qui correspond généralement à la fin de la période procréative, mais ce n'est pas systématique. L'AMP permet alors d'allonger l'âge de la maternité.

Le fondement de l'accès à l'AMP conduit à des prolongements juridiques vers l'homoparentalité d'une part, l'accès à l'AMP pouvant être mis en parallèle avec l'éventuelle reconnaissance juridique du lien entre membres d'un couple homosexuel, sachant que cette reconnaissance n'implique pas toujours le droit à l'adoption, et vers l'AMP *post mortem*, un certain nombre de cadres législatifs ou de bonnes pratiques posant comme condition que les personnes accédant à l'AMP soient vivantes.

### **Les pays ouvrant l'AMP aux couples stables pour lesquels un diagnostic d'infertilité a été posé**

L'Italie a dès 1985 posé en principe que le droit de l'enfant à naître à la vie et à une famille stable doit toujours prévaloir sur le désir de paternité ou de maternité.

L'Allemagne réserve l'AMP aux couples mariés, une interdiction explicite étant prévue pour les célibataires. Un contrat de vie commune existe pour les couples de même sexe, leur donnant des droits similaires à ceux des couples mariés, sauf en matière d'adoption.

En Slovénie, dans un referendum récent, 80 % de la population s'est prononcée contre l'ouverture de l'AMP aux célibataires.

Entrent également dans cette catégorie de pays la Norvège, la Suisse, le Portugal et la Serbie-Monténégro.

### **Les pays ouvrant l'AMP aux célibataires et aux couples homosexuels**

En Grèce, la loi ouvre aux femmes célibataires l'accès à l'AMP. Les couples de femmes homosexuelles ne sont pas mentionnés, mais sont acceptés en pratique.

En Espagne, la femme célibataire peut accéder aux techniques d'AMP.

Au Royaume-Uni et en Belgique, il n'y a pas de limitation légale du recours à l'AMP, les centres élaborent leurs propres critères d'accès. La Belgique est d'ailleurs, après le Danemark, le second pays au monde à avoir légalisé le mariage homosexuel. Le droit à l'adoption y est ouvert aux homosexuels depuis 2005.

Les Pays-Bas ont pour principe qu'aucune différence d'accès ne doit exister entre une femme célibataire et une femme homosexuelle. Cependant, certains centres ont une politique de sélection plus sévère que d'autres.

En Russie, la réglementation du ministère de la santé prévoit parmi les indications de l'AMP l'absence de partenaire sexuel.

Le Canada condamne toute discrimination fondée sur la situation sexuelle ou la situation matrimoniale.

Aux Etats-Unis, en l'absence de législation, la valeur constitutionnelle du *right of privacy* a été évoquée devant les tribunaux, à l'occasion d'affaires relatives à la gestation pour autrui, pour faire reconnaître la procréation artificielle comme un élément du droit de procréer des couples mariés protégé par la Cour suprême. Les femmes célibataires et les femmes homosexuelles ont recours à la fécondation *in vitro* ou à l'insémination artificielle *via* des banques de sperme, les couples homosexuels d'hommes aux mères porteuses.

Israël a adopté une politique très libérale en matière d'AMP pour des raisons culturelles (valorisation de la procréation et de la maternité) et des raisons politiques (forte tendance nataliste). Aucune limite de statut social, d'âge ou d'orientation sexuelle ne contraint l'accès à l'AMP. Avant 1999, tous les cycles de tentatives d'AMP étaient pris en charge financièrement jusqu'à la naissance de deux enfants. Depuis, une limite d'âge a été posée au remboursement des frais de l'AMP (45 ans). L'accès à la pratique médicalisée de la maternité pour autrui est en revanche réservé aux couples mariés.

La Suède subordonne l'AMP à une décision d'opportunité médicale, mais aussi psychologique et sociale, prise par un médecin et qui peut faire l'objet d'un recours. Elle est cependant réservée aux couples stables. Depuis 2005, les couples de femmes homosexuelles ont accès à l'AMP.

Le Danemark a changé sa législation en 2006 en vue de permettre l'accès à l'AMP aux femmes seules ou en couple homosexuel. Le Danemark a le taux le plus élevé au monde de recours à l'AMP. C'est aussi le premier pays qui a légalisé les unions homosexuelles (1989).

La Finlande a étendu l'accès à l'AMP aux femmes homosexuelles et aux femmes seules en 2007. La loi évite toute référence à la situation familiale de la femme sollicitant l'AMP.

## **L'assistance médicale à la procréation *post mortem***

La possibilité d'AMP après le décès du conjoint pose des questions d'ordre éthique, avec l'intérêt de l'enfant à ne pas naître sans père, et d'ordre juridique, avec le droit des successions. L'AMP *post mortem* est interdite en France.

Le Danemark, l'Allemagne, l'Italie, la Norvège, la Suède, la Suisse, la Bulgarie, la Slovénie, Hong Kong, la Corée, Singapour, le Japon et Taiwan notamment interdisent l'AMP *post mortem*.

L'Autriche, la Belgique, la Grèce, les Pays-Bas, l'Espagne, le Royaume-Uni, l'Inde, Israël et l'Australie, la Nouvelle-Zélande et l'Afrique du Sud autorisent l'AMP *post mortem*.

L'Australie, le Royaume-Uni et l'Afrique du Sud exigent un consentement écrit préalable, donc du vivant du conjoint.

Les lois anglaises, espagnoles et israéliennes ont posé une limite temporelle après la mort du conjoint, par exemple six mois en Espagne.

## **L'AMP avec tiers donneur : don de gamètes et don d'embryon**

Quelques rares pays interdisent totalement le recours aux gamètes de tiers donneurs, notamment la Turquie, la Lituanie et l'Italie. En Italie, l'assouplissement de la loi, soumis par référendum aux citoyens en juin 2005, n'a pas été possible en raison du faible taux de participation.

Un certain nombre de pays autorisent le don de sperme uniquement, fermant la voie au don d'ovocyte et d'embryon : l'Allemagne, l'Autriche, la Suisse, la Norvège, la Croatie.

Le fondement invoqué pour justifier cette dissymétrie est le droit de l'enfant à avoir une seule et même mère génétique et gestationnelle.

Dans ces pays, la loi prévoit également, en général, qu'un ovocyte ne peut être fécondé artificiellement qu'en vue de l'implantation de l'embryon chez la femme à qui on l'a prélevé. Il est en outre interdit de féconder davantage d'ovocytes que ceux pouvant être effectivement réimplantés. Il n'y a donc théoriquement pas d'embryons surnuméraires, le don d'embryons est *de facto* exclu.

D'autres pays autorisent le don de gamètes, mais interdisent le don d'embryon : l'Azerbaïdjan, l'Islande, le Portugal, la Slovénie, la Suède, Israël.

En Israël, où toutes les formes de natalité sont encouragées mis à part le don d'embryon, le don de gamètes est encadré par des lois spécifiques.

## **L'anonymat du don de gamètes**

### ***Les pays ayant levé l'anonymat du don***

La Suède a établi très tôt le principe du droit de connaître ses origines (1984). Les parents « doivent » dire à l'enfant comment il a été conçu, mais cette obligation n'est pas posée par la loi. Ce droit est effectif dès que l'enfant a une maturité suffisante. L'identité du donneur est conservée pendant 70 ans. Une institution a été chargée d'une mission d'accompagnement de l'enfant dans sa recherche. Dans les faits, cette institution n'est que très peu sollicitée.

Les Pays-Bas ont fait évoluer leur législation en juin 2004 pour lever l'anonymat des dons de sperme. Une chute de 70 % du nombre de donneurs a contraint l'Etat à déclarer une période de prolongation de l'anonymat de deux ans.

La Norvège, qui n'autorise que le don de sperme, vient d'adopter une loi transitoire aux termes de laquelle seul le sperme en provenance de donneurs acceptant d'être identifiés peut être utilisé. Jusqu'à présent, cette disposition a provoqué une importation importante de paillettes en provenance de banques de sperme danoises, le Danemark ayant maintenu l'anonymat.

En Autriche, le droit de connaître ses origines est constitutionnel. La transmission des informations sur le donneur est donc de droit. Elle ne concerne que les dons de sperme, les dons d'ovocytes et d'embryons étant interdits.

La Suisse interdit aussi constitutionnellement l'anonymat, ainsi que les dons d'ovocytes et d'embryons. Les données identifiantes sont conservées 80 ans. Le donneur de sperme est informé dans la mesure du possible de la demande d'identification de l'enfant. Aucune filiation n'est envisageable.

En Belgique, la question n'a pas été tranchée par la loi. Dans la pratique, il semblerait que les centres d'AMP respectent l'anonymat des donneurs de sperme et d'embryons. Par contre, le don non anonyme est la règle pour les ovocytes et il est accepté qu'une femme ait recours à une donneuse qui fait partie de son cercle amical et familial.

En Allemagne, la possibilité de l'anonymat n'est pas non plus figée dans les textes. Selon un arrêt de la Cour fédérale constitutionnelle du 31 janvier 1989, le droit au développement de la libre personnalité comprend celui de connaître sa filiation biologique. Le médecin qui supervise le don de sperme doit veiller à ce que l'enfant puisse plus tard exercer son droit. Le médecin doit informer le donneur de sperme qu'il devra accepter que son nom soit communiqué à l'enfant si celui-ci le demande. Le don d'ovocytes est interdit. Il semblerait que se soient développées des pratiques d'entente en amont, pour préserver le secret du recours à l'AMP de manière à ce que l'enfant n'exerce pas son droit.

Au Royaume-Uni, la réforme prévoyant que les enfants nés après le 1<sup>er</sup> avril 2005 (soit, à leur majorité, en 2023) auront accès aux données identifiantes des donneurs a été diversement reçue, considérée comme un progrès pour les uns, un recul pour les autres. La loi prévoit que la levée de l'anonymat ne confère aucune responsabilité aux parents biologiques. Cette levée de l'anonymat a entraîné une pénurie dans les banques de sperme, le nombre de donneurs ayant chuté de 50 % six mois après l'entrée en vigueur de la réforme.

Par ailleurs, un projet visant à rendre obligatoire l'inscription d'une conception par fécondation *in vitro* sur le certificat de naissance est à l'étude. Cette mesure vise à faciliter la connaissance de leurs origines aux enfants conçus *in vitro*. Si les parents ne souhaitent pas révéler ce fait à l'origine de l'enfant, l'Etat considère que cela est un devoir.

En Australie, l'AMP est réglementée dans trois états sur sept, et deux ont opté pour une levée de l'anonymat. La loi de l'Etat du Victoria est unique en ce que les donneurs et les parents ont le droit de recevoir des renseignements sur les uns et sur les autres. Ces renseignements peuvent être nominatifs ou non selon la volonté des parties.

Aux Etats-Unis, le traitement juridique de l'AMP dépend de chaque Etat. Aucun n'a semble-t-il légiféré sur cette question. Il existe plus de 150 banques de sperme dont la plupart ont tout d'abord fonctionné sur le principe de l'anonymat. Aujourd'hui, de plus en plus de banques proposent aux receveurs de choisir entre un don anonyme ou non. Les donneurs non anonymes acceptent que leur identité soit divulguée aux enfants qui en font la demande à leur majorité. Le double guichet a été instauré en 1983 par la banque de sperme de Californie dont les responsables constatent que 70 % des parents choisissent l'option non anonyme et que 75% des donneurs sont prêts à révéler leur identité. Cependant, on ne peut pas exclure que ces résultats soient liés aux incitations financières, les donneurs ayant renoncé à l'anonymat pouvant être payés jusqu'à cinq fois plus cher que les donneurs anonymes.

### **Les pays ayant maintenu l'anonymat du don**

Parmi les pays ayant maintenu, comme en France, le principe de l'anonymat, on retrouve la Grèce, la Pologne, la Lituanie, la Lettonie, la Slovaquie, Israël et l'Espagne.

En Pologne, en l'absence de loi spécifique à l'AMP, le médecin est lié par le secret médical qui couvre à la fois le recours à un traitement d'AMP et l'identité du donneur de gamètes.

En Espagne, le personnel médical est cependant autorisé à renseigner l'intéressé sur un certain nombre de caractéristiques du donneur, physiques ou sociales, comme le nombre d'enfants.

## **Rémunération et indemnisation du don de gamètes**

Quelques pays pratiquent l'indemnisation, voire la rémunération, des dons de gamètes.

Ainsi, le Royaume-Uni a mis au point un programme de partage d'ovocytes par lequel une femme peut être traitée en AMP à moindre coût si elle cède une partie des ovocytes produits lors de la stimulation ovarienne à d'autres femmes.

L'Espagne a récemment opté pour un barème d'indemnisation forfaitaire de 900 € par ponction ovarienne. Le succès de cette mesure, lié parfois à l'accueil de donneuses étrangères en provenance de pays où le niveau de vie est moins élevé, se traduit par un délai d'attente nul pour bénéficier d'un don d'ovocytes (en France, ce délai peut aller jusqu'à 5 ans).

Aux Etats-Unis, le don d'ovules et le don de sperme font l'objet d'un véritable marché. Les banques de sperme garantissent la qualité du sperme fourni (absence de maladie infectieuse ou héréditaire) et accompagnent leurs produits d'un catalogue détaillé des fournisseurs de gamètes, le plus souvent des étudiants à l'université, incluant les traits physiques, l'origine ethnique et le détail des études poursuivies. Parfois, un essai autobiographique est demandé au donneur pour se présenter à son avantage aux acheteuses potentielles.

La vente d'ovocytes obéit à des règles semblables. Le *Genetic and fertilization institute* (Virginia) fournit une liste de donneuses potentielles, disponibles immédiatement et classées selon leur race (asiatique, caucasienne, noire, hispanique), leurs caractéristiques physiques, leur niveau d'éducation, leurs activités, leurs loisirs. La rémunération du don en fait une option attractive notamment pour les étudiantes qui financent ainsi une partie de leurs études.

Les acheteurs paient en outre les frais d'agence et d'avocats.

Au Danemark, une banque de sperme privée, leader sur le marché du sperme, a une majorité de clients norvégiens, suédois ou britanniques. Les paillettes congelées sont envoyées sur commande à partir d'un catalogue. Cette entreprise prévoit un réseau international de banques franchisées aux Etats-Unis, en République tchèque, en Norvège et en Espagne avec des perspectives d'exportation vers 45 pays.

## ***La gestation pour le compte d'autrui***

Si la pratique du don d'enfant est une tradition ancienne dans certaines civilisations, la gestation pour autrui (GPA) s'est développée avec les progrès des techniques d'AMP. Elle est aujourd'hui diversement admise.

Selon les pays, elle est interdite ou criminalisée, tolérée ou encore encadrée par des textes. Lorsqu'elle est encadrée, le droit civil est également aménagé pour créer des conditions spécifiques de protection et d'indemnisation de la mère porteuse (contrat de mère porteuse) et réglementer les modalités de l'établissement de la filiation.

### ***Les pays interdisant la gestation pour autrui***

La maternité de substitution est interdite en Italie, en Espagne, en Allemagne, en Suède, en Norvège, en Suisse, ainsi que dans certains pays d'Asie (Singapour, Vietnam, Japon, Philippines...).

Aux Etats-Unis, certains Etats criminalisent le recours à une mère porteuse : l'Arizona, Washington, le Nouveau-Mexique, l'Utah, le Michigan et l'Etat de New York.

### ***Les pays où la gestation pour autrui n'est pas interdite***

Les Pays-Bas ont admis la gestation pour autrui par le biais du droit médical dans un premier temps (1977), sans reconnaître pour autant la pratique dans le droit civil. Le code pénal se contentait d'interdire les contrats de mère porteuse passés à titre onéreux. Les centres cliniques qui encadrent la pratique établissent le cadre éthique. La patiente doit notamment n'avoir aucune autre possibilité de devenir mère. Par ailleurs, la mère porteuse a la possibilité de garder l'enfant à l'issue de la grossesse.

Du côté des pouvoirs publics, la prudence semble de mise : le seul centre qui bénéficiait d'un agrément pour encadrer la pratique de la gestation pour autrui a fermé et aucun autre agrément n'a été jusqu'à aujourd'hui délivré. On relève en outre des réticences d'ordre éthique de la part des CHU impliqués.

Par ailleurs, le contrat de vie commune des couples homosexuels ouvre le droit à l'adoption.

La Belgique n'interdit pas la pratique de la gestation pour autrui. Elle n'est pas encadrée par la loi et la filiation n'est pas aménagée. Un projet de loi est en discussion. Les règles du droit civil, notamment le principe d'indisponibilité de la personne, rendent nul le contrat de mère porteuse. A noter que le don d'ovocytes n'est pas anonyme et résulte généralement d'un accord entre les parties.

La Finlande a admis la pratique de la gestation pour autrui, au contraire de la Norvège et de la Suède.

### **Les pays où la gestation pour autrui est encadrée par des textes**

Le Royaume-Uni a adopté un régime libéral quant aux pratiques d'AMP. La GPA est autorisée, y compris la publicité pour trouver des mères porteuses. Le droit a été aménagé concernant les principes de gratuité et sur la filiation de l'enfant à naître. Le transfert de parenté légale, selon la terminologie anglaise, entre la mère gestationnelle et le couple commanditaire est prévu dans la réglementation de 1994 *the parental orders*, adoptée dans le cadre du *Human Fertilization and Embryology Act* de 1990. La filiation est établie par décision de justice après la naissance de l'enfant suite à une requête des commanditaires. La mère porteuse a un délai de 6 semaines pour s'opposer à l'établissement de la filiation.

L'accès à la gestation pour autrui est soumis à des conditions : les commanditaires doivent être mariés, l'un des deux membres du couple doit être le géniteur, les deux catégories de mère porteuses sont autorisées, la mère porteuse pouvant être également la mère génétique.

Le code pénal prévoit une sanction en cas de rémunération des intermédiaires entre les parents commanditaires et la mère porteuse.

Le Danemark a traité la maternité de substitution dans sa législation sur l'adoption, non sur l'AMP. Une mère porteuse n'est pas tenue de donner l'enfant aux commanditaires, qui eux ne sont pas tenus d'accepter l'enfant.

La Grèce a intégré un dispositif concernant la gestation pour autrui dans la dernière révision de sa loi (2005). La femme qui désire un enfant par ce moyen doit en faire la demande au Tribunal en apportant la preuve médicale qu'elle ne peut mettre au monde un enfant et que la mère de substitution est en bonne santé. La loi prévoit un dédommagement pour la mère porteuse, non une rémunération.

La Hongrie accepte le recours à une mère porteuse uniquement si les parties sont de la même famille.

La Géorgie a adopté une loi encadrant la pratique de la gestation pour autrui, ouverte aux couples mariés dont la femme n'a pas d'utérus. La mère porteuse doit déjà être mère et ne peut être la mère biologique.

Israël est le seul pays au monde où une loi spécifique traite de la maternité de substitution. Le recours à la GPA est réservé aux couples mariés. La religion intervient dans les dispositions retenues : si le couple est juif, la mère porteuse doit l'être aussi. Elle peut être célibataire, divorcée ou veuve. L'embryon doit obligatoirement être obtenu par fécondation *in vitro* avec les gamètes du couple demandeur ou de tiers (elle ne peut pas être la mère biologique).

Aux Etats-Unis, il n'existe pas de loi fédérale et les Etats autorisant la pratique de la gestation pour autrui sont une minorité : l'Arkansas, la Floride, le Nevada, l'Ohio, le Tennessee, le Vermont, la Virginie et la Californie. Dans ces Etats, les mères porteuses peuvent s'inscrire dans des agences spécialisées destinées à établir un contact juridique avec les parents commanditaires.

En Californie, la pratique est bien établie. Un système d'autorisation tant du couple que de la mère porteuse est fondé sur des critères médicaux et sociaux. Par ailleurs, la jurisprudence dans cet Etat accorde la filiation à la mère génétique, même si celle-ci n'a pas porté l'enfant. Les parents introduisent en plus une requête devant un Tribunal préalablement à la naissance de l'enfant. Le recours à une mère porteuse se fait souvent entre parentes ou amies, ou au bénéfice de couples homosexuels qui disposent des mêmes droits que les couples hétérosexuels en termes de mariage et de filiation. Certains couples associent la mère porteuse dans une perspective de filiation symbolique en lui accordant le rôle de tante ou d'amie du couple.

L'Etat de Floride a une disposition qui doit être soulignée : « le couple demandeur est d'accord pour accepter la garde et assumer entièrement les droits parentaux et la responsabilité de l'enfant immédiatement après sa naissance, sans tenir compte d'éventuels troubles mentaux ou moteurs de l'enfant ».

Le Canada dispose également d'un article original : il est interdit pénalement d'inciter une jeune femme de moins de 21 ans à être mère porteuse.

De nombreux autres pays autorisent la gestation pour autrui : l'Australie, la Nouvelle-Zélande, la Russie, l'Ukraine, l'Estonie, l'Iran, l'Inde, le Brésil, l'Equateur, le Salvador, l'Afrique du Sud, Hong Kong.

## 4. Diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire, génétique

### ***Diagnostic préimplantatoire***

Alors que les explorations de diagnostic prénatal (DPN) sont réalisées pendant la grossesse, le diagnostic préimplantatoire (DPI) est effectué à partir de cellules prélevées sur un embryon conçu *in vitro*, avant le transfert *in utero*. Il est autorisé en France pour permettre à des couples ayant une forte probabilité de transmettre à leur enfant une maladie génétique d'une particulière gravité et incurable de mettre au monde un enfant indemne de la maladie.

Le DPI suscite parfois de fortes réticences, car il ouvre la possibilité d'une sélection des embryons avant leur implantation sur des critères autres que médicaux.

La littérature internationale<sup>3</sup> permet de distinguer cinq types de pays :

- Certains pays interdisent tout diagnostic préimplantatoire.
- D'autres pays autorisent le diagnostic préimplantatoire uniquement en vue d'identifier une ou plusieurs maladies graves et incurables (avec des critères d'appréciation de la gravité et de l'incurabilité variables) en fonction de la probabilité de la transmission par les parents.
- Un certain nombre de pays pratiquent le diagnostic préimplantatoire au-delà du bénéfice individuel direct de l'enfant à naître, mais dans l'intérêt d'un tiers : il s'agit de la technique du DPI-HLA, par laquelle on sélectionne l'enfant à naître, non seulement pour qu'il soit indemne de la maladie génétique, mais également sur sa compatibilité tissulaire avec un aîné atteint de la maladie et qui pourrait être soigné par une greffe de cellules souches hématopoïétiques issues du sang de cordon ombilical.
- Quelques pays pratiquent le criblage (ou *screening*) génétique préimplantatoire, qui est une caractérisation systématique de l'embryon, sans relation avec un risque encouru.
- Enfin, certains pays autorisent le recours au diagnostic préimplantatoire en vue de sélectionner l'embryon à réimplanter en fonction de son sexe, indépendamment de toute considération médicale.

### ***Les pays dont la politique est restrictive***

L'Autriche et l'Allemagne autorisent le diagnostic prénatal, mais non le diagnostic préimplantatoire. En Allemagne, la loi de 1990 ne légifère pas sur la question précisément, mais elle interdit la multiplication des embryons *in vitro*. Le Parlement a rejeté à une très large majorité, en 2002, un projet de loi réglementant le DPI proposé par le parti libéral (FDP). Le Comité national d'éthique, à valeur consultative, s'est prononcé pour un DPI limité aux risques de transmissions congénitales de défauts génétiques graves et incurables. Les Allemands préfèrent laisser le domaine d'utilisation du DPI à une appréciation au cas par cas au lieu de définir une liste de maladies dépistables.

L'Italie et la Suisse sont également restrictives en la matière. Une réflexion sur une mise en œuvre du DPI pour certaines indications, notamment *via* le DPI-HLA, s'ouvre cependant en Suisse. Elle fait suite à une opposition massive au DPI.

### ***Les pays dont la politique est libérale***

La Belgique autorise le DPI, le DPI HLA et le criblage génétique. La gravité de la maladie n'est pas une condition discriminante. La décision de mise en œuvre appartient aux praticiens, non à une autorité référente. En revanche, le recours au DPI en vue de sélectionner le sexe de l'enfant indépendamment de considérations médicales est explicitement interdit.

---

<sup>3</sup> Publications généralistes et scientifiques

Au Royaume-Uni, la gravité de la maladie et son caractère incurable ne sont pas déterminants pour pouvoir bénéficier du DPI. Ainsi, la *Human Fertilization and Embryology Authority* (HFEA) vient d'étendre les indications du DPI à des formes héréditaires de cancer en autorisant l'identification des gènes BRCA1 et BRCA2 prédisposant au cancer du sein et du gène HNPCC prédisposant au cancer du colon. Le DPI HLA est autorisé et pratiqué.

En outre, le criblage génétique préimplantatoire est pratiqué pour les femmes de plus de 37 ans, pour les couples ayant connu des avortements à répétition ou lorsque plusieurs tentatives de fécondation *in vitro* ont été infructueuses. La HFEA délivre des autorisations au cas par cas. La sélection de l'embryon selon son sexe est explicitement interdite, mais une commission parlementaire a recommandé en mars 2005 de permettre aux parents de choisir le sexe de leur futur enfant dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation.

La Suède autorise le DPI-HLA (depuis 2007) comme la Norvège qui autorise aussi le DPI selon des critères de gravité et d'incurabilité de la maladie.

Au Japon les critères de gravité et incurabilité de la maladie sont également exigés.

Aux Etats-Unis, la sélection du sexe en l'absence d'indication médicale est proposée par 42% des centres cliniques, et concerne environ 9 % des cycles de DPI.

Enfin en Israël, un système d'identification des couples à risques est financé par les pouvoirs publics afin de prévenir la naissance d'enfants atteints des maladies incurables et fatales. Le DPI en vue du choix du sexe de l'enfant à naître est par ailleurs permis aux parents qui ont déjà mis au monde 4 enfants du même sexe.

## **Accès aux tests génétiques**

L'accroissement des connaissances, les progrès techniques et le développement de l'expertise ces dernières années ont été suivis d'une augmentation considérable de l'offre de tests génétiques en Europe (on estime qu'elle double tous les trois ans), à la fois dans les secteurs publics et privés.

Un des principaux laboratoires en Europe du secteur, *Labgenetics*, implanté à Madrid, affichait en 2006 des résultats en hausse de 40%.

Cette évolution s'est accompagnée d'un développement des services en génétique et l'on peut considérer que, dans les années à venir, la génétique deviendra de plus en plus partie intégrante de la pratique médicale.

Toutefois, le grand nombre de maladies génétiques pour lesquels des tests ont été développés et les moyens techniques spécifiques nécessaires pour leur réalisation ne permettent pas à un même laboratoire d'effectuer tous les types de tests. Se sont donc mis en place à la fois au niveau national et transnational des réseaux de laboratoires auxquels sont envoyés les prélèvements biologiques sur lesquels les tests doivent être effectués. Ces échanges sont particulièrement importants en Belgique, en France, en Italie, en Espagne, au Royaume-Uni et en Allemagne.

Au plan européen, un projet de la commission intitulé *Eurogentest* (Réseau européen d'excellence dans le domaine des tests génétiques) a pour but d'harmoniser et d'améliorer la qualité des services génétiques en Europe. De même, l'OCDE a publié en 2007 des recommandations visant à améliorer le respect de normes minimales de qualité et de sécurité des services d'analyse génétique.

Au plan international, le Conseil de l'Europe vient de rendre public un projet de nouvel instrument juridique international sur les tests génétiques, sous forme d'un nouveau Protocole additionnel à la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine. Ce texte complète et développe les principes d'éthique médicale de la Convention concernant les tests génétiques à des fins médicales.

Ce protocole traite des aspects de qualité, au niveau du test mais également au niveau du laboratoire, de la formation des professionnels concernés, de l'utilité clinique et de l'importance de cette utilité dans l'indication médicale d'un tel test par rapport à l'évaluation individuelle de la situation personnelle du patient.

La règle retenue par le Conseil de l'Europe est celle de la réalisation d'un test à des fins médicales, répondant à une demande spécifique, formulée sur la base d'une évaluation précise de la personne concernée, effectuée par un médecin.

Cependant, à l'heure actuelle, très peu de pays ont adopté une législation spécifique quant aux tests génétiques. L'accès à ces tests est donc peu réglementé. Quelques pays ont adopté des lois couvrant les différents domaines d'application de la génétique (médical, judiciaire, emploi et assurances), comme l'Autriche, ou plus récemment la Suisse et le Portugal.

La plupart du temps, les dispositions relatives à la génétique sont éparses : on en trouve dans des lois couvrant le champ général de la bioéthique (France), ou dans des lois relatives au droit des patients (Danemark), ou encore relatives à la protection des données personnelles (Allemagne).

Ces dispositions dispersées ne définissent pas un cadre juridique complet des tests génétiques. L'accès aux tests génétiques est plus ou moins libre selon les pays, sachant que l'efficacité de ces dispositifs nationaux est mise à mal par la disponibilité croissante de ces tests *via* Internet. En effet, si en affichage la majeure partie des tests génétiques est proposée dans le cadre des systèmes nationaux de santé, des offres de tests accessibles sans intermédiaire médical sont apparus dans certains pays.

Il est à noter que le dispositif d'information médicale à caractère familial conçu par le législateur français n'a pas d'équivalent dans les autres législations.

## **Accès aux tests génétiques selon les domaines d'application**

### ***En matière médicale***

En matière médicale, le recours aux tests génétiques n'est pas libre en France, il n'est possible que dans le cadre d'un suivi médical individualisé. Le patient est informé en amont de la nature et de la portée du test effectué et il est accompagné en aval lors de la révélation des résultats. Des exigences similaires ont été retenues par le Conseil de l'Europe.

Aux Etats-Unis, des tests génétiques sont accessibles sans prescription médicale, par exemple l'identification des gènes de prédisposition pour le cancer du sein, qui sont facturés entre 350 et 3 000 \$. L'intervention de la loi se situe en aval, lors de la remise des résultats aux patients : 24 Etats américains auraient interdit la divulgation des résultats de tests génétiques en l'absence d'un médecin. Or certaines sociétés vendant des tests génétiques par l'Internet publient directement les résultats à l'intention de leurs clients (sur un site Internet sécurisé).

### ***En matière judiciaire***

En matière judiciaire, le recours à un test génétique n'est possible en France que dans le cadre d'une action judiciaire, notamment aux fins de faire établir une filiation. Les expertises posthumes sont interdites sauf si le consentement de l'intéressé avait été recueilli de son vivant. Par conséquent, la commande d'un test par Internet envoyée par courrier peut être interceptée à la douane et donner lieu à une sanction d'un an d'emprisonnement et 1 500 € d'amende (art. 228-26 du code pénal).

A l'opposé, en Allemagne, en Espagne et en Suisse, la législation est souple : le recours à un test de paternité devant les tribunaux est libre.

Aux Etats-Unis, la liberté de la preuve est telle qu'il semblerait que la firme *GeneLink* ait passé un contrat avec une des plus grandes entreprises de pompes funèbres pour vendre des kits ADN dans les funérariums, permettant ainsi aux enfants ou conjoints survivants de prélever l'ADN du défunt dans les 40 heures suivant la mort, afin de constituer une preuve en cas de conflit entre héritiers...

### ***En matière administrative***

En matière administrative, en application du code de l'entrée et du séjour des étrangers modifié en 2007, le recours aux tests ADN est autorisé, sous conditions, pour les candidats au regroupement familial dans le cadre de l'immigration. Cette procédure, qui crée un nouveau champ d'application des tests génétiques, est d'ores et déjà en place dans 11 pays membres de l'Union Européenne.

### **En matière de droit du travail**

En matière de droit du travail, le droit français exclut le recours aux tests génétiques.

La loi n°2202-303 du 4 mars 2002 a introduit un nouvel article 16-13 dans le code civil disposant que « nul ne peut faire l'objet de discrimination en raison de ses caractéristiques génétiques ». En outre, le texte organise des sanctions (art. 225-3 1° du code pénal), lorsque les discriminations fondées sur des risques d'incapacité de travail ou d'invalidité « prennent en compte de tests génétiques prédictifs ayant pour objet une maladie qui n'est pas encore déclarée ou une prédisposition génétique à une maladie. »

En Suède, en Finlande et au Danemark, le droit du travail exclut également le recours aux tests génétiques.

D'autres pays se sont contentés de limiter l'interdit à la collecte de données génétiques auprès des employés « sans leur consentement ». C'est le cas de l'Autriche, des Pays-Bas, du Luxembourg, de la Grèce et de l'Italie.

Le Bureau international du travail a rendu public, en 2006, un rapport intitulé « *Egalité au travail : relever les défis* ».

Selon ce rapport, plusieurs cas de discrimination à l'embauche ont été rapportés. Ainsi, en 2004, une enseignante allemande s'est vu refuser un emploi permanent à la suite d'un examen médical révélant que certains de ses parents avaient été atteints de la maladie de Huntington.

Aux Etats-Unis, en 2001, la Commission pour l'égalité des chances en matière d'emploi a révélé qu'une entreprise de chemin de fer avait secrètement soumis ses employés à des tests génétiques clandestins.

Enfin, le tribunal de Hong-Kong a reconnu, en 2000, le préjudice fait à trois hommes que le gouvernement avait refusé d'embaucher parce que leurs parents souffraient de schizophrénie.

La Suisse a récemment adopté une loi sur les analyses génétiques permettant aux employeurs de demander des tests pré-symptomatiques pour des personnes appelées à travailler dans des milieux à risques.

Aux Etats-Unis, bien que la pratique soit officiellement interdite par la loi sur les discriminations liées aux handicaps, les employeurs ont intérêt à connaître le dossier médical de leurs employés pour diminuer les cotisations sociales. La presse rapporte que la suspicion se généralise dans la société, certaines femmes renonçant à pratiquer des tests de prédisposition au cancer du sein ou des ovaires de peur que les résultats n'obèrent leur carrière. L'accès aux grandes universités constitue un nouveau domaine d'utilisation des tests génétiques. Des laboratoires américains commercialisent en effet des tests ADN « ethniques », destinés à des personnes désirant détecter leur pourcentage de sang asiatique ou indien. Ces tests permettent de prouver une appartenance à une minorité et de bénéficier ainsi d'avantages comme l'admission dans les universités fonctionnant sur le principe de la discrimination positive. Des pratiques analogues semblent exister pour l'accès au travail, au nom de l'*affirmative action*.

### **En matière d'assurances**

Le code des assurances interdit en France aux assureurs d'utiliser les résultats de tests génétiques, quelle que soit la manière dont ils sont susceptibles de se les procurer, c'est-à-dire même si le résultat est transmis par l'assuré lui-même.

En revanche, le Royaume-Uni, les Pays-Bas et la Suisse le permettent. Ainsi, en Suisse, des tests peuvent être demandés pour une assurance-vie d'un montant supérieur à 250 000€, ou pour une assurance-invalidité dont la rente annuelle est de 25 000€. Très peu de gens sont donc effectivement concernés.

## **Difficultés posées par le libre accès aux tests génétiques *via* Internet**

Dans son rapport de 2004 sur « les enjeux éthiques, légaux, sociaux des tests génétiques », le Groupe européen d'éthique n'est pas arrivé à un consensus sur la question de savoir si les tests génétiques devaient rester dans le domaine de la prescription médicale ou si, au contraire, il convenait de prévoir un accès libre sous forme des kits commerciaux, notamment *via* Internet.

Les débats laissent apparaître un conflit classique en matière d'éthique médicale entre deux conceptions du droit de la protection des patients : d'une part, les pays qui prônent la plus grande autonomie possible du patient, dans son accès aux méthodes diagnostic notamment, et d'autre part, les états qui soulignent que l'autonomie n'est pas effective si elle n'est pas accompagnée d'un certain nombre de protections.

Ainsi, pour un certain nombre de généticiens, c'est l'offre provenant d'entreprises de biotechnologies qui a créé la demande de ces tests en accès libre en jouant sur la crédulité des gens.

Ces tests génétiques en accès libre sont en fait des tests de prédisposition, qui portent sur des maladies « multifactorielles », c'est-à-dire induites par d'autres facteurs que les seuls gènes. Ces tests ne permettent pas de diagnostic, mais ils renseignent sur une des « facteurs de risques » pouvant être interprétés de façon très diverse et pouvant avoir des conséquences notamment personnelles et familiales graves (conduite suicidaire, abandon, isolement social...).

En outre, l'accès libre pose une difficulté majeure sur le plan de la protection des incapables. La tentation des parents d'effectuer des tests de leur enfant mineur est forte. Or seule une discussion en amont est à même de faire prendre conscience aux parents des conséquences d'un tel test. Dans la plupart des cas, il n'y a aucun intérêt à savoir si un enfant est porteur, par exemple, du gène de la mucoviscidose.

Par ailleurs, il est globalement avancé par les scientifiques que la fiabilité de ces tests et de leur interprétation est préoccupante. Beaucoup de généticiens souhaitent que ces tests fassent l'objet d'évaluations, tant de leur qualité que de leur utilité clinique, à l'instar des médicaments. Par exemple, une obligation d'information devrait peser sur les distributeurs, sous forme de notices claires indiquant la valeur relative de l'information issue de ces tests.

Enfin, la libre publicité sur les tests génétiques est au cœur des interrogations. Des firmes de biotechnologies américaines n'hésitent en effet pas à diffuser des slogans directs et sur le mode impératif, voire culpabilisant. L'importance du rôle des médias dans un domaine où le consommateur devient la cible d'une publicité commerciale directe est soulignée par les experts. A l'heure actuelle, aucun pays ne semble avoir encadré la promotion publicitaire des tests génétiques, alors qu'un tel encadrement existe pour les médicaments.

On assiste au Royaume-Uni à l'émergence progressive de services privés s'insérant davantage dans une tendance « éthique » : les tests vont de pair avec l'accompagnement d'une consultation médicale qui est incluse dans le service vendu.

Le « Comité de Génétique Humaine », qui exerce auprès du gouvernement britannique un rôle consultatif, apporte dans ses dernières recommandations un certain nombre de solutions. Ce comité considère par exemple qu'il n'est pas souhaitable d'interdire les tests génétiques délivrés directement aux consommateurs, précisément parce que cela est impossible. Il juge nécessaire en revanche de se préoccuper de la qualité des tests existant sur le marché et de la qualité de l'information et du soutien délivrés par du personnel qualifié. Une recommandation vise le développement d'un code de bonnes pratiques portant sur ces services associés aux tests génétiques. Les sociétés réalisant des tests y sont plutôt favorables, puisqu'il leur paraît souhaitable, pour un meilleur développement de ces tests, que l'image de ce secteur ne soit pas affectée par de mauvaises pratiques.

Ce comité souhaiterait que le Conseil de l'Europe joue un rôle dans la supervision de l'application de ce code de bonnes pratiques.

Concernant la publicité, le comité a arrêté la position suivante : les tests qui ne sont disponibles que sur prescription ne doivent pas faire l'objet de publicités directes auprès du consommateur.

## 5. La recherche sur l'embryon

La possibilité pour les scientifiques d'effectuer des travaux sur l'embryon couvre, à travers le monde, toute l'étendue du spectre allant de l'interdiction à l'autorisation, cette dernière pouvant inclure l'utilisation d'embryons conçus pour la recherche, ainsi que le recours de la technique de transfert nucléaire (improprement appelé clonage thérapeutique).

Trois remarques peuvent être faites :

- Certains pays ne possèdent aucune législation sur la question.
- Certaines législations distinguent la recherche sur l'embryon (incluant la dérivation, à partir de ces embryons, de lignées de cellules souches embryonnaires) et la recherche sur des lignées de cellules souches embryonnaires déjà établies. En effet, cette dernière n'implique en aucun cas la manipulation d'embryons. Dans le cas de la législation britannique, par exemple, aucune autorisation n'est nécessaire pour conduire une recherche de la seconde catégorie.
- La législation nationale concernant la recherche sur l'embryon est, à l'évidence, étroitement dépendante du statut qu'elle donne à ce dernier (si elle en donne un). Les législations donnant un statut particulier à l'embryon préimplantatoire et le différenciant de l'embryon plus âgé ou du fœtus donneront plus de latitude quant aux possibilités de recherche sur celui-ci que des législations donnant le même statut à l'embryon quel que soit son stade. La limite définissant l'embryon préimplantatoire est en général fixée au 14<sup>ème</sup> jour suivant la fusion des gamètes, ce qui correspond à un stade très précis du développement.

Il faut également préciser que la convention internationale d'Oviedo sur les droits de l'homme et la biomédecine comporte deux articles significatifs :

- Lorsque la recherche sur les embryons *in vitro* est admise par la loi, celle-ci assure une protection adéquate de l'embryon.
- La constitution d'embryons à des fins de recherche est interdite.

Tout pays ayant ratifié, ou ayant l'intention de ratifier cette convention, se voit obligé de respecter ces conditions.

Nous pouvons distinguer quatre catégories de législation concernant la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires : permissive, permissive avec restriction, restrictive, d'interdiction.

### Régimes permissifs

Les législations dites « permissives » permettent l'utilisation de la majorité des techniques concernant la recherche sur l'embryon, à l'exception du clonage reproductif qui est universellement banni :

- Recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires
- Dérivation de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires
- Création d'embryons pour la recherche
- Transfert nucléaire (appelé improprement clonage thérapeutique)

Quatre pays sont concernés en Europe, le Royaume-Uni, la Belgique, l'Espagne, la Suède.

Au Royaume Uni, le cadre légal a été mis en place très tôt, en 1990 : le *Human Fertilization and Embryology Act*, destiné à réglementer l'assistance médicale à la procréation et à encadrer la pratique de la fécondation *in vitro*, précise le sort des embryons surnuméraires. Elle dispose que les recherches sur l'embryon sont autorisées pendant 14 jours à compter de la rencontre des gamètes. Ce texte prévoyait également la création de la *Human Fertilization and Embryology Authority* (HFEA), autorité habilitée notamment à délivrer des autorisations de recherche.

Le *Human Fertilization and Embryology Act* a été révisé en 2001 dans le but d'élargir les finalités de la recherche sur l'embryon. Dans ce cadre, la technique de transfert nucléaire et la création d'embryons pour la recherche sont autorisées. Cette dernière était tolérée depuis le début des années 1990 mais elle était restreinte aux recherches pour améliorer l'efficacité de la fécondation *in vitro*. Le Royaume-Uni fut le premier pays au monde à légaliser cette pratique. Elle doit néanmoins être nécessaire et indispensable pour être autorisée.

Le Royaume-Uni mène une politique extrêmement volontariste vis-à-vis de la recherche sur l'embryon. La HFEA a lancé en février 2007 une campagne de promotion du don d'ovocytes en vue de la création de lignées cellulaires, ce qui passe par la création d'embryons. D'autre part, la possibilité de réaliser des

hybrides cytoplasmiques (noyaux humains placés dans des ovocytes animaux énucléés) à des fins de recherche sera autorisée par la loi dans un avenir très proche. Le public anglais est toujours largement consulté et tenu au courant des évolutions du domaine.

La Belgique a adopté une loi sur la recherche sur les embryons le 11 mai 2003. Celle-ci est autorisée si elle poursuit un objectif thérapeutique ou vise l'avancement des connaissances en matière de fertilité, de greffes d'organes et de tissus, de prévention et de traitement des maladies congénitales. Elle ne peut être exécutée que sur un embryon avant son 14<sup>ème</sup> jour de développement. La constitution d'embryons pour la recherche est implicitement permise : en effet, elle est interdite sauf si l'objectif de la recherche ne peut être atteint avec des embryons surnuméraires.

L'Espagne interdisait jusqu'en 2003 l'utilisation et la création d'embryons à des fins de recherche. La loi du 21 octobre 2003 a autorisé la recherche à partir des embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental. La création d'embryons à visée de recherche est interdite, à l'exception de l'utilisation de la technique de transfert nucléaire.

La Suède fait partie des premiers pays (1991) à avoir légiféré sur la recherche sur l'embryon, et avoir autorisé celle-ci (embryons de moins de 14 jours uniquement). En 2001, une loi a étendu les critères d'autorisation de la recherche. La création d'embryons est possible, mais doit être autorisée en amont par un comité d'éthique. L'importation est autorisée, ainsi que le recours à la technique du transfert nucléaire.

Au Moyen-Orient, Israël autorise la création d'embryons à des fins scientifiques et a ouvert la possibilité de faire des dons d'ovocytes dans ce but.

Une part significative du bloc Asie-Pacifique se distingue par une législation permissive allant de pair avec une politique très volontariste des gouvernements en la matière, en particulier par des investissements massifs et la création d'instituts recrutant des chercheurs du monde entier. La Chine, Singapour et le Japon autorisent à la fois le transfert nucléaire et la création d'embryons pour la recherche. La Corée du Sud autorise le transfert nucléaire mais interdit la constitution d'embryons pour la recherche par d'autres moyens.

## **Régimes permissifs avec restrictions**

Dans cette catégorie, on retrouve les pays dans lesquels les recherches sur l'embryon et les lignées de cellules souches embryonnaires humaines sont permises (ou non-interdites). C'est aussi le cas pour la dérivation de nouvelles lignées à partir d'embryons surnuméraires. Par contre, la technique de transfert nucléaire et la création d'embryons pour la recherche sont interdites.

La majorité des pays européens ont une législation de ce type. De même, les financements de l'Union européenne ne peuvent soutenir des projets incluant la création d'embryons pour la recherche. Des projets de recherche sur des embryons surnuméraires ou des cellules souches embryonnaires peuvent être financés, après avoir été évalués par un Comité de programme incluant des représentants des 27 pays membres.

Aux Pays-Bas, l'*Embryos Act*, voté le 1<sup>er</sup> septembre 2002, autorise la recherche sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires humaines. Lorsque celles-ci sont déjà existantes, les recherches les concernant ne sont pas soumises à autorisation. Un moratoire de 5 ans interdisant la création d'embryons pour la recherche est actuellement débattu.

Le Danemark a amendé, le 1<sup>er</sup> septembre 2003, une loi de 1997 sur la procréation médicalement assistée, en vue de permettre la recherche sur les cellules souches embryonnaires. La Finlande autorise la création d'embryons seulement dans le cadre de recherches cliniques. La loi sur la recherche de 1999 autorise la création de lignées à partir d'embryons surnuméraires dont le délai de conservation (3 ans) est expiré. En République tchèque, la loi du 12 mai 2006 dispose qu'on ne peut pas créer d'embryons à des fins de recherche, qui n'est autorisée que sur les embryons surnuméraires. La Slovénie permet l'utilisation des embryons surnuméraires dans la limite du 14<sup>ème</sup> jour. La Grèce, la Bulgarie, la Croatie, Chypre, le Portugal, l'Estonie, l'Islande sont également dans ce cas. La Suisse a approuvé par référendum la recherche sur les cellules souches embryonnaires en 2004.

Le Canada possède le même type de législation en matière de cellules souches. Ce cadre légal classique est doublé par une volonté forte au niveau national de promouvoir la recherche dans ce domaine. Il en résulte une recherche active et bien structurée.

L'Australie estime que les embryons surnuméraires doivent constituer l'unique source utilisable et limite la possibilité d'expérimenter sur ces embryons à 14 jours après leur fécondation. La Nouvelle-Zélande est également dans ce cas.

Au Brésil, la loi permet depuis mars 2005 la recherche sur les cellules souches embryonnaires et les embryons, surnuméraires uniquement. La conformité de cette législation à la constitution a été confirmée par la Cour suprême en 2008. L'Inde possède également une législation de ce type.

## Régimes restrictifs

Les législations de ces pays interdisent les recherches sur l'embryon (donc la dérivation de lignées de cellules souches embryonnaires), mais permettent les recherches utilisant des lignées importées avec, éventuellement, des conditions concernant la date de dérivation des lignées.

L'Allemagne a adopté tôt une loi sur la protection de l'embryon (13 décembre 1990, *Embryonenschutzgesetz*) qui interdit toute création et toute utilisation d'embryons à des fins autres que procréatives. Elle fut le premier pays européen à interdire l'expérimentation sur l'embryon suivie, quatre ans plus tard, par la France.

Une loi du 28 juin 2002 a modifié ce premier cadre. Elle réaffirme l'interdiction des recherches sur l'embryon et sur les cellules souches embryonnaires. Son objectif est de concilier « le respect et la protection de la dignité humaine avec la liberté de la recherche ». La loi constitue un exemple de dérogation. Elle autorise en tant qu'exception la recherche sur les lignées de cellules souches importées, à condition que ces lignées aient été établies avant le 1<sup>er</sup> février 2002.

Le Bundestag a néanmoins donné son feu vert en avril 2008 à l'extension des conditions d'importations des lignées cellulaires : les lignées établies avant le 1<sup>er</sup> mai 2007, soit plusieurs centaines de lignées, sont désormais exploitables, contre une vingtaine avant 2002.

La Hongrie se situe dans la même logique que l'Allemagne, avec une loi datant des années 1990 interdisant l'utilisation et la création d'embryons mais autorisant l'importation de lignées.

En Italie, la recherche sur l'embryon est interdite, sauf s'il existe un bénéfice thérapeutique direct pour l'embryon. Sa destruction est donc exclue. En outre, la loi du 19 février 2004 interdit la création d'embryons pour la recherche et la dérivation de lignées. La loi permet cependant l'importation de lignées établies avant le mois de juillet 2001, ainsi que la recherche sur ces lignées.

Hors de l'Europe, la législation fédérale des Etats-Unis se classe sans ambiguïté dans la catégorie des législations restrictives. Depuis 2002, il est interdit d'utiliser des fonds fédéraux pour des recherches utilisant des cellules souches autres que celles de la liste, publiée en 2001, du *National Institute of Health*. De fait, aucune lignée dérivée après 2001 ne peut être utilisée dans des buts de recherche, ce qui limite le nombre de lignées utilisables à une vingtaine. Toute recherche sur l'embryon est également bannie.

Cependant, il est clair que ces restrictions ne s'appliquent qu'à l'utilisation des fonds fédéraux. La dérivation de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires, ou la recherche sur des lignées antérieures à 2001, est possible à condition d'utiliser des fonds d'une autre provenance, par exemple privés ou provenant d'Etats fédérés. Certains Etats comme la Californie ont une législation complètement différente, plus favorable à la recherche, législation qui a d'ailleurs été approuvée par la population californienne via un référendum. Elle va de pair avec un fort soutien financier de la part de l'Etat de Californie.

## Régimes d'interdiction

Dans les pays ayant adopté ce type de législation, l'interdiction couvre l'ensemble des pratiques : recherches sur l'embryon (donc de la dérivation de lignées de cellules souches embryonnaires), recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines, même importées.

La Pologne interdit la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines, dont la culture et l'importation sont prohibées. Lors des débats au sein du parlement européen, elle s'est nettement opposée au financement de projets de recherche au niveau communautaire.

L'Irlande ne possède pas, à proprement parler de législation sur le sujet, mais des recommandations qui interdisent explicitement les recherches sur l'embryon.

En Slovaquie, la création et l'utilisation d'embryons pour des recherches sont interdites, ainsi qu'en Lituanie et en Bulgarie.

Le cas de la Norvège mérite d'être signalé. Elle se démarque en effet notablement de ses deux voisins nordiques (Suède et Finlande, voir ci-dessus) par une législation d'interdiction stricte.

Hors Europe, les pays suivants interdisent la recherche sur l'embryon et tous types de cellules souches embryonnaires : la Russie, la Tunisie, le Maroc, la Jordanie, le Vietnam, Taiwan, les Philippines, la Malaisie.

La majorité des pays d'Amérique du sud sont également dans ce cas, Brésil excepté (voir plus haut) : la Colombie, l'Equateur, le Pérou, l'Uruguay, le Venezuela, le Chili.

## 6. Les agences nationales

L'Agence de la biomédecine qui regroupe, au sein d'une même agence, les compétences en matière de prélèvement et greffe d'organes, tissus et cellules et les compétences en matière de procréation, d'embryologie et de génétique humaines constitue à l'heure actuelle un modèle unique.

### *Domaine de la greffe*

#### **En Europe**

Nous citerons les principaux exemples d'agences qui structurent au niveau national l'organisation du prélèvement et de la greffe en Europe : Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie, Suède et Suisse.

Précisons que si la plupart des pays européens disposent d'une agence étatique et d'envergure nationale, le périmètre des compétences (organes, tissus et cellules, organes et tissus, organes seuls) et des missions (au minimum la gestion de la liste d'attente et l'attribution des greffons en général – mais pas toujours –, sécurité sanitaire, promotion du don...) est très variable d'un système national à l'autre même si on peut noter qu'en 2006 le Conseil de l'Europe a émis une recommandation sur ce que devraient être les responsabilités d'une organisation nationale de transplantation. Il n'est pas dans l'objectif de ce document d'entrer dans le détail de la diversité des organisations retenues par les différents pays<sup>4</sup>.

Précisons que dans tous les pays européens concernés par l'étude de la Commission européenne sur la transplantation d'organes en Europe (2003), l'attribution des greffons aux malades en attente d'une greffe d'organes est exercée par une agence nationale étatique ou sous son contrôle. Selon les pays, la structure en charge de l'allocation des greffons est publique ou privée, régionale, nationale ou supranationale :

- Ainsi Eurotransplant est une fondation privée internationale qui assure, en qualité de prestataire de service, la répartition des greffons en Autriche, en Belgique, en Allemagne, au Luxembourg, aux Pays-Bas et en Slovénie (elle couvre une population de plus de 118 millions d'habitants) et gère à ce titre les données relatives aux donneurs et aux receveurs. De même, Scandiatransplant attribue les greffons en Suède, en Norvège, en Islande, en Finlande et au Danemark. Cette organisation, fondée dès 1969, gère en outre une base de données unique et une liste d'attente commune.
- En Italie ou en Espagne (voir ci-dessous l'exemple de ces pays), l'attribution des greffons est régionale.
- Les pays d'Europe de l'Est commencent à s'organiser sur un modèle national ou supranational, comme Poltransplant en Pologne, Hungarotransplant en Hongrie, Bultransplant en Bulgarie ou encore Baltransplant pour la Lituanie, la Lettonie et l'Estonie.
- Enfin, notons la création en 1998 de l'Organisation européenne d'échanges d'organes (EOEO), réseau informel d'organismes européens en charge de l'attribution des greffons, notamment les organismes hongrois, français, suisse, britannique, portugais, espagnol, italien, Scandiatransplant et Eurotransplant qui se sont accordés sur une charte d'échange d'organes à des fins thérapeutiques. Tous les organismes parties prenantes dans cette organisation adhèrent à un protocole garantissant un contrôle de qualité, d'origine et de traçabilité des organes échangés. Les critères de sélection des organes sont communs et les tests sont effectués avec les mêmes méthodes et par des laboratoires agréés par le pays où ils se trouvent. Un patient doit en principe n'être inscrit sur la liste d'attente que d'une seule organisation. Les organes pour lesquels aucun receveur n'a été trouvé par une organisation peuvent être proposés à une tierce organisation. L'attente d'organes pour les patients ayant des besoins spécifiques auxquels il est difficile de répondre à l'échelle d'une organisation se fait selon des accords spécifiques. Les organes échangés sont attribués selon les critères de l'organisation du pays receveur.

---

<sup>4</sup> Voir encadré page 38

### **Royaume-Uni : le National Health Service Blood and Transplant**

Au Royaume uni, le *National Health Service Blood and Transplant* (NHSBT) a été établi comme Autorité de santé (Health Authority) en 2005 au sein du système national de santé britannique, le *National Health Service*. Elle reprend en son sein, sous le label *UK Transplant*, toutes les missions relatives au prélèvement et à la greffe de l'ancienne United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA).

Elle a pour rôle principal de garantir une attribution équitable des organes prélevés aux malades en liste d'attente, en fonction des compatibilités requises. Elle apporte un appui aux unités de transplantation pour améliorer la qualité des soins dispensés aux patients. Elle a la responsabilité de :

- la gestion de la base nationale de données des donneurs, des malades en attente de greffe et des patients greffés,
- la fourniture 24 heures sur 24 d'un service pour l'histocompatibilité, la répartition et le transport des greffons,
- l'optimisation de la traçabilité de la sécurité sanitaire des organes prélevés et greffés,
- la gestion du registre national des donneurs d'organes<sup>5</sup>,
- l'augmentation du nombre de donneurs en finançant des initiatives prises au sein du NHS,
- le développement des indicateurs de performance, des recommandations et protocoles qui encadrent les processus du don d'organes et de la greffe,
- la diffusion d'informations ayant trait à la transplantation,
- l'appui à l'ensemble des unités de transplantation,
- l'audit et l'analyse des résultats des greffes effectuées afin d'améliorer la qualité des soins,
- la sensibilisation du public au don d'organes,
- l'implémentation des directives européennes,
- la représentation dans les instances internationales.

### **Allemagne : la Deutsche Stiftung Organtransplantation**

En Allemagne, la fondation Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), chargée à sa création en 1984 de promouvoir le don d'organes et la transplantation, s'est vu confier en 2000, les responsabilités d'une agence nationale de la transplantation. Ses partenaires nationaux sont les assurances maladies, l'Association médicale allemande et la Société des hôpitaux allemands.

La DSO coordonne la collaboration entre l'ensemble des hôpitaux dotés d'un service de soins intensifs et les 50 centres de transplantation répartis sur l'ensemble du territoire et travaille en collaboration avec Eurotransplant.

Les responsabilités principales de la DSO sont :

- la promotion du don afin d'augmenter le prélèvement d'organes à partir de donneurs décédés,
- le conseil et l'aide aux hôpitaux sur les aspects médicaux et organisationnels du prélèvement d'organes, l'établissement du diagnostic de mort encéphalique et la prise en charge des donneurs en soins intensifs
- l'aide aux familles des donneurs,
- la transmission des données des donneurs à Eurotransplant,
- l'organisation du prélèvement et du transport des greffons aux receveurs.

La DSO est organisée territorialement en 7 régions avec dans chaque région un médecin aidé par des coordinateurs du prélèvement qui appuient les hôpitaux 24 heures sur 24.

### **Espagne : l'Organización nacional de trasplantes**

En Espagne, l'Organización nacional de trasplantes (ONT) est un organisme coordinateur à caractère technique, rattaché au ministère de la santé et de la consommation. Il a pour mission de développer les activités liées au don et à l'utilisation thérapeutique d'organes, de tissus et de cellules. Son fonctionnement est basé sur une organisation à trois niveaux : coordination nationale, coordination régionale et coordination hospitalière. Afin de mener à bien ses missions, l'ONT agit en tant qu'unité technique coopérative qui, suivant les principes de coopération, d'efficacité et de solidarité, permet de coordonner et faciliter le don, le prélèvement, la préservation, l'attribution et la greffe d'organes, de tissus et de cellules en lien avec les autres acteurs du système de santé espagnol.

---

<sup>5</sup> Rappelons que Royaume-Uni a adopté le régime du consentement explicite au don d'organes.

L'ONT a un rôle d'agence au service des autres acteurs du système de santé espagnol, en charge de promouvoir la progression continue de la disponibilité d'organes, de tissus et de cellules en vue de greffe. Elle garantit l'attribution la plus appropriée et correcte en fonction du degré de connaissances techniques et en accord avec les principes d'éthique et d'équité qui doivent s'appliquer à l'activité de greffe. Son principal objectif est par conséquent la promotion du don altruiste afin que chaque citoyen espagnol en attente de greffe dispose des meilleures possibilités d'en bénéficier.

À noter qu'en Espagne, l'attribution des greffons relève des régions, pour certaines de manière totalement indépendante, comme en Catalogne où elle est assurée par l'Organización Catalana de Trasplantes (OCATT).

### **Italie : le Centro Nazionale Trapianti**

En Italie, la loi a instauré en 1999 le Centro Nazionale Trapianti (CNT), compétent en matière d'organes, de tissus et de cellules. Situé à l'Institut national de santé, il est un partenaire scientifique du ministère de la santé.

La loi lui assigne les missions suivantes :

- gérer le système d'information et le suivi des informations recueillies sur les dons, les greffes d'organes et les listes d'attente,
- établir les critères et protocoles opérationnels communs pour l'allocation des organes et des tissus,
- publier des recommandations sur les activités des centres régionaux et interrégionaux (la gestion de la liste d'attente et l'allocation des différents types de greffons prélevés, assurées historiquement en Italie par trois organisations interrégionales),
- établir les critères de contrôle de qualité des structures impliquées dans les activités de transplantation et les laboratoires d'histocompatibilité,
- assurer l'efficacité et la transparence du système,
- assurer la traçabilité et la sécurité sanitaire au cours du processus de prélèvement et greffe,
- promouvoir et coordonner les relations avec les agences étrangères en charge du don et la transplantation,
- gérer les programmes nationaux de répartition et attribution des greffons, comme les urgences (priorités nationales) ou les greffons pédiatriques,
- promouvoir des campagnes d'information sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes.

### **Suède : Donationsrådet**

Le Conseil suédois pour le don d'organes et de tissus (Donationsrådet) est l'agence suédoise qui encadre depuis 2005 toutes les activités liées au don d'organes et de tissus sur le plan national. Le taux de dons en Suède étant l'un des plus bas d'Europe, le gouvernement avait estimé nécessaire de créer une agence nationale dédiée au don d'organes et de tissus.

L'objectif principal de Donationsrådet est d'augmenter le don, en rendant possible à chacun d'exprimer de son vivant son souhait concernant le don d'organes et de tissus après sa mort. Dans cet objectif, Donationsrådet travaille à la fois avec le public, les médias et les professionnels de santé.

Ses principales responsabilités consistent à :

- organiser des séminaires pour l'information et la formation des professionnels,
- homogénéiser les procédures de travail et établir des standards au niveau national pour les personnels de santé,
- gérer les données nationales et produire des statistiques concernant le don et la transplantation,
- publier des guides sur le don et suivre les développements internationaux dans ce domaine,
- coordonner la recherche dans ses champs de compétence,
- mener une réflexion éthique et être en mesure d'apporter des réponses sur les questions éthiques,
- promouvoir l'importance de manifester sa volonté sur le don,
- informer le public et les médias sur du don.

## **Suisse : Swisstransplant**

La fondation Swisstransplant a été créée en 1985 dans le but de coordonner les processus de transplantation, ceux-ci devenant toujours plus complexes.

Sur mandat de la Confédération, elle assume les tâches du Service national des attributions :

- gestion de la liste des personnes en attente d'un organe dans toute la Suisse,
- attribution des organes (en étroite collaboration avec les centres de transplantation),
- coordination des échanges d'organes avec des organismes similaires à l'étranger,
- toutes les activités en relation avec l'attribution, comme par exemple le transport des organes.

Depuis sa création, la fondation a élargi son champ d'activités. Actuellement, elle est aussi responsable de l'élaboration et de l'archivage de statistiques concernant l'activité nationale, de l'information et de la sensibilisation du public, du corps médical et paramédical et du développement de la collaboration à l'échelle internationale.

Le conseil de fondation de Swisstransplant est formé de représentants des milieux politique, économique, médical et des assurances. Swisstransplant œuvre depuis des années à la promotion des dons d'organes au moyen de brochures d'information et par l'émission de cartes de donneurs.

Ses activités comprennent :

- la prise en charge des tâches déléguées par les autorités fédérales et cantonales (voir ci-dessus),
- la coordination des travaux et activités des centres de transplantation helvétiques,
- la constitution et l'organisation de groupes de travail spécialisés pour chaque type de transplantation,
- la mise en œuvre de programmes d'échanges en lien avec la transplantation d'organes, de tissus et de cellules,
- le développement des contacts et de la collaboration avec les organisations nationales et internationales,
- la production et la distribution de matériel d'information et de cartes de donneurs pour la Suisse,
- la promotion de la recherche dans le domaine de la transplantation, la publication de travaux scientifiques et l'information du public.

## **En dehors de l'Europe**

En dehors de l'Europe, on peut relever l'organisation en œuvre aux Etats-Unis, où le United Network of Organ Sharing (UNOS) fédère les différentes organisations d'échanges d'organes (Organs provider organizations) qui gèrent à l'échelle des Etats ou parfois dans des régions couvrant plusieurs portions d'Etat, l'attribution des organes aux malades en attente.

Les grands principes concernant l'encadrement du prélèvement et de la greffe sont inclus dans une loi fédérale, tandis que les aspects organisationnels relèvent le plus souvent des Etats.

Par ailleurs, un certain nombre de pays en développement, où débute une activité de prélèvement et greffe, se sont aujourd'hui dotés d'organisations publiques chargées d'encadrer les activités de prélèvement et de greffe à l'échelle nationale :

- au Maghreb : le Centre national pour la promotion de la transplantation d'organes (CNPTO) en Tunisie,
- en Amérique latine : le Centre national des transplantations au Mexique, l'Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) en Argentine et, au Chili et au Brésil, des organisations en cours de mise en place.

## ***Domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines***

La plupart des pays développés se sont dotés de textes encadrant les activités de procréation, d'embryologie et de génétique humaines, qu'ils soient législatifs ou professionnels (tradition anglo-saxonne des guides de bonnes pratiques ou guidelines). Cependant, ils diffèrent fortement tant sur le fond (voir plus haut les chapitres thématiques) que sur l'organisation des activités.

Le Royaume-Uni fait aujourd'hui figure de modèle dans le domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines. Il s'est doté, bien avant la France, d'une agence nationale structurée qui supervise l'utilisation des gamètes et des embryons dans les traitements de l'infertilité et la recherche, la *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA). Elle encadre la fécondation *in vitro*, les autres modalités d'assistance médicale à la procréation et la recherche sur l'embryon.

La HFEA a été créée par le *Human Fertilisation and Embryology Act*, adopté en 1990, qui constitue le socle de l'encadrement des activités liées à la procréation et à l'embryologie au Royaume-Uni. Les cellules, tissus et organes relèvent d'autres textes.

La HFEA est chargée de délivrer des autorisations d'activité à chaque centre qui propose des techniques d'assistance médicale à la procréation, qui conserve des gamètes ou des embryons ou, enfin, qui mène des recherches sur l'embryon humain. L'agence est chargée du recueil et de l'analyse des informations concernant les donneurs, les femmes et les traitements des enfants nés à la suite des fécondations *in vitro*.

La plupart des autres pays ne sont pas, à ce jour, dotés d'une organisation nationale couvrant ces domaines de compétences, comme au Royaume-Uni et en France.

En Espagne cependant, un projet de loi pourrait être voté dans les prochains mois, visant à réunir dans une même structure les missions liées au prélèvement et à la greffe et les missions liées à la procréation.

## 7. Le droit communautaire et international

### **Droit communautaire**

#### ***Les compétences de l'Union Européenne en matière de biomédecine***

Il n'y a pas à ce jour d'encadrement juridique communautaire de la biomédecine dans son ensemble. En effet beaucoup de questions sous-jacentes en la matière ont trait aux droits fondamentaux des personnes, domaine dans lequel le droit communautaire a longtemps été en retrait, laissant aux Etats membres une entière compétence.

Le Traité de l'Union européenne n'édicte pas, en tant que norme communautaire, de définition des droits fondamentaux. Dans son article 6, il impose de les respecter, mais renvoie, pour leur définition, à la *Convention européenne des droits de l'homme* du Conseil de l'Europe<sup>6</sup> et à l'identité nationale des Etats membres. Il y a une recherche d'un équilibre entre le respect des valeurs communes et le respect de la diversité historique, culturelle ou religieuse des Etats.

En novembre 1999, lors du sommet de Cologne, les chefs d'Etat et de gouvernement ont néanmoins décidé de mettre en place une charte communautaire des droits fondamentaux, pour combler le vide laissé par le refus de l'Union européenne d'adhérer au Conseil de l'Europe et à sa Convention européenne des droits de l'homme. Cette voie étant fermée, les Etats se sont tournés vers une solution interne à l'Union.

La charte a été proclamée lors du sommet de Nice par le Parlement européen, le Conseil de l'Union européenne et la Commission européenne le 7 décembre 2000, mais n'a pas été intégrée au Traité de l'Union européenne.

Notons que le traité de Lisbonne (pas encore ratifié par les 27 Etats membres), destiné à remplacer le traité établissant une constitution pour l'Europe, reconnaît à la *Charte des droits fondamentaux* la même valeur juridique que celle des traités.

#### ***Les directives relatives à la santé publique***

L'article 152 du Traité de Maastricht, article relatif à la santé publique, donne mandat au Parlement et au Conseil de l'Union européenne d'adopter des mesures sanitaires harmonisées de manière à fixer des normes élevées de qualité et de sécurité des produits d'origine humaine.

Plusieurs normes de qualité et de sécurité ont été adoptées sur ce fondement :

- La directive 1998/79/CE du 27 octobre 1998, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, couvre notamment les tests génétiques. Elle porte sur les aspects de sécurité et de qualité et ne traite ni des conditions d'utilisation des tests génétiques, ni des conditions de délivrance des résultats des tests.
- La directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
- La directive 2002/98/CE du 27 janvier 2003 établit des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins.
- La directive 2004/23/CE du 31 mars 2004 concerne le don et l'utilisation de tissus et cellules humains.

Cette directive du 31 mars 2004 encadre tout le processus et toutes les étapes qui vont de la collecte des tissus ou cellules jusqu'à leur cession en vue d'une greffe ou de la fabrication de produits manufacturés. Elle englobe dans son champ d'application les gamètes et les cellules souches embryonnaires humaines. Toutefois, la directive ne porte pas atteinte au pouvoir des Etats membres d'autoriser ou non le don et

---

<sup>6</sup> Le Conseil de l'Europe est une organisation internationale paneuropéenne ayant pour mission de défendre et promouvoir les droits de l'homme.

l'utilisation de cellules germinales et des cellules embryonnaires. La directive ne prend ainsi aucun parti sur le statut de l'embryon.

La directive se contente de donner un cadre assez large qui laisse une marge de manœuvre aux Etats pour atteindre les objectifs préconisés par l'Union européenne. Celle-ci assigne aux Etats l'obligation de veiller à ce que les activités couvertes soient exercées par des professionnels agréés et contrôlées régulièrement (inspections). Les mêmes exigences sont posées pour les activités d'importation et d'exportation des produits concernés. Les Etats membres doivent aussi garantir la traçabilité des donneurs et receveurs et la mise en place d'un système de notification des incidents et réactions indésirables ainsi que d'un système de codage européen unique des tissus, cellules et produits de thérapie cellulaire.

S'agissant de l'encadrement du don, tout en renvoyant à la législation des Etats membres, la directive met l'accent sur le caractère volontaire et non rémunéré (sauf indemnisation des frais), sur le respect du consentement, sur la confidentialité des données (y compris génétiques), sur l'anonymat entre donneurs et receveurs, ainsi que sur l'évaluation et la sélection des donneurs.<sup>7</sup>

Dans ce cadre général, la directive ne fait cependant pas obstacle à ce que la législation d'un Etat autorise dans certains cas la levée de l'anonymat, notamment pour le don de gamètes.

En France, l'ordonnance du 22 mai 2008 puis le décret du 19 juin 2008 transposent cette directive en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation dans la loi et la réglementation française. Son contenu figurait d'ores et déjà dans les grandes lignes du droit national, il a néanmoins permis de finaliser la définition du dispositif d'AMP vigilance.

L'article 152 du traité, relatif à la santé publique, est la base juridique de deux projets de directives, une relative aux thérapies innovantes comme la thérapie cellulaire et l'ingénierie tissulaire, l'autre à la sécurité des organes et tissus humains utilisés à des fins médicales.

Concernant ce dernier domaine, une action de l'Union européenne serait très vraisemblablement une valeur ajoutée dans le domaine de la sécurité des organes et tissus humains utilisés à des fins médicales et de la lutte contre la pénurie et contre le trafic d'organes, lutte reconnue comme priorité dans ce domaine lors d'une conférence d'experts de l'Union européenne en 2003 et qui suppose une action supranationale. En amont de la directive en projet, de nombreux rapprochements entre Etats membres ont eu lieu. Trois lignes directrices ont ainsi été déterminées :

- L'atténuation des risques de transmission de maladies via les organes transplantés. Un cadre commun quant à la qualité et la sécurité du don et de la greffe d'organes devrait être mis en place : évaluation des donneurs potentiels harmonisée pour que chaque équipe de transplantation puisse procéder à sa propre analyse bénéfices-risques, modalités de transport, rôle capital des autorités nationales compétentes en termes de traçabilité et de surveillance.
- Le renforcement de la coopération entre Etats membres, notamment :
  - en matière de disponibilité des organes : échanges d'expériences sur l'efficacité des systèmes tels que la formation de professionnels en charge du recensement de donneurs décédés potentiels selon la stratégie espagnole, l'encouragement des dons altruistes de donneurs vivants sur la base de garanties appropriées, la prise en considération des donneurs « limites »,
  - en matière de sensibilisation du public, en vue de diminuer l'opposition des familles au prélèvement, de recourir aux experts en communication, de mettre en place des campagnes de sensibilisation permanente, de créer éventuellement une carte européenne de donneur...
  - en matière d'organisation des activités de prélèvement et de greffe.
- La lutte contre le trafic d'organes. Elle pourrait passer par le renforcement du cadre juridique (charte européenne des droits fondamentaux), les instruments adoptés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Conseil de l'Europe (voir plus loin), le protocole additionnel à la convention des Nations unies contre la criminalité transnationale organisée. Ce protocole vise à prévenir, réprimer et punir le trafic de personnes. Il complète le traité des Nations unies contre le crime organisé international et demande aux parties contractantes de criminaliser cette forme de trafic humain et d'adopter des sanctions dissuasives et proportionnées.

---

<sup>7</sup> Dictionnaire permanent de la bioéthique et des biotechnologies, bulletin 137, page 6857

## ***Le Groupe européen d'éthique***

Au plan institutionnel, la Commission a créé en 1991 une instance indépendante, le Groupe de conseillers pour l'éthique de la biotechnologie, remplacé en 1998 par le Groupe européen d'éthique (GEE) des Sciences et des Nouvelles Technologies, chargé de conseiller les instances communautaires. Ce changement « marque en quelque sorte la consécration de l'engagement éthique de la Commission de Bruxelles ».

Ce groupe est tout à fait comparable aux comités d'éthique nationaux. Il est indépendant, ses membres sont nommés à titre personnel en fonction de leurs compétences. Cependant, le Parlement ne participant pas à la nomination de ses membres, cette instance demeure dans l'orbite de la Commission. Le GEE rend ses avis à la demande de la Commission, du Conseil ou du Parlement mais peut également s'autosaisir des sujets qu'il juge importants.

De la vingtaine d'avis rendus par le GEE ressortent clairement les contours des valeurs fondamentales retenues par ce groupe de conseillers, notamment : la dignité humaine, la liberté individuelle (respect du consentement libre et éclairé), le principe de justice et de bienfaisance (amélioration et protection de la santé), le principe de solidarité (protection des personnes les plus vulnérables), la liberté de la recherche, le principe de proportionnalité (rapport raisonnable entre les buts poursuivis et les méthodes employées). Ces valeurs s'inscrivent parfaitement dans la continuité des droits fondamentaux définis dans la Charte<sup>8</sup>.

## ***Programme cadre pour la recherche et le développement***

La recherche de compromis entre l'Union et les Etats membres est visible dans le 7<sup>ième</sup> programme cadre pour la recherche et le développement (PCRD), qui couvre la période 2007-2013. Comme les précédents, le 7<sup>ième</sup> PCRD traduit budgétairement les orientations de la recherche définies par l'Union européenne. Une majorité qualifiée a été trouvée, bien que la Pologne, la Lituanie, Malte, la Slovaquie et l'Autriche se soient opposés au financement de la recherche sur les cellules souches embryonnaires. En contrepartie, des limites strictes ont été posées : la création d'embryons à des fins de recherche est exclue des financements européens, les recherches ne pouvant utiliser que des embryons surnuméraires. Par ailleurs, aucune recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires ne sera financée dans un pays l'interdisant.

Enfin, pour obtenir l'accord de pays comme l'Allemagne ou l'Italie sur ce PCRD, la Commission s'est engagée à ne pas soumettre aux pays membres des programmes impliquant la destruction d'embryons humains : l'Union européenne ne finance que des recherches sur des lignées cellulaires déjà existantes ou sur des cellules souches adultes.

Chaque projet de recherche nécessitant un financement est soumis au cas par cas à l'approbation d'un comité réunissant les Etats membres.

## ***Droit international***

### ***L'Organisation mondiale de la santé***

L'Organisation mondiale de la santé (OMS), institution spécialisée de l'Organisation des Nations unies pour la santé, qui dépend directement du Conseil économique et social des Nations unies, informée de pratiques de commercialisation d'organes, a exprimé dès 1991 les principes directeurs de la transplantation, mettant d'accord les Etats sur une série de principes éthiques à respecter.

Ces principes directeurs (rapportés dans les résolutions WHA 40.13 et WHA 42.5 de l'Assemblée générale) ont fortement influencé les pratiques et les codes professionnels ainsi que la législation d'un grand nombre de pays partout dans le monde.

En 2008, 17 ans après, la 57<sup>ième</sup> Assemblée mondiale de la santé a repris les principes de 1991 en y incorporant de nouvelles dispositions pour tenir compte des tendances actuelles de la transplantation, en

---

<sup>8</sup> BARDOUX Christiane, la prise en compte des questions éthiques en Europe, in l'éthique, la science et la société, actes du colloque de Rome des 21 et 22 mars 2003, édition Parole et Science 2006, page 22

particulier la pratique du don d'organes entre vivants et l'utilisation croissante de cellules ou de tissus humains (résolution WHA 57.18)<sup>9</sup>.

Dans ces principes, l'OMS rappelle que tout doit être fait afin de développer le prélèvement d'organes sur donneurs décédés, puisque cette pratique permet d'éviter une atteinte à l'intégrité corporelle du donneur.

Le consentement du défunt ou de ses proches doit être recueilli.

Compte tenu de la pénurie d'organes provenant de donneurs décédés, l'OMS admet la greffe à partir de donneurs vivants mais affirme qu'un lien familial ou sentimental doit exister entre donneurs et receveurs afin de prévenir le risque de commercialisation.

L'OMS insiste sur la pleine et loyale information du donneur et préconise la mise en place d'un comité indépendant pour vérifier que le consentement est volontaire.

L'OMS reconnaît également le principe de neutralité financière pour le donneur.

En outre, l'OMS inscrit un principe novateur en ce qui concerne la responsabilité des médecins qui tolèrent ou participent à des opérations de greffe dont la provenance de l'organe est obscure. Ceux-ci commettent « une faute professionnelle qui doit être sanctionnée ». Le principe de responsabilité professionnelle est ainsi affirmé par une haute autorité internationale de santé publique.

### ***L'Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO)***

Trois déclarations intéressant directement la biomédecine ont été adoptées sous l'égide de l'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO) :

- La Déclaration universelle du génome humain et des droits de l'homme du 11 novembre 1997 a été adoptée unanimement. L'Assemblée générale des Nations unies l'a fait sienne en 1998. Le texte est composé d'un long préambule et de 25 articles regroupés en 7 sections : dignité humaine et génome humain (droits des personnes concernées), recherche sur le génome humain, conditions d'exercice de l'activité scientifique, solidarité et coopération internationale, promotion des principes de la déclaration, mise en œuvre. La déclaration vise à prévenir les manipulations génétiques pouvant mettre en danger l'identité et l'intégrité physique des générations futures.
- La Déclaration internationale sur les données génétiques humaines, adoptée à l'unanimité le 16 décembre 2003, est l'extension du texte précédent en matière génétique. Elle élabore des règles communes relatives à la collecte, au traitement, à la conservation et à l'utilisation des données génétiques (consentement, confidentialité, non discrimination, droit à l'encadrement et au conseil...).
- Enfin, la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme, adoptée en 2005, a une portée plus large. Le texte recherche un équilibre entre le souhait des pays développés « d'encadrer » exclusivement les applications humaines de la biomédecine et la lutte des pays en développement pour intégrer les questions déterminantes pour le bien être et la survie de leurs populations (la santé, la pauvreté, l'analphabétisme, l'accès à l'eau, la maîtrise des ressources naturelles, le respect des communautés ethniques). Aussi l'ensemble des principes reconnus par la Déclaration se partagent-ils entre le rappel des principes fondamentaux de la bioéthique et l'insertion d'une série de principes relevant de la promotion d'une dimension collective et du souci de rééquilibrer, au profit du plus grand nombre et des plus déshérités, un état de fait qui aggrave le fossé entre pays riches et pays pauvres.<sup>10</sup>

Toutes ces déclarations n'ont pas de valeur contraignante, à la différence des conventions de l'UNESCO. Elles ne sont pas sources de droit (« *soft law* » en anglais)<sup>11</sup> et ont pour principal atout de permettre aux Etats n'ayant pas encore légiféré sur ces questions de s'approprier progressivement un cadre réglementaire. Elles pourraient à terme former également la trame d'une coutume internationale susceptible d'émerger en matière de biomédecine<sup>12</sup>.

<sup>9</sup> Les principes de l'OMS ne s'appliquent pas à l'implantation, à des fins reproductives, de gamètes, tissus ovariens ou testiculaires ou embryons, ni au sang ou constituants du sang recueillis aux fins de transfusion.

<sup>10</sup> BYK Christian, article précité, page 871

<sup>11</sup> Le droit mou (*soft law* en anglais) qualifie des règles de droit non obligatoires. Il conseille sans poser d'obligation juridiquement sanctionnée.

<sup>12</sup> ANDORNO Roberto, first step in the development of an international biolaw, in *International Journal of Bioethic*, 2004, volume 15 n°2-3

### ***La déclaration d'Istanbul***

L'influence de ces déclarations non impératives sur le système normatif international finit par être notable, tant sur le contenu des règles juridiques de droit international que sur leur mode de formation.

L'ampleur de la mobilisation internationale pour le congrès qui s'est tenu à Istanbul du 30 avril au 2 mai 2008 sur la problématique de la pénurie d'organes, qui affecte tous les pays pratiquant la greffe, en témoigne. Ce congrès, qui réunissait plus de 150 représentants provenant du monde entier, médecins, scientifiques, représentants de gouvernements, spécialistes en sciences sociales et éthiciens, a adopté la déclaration, dite d'Istanbul, contre le trafic d'organes et le tourisme de transplantation.

Un travail préparatoire à cette réunion avait été entrepris à Dubai en décembre 2007 par un comité de pilotage désigné par *The Transplant Society* (TTS) et *l'International Society of Nephrology* (ITS). L'avant-projet de déclaration rédigé par ce comité avait ensuite largement circulé avant d'être révisé à la lumière des commentaires reçus.

Lors du sommet, la version corrigée a elle-même été révisée par des groupes de travail, pour être enfin finalisée en session plénière.

Cette déclaration reflète le consensus des opinions exprimées par les participants du sommet. Tous les pays ont besoin d'un cadre professionnel et légal pour réglementer le don d'organes et les activités de transplantation. Ils ont également besoin d'un système transparent de régulation et de surveillance qui garantisse la sécurité du donneur et du receveur, l'application des règlements et l'interdiction des pratiques contraires à l'éthique.

La conférence d'Istanbul marque peut-être un premier pas vers un véritable projet de traité international puisqu'elle a réuni les représentants d'une centaine de pays, dont certains ont des législations contraires aux normes internationales, qui sont parvenus à se mettre d'accord sur une déclaration affirmant que le trafic d'organes est une pratique illégale contre laquelle il est important de lutter.

### ***Le Conseil de l'Europe : la convention d'Oviedo, la convention de Varsovie***

Le Conseil de l'Europe a permis une avancée décisive du droit international avec l'élaboration, à l'instigation de la France, de la *Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine* du 4 avril 1997, dite *convention d'Oviedo*. Ce texte est aujourd'hui ratifié par 34 Etats membres (dont la France ne fait pour l'instant pas partie) et entré en vigueur. Le texte définit, en 14 chapitres et 38 articles, les principales mesures de protection de l'individu face aux progrès médicaux. Son protocole additionnel datant du 24 janvier 2002 se consacre particulièrement à la greffe d'organes et de tissus d'origine humaine.

Il s'agit du premier et du seul instrument à caractère contraignant qui relie explicitement les droits de l'homme et la bioéthique. La Cour européenne des droits de l'homme a d'ores et déjà plusieurs fois fondé juridiquement ses décisions sur la convention d'Oviedo, y compris dans des affaires où l'Etat concerné n'avait pas ratifié (ce fut le cas de la France), ni même signé la convention (cas du Royaume-Uni).

Cet instrument a largement inspiré l'UNESCO dans la rédaction de la Déclaration internationale.

Enfin, la convention d'Oviedo a en outre le potentiel de devenir un instrument universel car l'article 34 ouvre la possibilité d'adhésion à d'autres Etats non membres du Conseil de l'Europe.

Plus récemment, en 2005, une convention a été adoptée à Varsovie par le Conseil de l'Europe sur la lutte contre le trafic d'êtres humains : même si elle ne vise pas seulement le trafic d'organes ou de gamètes, elle le prend en considération. Elle met l'accent sur la coopération internationale et sur le besoin de promouvoir les droits des victimes, en leur offrant soins et protection. La convention est entrée en vigueur en février 2008 après que dix des membres l'ont ratifiée. Compte tenu du caractère global et international du sujet traité, le Conseil de l'Europe envisage de la faire ratifier par des Etats non membres comme les Etats-Unis et le Japon.

## **Le contexte, les fonctions et les responsabilités d'une organisation nationale de transplantation Recommandation du 8 novembre 2006 du Conseil de l'Europe**

La plupart des pays européens se sont, au fil du temps, dotés d'agences nationales ou multinationales dans le domaine du prélèvement et de la greffe. Si ces structures présentent des spécificités nationales, elles ont néanmoins un dénominateur commun de missions considérées comme fondamentales. Ces missions ont fait l'objet d'une recommandation du Conseil de l'Europe en date du 8 novembre 2006, reposant sur un consensus des Etats membres, et sur une réflexion commune à la plupart des agences européennes.

Il est recommandé aux Etats membres de :

- Mettre en place un système national de transplantation (SNT) habilité à autoriser, organiser et contrôler le don et la transplantation d'organes, de tissus et de cellules.
- S'assurer que le SNT se fonde sur un document légal définissant clairement sa structure, ses compétences et ses responsabilités.
- Veiller à ce que le SNT soit doté des compétences et des mécanismes nécessaires pour organiser et superviser l'ensemble du processus de transplantation.
- Avoir une organisation nationale de transplantation (ONT) unique, publique, officiellement reconnue et à but non lucratif dont les missions sont de nature opérationnelle et, suivant les pays, à orientation santé publique.

Les missions opérationnelles répondent aux impératifs de :

- Transparence en mettant en place un système équitable, transparent et inattaquable de répartition et d'attribution des greffons, indépendant des équipes prenant en charge les receveurs. La répartition et l'attribution des organes supposent un fonctionnement H24, s'apparentant au fonctionnement d'un service public hospitalier. De cette mission découle la nécessité de gérer les listes nationales d'attente de patients. Il faut donc mettre en place un système d'information fiable, sûr, permettant en même temps la collecte d'un certain nombre de données sur le prélèvement et la greffe, ainsi que la traçabilité des prélèvements.
- De sécurité sanitaire en conférant à une agence nationale ou multinationale un rôle-clef dans les questions liées à la sécurité sanitaire du prélèvement et de la greffe.
- De qualité en exploitant un système d'assurance de qualité de la transplantation, conforme aux normes reconnues au niveau international.
- De pilotage des activités liées au prélèvement en appuyant la mise en place d'un réseau de coordinations hospitalières du prélèvement.
- De gestion des registres des refus, du consentement ou mixtes en fonction des régimes de consentement en vigueur dans les différents pays.
- De gestion des échanges internationaux en matière d'organes et, le cas échéant, de tissus.

Les missions à orientation santé publique concernent :

- L'évaluation des résultats du prélèvement et de la greffe à partir de laquelle peuvent se construire les recommandations tant dans le domaine des pratiques que des politiques à mettre en œuvre par les pouvoirs publics.
- Une vision stratégique sur le développement et les réorientations en termes de planification des activités de prélèvement et de greffe.
- La promotion du prélèvement et du don, tant auprès des professionnels que du grand public.
- L'élaboration de règles de bonnes pratiques, des règles d'attribution, des procédures, de normes.
- L'interface avec les autorités administratives pour l'autorisation des équipes et/ou centres de transplantation et/ou de prélèvement.
- Le contrôle et l'accréditation des banques de tissus conformes aux normes internationales.
- La gestion des registres donneurs et receveurs.
- Les transplantations à partir de donneurs vivants si cela est prévu par le SNT : définition des normes pour le dépistage et la préparation des donneurs vivants potentiels, recueil du consentement, suivi des donneurs vivants.
- La mise en évidence d'éventuels trafics d'organes.

Les Etats membres qui envisageraient de collaborer dans le cadre d'une organisation supranationale devraient prendre en considération qu'il convient que l'ONT décide des fonctions à confier à une instance internationale.

## 8. Sources

Les principales sources des informations délivrées dans ce document sont indiquées ci-après.

### **Partie Organes/Tissus/Cellules**

Commission européenne : *Human organ transplantation in Europe : an overview*, European Commission, Unit C6 Health measures, 2003.

Alliance 0. European Groupe for Coordination of National Research Programmes on Organ Donation and Transplantation. *Ethical and Legal Aspects*.

Agence de la biomédecine : *Le trafic d'organes, état des lieux et réponses possibles*, 2008, document interne.

Agence de la biomédecine (centre de documentation) : revue de presse internationale et européenne en matière de greffe, 2004-2008.

Conseil de l'Europe : Newsletter *Transplant International figures on organ donation and transplantation*, 2006.

### **Assistance médicale à la procréation, gestation pour autrui**

Agence de la Biomédecine :

- Rapports de stagiaires : « La maternité pour autrui : Etude de droit comparé et modèle bioéthique français », « La levée de l'anonymat : accouchement sous X et dons de gamètes »
- Centre de documentation : sélection d'articles de presse généraliste et scientifique sur la pratique de l'AMP et la recherche sur l'embryon en France et dans le monde, 2004-2008.

*Biofutur* n°273, janvier 2007 p.19

CLAES Alain, *La recherche sur le fonctionnement des cellules humaines*, rapport de l'OPECST n°3498 du 6/11/2006

CCNE, avis 90 « Accès aux origines, anonymat et secret de la filiation », du 24 novembre 2005

Conseil de l'Europe, 12/07/2005, CDBI : « Réponse des Etats Membres au questionnaire sur la PMA et sur le droit à la connaissance de ses origines pour les enfants nés après PMA »

DELAISI DE PARSEVAL Geneviève, *Famille à tout prix*, Paris, 2008, Seuil

*Human Reproduction*, vol 23, n°4 pages 756-771, 2008

*Fertility and society*, vol 87 n°4 suppl. 1 avril 2007

LOWY Ilana, « la fabrication du naturel : l'AMP dans une perspective comparée », *Tumultes*, n°26, 2006.

LE BOURSICOT Marie-Christine, Une convention de gestation pour autrui souscrite légalement à l'étranger pourrait produire effet en France, *Revue Juridique Personnes et Familles*, n°2, février 2008

PAQUEZ Anne-Sophie, Thèse 2007, IEP Paris : « Les politiques publiques des biotechnologies médicales (DPI, thérapie génique, clonage en Allemagne, en France et au Royaume-Uni »

ROBERT J.et BYK Ch., *Les leçons du droit comparé*, Etude du Conseil d'Etat, Paris, La documentation française, 1988

ZATTI Paolo, Le problème des limites à la procréation assistée dans les lois des principaux pays européens, *Droit et Culture*, 1er semestre 2006, 51, p.133

### **Génétique**

Actes (non publiés) d'un colloque organisé par le Conseil de l'Europe et l'Agence de la Biomédecine le 2 octobre 2007 sur le thème : « Tests génétiques en accès libre et pharmacogénétique : quels enjeux individuels et collectifs en Europe ? »

Avis du CCNE n°76 du 24 avril 2003 « A propos de l'obligation génétique familiale en cas de nécessité familiale »

EISIGENGER François, MOATTI Jean-Paul, La diffusion des tests génétiques, *Médecine et Sciences*, n°3, vol. 23, mars 2007, p.327

GERARDS, JANSSEN, Regulation of Genetic and Other Health Information in a Comparative perspective, *European Journal of Health Law*, 13 : 339-398, 2006, Netherlands

BELLIVIER, BRUNET, HERMITTE, LABRUSSE-RIOU, NOIVILLE, Les limitations légales de la recherche génétique et de la commercialisation de ses résultats : le droit français, in *Revue Internationale de Droit Comparé*, février 2006, p.275

### **Droit communautaire et international**

ANDORNO Roberto, *First step in the development of an international biolaw*, in *International Journal of Bioethic*, 2004, volume 15 n°2-3

AZOUX-BACRIE Laurence, *Les nouveaux droits fondamentaux*, Gazette du Palais, 18 mars 2006 n°77 p.49

BARDOUX Christiane, la prise en compte des questions éthiques en Europe, in l'éthique, la science et la société, actes du colloque de Rome des 21 et 22 mars 2003, édition Parole et Science 2006, page 22

BENOIT-ROHMER Florence, La charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne

BYK Christian, La déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme, *Journal du Droit International*, Clunet, juillet-août 2007, page 863

Commission Européenne. Documents de travail des services de la commission accompagnant la communication de la commission au Parlement européen et au Conseil. *Don et transplantation d'organes ; actions politiques au niveau de l'Union européenne*, Bruxelles 30 mai 2007 (SEC (2007) 705)

Commission européenne. First National Expert meeting on organ donation and transplantation at community level, Brussels, 13 July 2007, SANCO C6 EFZ/gcs D (2007) 360346

Dictionnaire permanent de la bioéthique et des biotechnologies, bulletin 137 p.6857

DUBOS Olivier, Droit Communautaire et Bioéthique : étude des inter normativités à travers les avis du GEE, *Journal international de Bioéthique*, 2004, vol 15 n°2-3, page 103

GRIMAUD Dominique, JAMBOU Patrick, Prélèvements et greffes d'organes. Ethique, droits et devoirs internationaux comparés, ADSP n°60, septembre 2007, page 12

LENOIR Noëlle et MATHIEU Bertrand, *Les normes internationales de la bioéthique*, collection Que sais-je ?, PUF, Paris, 1998

NYS Hermann, Towards an International Treaty on Human Rights and Biomedecine ? Some reflections inspired by UNESCO's Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, *European Journal of Health Law*, 13: 5-8, Netherlands, 2006

OMS, 123ème session, 26 mai 2008, texte officiel révisé des principes directeurs de l'OMS sur la transplantation de cellules, de tissus et d'organes humains, document EB 123/5

Agence de la biomédecine : *Le trafic d'organes, état des lieux et réponses possibles*, 2008, document interne.

**-3-**

# **Travaux du conseil d'orientation**



## **Sommaire des travaux du conseil d'orientation**

- 1. Les principaux avis du conseil d'orientation (2005-2008)**
- 2. Contribution du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine aux débats préparatoires à la révision de la loi de bioéthique  
Leçons d'expérience (2005-2008) et questionnements – 20 juin 2008**



## Les principaux avis du conseil d'orientation (2005-2008)

21 septembre 2005                      Composition du comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine

9 décembre 2005                      Appel d'offres recherches 2006

\*\*\*

3 février 2006                        Recommandations de l'Agence de la biomédecine relatives aux prélèvements d'éléments visibles du corps humain en vue d'allogreffe de tissus composites

7 avril 2006                            Avis sur les critères d'agrément des praticiens en AMP, DPN et DPI

7 avril 2006                            Principe du développement des outils « score » dans les règles de répartition des greffons

6 juin 2006                            Avis sur les aspects éthiques du clonage non reproductif (dans le cadre de la mission confiée au député Pierre-Louis Fagniez visant à dresser, au plan national et international, un état des lieux des recherches et de leur potentiel respectif sur les cellules souches humaines)

9 juin 2006                            Avis sur le double diagnostic DPI-HLA

9 juin 2006                            Stratégie de l'Agence de la biomédecine en matière d'évaluation des activités et des résultats de l'assistance médicale à la procréation : « registre national des tentatives de FIV »

7 juillet 2006                           Extension des priorités pédiatriques pour les greffes hépatiques

7 juillet 2006                           Avis sur la médiatisation de certaines greffes

17 novembre 2006                    Bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation

17 novembre 2006                    Appels d'offres recherches 2007

\*\*\*

## Les principaux avis du conseil d'orientation (2005-2008) (suite)

|                           |   |
|---------------------------|---|
| 30 mars 2007              | Evaluation de la qualité de l'activité des équipes de greffe d'organes  |
| 1 <sup>er</sup> juin 2007 | « Pourquoi et comment promouvoir le don d'ovocytes » -<br>Questionnement sur la promotion du don d'ovocytes   |
| 6 juillet 2007            | Avis sur l'information médicale à caractère familial  |
| 9 novembre 2007           | Procédure d'examen en vue d'avis et de décision d'autorisation de<br>recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires<br>humaines – Modification substantielle |
| 9 novembre 2007           | Avis sur la perspective de création de sociétés commerciales<br>proposant la conservation de sang placentaire à des fins autologues   |
| 9 novembre 2007           | Avis sur la traçabilité des cellules différenciées dérivées des cellules<br>souches issues d'embryons surnuméraires   |

\*\*\*

|                   |  |
|-------------------|--|
| 25 janvier 2008   | Homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons<br>prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation<br>d'organes   |
| 28 mars 2008      | Appel d'offres recherche du Réseau Epidémiologie et Information en<br>Néphrologie  |
| 28 mars 2008      | Avis sur le « Rapport diagnostic prénatal, interruption médicale de<br>grossesse, diagnostic préimplantatoire et formes héréditaires de<br>cancers », rapport rédigé à la demande de l'Agence de la<br>biomédecine et de l'Institut national du cancer |
| 18 avril 2008     | Avis sur les critères d'agrément des praticiens en génétique   |
| 20 juin 2008      | Contribution du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine<br>aux débats préparatoires à la révision de la loi de bioéthique « leçons<br>d'expériences (2005-2008) et questionnements »   |
| 19 septembre 2008 | Appel d'offres recherches 2009   |

20 juin 2008

## **Contribution du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine aux débats préparatoires à la révision de la loi de bioéthique.**

### *Leçons d'expérience (2005-2008) et questionnements.*

Achevant son mandat de trois ans (juin 2005 – juin 2008), et en vue de la révision de la loi de bioéthique, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine<sup>1</sup> a souhaité porter à la connaissance de tous un questionnaire issu de sa pratique<sup>2</sup>.

Il y a d'abord, sur la base d'un régime juridique stabilisé et dont l'application relève de l'Agence de la biomédecine, des *leçons d'expérience* comme autant de questions sur la meilleure façon de mettre en œuvre les principes retenus par la loi de bioéthique du 6 août 2004 et sur l'applicabilité des conditions posées par la loi, portant obligations aux citoyens et aux chercheurs, médecins et soignants. Le retour d'expérience est certes encore limité – la loi reste récente, les décrets d'application ont pu prendre du retard, le recul est faible pour mesurer l'impact, ne serait-ce que scientifique, des dispositions prises. Pour autant, le conseil d'orientation qui s'est vu confronté à certaines difficultés d'interprétation de la loi, estime utile de soulever les questions principales qu'il a pu identifier dans sa pratique et dans les domaines qu'il a du et pu examiner ou voulu traiter en priorité.

---

<sup>1</sup> La loi de bioéthique a confié au conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine la responsabilité « *d'examiner la politique médicale et scientifique de l'Agence au regard des questions d'ordre éthique susceptibles de se poser dans son champ de compétence ainsi que sur toute question relative à la recherche médicale et scientifique* ». Ses missions peuvent pour l'essentiel se résumer à donner un avis sur les demandes d'autorisation de recherches, lorsque celles-ci doivent respecter des conditions législatives et réglementaires, et à proposer des réflexions d'éthique appliquée sur la mise en œuvre des textes législatifs et réglementaires et sur les bonnes pratiques.

La composition du conseil d'orientation réunit des représentants d'institutions (Sénat, Assemblée Nationale, Conseil d'Etat, Cour de cassation, Comité consultatif national d'éthique, Commission nationale consultative des droits de l'homme), des experts scientifiques dans le domaine de la médecine de la reproduction, de la génétique et du diagnostic prénatal et préimplantatoire, ainsi que dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules, des représentants d'associations de malades, de personnes en situation de handicap, familiales, intervenant dans le domaine de la protection des droits des personnes, et enfin des personnes qualifiées dans le domaine des sciences humaines, sociales, morales ou politiques.

<sup>2</sup> De par la loi, les avis du conseil d'orientation portent sur :

- Les demandes d'autorisation.
- Les questions de nature médicale, scientifique, technique ou éthique qui lui sont soumises par le directeur général.
- Les actions de recherche et d'enseignement auxquelles l'agence participe.
- La composition du comité médical et scientifique.
- Les règles de bonnes pratiques.
- Les critères et les résultats de l'évaluation des activités médicales et biologiques.
- Les règles de répartition et d'attribution des greffons.
- L'organisation des prélèvements et les conditions d'accueil des donneurs et de leur famille.
- Toute recommandation qu'il estime propre à favoriser la bonne application de la réglementation en vigueur.

Les avis du conseil d'orientation sont disponibles sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine (<http://www.agence-biomedecine.fr/>) .

Une telle pratique soulève nécessairement des *questionnements de principes*. La loi s'appuie sur des principes dont il n'est pas dit qu'ils sont révisables à périodicité de cinq ans, soit qu'ils figurent dans d'autres textes comme le code civil, soit qu'ils aient été consacrés par le conseil constitutionnel, soit encore qu'ils se trouvent reconnus par la référence qui y est faite par la France dans les négociations internationales.

Il n'empêche que les membres du conseil d'orientation, veillant dans leur domaine de compétence à l'application ou à l'applicabilité de la loi du 6 août 2004, ont été conduits régulièrement à s'interroger sur les fondements des orientations et des constructions législatives, et jugent utile d'exprimer quelques questions en ce sens.

Cet exercice leur paraît d'autant plus nécessaire que les principes et problèmes posés par la révision pourraient concerner dans la réalité un champ plus large que la loi à réviser. Il en va par exemple de la recherche sur l'homme en général – domaine couvert par la loi Huriet et les directives communautaires – mais aussi de la définition du début et de la fin de la vie humaine, comme du statut de l'embryon et du fœtus. C'est aussi le cas des critères de répartition des ressources rares ou du lien entre matériau biologique et informations collectées ou stockées à cette occasion (cf. en particulier la question de la constitution de banques biologiques). De plus, de nouvelles perspectives comme le développement des neurosciences, mais aussi de nouveaux domaines techniques (nanotechnologies, xénogreffes, etc.) font émerger de nouvelles questions éthiques au moins aussi importantes que celles traitées jusqu'à présent par le législateur.

Au total, le travail du conseil d'orientation cherche à donner des éléments susceptibles de lever d'éventuelles imprécisions de la loi et de ses décrets d'application. Il se propose de rendre compte d'un questionnement éthique qui pourrait alimenter un débat. Il s'attache à informer sans *a priori* notamment sur la question de l'équilibre entre la liberté de la recherche scientifique, le respect de la personne et les attentes de l'opinion publique, équilibre socle des valeurs fondatrices du vivre-ensemble.

La réflexion éthique et la prudence peuvent se décliner différemment en fonction des opinions propres à chacun. La prudence demeure la tonalité dominante tant il est vrai que c'est à la démesure et non à l'audace que s'oppose la prudence.

La composition du conseil d'orientation a permis un travail approfondi fait d'une confrontation de convictions et d'expériences. S'il ne s'interdit pas d'émettre quelques suggestions (au vu de sa pratique depuis trois ans et en reprenant quelques-uns de ses avis), pour l'essentiel le conseil d'orientation ne s'estime pas légitime pour se situer sur le terrain juridique et encore moins pour donner des réponses avant que les débats n'aient eu lieu. A cela s'ajoute que les membres du conseil d'orientation n'ont pas nécessairement une réponse commune aux questionnements présentés dans ce texte. C'est pourquoi ce document emprunte volontiers une tournure interrogative, de manière à faire droit à la plus grande diversité de points de vue.

**PLAN DU DOCUMENT.**

**A- GRANDS PRINCIPES ET MODALITES D'APPLICATION.**

**B- LECONS D'EXPERIENCE ET QUESTIONNEMENTS DE PRINCIPES.**

**I ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION.**

*I-1. La loi du 6 août 2004 quant à la définition et à la finalité de l'AMP.*

*I-2. Leçons d'expérience.*

*I-2-A. Faut-il déterminer un âge limite chez la femme (en dehors de la ménopause naturelle) et chez l'homme, pour la pratique de l'AMP ?*

*I-2-B. Questions portant sur l'amélioration simple du dispositif existant.*

*I-3. Questionnement de principes.*

*I-3-A. Questionnement relatif à l'accessibilité à l'AMP.*

**II DON DE GAMETES.**

*II-1. La loi du 6 août 2004 quant à la promotion du don de gamètes.*

*II-2. Leçons d'expérience.*

*II-3. Questionnement de principes.*

**III L'INFORMATION DE LA PARENTELE DANS LE CADRE D'UN CONSEIL EN GENETIQUE.**

*III-1. La loi du 6 août 2004.*

*III-2. Leçons d'expérience.*

*III-2-A. Questions concernant l'applicabilité de la loi.*

*III-2-B. Le conseil génétique et ses conseillers.*

*III-3. Questionnement de principes.*

**IV PRELEVEMENT MULTI-ORGANES ET DE TISSUS APRES UN DECES SUITE A UN ARRET CARDIAQUE.**

**V DIAGNOSTIC PRENATAL (DPN) ET DIAGNOSTIC PRE-IMPLANTATOIRE (DPI).**

*V-1. Leçons d'expérience.*

*V-1-A. Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.*

*V-1-B. DPI-HLA.*

*V-1-C. DPI.*

*V-2. Questionnement de principes : DPN, IMG, DPI et formes héréditaires de cancers.*

**VI CONSERVATION DE SANG PLACENTAIRE A DES FINS AUTOLOGUES.**

**VII RECHERCHES SUR LES CELLULES SOUCHES ISSUES D'EMBRYONS SURNUMERAIRES.**

*VII-1. La loi du 6 août 2004.*

*VII-2. Leçons d'expérience.*

*VII-2-A. A propos de la comparaison des résultats obtenus sur les cellules souches adultes et sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires.*

*VII-2-B. A propos des conditions posées par la loi.*

*VII-2-C. A propos de la traçabilité des cellules différenciées dérivées des cellules souches issues d'embryons surnuméraires.*

*VII-3. Questionnement de principes.*

*VII-3-A. Le questionnement symbolique.*

*VII-3-B. Questionnement sur le clonage non reproductif, aussi appelé clonage scientifique ou encore transfert nucléaire.*

**C. DES QUESTIONNEMENTS MAJEURS.**

**I LE STATUT DU CORPS HUMAIN.**

*I-1. Le don.*

*I-1-A. Le don d'organes et de tissus.*

*I-1-B. Le don d'organes entre vivants.*

*I-1-C. Le don de gamètes.*

*I-2. La gratuité.*

*I-2-A. La gratuité du don d'organes.*

*I-2-B. La gratuité du don de gamètes.*

*I-3. L'anonymat du don.*

*I-3-A. L'anonymat du don d'organes.*

*I-3-B. L'anonymat du don de gamètes.*

*I-4. Un questionnement relatif à la gestation pour autrui.*

*I-5. Indisponibilité et prélèvements post-mortem (les différents statuts de l'autopsie).*

*I-6. La non-commercialisation du corps humain et des éléments du corps humain.*

**II LA QUESTION DU CONSENTEMENT.**

**III LE QUESTIONNEMENT NE DE LA RARETE DES RESSOURCES DISPONIBLES.**

**IV UNE LIBERTE LIMITEE PAR DES CONDITIONS, OU BIEN UN « INTERDIT », SUSCEPTIBLE D'EXCEPTIONS ?**

*IV-1. La construction emblématique des dispositions concernant la recherche sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires.*

**V COMMENT FONDER UNE LOI DE BIOETHIQUE ?**

**VI QUESTIONS QUE SOULEVE L'EXISTENCE D'UNE LEGISLATION FRANCAISE DANS UN CHAMP OUVERT MONDIALEMENT D'ELABORATION DE NORMES.**

**D- LE ROLE D'UNE AGENCE.**

## A – GRANDS PRINCIPES ET MODALITES D'APPLICATION.

Comme toute loi, la loi de bioéthique essaie de répondre à la fois à un objectif normatif et à un objectif d'applicabilité.

La loi de bioéthique vise à favoriser le progrès médical et scientifique tout en garantissant le respect de grands principes éthiques. Concernant ces principes, la loi réaffirme notamment, l'indisponibilité du corps humain, l'interdiction de l'utilisation des connaissances scientifiques à des fins eugéniques, le primat du consentement des personnes, la sauvegarde de la dignité et de la protection de la personne, le respect de sa liberté individuelle et de son autonomie, la protection de la famille et de l'enfant, la protection de la santé de la personne.

Le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a naturellement inscrit ses propres réflexions dans le cadre des principes éthiques affirmés par la loi de bioéthique et l'ensemble du corpus législatif français<sup>3</sup>. Il appartiendra à d'autres instances de se prononcer sur le réexamen ou non de ces principes.

Surgit un questionnement premier : quand on parle de grands principes imagine-t-on qu'ils soient révisables tous les cinq ans ? Seraient-ils alors de grands principes ?

N'y a-t-il pas lieu toutefois de distinguer clairement le réexamen de la loi et de ses principes d'un côté, et de l'autre la révision des conditions nécessaires à leur application ?

La loi, et plus encore la pratique depuis trois ans, ont conforté la nécessité d'une Agence, en interface avec les ministères de la santé et de la recherche, compétente pour évaluer et suivre les activités autorisées, et tenue de rendre compte de ses décisions.

Par exemple, les dispositions de la loi ont installé l'Agence de la biomédecine en responsabilité de garantir que les travaux de recherche en embryologie portent bien sur des embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental, et qu'ils ouvrent des possibilités de progrès thérapeutiques majeurs, alors qu'il n'existe pas d'alternatives d'efficacité comparable.

Dès lors, le conseil d'orientation, du fait de sa mission propre d'avis préalables aux décisions prises, s'est trouvé être la seule instance nationale de questionnement éthique à devoir se confronter aux modalités d'application de la loi de bioéthique. Il est en effet appelé à formuler des avis en amont de décisions prises par la direction de l'Agence de la biomédecine, lorsque la loi prévoit le respect de conditions préalables à une autorisation d'activité. Il est également sollicité pour exprimer des avis lorsque l'application des dispositions législatives et réglementaires méritent d'être explicitées au vu de questions surgies de la pratique des équipes médicales et soignantes.

C'est pourquoi il est apparu utile aux membres du conseil d'orientation, au moment où le mandat de l'actuel conseil d'orientation vient à échéance, de transmettre aux instances en charge de préparer la révision de la loi de bioéthique, un ensemble de leçons d'expérience tout en contribuant à identifier quelques questionnements sur les principes.

---

<sup>3</sup> Au plan international, un certain consensus s'est fait jour à travers la Déclaration de l'UNESCO de 2005 et l'élaboration de différents protocoles à la Convention d'Oviedo, sans que l'on puisse toutefois encore être sûr qu'un socle normatif puisse un jour s'imposer dans l'ensemble du monde compte tenu de divergences concernant les grands principes eux-mêmes.

## **B- LECONS D'EXPERIENCE ET QUESTIONNEMENTS DE PRINCIPES.**

### **I- ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION (AMP).**

La loi du 6 août 2004 détermine le régime d'organisation des activités d'assistance médicale à la procréation et de don de gamètes pour une période de 5 ans.

#### **I-1. La loi du 6 août 2004 quant à la définition et à la finalité de l'AMP.**

L'AMP s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis de l'Agence de la biomédecine. La stimulation ovarienne, y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'AMP, est soumise à des recommandations de bonnes pratiques.

L'AMP est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple. Elle a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité. 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 à l'implantation des embryons dans l'utérus ou à l'insémination.

Il est impossible de réaliser un transfert des embryons conservés en cas de séparation du couple ou de décès d'un de ses membres.

Un embryon ne peut être conçu *in vitro* que dans le cadre et selon les objectifs d'une AMP. Il ne peut être conçu avec des gamètes ne provenant pas d'un au moins des membres du couple.

En vue de la réalisation ultérieure d'une AMP, toute personne, lorsqu'une prise en charge médicale est susceptible d'altérer sa fertilité, ou lorsque sa fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de tissu germinale, avec son consentement et, le cas échéant, celui de l'un des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur lorsque l'intéressé mineur ou majeur fait l'objet d'une mesure de tutelle.

Seuls les centres autorisés peuvent conserver des embryons en vue de leur accueil et mettre en œuvre celui-ci.

Le consentement d'un couple à l'accueil de l'embryon par un couple tiers doit être confirmé par écrit après un délai de réflexion de trois mois. Le couple accueillant l'embryon et celui y ayant renoncé ne peuvent connaître leurs identités respectives.

## I-2. Leçons d'expérience.

### I-2-A. Faut-il déterminer un âge limite chez la femme (en dehors de la ménopause naturelle) et chez l'homme pour la pratique de l'AMP ?

Le conseil d'orientation, dans ses travaux, a pris en compte le difficile débat concernant d'éventuels refus « normatifs » à l'AMP au regard de certaines indications.

L'âge moyen de la ménopause est de 49 ans, et l'âge limite de remboursement par la sécurité sociale des actes d'AMP est de 43 ans. On sait qu'au-delà de 42 ans, les taux de grossesse s'effondrent (sans être nuls) et que les taux de complications obstétricales et générales augmentent. La plupart des équipes médicales ne prennent pas en charge un couple dont l'homme a dépassé 60 ans. Les CECOS ont depuis longtemps limité l'âge des donneurs anonymes à 45 ans, et de nombreuses études montrent désormais l'impact de l'âge paternel sur la descendance (anomalies chromosomiques, mutations géniques spontanées), et cela parfois dès 40 ans. De plus, l'âge élevé du père peut avoir un impact psychologique et social important sur l'enfant<sup>4</sup>.

Au total, rares sont les équipes médicales qui n'ont pas *de facto* fixé un seuil. Mais la limite d'âge se voit de fait susceptible d'appréciations différentes d'une équipe médicale à l'autre, créant ainsi des inégalités d'accès pour les couples.

Pour certains points de vue, une limite d'âge mériterait en conséquence d'être précisée par la loi afin d'éliminer toute discrimination et inégalité.

Le conseil d'orientation a clairement opté, dans un avis en 2006, pour ne pas retenir de limite normative d'âge.

D'une part, il est apparu aux membres du conseil qu'une telle limite ne ferait pas suffisamment droit aux différences clinico-biologiques pouvant exister entre les personnes. D'autre part et plus encore, le conseil a estimé, quel que soit le for intérieur de chacun de ses membres quant à une sagesse de vie, qu'il s'arrogerait un pouvoir exorbitant en érigeant une norme d'âge pour être parent ou une norme quant à la différence d'âge maximale entre les membres d'un couple.

De même, les membres du conseil d'orientation ont estimé difficile d'édicter des règles *a priori* permettant aux équipes pluridisciplinaires de différer la mise en œuvre de l'AMP, soulignant pour certains d'entre eux les risques d'une intrusion excessive dans les choix de couple.

Au total, le conseil d'orientation a estimé que la discussion des indications autant que la décision de mise en œuvre de l'AMP renvoient au seul discernement que permet le colloque singulier, sachant que le clinicien et l'équipe médicale sont tenus de respecter des règles de bonne pratique<sup>5</sup>. A ce titre, le conseil d'orientation a souligné le bénéfice d'une pluridisciplinarité élargie à d'autres disciplines, notamment psychiatrique ou psychologique.

---

<sup>4</sup> Dans le rapport sur l'adoption confié à Jean-Marie Colombani (2008), la mission se prononce pour un écart d'âge de 45 ans entre l'âge de l'adoptant ou du plus jeune des parents dans le cas d'un couple. Les Suédois envisagent aujourd'hui de ramener à 42 ans l'âge maximum des parents adoptants (actuellement de 45 ans). Rapport disponible sur le site <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/084000162/0000.pdf>

<sup>5</sup> Le conseil d'orientation a rappelé que « dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. » (art R. 4127-8 du Code de la Santé publique). Le conseil d'orientation a rappelé de même que l'assistance médicale à la procréation « ne peut être mise en œuvre par le médecin lorsque le médecin, après concertation au sein de l'équipe pluridisciplinaire, estime qu'un délai de réflexion supplémentaire est nécessaire aux demandeurs dans l'intérêt de l'enfant à naître » (art L. 2141-10 du Code de la Santé publique).

### **I-2-B. Questions portant sur l'amélioration simple du dispositif existant.**

En cas d'accueil d'embryons, le juge, parallèlement à ce qui existe pour l'adoption, peut diligenter une enquête sociale pour s'assurer des conditions d'accueil du couple receveur sur les plans familial, éducatif et psychologique. Si cette enquête peut être demandée dans le cadre de l'accueil d'embryons, pourquoi ne le serait-elle pas dans d'autres cas d'AMP (don de sperme, d'ovocytes ou même AMP intra-conjugale) ? L'équipe médicale a-t-elle compétence pour opposer, seule, une objection d'ordre social, familial ? Plus largement, le principe même d'une enquête sociale est-il recevable ?

La consultation avec un psychiatre ou un psychologue n'est pas obligatoire dans le cadre de l'accueil d'embryons (comme dans celui du don de gamètes), la loi indiquant toutefois que le praticien agréé s'assure que le couple ait pu avoir accès à un médecin qualifié en psychiatrie ou à un psychologue. Ne faudrait-il pas rendre obligatoire cette consultation en cas de don d'embryons ou de gamètes, pour le couple donneur comme pour le couple d'accueil ou le donneur de gamètes, ce qui permettrait de mieux cerner les raisons et conditions du don<sup>6</sup> ?

### **I-3. Questionnement de principes.**

#### **I-3-A. Questionnement relatif à l'accessibilité à l'AMP.**

L'AMP renvoie à la sphère de l'intime comme à ce qu'une société humaine dit d'elle-même et de ses enfants, et elle est vouée à le rester durablement. C'est pourquoi le conseil d'orientation a cherché à identifier quelques questionnements de principes.

Un premier débat mérite d'être rappelé entre ceux qui rejettent les dispositions législatives actuelles, au motif que l'AMP sépare la procréation de l'acte conjugal, et le législateur de 2004, faisant référence à l'assistance médicale à la procréation plutôt qu'à la procréation médicalement assistée. Ce remaniement terminologique visait à préciser que la médecine doit aider la naissance d'enfants de couples infertiles sans s'ingérer dans le processus d'apparition de la vie<sup>7</sup>. On peut aussi rappeler qu'à côté de l'assistance médicale à la procréation il y a l'assistance judiciaire à la procréation, notamment en matière de filiation.

Les questions qui s'étaient posées en amont des deux législations précédentes n'ont rien perdu de leur actualité. Le conseil estime qu'au moins trois d'entre elles demeurent incontournables :

- faut-il prendre en charge des infertilités « médicalement non pathologiques », comme cela est le cas pour des femmes dont l'âge seul est à l'origine de l'infertilité (ménopause)<sup>8</sup> ? La pratique médicale ne cherche-t-elle pas toujours à repousser les limites naturelles ? Doit-on

<sup>6</sup> L'expérience montre que la demande est très bien reçue par le couple donneur s'il s'agit d'un couple déjà satisfait dans son projet parental. 10% des couples donneurs s'étant séparés, la question de leur imposer une consultation psychiatrique ou psychologique devient toutefois moins acceptable pour un certain nombre d'entre eux.

<sup>7</sup> Chaque année en France, plus de 6000 enfants naissent après AMP sur un total de plus de 700 000 naissances. Un couple sur 6 consulte pour des problèmes d'infertilité, définie comme l'absence de grossesse après deux ans de rapports sexuels réguliers sans contraception. Cependant, malgré les progrès constants des techniques de procréation, 4 à 7% des couples dont la femme est en âge de procréer, resteront infertiles définitivement (stériles). De nombreuses critiques apparaissent : pratiques trop encadrées par la loi, trop restreintes pour les couples, trop limitées dans les centres d'AMP ; taux d'échecs trop importants en France ; inégalités financières entre les couples ; « tourisme procréatif » ; etc.

<sup>8</sup> L'âge moyen de la première maternité est de 30 ans selon un rapport de l'INSEE de janvier 2008. Cette situation n'est pas sans poser des problèmes de procréation quand on sait qu'il existe 25% de chance de conception par cycle à 25 ans, 12% à 35 ans et 6% à 42 ans (avec dans ce cas 50% de fausses-couches spontanées). Actuellement, l'infertilité qui en découle ne peut pas justifier l'AMP.

envisager une conservation de tissu ovarien ou d'ovaires (ou d'ovocytes lorsque leur congélation sera efficace) dans le but de l'utiliser au-delà de l'âge de la ménopause ? Peut-on réaliser une conservation ovarienne (ou d'ovocytes lorsque leur congélation sera efficace) lorsqu'il existe des antécédents familiaux de ménopause précoce ? A un stade encore expérimental, est-il légitime de poursuivre une politique de préservation de la fertilité par cryoconservation de tissu ovarien ? Doit-on substituer la limite liée à l'âge des cellules germinales à la limite liée à l'âge de la mère ? Ou, au contraire, la médecine doit-elle s'incliner ici devant une loi naturelle qui la dépasse ?

- faut-il autoriser la prise en charge en AMP des infertilités sans cause médicale ? Ce serait ainsi s'éloigner de l'infertilité pour raisons médicales, au profit dès lors d'une notion de parenté sociale ou légale comme cela est déjà possible en France en cas d'adoption.
- faut-il limiter l'AMP aux seuls établissements publics ou privés à but non lucratif ? Faut-il étendre les autorisations de centre d'accueil d'embryons aux établissements de santé privés à but lucratif, qui seraient alors soumis aux mêmes règles que les autres établissements autorisés<sup>9</sup> ? L'interdiction actuelle est-elle liée à une différence de nature entre cette activité médicale et la plupart des autres, du fait du questionnement éthique que soulève cette activité ?

Un autre questionnement apparaît dans les cas où l'un des membres du couple est décédé : faut-il autoriser l'accès à l'AMP aux femmes veuves avec les gamètes de son conjoint défunt (IIU-C post-mortem) ou les embryons issus du couple (transfert post-mortem des embryons congelés)<sup>10</sup> ?

Ces deux situations doivent être distinguées, car il s'agit dans le premier cas de gamètes, dans le second d'embryons.

En cas d'insémination *post-mortem*, il s'agit d'utiliser du sperme conservé d'un homme défunt qui n'aurait pas forcément donné son accord à ce geste s'il était vivant au moment de l'insémination (son consentement avait été donné au moment du recueil de sperme). L'acte volontaire qu'est le don du sperme doit-il prévaloir sur toute autre considération, et dans ce cas le décès conduire à la destruction des paillettes de sperme conservées ? Comment sont pris en compte d'autres fondements, anthropologiques notamment, au refus ?

En cas de transfert d'embryons post-mortem, le consentement du conjoint (acte volontaire de donner son sperme) a été obtenu au moment de la réalisation de la FIV/ICSI – dont le but est l'obtention d'embryons et leurs transferts – mais ne peut pas être, par définition, confirmé au moment du geste médical. Le transfert d'embryons n'est donc pas possible, et une femme veuve ayant des embryons congelés ne peut que les laisser détruire, ou les donner en vue de recherches, ou les donner à un autre couple (accueil d'embryons), mais non les adopter alors qu'elle pourrait adopter l'enfant d'un autre.

Dès lors, doit-on réviser ces dispositions en reconnaissant au consentement du conjoint lors de toute tentative de FIV/ICSI la possibilité d'un accord pour quatre possibilités (destruction, don

---

<sup>9</sup> Conserver un embryon ou le transférer relèvent des mêmes compétences que cet embryon soit accueilli par ses géniteurs ou par un couple tiers stérile. En revanche, déplacer les embryons d'un centre à un autre disperse les responsabilités. Ne serait-il pas plus simple et sûr qu'un registre national recense avec précision les embryons donnés, à une échelle nationale (vu le nombre) et pourquoi pas de confier à l'Agence de la biomédecine la tenue d'un tel registre ?

<sup>10</sup> Avant toute loi de bioéthique, le TGI de Créteil (1984) avait ordonné au CECOS la remise à une veuve du sperme conservé de son mari, alors que face à une même demande le TGI de Toulouse y avait opposé un refus de principe. De même, un arrêt du 9 janvier 1996 de la 1<sup>ère</sup> chambre civile de la Cour de Cassation a fondé son refus de réimplantation d'un embryon fécondé *in vitro* après le décès du mari, sur le fait que « l'assistance médicale à la procréation ne pouvait avoir pour but légitime que de donner naissance à un enfant au sein d'une famille constituée », ce qui excluait le cas d'un couple dissous par la mort du mari. Certains pays européens comme la Grèce, le Portugal et la Hongrie autorisent l'AMP *post-mortem*.

pour la recherche, don pour un autre couple, transfert post-mortem)<sup>11</sup>? La mère biologique d'un embryon pourrait-elle l'accueillir en cas de décès de son conjoint ? Faut-il y adjoindre une condition de délai limite de réflexion ? Ou au contraire faut-il maintenir les dispositions actuelles ?

En cas de refus de l'un des deux membres du couple, les embryons ne peuvent faire l'objet d'un accueil. En cas de décès d'un des deux membres du couple, le conjoint survivant peut consentir à l'accueil de ses embryons par un autre couple. Ne faudrait-il pas considérer qu'en cas d'absence de toute manifestation de l'un des deux membres du couple, alors qu'il a été consulté à plusieurs reprises, cela vaut abandon des embryons, conduisant à la possibilité d'un accueil d'embryon après consentement unique de l'autre conjoint ?

La demande parentale d'un couple en âge de procréer, marié ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans, doit-elle rester la seule condition stricte et absolue d'accessibilité à l'AMP<sup>12</sup> ?

Qui doit, qui peut, vérifier réellement cette condition ? Cette exigence est-elle arbitraire ou veut-elle marquer également une reconnaissance symbolique de la valeur sociale du mariage ou d'une durée de vie commune comme élément de stabilité du couple ?

Plus largement, faut-il autoriser l'accès à l'AMP aux femmes seules et si oui, pour quelle technique ? Insémination intra-utérine avec sperme de donneur (IIU-D), FIV-D, accueil d'embryon<sup>13</sup> ?

Faut-il permettre l'accès à l'AMP à des couples homosexuels féminin et si oui, pour quelle technique ?

Le conseil d'orientation dans sa pratique n'a pas eu à se confronter à ces questions. De plus ce type de questions relève d'un cadre plus général concernant la(les) famille(s) et sa(leur) définition.

La loi s'inscrivant dans la perspective de garantir à l'enfant une structure stable pour sa vie et son éducation, ce type de questionnements engage la définition de la parenté.

---

<sup>11</sup> Dans la première version de la loi de bioéthique de 2004 issue du Conseil d'Etat, le transfert post-mortem des embryons avait été proposé dans l'année qui suivait le décès, après un délai de réflexion de la femme de 3 mois, et pour l'obtention d'un seul enfant. Cette disposition avait été ensuite supprimée du texte de loi définitif.

<sup>12</sup> La loi de 2004 a précisé les situations mettant obstacle à l'insémination intra-utérine ou au transfert d'embryons : dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps, cessation de communauté de vie, révocation par écrit du consentement de l'homme ou de la femme.

<sup>13</sup> Certains pays comme la Grèce, le Portugal, l'Espagne, Les Pays-Bas, la Belgique, la Grande-Bretagne ou la Hongrie autorisent l'AMP chez des femmes célibataires. Cette question n'est pas négligeable dans la mesure où la Cour Européenne des Droits de l'Homme est intervenue le 22 janvier 2008 en invoquant la discrimination pour une femme homosexuelle française qui n'avait pas pu adopter d'enfant. Elle a condamné la France pour violation de l'article 14 (interdiction de la discrimination), ce qui ouvre la voie de l'homoparentalité.

Dans son avis n° 90 du 24 novembre 2005 « Accès aux origines, anonymat et secret de la filiation », le CCNE n'avait pas pris position sur la distinction « homoparentalité/monoparentalité » en indiquant à propos de cette dernière : « *La société en effet se considère comme protectrice des intérêts de l'enfant et exige un certain nombre de garanties d'ordre moral, économique et social. Réserve d'abord aux couples mariés, ou à l'intérieur d'un couple marié à celui des époux désireux d'établir un lien fort avec les enfants de son conjoint lorsqu'ils n'ont plus de filiation établie avec l'autre parent, l'adoption à été ouverte à des personnes seules, afin de permettre à un plus grand nombre d'enfants de trouver un foyer d'accueil fut-il monoparental. Cet accès de personne seule à l'adoption a, de fait, entrouvert la porte à l'homoparentalité dans la mesure où l'orientation sexuelle d'une personne ne saurait être prise en compte pour évaluer sa capacité à prendre en charge le devenir d'un enfant. Aujourd'hui la question de l'adoption par une personne seule reste en débat au moment où monte une revendication forte d'ouvrir l'adoption aux couples non mariés, qui, selon la loi actuelle en France ne peuvent adopter en couple. La demande des couples homosexuels, concubins ou pacsés s'inscrit dans cette revendication* ». Disponible sur : <http://www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis090.pdf>

En outre, si la « norme » de la parenté n'était plus le couple hétérosexuel, l'autorisation de diverses formes d'AMP se poserait en termes différents. Le questionnement dépasse sur ce point le cadre d'une révision *stricto sensu* de la loi de bioéthique.

## **II- DON DE GAMETES.**

### **II-1. La loi du 6 août 2004 quant à la promotion du don de gamètes.**

L'assistance médicale à la procréation avec un tiers donneur peut être mise en œuvre lorsqu'il existe un risque de transmission d'une maladie d'une particulière gravité à l'enfant ou à un membre du couple, lorsque les techniques d'AMP au sein du couple ne peuvent aboutir ou lorsque le couple, dûment informé y renonce.

Dans ce cadre, l'Agence de la biomédecine a pour mission de promouvoir le don de gamètes, sachant qu'en France, 92% des motivations des donneuses d'ovocytes sont d'ordre relationnel, c'est-à-dire qu'elles connaissent dans leur entourage une personne devant avoir recours au don d'ovocytes. Les donneuses font de fait un don au profit de couples inconnus, mais dans le cadre d'un accompagnement de personnes qu'elles connaissent.

### **II-2. Leçons d'expérience.**

Appelé à se prononcer sur l'opportunité et les modalités d'une « promotion » du don d'ovocytes, le conseil d'orientation a souligné en 2007 sa conviction de principe en faveur d'une communication conçue et vécue comme une information et non comme une « promotion » au sens classique du terme, laquelle reviendrait à viser l'augmentation directe du nombre de donneuses d'ovocytes.

Il a semblé au conseil d'orientation que la « promotion du don » retenue par la loi de bioéthique doit porter en priorité sur la reconnaissance et la valorisation de l'activité d'AMP. Tout en veillant à garantir la meilleure information possible des femmes et des couples concernés par le don d'ovocytes, comme des cliniciens et des équipes médicales plus directement engagées, la communication doit s'attacher autant au contenu du message véhiculé qu'aux différents « récepteurs » possibles. L'information sur les risques à court et long terme de la stimulation ovarienne renvoie à la nécessité de documents édités pour toutes les techniques utilisées en AMP<sup>14</sup>.

Pour autant, le conseil d'orientation a observé la difficulté de la mission fixée par la loi sur ce sujet à l'Agence de la biomédecine.

En particulier, il a eu à rencontrer les interrogations suivantes :

- jusqu'où est-il éthiquement acceptable de solliciter des donneuses, là où ce prélèvement impose des contraintes et d'éventuels risques pour leur santé ?

---

<sup>14</sup> Par exemple, la stimulation ovarienne peut générer des complications chez la femme (hyperstimulation ovarienne et grossesses multiples). Ainsi, 44% des grossesses gémellaires en France sont issues de la stimulation ovarienne, contre 16% pour l'insémination intra-utérine (IIU) et 40% pour la fécondation in-vitro +/- micro injection intra-cytoplasmique des spermatozoïdes (FIV/ICSI).

- faut-il dès lors intégrer la stimulation ovarienne comme technique d'AMP soumise à arrêté et avis ?
- ou au contraire, faut-il seulement l'encadrer par des recommandations de bonnes pratiques ?

A ce stade, la conviction des membres du conseil d'orientation est qu'il serait déraisonnable de vouloir transposer sans précaution au domaine de l'AMP ce qui vaut dans le domaine des transplantations, où l'orientation est largement partagée de promouvoir le don d'organes, et où toute campagne d'information est désormais une pratique ordinaire. Pour autant, des questions pratiques se posent :

- faut-il et comment organiser une journée annuelle du don de gamètes ?
- faut-il tenter d'augmenter les donneuses non relationnelles par des mesures incitatives (réduction d'impôts par exemple) ? Quelle serait alors la différence avec une rémunération directe ?
- faut-il prévoir une reconnaissance de la société vis-à-vis du donneur (se) ?

L'augmentation souhaitée du nombre de donneuses d'ovocytes passe par une organisation en moyens humains et matériels des centres d'AMP, permettant l'accueil et la prise en charge de celles-ci.

Dès lors :

- faut-il rendre plus performants les centres d'AMP en ajustant les moyens financiers, techniques et humains à des objectifs plus nettement affichés d'amélioration de leurs pratiques et d'évaluation rigoureuse ?
- les moyens financiers et humains pour les centres d'AMP doivent-ils être spécifiquement fixés en dehors des règles de tarification à l'activité dans les hôpitaux publics ?
- faut-il prévoir le financement des équipes recueillant les dons de gamètes, par un forfait basé sur le nombre de dons réalisés, avec une technique financière analogue à celle retenue pour l'activité de prélèvements d'organes ?
- l'accès d'établissements privés à but lucratif à certaines techniques (dons de gamètes, « accueil d'embryons ») doit-il être ouvert, sous réserve de mêmes conditions de suivi et de contrôle que dans les structures publiques<sup>15</sup> ?
- faut-il s'assurer d'une prise en charge par l'Assurance maladie de tous les actes liés à l'AMP (en particulier pour la donneuse d'ovocytes) ?

### **II-3. Questionnement de principes.**

Un questionnement de principes mérite également d'être conduit :

- peut-on autoriser une personne n'ayant pas eu d'enfant à donner ses gamètes<sup>16</sup>? Initialement la loi de 1994 avait prévu que le(la) donneur(se) ferait partie d'un couple ayant procréé. La loi de 2004 a supprimé la notion de couple mais a gardé la notion de procréation antérieure. Ce questionnement est-il de même nature si la personne est une femme ou un homme ?

---

<sup>15</sup> Les organismes privés à but non lucratif au même titre que les établissements publics de santé sont autorisés à la pratique du don de gamètes. Ce type de structures ne figure pas dans le texte de 2004 pour l'accueil d'embryons, alors qu'aucun rapport ni débat parlementaire n'envisage d'exclure cette catégorie d'établissements.

<sup>16</sup> Certains spécialistes soulignent, par exemple, l'intérêt de pouvoir obtenir des ovocytes provenant de femmes jeunes qui n'auraient pas forcément eu d'enfant (âge de la 1<sup>ère</sup> maternité en France : 30 ans) dans la mesure où ceux-ci seraient plus nombreux et de meilleure qualité.

- faut-il généraliser le partage d'ovocytes lors d'une ponction folliculaire intra-couple ou inciter au don d'ovocytes avant la prise en charge d'un couple en AMP pour un 2<sup>ème</sup> ou un 3<sup>ème</sup> enfant<sup>17</sup> ?
- faut-il prévoir une autorisation d'accueil en cas de don de gamètes ? A la différence du don d'embryons, le couple receveur de gamètes n'est soumis à aucune condition particulière si ce n'est celle du Code de la Santé Publique qui impose un consentement des deux membres du couple. Faudrait-il prévoir une autorisation d'accueil, comme cela existe dans le cadre du don d'embryons, délivrée par le juge qui vérifierait les conditions d'accueil du couple receveur sur le plan familial, éducatif et psychologique ?
- faut-il autoriser le double don de gamètes ? Dans un pays comme la France où l'accueil d'embryons est autorisé mais difficile à mettre en œuvre, quelles raisons seraient susceptibles d'interdire le recours à un double don de gamètes ? Il est entendu que l'embryon issu de ce double don ne pourrait être transféré que dans l'utérus de la femme du couple demandeur. En même temps, dans un pays connaissant une pénurie de don d'ovocytes, est-il logique de faire appel à des ovocytes pour répondre à des doubles stérilités ? En effet le nombre d'embryons surnuméraires donnés en vue de l'accueil répond numériquement à la demande.

### **III- L'INFORMATION DE LA PARENTELE DANS LE CADRE D'UN CONSEIL EN GENETIQUE.**

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne n'est pas un diagnostic classique. Il touche au patrimoine génétique de toute une famille. Il peut concerner, outre l'intéressé, un descendant, des parents, un conjoint, des enfants à naître. Il vaut pour le présent et peut concerner une part de l'avenir. Les affections qu'il révèle, quelquefois très graves, peuvent ou non être traitées. C'est précisément l'une des missions essentielles des conseils génétiques que de préserver de ces affections ou tout au moins d'informer lorsqu'un moyen préventif ou thérapeutique est envisageable. Pour ces motifs, aux spécificités de ce diagnostic pour la personne directement concernée, s'ajoute une autre question, celle du droit d'autres personnes, membres de la famille d'être informées de ce diagnostic.

#### **III-1. La loi du 6 août 2004.**

En cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave posé lors de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin informe la personne ou son représentant légal des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées à ceux-ci. L'information communiquée est résumée dans un document signé et remis par le médecin à la personne concernée, qui atteste de cette remise. Dans ce cas, l'obligation d'information à la charge du médecin réside dans la délivrance de ce document à la personne ou à son représentant légal.

La personne concernée, ou son représentant légal, peut choisir d'informer sa famille par la procédure de l'information médicale à caractère familial. Elle indique alors au médecin le nom et l'adresse des membres de sa famille dont elle dispose en précisant le lien de parenté qui les unit. Ces informations sont transmises par le médecin à l'Agence de la biomédecine qui informe, par l'intermédiaire d'un médecin, les dits membres de la famille de l'existence d'une information médicale

---

<sup>17</sup> En sachant que le couple perdra des chances de grossesse dans son nouveau projet parental.

à caractère familial susceptible de les concerner et des modalités leur permettant d'y accéder. Les modalités de recueil, de transmission, de conservation et d'accès à ces informations sont précisées par un décret en Conseil d'Etat, pris après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Le fait pour le patient de ne pas transmettre l'information relative à son anomalie génétique dans les conditions prévues par la loi ne peut servir de fondement à une action en responsabilité à son encontre.

A noter qu'au jour de la rédaction du présent document, ce décret n'est pas publié, preuve d'une réelle difficulté de mise en oeuvre. La loi ne s'applique donc pas.

### **III-2. Leçons d'expérience.**

#### **III-2-A. Questions concernant l'applicabilité de la loi.**

Interrogé, dans le cadre d'un projet de décret, sur les dispositions pratiques à prendre, le conseil d'orientation s'est exprimé dans un avis en 2007, précisant que ce dernier ne concernait que les maladies génétiques graves présentes ou susceptibles d'être présentes chez des personnes déjà nées, et n'abordait pas la question de l'éventuelle information de la parentèle pour des mesures de prévention, par le DPN ou le DPI.

Le conseil d'orientation a tenu à rappeler que l'accent a toujours été mis dans nos règles déontologiques sur l'importance de préserver absolument le secret médical. La nécessité de ne pas ruiner la confiance du malade dans son médecin est en effet un élément dominant. Il est indispensable que la relation entre la personne qui consulte le médecin généticien et celui-ci ne soit pas entachée du moindre risque de rupture de confiance. S'il en était autrement, des personnes incertaines sur leur situation génétique pourraient hésiter à consulter le spécialiste. La conséquence en est le nécessaire respect du secret par le médecin.

*In fine* lorsqu'un résultat de l'examen des caractéristiques génétiques peut concerner les membres de la famille du patient, l'expérience des médecins généticiens montre que différentes réactions sont possibles :

- la personne concernée souhaite informer elle-même et directement les membres de sa famille,
- elle peut vouloir informer elle-même les membres de sa famille, mais avec l'aide de son médecin généticien,
- elle peut vouloir choisir d'informer sa famille par la procédure de l'information médicale à caractère familial, procédure pour l'application de laquelle le conseil d'orientation a été appelé à donner un avis,
- elle peut aussi vouloir ne rien dire, refuser toute information aux membres de sa famille et rejeter toute aide proposée. Dans ce cas, ainsi qu'il a été rappelé plus haut, la loi précise que « *le fait pour le patient de ne pas transmettre l'information relative à son anomalie génétique dans les conditions prévues au troisième alinéa ne peut servir de fondement à une action en responsabilité à son encontre* »<sup>18</sup>,

---

<sup>18</sup> Cet alinéa vise précisément le recours à la procédure de l'information médicale familiale par l'Agence de la biomédecine.

- sans oublier qu'elle peut tout autant ne pas vouloir être informée elle-même du diagnostic la concernant et concernant les membres de sa famille. C'est son droit le plus formel. Certes l'article L 1111-2 du code de la santé publique indique que « *la volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à un risque de transmission* ». Mais dans le cas présent, le danger encouru par les membres de la famille (évoqué par l'expression « risque de transmission ») ne saurait être assimilé à un risque de contagion puisqu'il s'agit de transmission génétique et non de transmission infectieuse.

Le conseil d'orientation souligne que le troisième cas de figure – la personne demande à bénéficier de l'information médicale à caractère familial – n'a pas pour conséquence de délier le médecin consulté de son devoir strict de respect du secret médical, puisque l'information est transmise par un médecin sans lien avec la personne et à sa demande expresse.

Après examen attentif et échanges approfondis, le conseil d'orientation a estimé particulièrement compliquée voire inadaptée la procédure actuellement prévue par le Législateur<sup>19</sup>, dont il faut rappeler qu'elle n'est pas en application faute de publication du décret, la rédaction se heurtant aux difficultés de mise en oeuvre des orientations législatives. En tout état de cause, si d'aventure les dispositions législatives devaient demeurer en l'état, le conseil d'orientation entend souligner l'exigence d'humanisme et de qualité relationnelle en contrepartie de la lourdeur de la procédure qui sera retenue.

Un certain nombre de questions devrait être débattu sur cette disposition législative dans le cadre de la révision de la Loi de Bioéthique :

- *Définition des anomalies génétiques concernées :*

Faut-il que soit établie une liste et par qui ?

Ou faut-il laisser au généticien l'appréciation de décider si la maladie diagnostiquée rentre dans le cadre de la loi ?

Le médecin doit-il, dans le cas du risque de transmission à l'enfant, recueillir obligatoirement l'avis du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal ?

- *A propos de la levée du secret médical :*

Dans ce contexte précis, le secret professionnel du généticien peut-il être levé à son initiative avec l'accord du patient ?

Doit-il recevoir l'accord préalable d'instances de réflexion éthique locales ?

Ou doit-il recevoir l'accord d'un comité *ad hoc* non plus local mais national, assurant ainsi une concordance des réponses ?

L'Agence de la biomédecine doit-elle être impliquée ? Si oui, à quel degré et sous quelle forme ?

- *A propos de la responsabilité :*

Quelle est la responsabilité du médecin vis-à-vis de la parentèle ?

Qui est responsable des personnes à prévenir ?

Faut-il exclure de façon explicite cette responsabilité du champ des délégations du médecin généticien au conseiller en génétique ?

S'il y a intervention de l'Agence de la biomédecine, quelles informations doivent lui être transmises et quelle est sa responsabilité ?

---

<sup>19</sup> Pour une discussion approfondie des termes de ces dilemmes, se reporter à l'avis du conseil d'orientation.

Faut-il laisser la liberté des procédures aux médecins qui informeront la parentèle ?  
Leur discernement doit-il s'exercer à la lumière d'un guide de bonnes pratiques ?

### III-2-B. Le conseil génétique et ses conseillers<sup>20</sup>.

Depuis la loi de bioéthique de 1994, notre pays a pris l'option d'accompagner d'un conseil génétique le recours à un test génétique. Ce conseil génétique s'inscrit dans un cadre exclusivement médical, protégeant la personne de toute autre utilisation de ses caractéristiques génétiques par quiconque. Le dispositif est complexe par la multiplicité de ses formes, des personnes concernées, des enjeux d'ordre médical, familial et social.

La pénurie de moyens en conseil génétique n'est certes pas récente mais son aggravation au regard des besoins atteint un niveau d'alerte qui pourrait remettre en cause ce parti pris. C'est un vrai débat à l'heure où le monde de l'assurance et, à un moindre degré, celui du travail se font de plus en plus pressants, ne serait-ce que pour récupérer ces données médicales pour d'autres finalités.

Le conseiller en génétique est un nouvel acteur susceptible de venir en aide aux praticiens. Ses compétences et ses missions sont fixées par décret ministériel (n°1429) du 3 octobre 2007 : « *Il exerce sur prescription médicale sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique et par délégation de celui-ci (...). Il a un exercice salarié au sein d'une équipe pluridisciplinaire dans un établissement de santé, notamment au sein des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.* »

La difficulté, fonction de la formation initiale du conseiller qualifié, est de déterminer son champ de délégation. Même si le décret prévoit qu'il puisse demander « *au médecin prescripteur un complément d'information chaque fois qu'il le juge utile, notamment s'il s'estime insuffisamment éclairé* », une telle appréciation peut se révéler difficile :

- la prescription médicale faite au conseiller en génétique peut-elle provenir d'un médecin qui n'est pas généticien, qu'il appartienne ou non à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal ?
- de même, se pose au regard de la loi, la délégation à un non médecin du recueil du consentement exprès à un test génétique ou du rendu d'un résultat ?
- le libre choix du patient de recourir à un médecin généticien plutôt qu'à un conseiller en génétique peut-il être maintenu au sein d'une équipe pluridisciplinaire ?
- plus largement, comment gérer le risque que représentent pour les Droits de l'Homme les tests génétiques, notamment du fait de leur disponibilité sur Internet ?

Le champ de délégation donné par le médecin généticien au conseiller en génétique soulève un problème de responsabilité médicale justifiant une validation du niveau interventionnel du

---

<sup>20</sup> Le conseil génétique relève avant tout de médecins généticiens. Ces médecins, cliniciens et biologistes qualifiés en conseil génétique, en sont les premiers garants du fait de l'importance de la culture médicale qu'exige la diversité des pathologies rencontrées et de l'expérience clinico-biologique construite au fil d'une connaissance sans cesse évolutive. A titre d'exemple, aucune autre compétence ne peut leur être substituée pour identifier une mutation qui évolue à travers les générations et pour définir les stratégies préventives voire curatives à envisager.

Le conseil génétique à la charge du médecin généticien comprend la consultation médicale, l'enquête génétique familiale, la prescription d'investigations après information et consentement du patient et parfois de la parentèle concernée, l'information du patient, éventuellement de sa parentèle ainsi que du médecin traitant, sur l'interprétation du résultat issu des trois étapes précédentes, et enfin la stratégie préventive et/ou curative et son suivi.

Le conseil génétique couvre tous les âges de la vie : la période préconceptionnelle, la période prénatale, l'enfant, l'adulte. A ce conseil génétique effectué par un médecin généticien, peuvent se greffer d'autres acteurs selon le cas de figure, le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, le conseiller en génétique.

conseiller en génétique notamment par l'Agence de la biomédecine (guide de bonnes pratiques – validation de protocoles spécifiques – procédures de veille et de vigilance).

### **III-3. Questionnement de principes.**

Lors du vote de la loi de bioéthique, le législateur n'a pas retenu la proposition de certains parlementaires de permettre au généticien d'informer la parentèle du malade – même en cas de refus de sa part – dans le cas de maladie génétique grave à risque vital à court terme pouvant être supprimé ou corrigé par un traitement médical simple.

Si le point de vue du législateur devait évoluer, la question porterait sur le bien fondé de la délivrance par le médecin à des tiers d'une information génétique propre à la personne qui l'a consulté et sur les conditions précises d'une telle information, de telle sorte qu'une violation de secret professionnel ne puisse être reprochée au médecin.

Les avancées de la pharmacogénétique accentuent le questionnement éthique de la délivrance de l'information génétique. Cette discipline en plein essor met en évidence des « anomalies » sur gènes de récepteurs, de transporteurs, d'enzymes ou d'autres protéines impliquées dans la réponse à de nombreux médicaments. Ces « particularités génétiques » peuvent avoir des conséquences médicales importantes en cas de traitement. Elles permettent de comprendre pourquoi certaines personnes développent des effets indésirables majeurs, une toxicité ou une inefficacité thérapeutique à des médicaments d'usage courant et/ou d'intérêt thérapeutique majeur. Les résultats de la pharmacogénétique pourront à l'avenir donner des informations sur les caractéristiques génétiques d'une personne. Dans ces conditions, le praticien peut considérer qu'une information de la parentèle est nécessaire. La question est donc de savoir si l'on doit considérer que l'information doit se faire dans les mêmes conditions que celle sur « l'information médicale à caractère familial » ?

Le questionnement éthique se pose lorsque, face à certaines anomalies génétiques dans le cas de maladie génétique grave à risque vital à court terme pouvant être corrigé par un traitement médical simple, le médecin généticien ressent intimement la signification du risque également pour chaque membre de la parentèle<sup>21</sup>. Il éprouve alors la responsabilité ou le poids du secret médical, lorsque cette information lui semble décisive en particulier lorsqu'une prévention ou des interventions sont possibles. De son côté, le patient, dès lors qu'il est informé lui-même, est conduit au même discernement en conscience. Certes, il reste exceptionnel qu'il y ait un refus total de parler. Mais ce cas existe en pratique. Il y a alors une « tension éthique », puisque la perspective du bien commun est de révéler l'anomalie génétique, alors même que le principe du secret médical doit être respecté.

La question n'est pas nouvelle. Elle a été débattue à propos du VIH<sup>22</sup> et de la psychiatrie. Puis elle a été évoquée en génétique<sup>23</sup>. Elle a suscité des réflexions qui conservent tout leur intérêt. Se trouvent ainsi confrontés le droit dont toute personne dispose de garder le silence sur son état de santé,

---

<sup>21</sup> Le conseil d'orientation souligne qu'en génétique le diagnostic donne conscience d'un risque, mais seulement d'un risque. Le risque n'est jamais une certitude, ici comme en d'autres domaines biologiques et médicaux, même s'il peut être distingué soit en risque « binaire » (oui/non) ou soit en facteurs de susceptibilité. Mettre au jour ce risque, le dévoiler à une personne qui a demandé un diagnostic pour elle-même s'impose, dès lors que cette personne le souhaite et y consent réellement, au nom du droit et du respect de l'autonomie de la personne malade.

<sup>22</sup> La première réflexion demandée par le ministre chargé de la Santé était présidée par Louis René, alors président du Conseil national de l'Ordre des médecins ; la seconde par Roger Henrion au titre de l'Académie de médecine

<sup>23</sup> Avis n°76 du CCNE du 24 avril 2003. Disponible sur <http://www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis076.pdf>

et l'exigence éthique du bien commun conduisant à un questionnement de responsabilité pour cette personne, lorsque des tiers courent un risque grave du fait du même état de santé.

Le questionnement éthique porte sur la confrontation entre le droit d'un malade (la loi du 4 mars 2002 a érigé en prérogatives positives les droits du malade) et le bien commun de tous les malades, dans le cas où une personne refuse d'être informée elle-même de l'anomalie génétique qui la touche et qui concerne tout autant les membres de sa parentèle. Ou dans le cas où cette personne, informée elle-même, se refuse obstinément à ce qu'une information soit transmise à d'autres.

Ces cas de figure mettent au jour un questionnement :

- doit-on maintenir l'option actuellement retenue par la loi lorsqu'elle se borne à indiquer que « *le fait de ne pas vouloir transmettre l'information (...) ne peut servir de fondement à une action en responsabilité* » à l'encontre de la personne concernée par la maladie ?
- n'y aurait-il pas avantage à chercher les voies permettant de diffuser le contenu de l'information à transmettre aux personnes potentiellement concernées, sans pour autant être tenu de révéler la situation du patient dont les examens ont mis au jour cette information ?
- sachant que dans un couple, l'autre membre non atteint peut participer, éventuellement sans le savoir, à la transmission du risque de maladie grave à un futur enfant, faut-il envisager une information obligatoire à cet autre membre du couple ? Comment ? Et comment préserver l'anonymat et le secret médical dans un tel cas ?

Le conseil d'orientation s'est soucié de manière plus pragmatique de la situation spécifique d'un patient qui souhaite voir sa parentèle informée, alors qu'il se sent psychologiquement incapable (ou n'être plus en capacité) d'assumer la participation à un entretien médical visant à informer les membres de sa parentèle d'un risque lié à une anomalie génétique grave et susceptible de mesures de prévention ou de soins. Dans ce cas :

- ne serait-il pas possible – voire souhaitable – de prévoir une disposition législative souple, et de mise en œuvre simple, pour permettre au médecin généticien de communiquer l'information à la parentèle (si bien sûr elle le souhaite), le patient étant informé<sup>24</sup>? Sachant que le médecin demeure toujours libre de son appréciation.
- est-il possible – souhaitable – d'appuyer en partie cette procédure d'information sur une démarche collégiale ? Certains membres du conseil d'orientation seraient favorables à ce que l'autorisation donnée au médecin généticien de prendre contact avec la parentèle du malade y consentant, le soit à condition que sa décision ait été précédée d'un temps d'échange avec l'équipe médicale et soignante, voire avec un confrère qualifié. Pour d'autres membres du conseil, cette autorisation serait concevable après avis d'une instance nationale validant le sérieux de la démarche envisagée, le cas échéant en veillant à ce que cette instance nationale permette de prendre en compte autant un point de vue médical qu'une approche sociétale, et d'assurer aussi une homogénéité des décisions<sup>25</sup>.

<sup>24</sup> Cette solution passant par une loi, il y a lieu de suggérer que, si le législateur l'adoptait, l'ensemble des intérêts en jeu soient pris en considération. L'option retenue d'autoriser le médecin à informer les membres de la famille du diagnostic génétique de son patient n'aurait de légitimité que si l'intérêt des membres de la famille d'être mis au courant est équivalent à l'intérêt de tout patient que son médecin soignant agisse dans son seul intérêt thérapeutique. Cette mise en balance nécessiterait de déterminer avec précision les différentes hypothèses où l'information du diagnostic génétique a une utilité pour des personnes autres que celle qui a fait la demande d'un tel diagnostic. Il serait également judicieux de tenir compte de la répartition sur le territoire français des compétences médicales en matière de génétique. Enfin, la procédure d'information devrait s'appuyer sur les compétences d'une équipe pluridisciplinaire.

<sup>25</sup> L'idée d'une forme collégiale d'aide au discernement, intervenant à un moment de la procédure, est par exemple retenue par la loi du 22 avril 2005 sur la fin de vie et son texte d'application du 6 février 2006. Dans le cas d'un malade hors d'état d'exprimer sa volonté, l'éventuelle décision de limitation ou d'arrêt de traitement peut être prise après concertation de l'équipe de soins, l'avis d'un médecin appelé à titre de consultant, et si besoin, l'avis motivé d'un deuxième médecin. Il reste que la décision *in fine* relève du discernement personnel du clinicien concerné.

- la communication d'une information à la parentèle devant rester une possibilité et non un impératif automatique, est-il possible – souhaitable – que la loi indique que le médecin, de manière tout à fait exceptionnelle, « peut » informer les membres de la famille en cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave à pénétrance totale, et dès lors que des mesures de prévention ou de soins sont possibles<sup>26</sup> ?

Il devrait être précisé, au nom du principe d'autonomie du malade, que le patient concerné par l'annonce du diagnostic initial, sera dûment informé de la transmission de l'information aux membres de sa parentèle. L'ensemble de la procédure suivie devrait être, au demeurant, parfaitement tracé dans le dossier médical.

#### **IV- PRELEVEMENT MULTI-ORGANES ET DE TISSUS APRES UN DECES SUITE A UN ARRET CARDIAQUE.**

Bien que de pratique plus ancienne, les dons d'organes et les transplantations soulèvent un certain nombre de questions de principe méritant débat, notamment dans le champ du prélèvement multi-organes. Le conseil d'orientation a ainsi été conduit à entamer une réflexion sur le prélèvement de donneurs morts suite à un arrêt cardiaque.

Le décret du 2 août 2005 modifiant le titre II du Code de Santé Publique, autorise le prélèvement à cœur arrêté, fixe les conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules, et établit la liste des organes et tissus prélevables chez ces donneurs.

Même si les critères cliniques et para cliniques de définition de la mort sont bien établis et détaillés par le législateur, il n'en demeure pas moins qu'il n'existe pas une « mort cardiaque » et une « mort cérébrale », mais qu'une seule et unique mort, celle de la personne. Il est nécessaire de lever l'ambiguïté, et s'il existe plusieurs façons de mourir il n'y en a qu'une seule d'être mort : c'est la destruction irréversible de l'encéphale, qu'elle soit consécutive à un arrêt cardiaque ou à un œdème cérébral.

En théorie, la mort « cardiaque » voit sa réalité bouleversée puisque les techniques de réanimation peuvent en repousser les limites<sup>27</sup>. Les critères de la « mort à cœur arrêté » retenus dans le protocole de prélèvement interpellent certaines sociétés savantes.

Ainsi se pose obligatoirement un questionnement indispensable sur la définition de la mort :

- comment lever complètement l'ambiguïté de la mort encéphalique et d'un décès par arrêt cardiaque ?
- comment la loi peut-elle aborder la question de la mort de la personne ?

---

<sup>26</sup> Tout ce questionnement est difficile car on a bien compris que l'on s'attache à des maladies graves (les pathologies non graves n'ont pas d'intérêt ou sont triviales, un peu comme la découverte d'une anomalie de l'hémostase, non mortelle *a priori*, mais dont la connaissance peut être utile). Mais qui dit que la parentèle souhaiterait être informée ? Comment le savoir ? Enfin, quid des pathologies de gravité intermédiaire comme la présence de gènes de susceptibilité de cancers par exemple ?

<sup>27</sup> Extra Corporeal Life Support, technique permettant de maintenir la perfusion et l'oxygénation des organes mais également du cerveau. La mort « classique », hors mort encéphalique, s'accompagne d'un arrêt cardio-respiratoire, mais l'apparition de la technique médicale peut bouleverser la notion de « mort cardiaque », au moins lors de la phase aiguë de ressuscitation.

La problématique du consentement du donneur à cœur arrêté reste identique à celle du donneur en état de mort encéphalique, à cette différence majeure près que le recueil du témoignage (obtenu auprès des proches) de la non-opposition au don doit s'effectuer dans un délai très court qui rend encore plus aiguë cette phase du discernement demandé aux proches. Cette réduction du temps de discernement face au deuil est en elle-même un questionnement éthique profond. Questionnement à mettre en regard cependant avec une réalité du décès mieux comprise par les proches que dans le cas d'une mort encéphalique à cœur battant.

Néanmoins, peut-on considérer que l'information est suffisante ? Ne faut-il pas nettement la renforcer ? En particulier pour veiller au respect strict et garanti de l'absence de toute prise en charge en vue d'un prélèvement comme de l'absence de toute anticipation d'un éventuel prélèvement avant que ne soit constaté le décès par deux médecins indépendants.

Questionnement encore, présent lors de tout prélèvement d'organes, celui qui surgit de la crainte pour certains du risque d'une vision « utilitariste » du corps qui s'oppose au principe moral ne considérant pas l'individu comme un moyen mais comme une fin en soi.

Par ailleurs, le consentement du receveur après qu'il ait été informé de l'origine de l'organe proposé est indispensable – comme cela devrait être le cas pour toute situation de prélèvement et toute greffe. Un texte spécifique a été élaboré par les services de l'Agence de la biomédecine, et un dispositif d'évaluation est en cours. D'une manière générale le consentement des malades doit être requis. Il existe de nombreux « indices de qualité » permettant une évaluation objective des organes proposés à la greffe en fonction de différents critères. Ce dispositif d'information des patients quant à la qualité des organes qu'ils reçoivent, quel que soit le type de prélèvement, doit-il être prévu par la loi, au regard des exigences du consentement éclairé ?

Enfin, le décret du 2 août 2005 exclut les prélèvements de donneurs potentiels de classe III de Maastricht (patients en limitation ou arrêt des thérapeutiques actives)<sup>28</sup>. Ce choix raisonné de principe (pour éviter toute ambiguïté entre thérapeutique et prélèvement) peut s'opposer dans certaines situations à la volonté de défunts s'étant prononcés de leur vivant en faveur du don de leurs organes<sup>29</sup>.

La réflexion collective gagnerait à prendre en compte trois questionnements :

---

<sup>28</sup> Les différentes situations théoriques ont été regroupées en une classification internationale dite classification de Maastricht qui différencie 4 groupes de patients :

- Catégorie I de Maastricht : personnes victimes d'un arrêt cardiaque en dehors de tout contexte de prise en charge médicale. Dans ces conditions, le prélèvement d'organes ne peut être envisagé que si des gestes de réanimation auront pu être effectués moins de 30 minutes après la survenue de l'arrêt cardiaque.

- Catégorie II de Maastricht : personnes victimes d'un arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés, aptes à réaliser une réanimation cardiorespiratoire efficace, mais qui ne permettra pas de récupération hémodynamique.

- Catégorie III de Maastricht : personnes victimes d'un arrêt cardiaque après qu'une décision d'arrêt des thérapeutiques actives en réanimation a été prise en raison d'un pronostic particulièrement défavorable.

- Catégorie IV de Maastricht : personnes décédées en état de mort encéphalique et qui sont victimes d'un arrêt cardiaque irréversible au cours de leur prise en charge en réanimation. Cette dernière catégorie ne présente pas de différence significative par rapport à la prise en charge habituelle des patients en mort encéphalique et chez qui le prélèvement a été accepté.

Si les situations éthiques sont très différentes, le point crucial est que seuls sont admissibles les personnes décédées entrant dans le cadre des catégories I, II et IV de Maastricht. Le fait que les personnes décédées après une phase de limitation/restriction ou retrait des thérapeutiques actives en réanimation (catégorie III) soit spécifiquement exclues de cette discussion représente un garant éthique majeur vis-à-vis à la fois du public, mais aussi de l'ensemble des personnels soignants concernés. Ces points sont notamment exprimés dans le texte « Conditions à respecter pour réaliser des prélèvements de reins sur des donneurs à cœur arrêté dans un établissement de santé autorisé aux prélèvements d'organes », disponible sur <http://www.agence-biomedecine.fr>

<sup>29</sup> Des prélèvements sur des donneurs de stade III sont pratiqués dans certains pays européens (Hollande, Suisse, Grande-Bretagne).

- prendre la mesure que ces prélèvements mettent en jeu une collaboration accrue entre les différentes équipes à l'hôpital, comme le montre l'impact positif de ce point de vue du prélèvement de donneurs en mort encéphalique ;
- bien que cette procédure en soit à ses débuts, veiller strictement à la parfaite indépendance entre les équipes de réanimation et de greffes ;
- assurer les arbitrages financiers nécessaires pour s'assurer de l'égalité d'accès aux meilleures techniques de réanimation.

Mais le conseil d'orientation entend souligner ici comme majeure la nécessaire prise en compte de toute la dimension éthique du débat, celle qui ne relève plus seulement des compétences professionnelles ou des questions d'organisation, mais renvoie à la finalité même du geste de réanimation.

Questionnements éthiques majeurs que sont la définition de la mort, de l'irréversibilité, du rôle du médecin et de la finalité d'une réanimation en termes différents et plus complexes que la mort cérébrale. Quand le temps n'est plus de redonner la vie à une personne, il s'agit en la circonstance de redonner apparence de vie à une corporéité pour garantir le prélèvement d'organes pour sauver d'autres vies. Chacun des acteurs impliqués s'attache à souligner l'importance de la stricte « étanchéité » des filières de prise en charge des patients souffrant d'un arrêt cardio-respiratoire, entre d'une part, la voie « thérapeutique » qui ne peut conduire à un prélèvement d'organes hormis le cas très particulier d'un patient initialement ressuscité mais évoluant secondairement de manière défavorable vers un état de mort encéphalique, et d'autre part, celle d'une poursuite des manœuvres cardio-respiratoires à visée de prélèvement d'organes. De ce point de vue, il apparaît également urgent que soient définies par les sociétés savantes concernées, les indications de la réalisation d'une assistance circulatoire par circulation extra-corporelle (CEC) thérapeutique.

## **V- DIAGNOSTIC PRENATAL (DPN) ET DIAGNOSTIC PRE-IMPLANTATOIRE (DPI).**

### **V-1. Leçons d'expérience.**

#### **V-1-A. Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal.**

La loi renforce le conseil génétique du diagnostic prénatal et du diagnostic pré-implantatoire (DPI) par la création de centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CP-DPN). La collégialité d'une décision pour une interruption médicale de grossesse (IMG) ou pour l'indication d'un DPI renvoie à un partage de réflexion mais aussi de responsabilités au-delà du conseil génétique initial.

Le conseil d'orientation émet un avis sur l'agrément des praticiens et des centres concernés. A ce titre, il est conduit à soulever le questionnement suivant :

- peut-on définir des bases communes de décision d'une équipe à une autre, à la lumière des bilans d'activité ?
- existe-t-il une hétérogénéité décisionnelle (à l'échelon régional ou national) pouvant favoriser un tourisme médical (national ou européen) ?
- les exigences de fonctionnement ne portent-elles pas atteinte à la dimension pluridisciplinaire des décisions à prendre ?
- le nombre des CP-DPN est-il suffisant ?

- dans quelle mesure la pénurie des foetopathologistes, dont la discipline est desservie par un manque de reconnaissance institutionnelle, porte-t-elle à conséquence sur l'activité et le nombre des CP-DPN ?

#### V-1-B. DPI-HLA.

La loi de 2004 prévoit que le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* peut être autorisé, à titre expérimental, lorsque les conditions suivantes sont réunies – ce que l'on désigne communément par double tri DPI-HLA :

- le couple a donné naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic,
- le pronostic vital de cet enfant peut être amélioré, de façon décisive, par l'application sur celui-ci d'une thérapeutique ne portant pas atteinte à l'intégrité du corps de l'enfant né du transfert d'embryon *in utero*.

Le conseil d'orientation est appelé à émettre un avis sur chaque demande de DPI-HLA. A ce titre, il est conduit à soulever le questionnement pratique suivant :

- est-il possible de définir par un texte de loi la liste des maladies génétiques concernées ? Est-il souhaitable de revenir sur le choix fait en 2004 par le législateur de ne pas définir cette liste ?
- que signifie « la mort *dans les premières années de la vie* » ? Y-a-t-il un seuil à partir duquel on peut considérer que certaines années de la vie ne comptent plus parmi les « premières » ?
- que signifie l'incurabilité d'une maladie ? Une maladie « incurable » est-elle une maladie qui échappe aux prises de la médecine ?
- quel est le devenir des embryons sains non HLA identiques en cas de double détection par DPI ? Questionnement posé au même titre que pour les embryons conçus par FIV et non transférés *in utero*.

#### V-1-C. DPI.

La loi prévoit que le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* est autorisé à titre exceptionnel dans les conditions suivantes :

- un médecin qualifié doit attester que le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic,
- le diagnostic ne peut être effectué que lorsqu'une anomalie ou les anomalies responsable(s) d'une maladie a été (ont été) préalablement et précisément identifiée(s), chez l'un des parents, ou l'un de ses ascendants immédiats dans le cas d'une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital,
- les deux membres du couple expriment par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic,
- le diagnostic ne peut avoir d'autre objet que de rechercher cette affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter.

Le conseil d'orientation, appelé à se prononcer sur l'applicabilité de ces dispositions sur les formes héréditaires de cancers, obéissant à un mode de transmission mendélien et conférant un risque élevé, a repris pour les partager les observations d'un groupe d'experts<sup>30</sup>.

---

<sup>30</sup> Cf. le rapport du professeur Dominique Stoppa-Lyonnet, « Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic préimplantatoire et formes héréditaires de cancers », à la demande de l'Agence de la biomédecine et de l'INCA (2007). Disponible sur : <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/doc/Rapport-DPN-IMG-DPI-Agence-InCa.pdf>

Il a constaté que la législation ne dresse pas de liste des maladies concernées, en laissant une marge de discernement aux équipes médicales et en préservant la part d'incertitude que renferme parfois le diagnostic médical. Le conseil d'orientation note toutefois que les conditions posées par le législateur concernent, dans le cas du DPN, la forte probabilité pour un fœtus d'être atteint d'une maladie d'une particulière gravité, là où dans le cas du DPI, seule est questionnée la probabilité de transmission du point de vue de la génétique.

Dès lors, le conseil d'orientation est conduit au questionnement pratique suivant :

- ne faut-il pas mieux codifier un travail de classification de situations de formes héréditaires de cancers ?
- comment prendre en compte l'histoire du couple et des apparentés proches ? Le vécu biographique et la dimension existentielle qui s'attachent à la maladie ne participent-ils pas de la démarche de détermination de son degré de gravité ?
- ne faut-il pas édicter des recommandations pratiques visant à apprécier les caractères de gravité et d'incurabilité exigés par la loi ?
- sans exonérer les praticiens et les couples de la responsabilité de la décision qui doit relever d'une démarche en conscience, ne faudrait-il pas instituer une commission consultative spécialisée, ayant notamment pour mission d'analyser les pratiques et de les homogénéiser ?
- doit-on prévoir un calendrier de réévaluation des critères de gravité et de curabilité ? Selon quelles modalités ce dispositif de réévaluation pourrait-il se concrétiser ? L'éventualité de devoir répondre à des demandes de DPN et DPI aujourd'hui recevables mais qui ne le seraient plus demain ne nécessite-t-elle pas la mise en place d'une veille sur les progrès de la prise en charge des formes héréditaires de cancers en fonction de typologies déterminées ? Comment se prémunir de toute dérive eugénique ?

## **V-2. Questionnement de principes : DPN, IMG, DPI et formes héréditaires de cancers.**

Le conseil d'orientation a été souvent conduit à faire la distinction entre une réponse d'ordre juridique, notamment dans le cadre d'application de la loi qui est le sien, et un discernement éthique. La légalité d'une pratique n'est pas toujours une garantie de sa conformité à la morale et ne peut se substituer à une interrogation en conscience, menée au cas par cas.

Le débat éthique ne gagne pas en qualité par une unanimité trop rapidement établie qui pourrait apporter le sentiment trompeur qu'il est possible d'accéder à une objectivité parfaite dans la caractérisation de la gravité des affections génétiques.

Le conseil d'orientation rappelle que le questionnement premier, comme pour bien des questions concernant l'embryologie, ne peut éviter d'affronter la définition de la personne et de la vie humaine, et la remise en cause ou non du compromis moral établi par l'actuelle loi de bioéthique. Certains soulignent le risque de dérive eugénique.

Cette interrogation est sous-jacente au développement de la médecine prédictive, en particulier à l'occasion d'une conception ou d'une grossesse à laquelle la notion de risque demeurera inhérente à la vie elle-même. Elle est au cœur des questions qui évoquent les risques d'une dérive eugénique : par exemple, les indications du DPI doivent-elles – peuvent-elles raisonnablement – être étendues ? Le concept de « gravité » de la maladie doit-il intégrer son appréciation par la société ? La gravité doit-elle être appréciée par la société ou évaluée au regard de chaque situation comme le voudrait la tradition de l'éthique particulariste ?

Si la loi a pour objectif de prévenir une sélection sur des critères génétiques et médicaux, il convient de ne pas oublier l'asymétrie complète entre l'approche génétique du diagnostic d'une maladie, très encadrée, et l'imagerie, qui l'est beaucoup moins dans le domaine néonatal. Dès lors faut-il consolider les frontières qui entourent la génétique ou prendre acte que les données génétiques sont devenues des données communes ?

Cette problématique doit composer avec un paramètre empreint de subjectivité : l'incertitude concernant le risque de maladie et sa gravité pour chaque individu.

Le corollaire d'une transmission dominante est que le risque de transmission est de 50% à chacun des enfants. Cette probabilité d'ordre binaire (oui/non) permet-elle d'éclairer suffisamment le discernement s'agissant d'un recours acceptable au DPN ou au DPI ?

Les controverses les plus vives portent sur les situations de formes héréditaires de cancers d'apparition tardive et de maladies pour lesquelles les solutions thérapeutiques existantes sont radicales mais relativement efficaces, mais le seront sans doute davantage d'ici quelques décennies au vu du rythme auquel progresse la connaissance scientifique et médicale. Le questionnement tient aussi au seuil de probabilité de développement de la maladie lorsque la transmission a eu lieu : 50%, 30%, 10% ? Question d'autant plus aiguë que l'on connaît de mieux en mieux l'influence considérable des facteurs épigénétiques et environnementaux dans le développement humain.

Quelle est la place donnée, dans le processus décisionnel, à la perception du couple quant à la gravité de la situation ? La loi actuelle pose le critère de la « particulière gravité » et précise que le CP-DPN l'apprécie. Cela signifie que la société décide des limites, et ce, à travers le discernement des seuls praticiens. Mais une opinion publique pourrait vouloir une plus grande ouverture du DPI, en l'interdisant dans certains cas mais en laissant une plus grande liberté aux familles de choisir dans les autres cas. Le couple doit-il bénéficier d'une plus grande autonomie de décision ? Lorsque le choix peut réellement se poser entre DPN et DPI, faut-il privilégier le DPI ?

Pour sa part, le conseil d'orientation n'est pas parvenu à privilégier le DPN plus que le DPI et inversement. Sans omettre que le déséquilibre de moyens ne peut faire du DPI une alternative systématique du DPN. Un prêt à penser trop rapide ou une réponse technique ne peuvent à eux seuls guider le discernement face au questionnement éthique qui, en l'espèce, vaut ici avec la même exigence pour les deux techniques diagnostiques.

Le conseil d'orientation a souhaité également attirer l'attention sur les efforts qui doivent être amplifiés en faveur d'un droit universel d'aide à l'autonomie pour les personnes dont l'autonomie dans les gestes de la vie quotidienne est altérée. Il en va de la crédibilité et du sérieux des autres options possibles que les seuls DPN et DPI présentées aux couples concernés.

## **VI- CONSERVATION DE SANG PLACENTAIRE A DES FINS AUTOLOGUES.**

Le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine s'est prononcé en 2007 sur la perspective d'un développement en France de banques commerciales autologues de sang placentaire<sup>31</sup>.

---

<sup>31</sup> De telles sociétés commerciales ne peuvent pas être interdites, une interdiction formelle d'activité constituant une restriction induite à la liberté d'entreprise. Pour autant, il faut ici souligner que la Commission européenne demande de s'assurer de la qualité de l'information fournie aux « consommateurs », de la protection des personnes vulnérables, de la fiabilité des banques sur le long terme, de la sécurité des prélèvements. De son côté, la loi française autorise la création de banque de dérivés du corps humains à des fins thérapeutiques. Pour cela, les entreprises concernées doivent obtenir une autorisation de l'AFSSaPS pour la préparation, conservation, distribution et cession des cellules (art L 1243-2 CSP). Tout

Cette réflexion du conseil d'orientation ne portait pas sur les banques allogéniques, existantes ou appelées à se développer, y compris par soutien d'intervenants privés, recueillant les sangs placentaires pour le traitement de malades par greffe de sang placentaire allogénique.

Le conseil d'orientation a noté un manque de pertinence scientifique et médicale décisive pour justifier la conservation de sang placentaire à des fins autologues. On dispose en réalité de peu voire d'aucunes données précises concernant la qualité et l'utilité potentielles des produits conservés dans les banques autologues. Un questionnement scientifique et médical mérite donc d'être conduit, indépendamment de toute considération sur le caractère commercial ou non de banques autologues.

Dans certains cas de leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant, il a été démontré que la maladie pouvait être présente dans le sang placentaire alors qu'elle ne se révèle que plusieurs années plus tard. Le système immunitaire autologue qui n'a pas su prévenir la leucémie une première fois, n'a pas de raison de mieux se débarrasser des cellules malignes après greffe. Les spécialistes préconisent donc de greffer les malades leucémiques avec des cellules allogéniques HLA compatibles plutôt qu'avec des cellules autologues.

Pour les maladies congénitales, la greffe autologue n'a à l'évidence aucune pertinence. En ce qui concerne les aplasies, la greffe autologue est concevable et envisageable. Toutefois, il s'agit de maladies exceptionnelles, pour lesquelles il est reconnu que les greffes allogéniques permettent d'obtenir d'excellents résultats.

La perspective d'une médecine réparatrice rend le discernement plus difficile, du fait des perspectives largement médiatisées de possibilités régénératrices des cellules souches, des espoirs suscités conduisant à vouloir donner « toutes chances au cas où », et en raison du questionnement éthique lié à l'utilisation de cellules souches embryonnaires.

S'il est vrai que le questionnement éthique se posera de manière différente selon les différentes voies d'obtention de cellules souches et de thérapies cellulaires, il reste que l'examen des possibilités ouvertes par les cellules souches relève aujourd'hui pour l'essentiel du domaine de la recherche, que les cellules souches issues du sang placentaire n'offriront pas nécessairement toutes les réponses thérapeutiques recherchées au regard d'autres sources de cellules souches et qu'il est surtout raisonnable de penser qu'une thérapie reconnue et robuste, si elle devait voir le jour, ne sera probablement applicable à l'homme que dans plusieurs années voire dizaines d'années.

Cela revient à dire que l'état actuel de nos connaissances scientifiques ne saurait servir de justification ferme à une création sans tarder de banques de sang placentaires autologues, en particulier aux dépens d'un soutien aux banques allogéniques. A ce jour, les avantages thérapeutiques du sang placentaire autologue ne sont pas avérés, là où, *a contrario*, les cellules de sang placentaire issues de don et typées HLA en situation allogénique présentent une ressource importante et avérée dans le traitement de certaines maladies.

---

produit d'origine cellulaire doit également être autorisé par l'AFSSaPS après évaluation de son efficacité thérapeutique d'après des données pré-cliniques et cliniques (art L 1243-5 et R 1243-38 CSP). Le fait de considérer que le produit est à l'origine un déchet opératoire ne change rien à l'activité de conservation, cession, exportation qui doit être autorisée par l'AFSSaPS. Pour les banques situées hors de France, la loi française stipule que seuls les établissements autorisés à conserver (banques) peuvent exporter les tissus et cellules à fins thérapeutiques après autorisation de l'AFSSaPS (art L 1245-5 CSP). Il en résulte que la distribution de produits cellulaires non autorisés conformément à l'art L 1243-5 CSP est punie de 2 ans d'emprisonnement et 30 000 euros d'amende (art L 1272-7 CSP). L'importation et l'exportation des tissus et cellules sans autorisation (prévue à l'art L 1245-5 CSP) sont punies de 5 ans d'emprisonnement et 75 000 euros d'amende (art L 1272-8 CSP). Et au total, la réglementation française n'autorise pas les parents à exporter les tissus de leur enfant, pour les conserver dans des banques commerciales autologues.

Au-delà du questionnement scientifique, le conseil d'orientation a porté son interrogation sur la compatibilité entre la promesse affichée pour des raisons commerciales et le respect des bonnes pratiques de prélèvement et de conservation.

Le prélèvement et la conservation de sang placentaire à visée allogénique sont pratiqués en France depuis près de vingt ans. Il est donc possible de définir des règles de bonnes pratiques, de sécurité et de qualité auxquelles les banques autologues devraient répondre au même titre que les banques allogéniques. En particulier, les modalités de conditionnement et de conservation doivent garantir une sécurité maximale depuis le prélèvement jusqu'à la congélation, puis un contrôle de la chaîne du froid. Le respect de ces règles est-il toujours compatible avec une promesse commerciale de réussite à 100 % ? Par exemple, l'expérience acquise des banques allogéniques montre qu'il n'est possible de prélever et conserver un sang placentaire « greffable » que dans seulement 25% des cas où cela était initialement prévu. Le caractère commercial des sociétés prônant la conservation de sang placentaire à des fins autologues risque de mal se marier avec une « productivité » aussi faible.

Il est majeur de souligner que le prélèvement ne doit en aucun cas perturber le fonctionnement de l'équipe obstétricale et soignante. Le recueil à tout prix du sang placentaire par la sage femme lors de la naissance pourrait retentir sur le lieu, l'horaire et les conditions de l'accouchement. Les bonnes pratiques d'accouchement ne sauraient varier au prétexte de rechercher une meilleure qualité du sang placentaire à prélever. Aucun prélèvement ne doit détourner des soins à prodiguer : la priorité absolue est et doit rester la santé et la sécurité de la mère et de l'enfant.

Cet impératif éthique mérite d'être souligné d'autant plus qu'au moment de la naissance de leur enfant, les parents sont particulièrement sensibles à protéger l'avenir de celui-ci. Ils peuvent accepter des propositions qu'ils auraient refusées en dehors de ces circonstances particulières ou ressentir un sentiment de culpabilité s'ils sont dans l'impossibilité financière d'effectuer cette conservation ou en cas d'échec du prélèvement.

Le questionnement éthique principal surgit alors, dans la mesure où le principe d'une greffe autologue doit se confronter avec l'exigence de la solidarité. La création en France de sociétés commerciales proposant la conservation de sang placentaire à des fins autologues conduirait à reprendre quelques uns des principes retenus par la loi de bioéthique, comme par exemple la règle d'anonymat pour le don d'organes et de tissus, notamment lorsque le bénéfice d'une éventuelle greffe s'étendrait aux parents voire à la fratrie.

Plus largement, il faut ici souligner que le Comité consultatif national d'éthique a retenu en 2002 (avis n°74)<sup>32</sup> l'affirmation suivante : « *le danger le plus grave est pour la société dans la mesure où l'instauration de telles banques est de nature à s'opposer au principe de solidarité sans lequel il n'y a pas de survie possible.* » La création de banques commerciales autologues, réservées à celles des personnes pouvant y contribuer financièrement, ne garantirait plus en son principe l'égalité d'accès aux soins, fondement de notre système de santé. Quant à l'hypothèse d'un accès rendu gratuit, elle augmenterait les charges pesant sur le financement public des soins, au point que ce « *coût démesuré et actuellement inutile d'une conservation autologue généralisée* » serait « *totalelement contradictoire avec les impératifs d'une santé publique fondée sur la solidarité et consciente des priorités* ».

Sans doute, « *si des indications raisonnables existaient, il conviendrait que la proposition devint systématique et soit organisée, prise en charge, contrôlée sous la responsabilité publique* ». Dans ce cas de figure d'un financement public, total ou partiel, les interrogations liées au caractère commercial tomberaient en tout ou partie. Mais outre l'interrogation comparative sur l'utilité de l'euro public dépensé que soulève tout choix de financement public, se verrait alors posé un questionnement

<sup>32</sup> Disponible sur : <http://www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis074.pdf>

éthique majeur, si la valeur première donnée à l'individu et à l'autonomie de ses choix devait s'ériger en rêve d'auto-régénération illimitée de la personne<sup>33</sup>.

Au total, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a émis un avis défavorable à toute perspective de soutien ou d'agrément, en France et pour le moment, de banques commerciales de sang placentaire à des fins autologues<sup>34</sup>. Par là même il a invité l'Agence de la biomédecine à développer et à amplifier sa politique de promotion de banques de sang placentaire allogénique, qui sont pour le moment insuffisamment développées.

## **VII- RECHERCHES SUR LES CELLULES SOUCHES ISSUES D'EMBRYONS SURNUMÉRAIRES.**

### **VII-1. La loi du 6 août 2004.**

Les recherches sur les cellules embryonnaires issues d'embryons surnuméraires et portant atteinte à l'embryon, sont réglementées de la manière suivante<sup>35</sup> :

#### *1) Une interdiction :*

« La recherche sur l'embryon humain est interdite ».

#### *2) Une dérogation :*

##### *a) sur une durée de 5 ans :*

« Par dérogation, et pour une période limitée à cinq ans, les recherches peuvent être autorisées sur l'embryon et les cellules embryonnaires ».

##### *b) à sept conditions :*

« lorsque :

1. elles sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs (c'est-à-dire poursuivant une visée thérapeutique pour le traitement de maladies particulièrement graves ou incurables, ainsi que le traitement des affections de l'embryon ou du fœtus),
2. elles ne peuvent pas être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques,

<sup>33</sup> Le comité d'éthique de l'Etablissement français des greffes avait ainsi noté que « les malades susceptibles de pouvoir bénéficier d'un greffon allogénique de sang placentaire sont également exposés à un risque, si la généralisation de la pratique de conservation de sang autologue en venait à tarir la source de sang placentaire recueillis à visée de greffe allogénique ». In « Recommandations du Comité d'Ethique de l'Etablissement français des Greffes (1997-2005), disponibles sur <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/doc/saisines-CE-EfG.pdf>

<sup>34</sup> Ce faisant, le conseil d'orientation inscrit sa réflexion dans le prolongement de celles d'autres instances déjà appelées à se prononcer. C'est ainsi qu'en 2002, l'Etablissement Français des Greffes, le Conseil Consultatif National d'Ethique et l'Académie de Médecine, ont émis un avis défavorable à la constitution en France de banques de sang placentaire autologue. C'est ainsi également que par son avis n°19 du 16 mars 2004, le groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles thérapeutiques a rendu un avis très réservé sur la constitution de telles banques. C'est ainsi enfin que plus récemment, en janvier 2007, l'académie américaine de pédiatrie décourage la conservation de sang placentaire en vue de l'utilisation autologue et encourage la conservation en vue de l'utilisation allogénique.

<sup>35</sup> Sachant qu'à titre exceptionnel, lorsque l'homme et la femme qui forment le couple y consentent, des études ne portant pas atteinte à l'embryon peuvent être autorisées sous réserve de conditions posées par la loi.

3. elles interviennent sur les embryons conçus in vitro dans le cadre d'une AMP,
4. ces embryons ne font plus l'objet d'un projet parental, par un consentement écrit préalable du couple dont ils sont issus, ou du membre survivant de ce couple, consentement confirmé à l'issue d'un délai de réflexion de trois mois et révocable à tout moment et sans motif,
5. le couple est dûment informé des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou d'arrêt de leur conservation,
6. son protocole a fait l'objet d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine (en fonction « de la pertinence scientifique du projet de recherche, de ses conditions de mise en œuvre au regard des principes éthiques et de son intérêt pour la santé publique. »)
7. « Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation. »

3) Une évaluation, afin de permettre un nouvel examen des dispositions par le Parlement :

« Six mois avant le terme de la période de cinq ans, l'Agence de la biomédecine et l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques établissent chacun un rapport évaluant les résultats respectifs des recherches sur les cellules souches embryonnaires et sur les cellules souches adultes. »

## **VII-2. Leçons d'expérience.**

### **VII-2-A. A propos de la comparaison des résultats obtenus sur les cellules souches adultes et sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires.**

Cette comparaison, prévue par la loi, présente d'autant plus d'intérêt que les cellules souches adultes nichées au sein des organes font l'objet d'importantes recherches liées aux caractéristiques des différents types cellulaires de l'organe considéré (comme les cellules souches hématopoïétiques), sans oublier la perspective stimulante d'une reprogrammation de cellules souches adultes en cellules indifférenciées. Outre le fait qu'elles pourraient offrir des perspectives thérapeutiques comparables (sinon supérieures) à celles des cellules souches embryonnaires, les recherches sur les cellules souches adultes ne posent pas les mêmes questions éthiques que celles soulevées par la recherche sur l'embryon.

Le conseil d'orientation rappelle ici quelques-unes des questions méthodologiques soulevées par cet attendu de la loi concernant l'état des lieux des connaissances scientifiques :

- l'évaluation des recherches actuellement menées sur les embryons surnuméraires ou les lignées de cellules embryonnaires doit-elle porter sur les seuls « progrès thérapeutiques » ? Doit-elle se limiter à contrôler la présence d'une « visée thérapeutique » ?
- s'il s'avère que les investigations en cours n'ont qu'une portée cognitive, appartiennent-elles encore aux recherches devant être soumises à évaluation ?
- l'évaluation porte-t-elle sur les seules recherches conduites par des équipes françaises, ou concerne-t-elle l'ensemble des travaux réalisés à l'échelle internationale ?
- si l'approche est mondiale, les recherches sur le transfert nucléaire doivent-elles entrer dans le champ d'une étude comparée ?

- lorsque les champs d'investigation des recherches sont différents, y-a-t-il rétroactions respectives des résultats les uns vers les autres ?
- et surtout, un recul de 5 ans ou moins est-il pertinent pour tirer des enseignements scientifiques crédibles ?

### **VII-2-B. A propos des conditions posées par la loi.**

Ces interrogations découlent des questions pratiques auxquelles s'est régulièrement trouvé confronté le conseil d'orientation à l'occasion de l'examen des projets de recherche présentés à l'Agence de la biomédecine<sup>36</sup>.

#### *1) Questions sur l'exigence de progrès thérapeutiques majeurs :*

- faut-il continuer à suspendre l'autorisation d'une recherche à l'identification d'un motif thérapeutique majeur (conçu comme un progrès concernant le traitement de maladies particulièrement graves ou incurables, ainsi que le traitement des affections de l'embryon ou du fœtus) ?
- la gravité et l'incurabilité sont-elles assimilables ?
- la visée thérapeutique est-elle la seule visée possible d'une recherche fondamentale ? N'est-ce pas antinomique ?
- s'il existe une part d'imprévisibilité inhérente à toute recherche, faut-il reconduire l'impératif d'anticipation des résultats ?
- faut-il remplacer « motif thérapeutique » par « motif scientifique et médical » ou par « motif médical » ?

#### Plus largement :

- dans l'hypothèse d'un renoncement à la clause du « progrès thérapeutique majeur », souhaitons-nous – et avons-nous – d'autres repères pour nous prémunir contre un usage futile des cellules souches issues d'embryons surnuméraires ?
- en quoi pourrait consister cet usage aléatoire ?

---

<sup>36</sup> En pratique, le conseil d'orientation a disposé d'avis d'experts avant d'exercer son propre discernement. Ces avis d'experts, parfois exprimant des divergences d'évaluation, n'avaient pas pour objet de se prononcer sur l'acceptabilité ou non des projets de recherche – le conseil d'orientation étant seul responsable de ses avis – mais ils étaient donnés pour éclairer les membres du conseil d'orientation sur les données scientifiques. Ainsi, le conseil d'orientation a précisé ses attentes en termes d'expertise scientifique, en élaborant la typologie de questions suivante pour chaque dossier présenté :

- 1) pertinence, intérêt scientifique et but(s) de la recherche proposée,
- 2) entre la recherche fondamentale et une application thérapeutique prévisible, où se situe la recherche proposée ?
- 3) recherche totalement novatrice ou en continuité de travaux déjà réalisés ou en cours dans l'équipe demanderesse ? dans une autre équipe en France ou à l'étranger ? et dans de ce cas une collaboration est-elle prévue ?
- 4) les techniques utilisées sont-elles reconnues ou novatrices ?
- 5) justification du nombre de lignées demandées,
- 6) ce type d'études a-t-il déjà été conduit en utilisant des cellules embryonnaires animales ? (notion de pré-requis),
- 7) existe-t-il des voies alternatives pour aborder cette recherche ? Si oui, quel(s) avantage(s) apporte l'utilisation des cellules embryonnaires humaines ?
- 8) faisabilité (formation, compétence/expérience, nombre de chercheurs et pourcentage de leur temps consacré au projet, nombre d'équipes concernées et coordination scientifique) de la recherche proposée ?

Le conseil d'orientation a délibéré à plusieurs reprises (notamment en mars 2006 et novembre 2007) sur la procédure d'instruction des dossiers, pour préciser sa démarche au vu de l'expérience acquise, y compris en ce qui concerne les demandes de modifications substantielles mettant en cause les conditions initiales d'autorisation.

- se limiter par exemple aux seules recherches à visée cognitive est-il possible?

## 2) Questions sur l'alternative d'efficacité comparable en l'état des connaissances scientifiques :

- les alternatives se limitent-elles aux seules recherches sur les cellules souches adultes ou incluent-elles également les cellules issues de transferts nucléaires ?
- sommes-nous aujourd'hui méthodologiquement en mesure de faire des études comparées avec les recherches pharmacologiques, les recherches génétiques ou épigénétiques, les recherches en santé publique ?
- les chercheurs peuvent-ils raisonner en termes d'alternatives d'efficacité comparable comme c'est le cas en matière de recherche clinique ?
- peut-on considérer que les avancées en matière de recherche sur les cellules souches adultes offrent une « alternative d'efficacité comparable » à celle de cellules souches issues d'embryons surnuméraires ? Cette alternative est-elle scientifiquement crédible en l'état actuel des connaissances ?
- en situation d'arbitrage budgétaire, le législateur doit-il recommander de privilégier les recherches sur les cellules souches adultes, plus aisées d'obtention ?

## 3) Questions sur l'origine surnuméraire des embryons :

La loi réaffirme le principe selon lequel la production à des fins de recherche d'embryons humains par fécondation *in vitro* est interdite (rejoignant ainsi l'article 18 de la Convention Européenne des Droits de l'Homme et de la Biomédecine d'Oviedo).

Y-a-t-il une différence ontologique entre un embryon « surnuméraire » créé suite à une AMP, un embryon transmis par voie de recherche (par exemple « issu » d'une recherche pour tester une recherche sur la congélation d'ovocytes) et un embryon conçu pour la recherche (embryon uniquement créé pour la recherche, dans le cadre par exemple de la constitution d'une banque d'embryons créés pour être mis à disposition de chercheurs et de recherche – ce qui est à ce jour ni envisagé ni possible) ?

La différence entre « par » et « pour » est-elle de nature à faire une distinction claire entre ce qui est permis et ce qui est interdit ? L'action à entreprendre est-elle guidée par l'intentionnalité initiale ? Une fin juste peut-elle justifier le recours à des moyens éthiquement problématiques ?

## 4) Questions sur le projet parental et le consentement parental :

- qu'est-ce qu'un projet parental ? Toute naissance est-elle issue d'un projet parental<sup>37</sup> ?
- l'absence de projet parental a-t-elle une portée sur le statut ontologique de l'embryon ?
- la reconnaissance d'un consentement parental sur l'avenir de l'embryon (en quelque sorte « pour le compte de l'embryon ») conduit-elle à donner une définition ontologique et un statut juridique propres à l'embryon ?
- y-a-t-il homonymie entre statut juridique et statut ontologique de l'embryon ?
- qu'est-ce qu'un consentement parental ? Est-il éclairé ? Pourquoi la loi ne précise-t-elle pas cet adjectif ? Dans quelles conditions est-il obtenu ?
- qu'en est-il d'éventuelles retombées financières de la recherche entreprise sur l'embryon « donné » ?
- un consentement parental peut-il être le fait du seul membre survivant du couple ?

---

<sup>37</sup> Même si toute naissance par AMP est issue d'un projet parental.

- le délai de réflexion de trois mois est-il suffisant ? Quels sont les critères retenus pour le fixer à trois mois ?
- la révocabilité à tout moment du consentement parental a-t-elle un sens ? Quelle en est l'exacte conséquence ? La recherche entreprise doit-elle s'arrêter ? L'Agence de la biomédecine a-t-elle une réelle possibilité d'être informée de la révocation d'un consentement parental ? Quelles sont les modalités pratiques de transmission d'une telle information ?
- la variété des législations nationales sur le consentement doit-elle être prise en compte et comment (cas des importations de cellules souches) ? Cette condition est-elle susceptible d'une évaluation par l'Agence de la biomédecine ?

5) *Questions sur l'information donnée au couple sur les possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou d'arrêt de leur conservation :*

- des règles de bonne pratique sont-elles concevables quant à la qualité de l'information donnée ?
- qui est en charge de cette information et comment se fait-elle ? L'équipe médicale ? Dans le cadre d'un colloque singulier ? En présence d'un tiers ?
- se donne-t-on les moyens d'évaluer la bonne compréhension de cette information ?
- cette condition est-elle susceptible d'une évaluation par l'Agence de la biomédecine ?

6) *Questions sur les autorisations par l'Agence de la biomédecine :*

- à quel rythme les inspections de l'Agence doivent-elles être entreprises ? Les moyens de mise en place de ce type de procédure sont-ils réunis ?
- que veut dire « au regard des principes éthiques » ? De quels principes éthiques s'agit-il ? Qu'est-ce qu'un principe éthique ? Seulement ce qui est autorisé par la loi ?
- comment doit-on évaluer l'intérêt d'une recherche pour la santé publique ? Qu'est-ce qui doit être visé ici ?

7) *Questions sur l'absence de transfert à des fins de gestation :*

- ce critère est-il pertinent ? L'état de la connaissance ne permet pas d'associer thérapie cellulaire et thérapie génique germinale pour éviter la transmission de l'anomalie à la descendance. Ce débat n'est donc pas considéré scientifiquement à l'ordre du jour, mais reste éthiquement posé.
- ce critère doit-il être maintenu s'il était avéré qu'un prélèvement d'une cellule ne détruisait pas les chances de survie d'un blastocyste ?
- comment développer la recherche sur l'embryon au bénéfice de l'embryon, comme le prévoit la loi ?

8) *Sur les conditions elles-mêmes.*

- faut-il introduire d'autres conditions ? Lesquelles ? Par exemple un critère de viabilité des embryons en cas d'implantation ?
- peut-on autoriser de nouvelles importations sans faire une évaluation en termes de résultats des importations précédentes ?

VII-2-C. A propos de la traçabilité des cellules différenciées dérivées des cellules souches issues d'embryons surnuméraires.

Reprenant les observations déjà faites par le comité *ad hoc* constitué avant sa mise en place, le conseil d'orientation a exprimé, dès le début de son mandat et dès ses premiers examens de dossiers de recherche concernant les cellules souches issues d'embryons surnuméraires, sa préoccupation de voir élaborer un « statut » de banques de lignées de cellules souches embryonnaires, pour ne pas laisser perdurer une situation par trop expérimentale<sup>38</sup>.

En attendant l'élaboration d'un statut de banques cellulaires, et faute d'un tel statut, le conseil d'orientation a proposé que chaque nouvelle utilisation d'une lignée cellulaire soit subordonnée à une nouvelle autorisation.

Les travaux de recherche sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires, autorisés en application de la loi de bioéthique par le comité *ad hoc* puis par l'Agence de biomédecine, peuvent conduire dans certains cas à l'obtention en nombre théoriquement illimité, de cellules différenciées et spécialisées. Des équipes obtiennent ainsi à partir de cellules souches issues d'embryons surnuméraires des cellules différenciées de différents tissus (neurones, myocytes, cellules sanguines, cutanées), qui perdent la capacité de pluripotence et d'auto renouvellement des cellules souches. De plus ces cellules souches devenues différenciées ont des propriétés proches de celles des cellules différenciées somatiques adultes, qu'elles pourraient remplacer en situation clinique de défaillance. Du moins telle est la perspective de recherches poursuivies.

Le travail mené par certaines équipes conduit dès lors à devoir comparer ces cellules différenciées aux cellules adultes correspondantes, en les caractérisant génétiquement, phénotypiquement, et fonctionnellement *in vitro* et dans des modèles animaux afin de contrôler leur innocuité et leur efficacité réparatrices avant que soit envisagée leur utilisation clinique. Les équipes initialement autorisées à travailler sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires n'ont cependant pas forcément les compétences requises pour mener à bien ce travail sur les cellules qu'elles ont différenciées. Elles doivent donc établir des collaborations avec des équipes ayant ces compétences spécifiques.

Or la question du suivi et de la traçabilité des cellules différenciées dérivées des cellules souches issues d'embryons surnuméraires n'a pas été abordée lors des discussions parlementaires de la loi de bioéthique.

Le conseil d'orientation a travaillé en conséquence sur la question de la traçabilité de ces cellules différenciées, pour veiller à ce qu'il ne soit pas dérogé à cette occasion aux orientations de la loi de bioéthique concernant les cellules souches issues d'embryons surnuméraires.

Le conseil d'orientation a proposé en premier lieu que les responsables des protocoles de recherche sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires et autorisés par l'Agence de la biomédecine, puissent transmettre des *composants cellulaires* produits de ces CSEh (ADN, ARN, protéines, etc.) à d'autres équipes, à la condition que l'Agence de la biomédecine soit informée de façon anticipée de ce transfert.

---

<sup>38</sup> En fin de son mandat, le conseil d'orientation a été informé de l'aboutissement de l'étude conduite à cette fin par l'Agence de la biomédecine, avec l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et l'Etablissement français du sang, sur l'opportunité de créer une structure de conservation nationale des lignées de cellules souches embryonnaires. Mais faute de temps, ce conseil d'orientation n'a pu engager sa réflexion sur cette étude.

Le conseil d'orientation a proposé en second lieu que ces mêmes responsables puissent transmettre *des cellules différenciées* dérivées de CSEh à d'autres équipes, si les conditions suivantes sont respectées :

1) que le responsable du projet autorisé :

- déclare de façon anticipée à l'Agence de la biomédecine le transfert des cellules différenciées et assure la traçabilité du produit,
- montre l'absence de cellules souches indifférenciées résiduelles<sup>39</sup>,
- conserve un échantillon des cellules transférées,
- rédige un contrat de collaboration ponctuelle avec l'équipe collaboratrice, décrivant ce qu'il attend de la collaboration recherchée et comprenant la description des techniques de culture qui seront utilisées comme la garantie de l'absence de culture permettant l'amplification de CSEh indifférenciées.

2) que l'équipe collaboratrice s'engage à :

- respecter les termes de ce contrat de collaboration passé avec le responsable du projet,
- transmettre au responsable l'ensemble des expériences réalisées (procédures et résultats), afin qu'elles soient présentes dans le cahier de suivi,
- restituer aux chercheurs autorisés, les cellules restantes une fois la collaboration terminée.

Le questionnaire porte donc aujourd'hui sur la confirmation ou non par le législateur des orientations ainsi posées par le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine.

### **VII-3. Questionnement de principes.**

#### **VII-3-A. Le questionnement symbolique.**

Un questionnaire premier mérite attention, le questionnement symbolique.

Si l'objectif final est de guider le décideur sur le périmètre futur de la nature et du type des décisions à prendre, les recherches sur l'embryon humain restent sujettes à un questionnement éthique majeur.

Il existe une tension potentielle entre ce qui relève d'un interdit moral, et ce qui se construit par consensus démocratique au sein d'une société, en vertu d'une succession de compromis et de « certitudes provisoires ». Cette tension est périodiquement réactualisée par la décision prise par le législateur de réviser la loi tous les 5 ans. Elle engage un retour en conscience sur les décisions initialement prises à la faveur d'une délibération rétrospective sur la légitimité des choix effectués<sup>40</sup>.

<sup>39</sup> Dans l'état actuel des connaissances, il est demandé de contrôler par RT-PCR l'absence d'expression de nanog, oct-3/4 et TDGF, ainsi que, par cytométrie de flux, l'absence d'expression de SSEA-3 et de Phosphatase alcaline.

<sup>40</sup> La nécessité d'une législation est reconnue alors que le champ des questions à poser ne l'est sans doute pas... Si ces questions gardent à l'évidence une charge émotionnelle et politique forte, la façon de résoudre cette question, la forme choisie pour arriver à une décision pourrait, elle, faire l'objet d'un consensus. A titre d'exemple, la déclaration du gouvernement danois sur l'éthique et le génie génétique (Ministère du commerce et de l'industrie, Avril 2001) indique que ces questions doivent :

- permettre un gain économique et qualitatif (« d'éventuels risques ne sont admissibles que si la technologie n'implique pas seulement des avantages économiques mais contribue aussi à une plus grande qualité de vie (...) ») ;
- assurer autonomie, dignité, intégrité et vulnérabilité des personnes ;
- garantir une répartition équitable des richesses et des charges ;
- et enfin faire en sorte qu'une participation effective à la prise de décision soit réalisée, en toute transparence.

Selon la loi, toute recherche sur l'embryon est réputée « interdite ». Mais ce principe se voit assorti d'un moratoire, interprétable comme témoin d'un dépassement en conscience, considéré comme étant de l'ordre d'une transgression.

Aujourd'hui, certains expriment le souhait de voir à l'avenir autorisée la création d'embryons dans un seul but de recherche sur le développement de celui-ci. Il s'agirait de mener des investigations sur un embryon au profit de l'embryon. Le fait est que les embryons cryoconservés donnés à la recherche ne présentent pas toujours la qualité nécessaire à la compréhension de la physiologie du développement embryonnaire. La constitution d'embryons pour la recherche aurait également pour objet de faire des progrès sur la congélation ou la vitrification ovocytaire, dont l'intérêt thérapeutique est évident pour le traitement de l'infertilité et la préservation de la fertilité.

Une telle création d'embryons ne constituerait-elle pas cependant un pas symbolique décisif vers une réification de l'embryon humain ? Ne constituerait-elle pas en ce sens une transgression périlleuse ? N'est-ce précisément pas là le pas infranchissable, l'impossibilité même d'une transgression ? Ne faut-il pas veiller à satisfaire l'étape préalable et systématique de la recherche sur le modèle animal ?

Autre questionnement : faut-il maintenir les dispositions en vigueur concernant la destruction des embryons surnuméraires ? Ainsi aujourd'hui, après accord du couple donneur pour un accueil d'embryon, ceux-ci seront détruits dans un délai de 5 ans si l'accueil n'a pas eu lieu. Etant donné les difficultés rencontrées par les centres d'AMP pour organiser l'accueil d'embryons, ne serait-il pas possible d'allonger ce délai de conservation en vue d'un accueil, et de donner les moyens humains et techniques aux centres autorisés pour mener cette activité (comme pour le don de gamètes : forfait accueil d'embryons par exemple)<sup>41</sup> ? Plus fondamentalement, le questionnement soulevé par la procédure d'accueil d'embryon ne se limitant pas aux moyens et à l'organisation, la destruction d'embryons surnuméraires est-elle concevable, même si y répondre négativement laisse entière la question pratique de leur devenir ? La possibilité offerte au couple de prolonger au-delà de 5 ans la conservation de ses embryons du fait de la poursuite de son projet parental doit-elle avoir une limite dans le temps ? Questionnement posé sans oublier que beaucoup considèrent que les règles actuelles valent mieux que le flou précédant l'actuelle loi de bioéthique.

### **VII-3-B. Questionnement sur le clonage non reproductif, aussi appelé clonage scientifique ou encore transfert nucléaire.**

L'hésitation sémantique – « embryons clonés » ou « transfert nucléaire » – témoigne d'un débat sur la définition de l'embryon et d'une confrontation de points de vue. Ce débat reste à conduire et devra être approfondi.

Le Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine avait été en 2006 saisi pour rendre un avis sur le questionnement éthique lié à la perspective du clonage non reproductif.

Ce texte reprend ici les principaux questionnements de cet avis.

#### **1) Questions préalables.**

---

<sup>41</sup> Il faut ici tenir compte du fait que nous savons aujourd'hui que des enfants en bonne santé sont nés par accueil d'embryons conservés pendant plus de dix ans.

Les recherches conduites sur modèle animal ont-elles été menées jusqu'à un terme qui justifie de les entreprendre sur des cellules humaines ?

Les recherches développées à partir des cellules souches adultes, celles issues du sang placentaire, celles issues des embryons surnuméraires, celles issues des embryons non choisis à l'issue d'un DPI en cas de maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable, celles issues des fœtus suite à une interruption médicale ou volontaire de grossesse, sont-elles parvenues à un stade d'acquisitions scientifiques qui justifie ou nécessite désormais le recours au clonage non reproductif ?

L'espoir mis dans les cellules souches issues d'embryons clonés, au regard du potentiel des cellules souches issues d'embryons surnuméraires, s'avère-t-il déterminant ? En particulier, l'argument souvent avancé de l'immuno-histo-compatibilité des cellules souches embryonnaires issues du transfert de noyaux de cellules somatiques est-il démontré ?

Est-il éthiquement souhaitable d'agir dès maintenant, tant la promesse thérapeutique issue de recherches sur les cellules souches est encore incertaine ou lointaine ?

Quelles évaluations sont disponibles de la pertinence d'une décision d'autorisation du clonage non reproductif dans les pays qui l'ont prise, au regard de l'argumentation éthique qui en était à l'origine ?

Est-il scientifiquement pertinent de vouloir poursuivre une recherche sur des cellules souches issues d'embryons clonés au moment où s'ouvre une voie alternative, dans le même champ scientifique de recherche, avec la re-programmation de cellules souches adultes ?

*Ou au contraire :*

Face à l'incertitude des connaissances, ne faut-il pas favoriser toutes les voies possibles de recherche pour avoir la réponse aux questions scientifiques posées, particulièrement sur les mécanismes de différenciation cellulaire tant nucléaires que cytoplasmiques, pour mieux comprendre certaines physiopathologies (cancers, maladies dégénératives, etc.), la pharmacologie (toxicité, mode d'action, génomique, etc.) ?

Entreprendre ces travaux de recherche n'est-il pas de nature à faire progresser la connaissance dans des domaines inexplorés, voire imprévus à ce jour, à la lumière des apports de la recherche sur les CSEH pour les CS adultes ?

Se refuser à l'exploitation des éventuelles possibilités offertes par le clonage non reproductif n'aurait-il pas pour conséquence directe une disqualification de la recherche française dans la compétition internationale ?

Serait-il éthiquement recevable de mettre à la disposition de personnes malades en France des traitements développés dans d'autres pays à partir de cellules obtenues par le clonage non reproductif, là où la législation française s'opposerait au clonage non reproductif ?

## 2) Questionnement éthique : l'argument des enjeux économiques.

Les choix financiers relèvent du discernement éthique. A l'heure du débat sur les priorités de politiques publiques, quelle priorité doit être accordée au clonage non reproductif au regard d'autres besoins de santé publique et de recherche scientifique et médicale ?

Comment préserver un discernement autonome face aux pressions économiques exercées par certaines firmes mais également face aux contraintes notamment financières qui influencent les choix et le devenir des équipes de recherche ?

*Ou au contraire :*

La considération du financement ne doit-elle pas être toujours absente des lois de bioéthique pour en préserver le caractère propre ?

Ne pouvons-nous pas espérer une meilleure régulation des pratiques, notamment dans le cadre de l'expertise assurée par les comités éditoriaux des grandes revues scientifiques, voire par la nécessaire exigence déontologique des médias ?

### 3) Questionnement éthique : l'argument de la disponibilité ovocytaire.

L'expérience montre qu'en l'état actuel des techniques, il faut disposer de beaucoup d'ovocytes pour produire des lignées de cellules souches embryonnaires. Or l'ovocyte est un bien très rare et son recueil est contraignant<sup>42</sup>. La pénurie d'ovocytes donnés pour permettre à des couples d'avoir des enfants est sévère. Les risques de la stimulation ovarienne, assumés dans le cas d'un projet de fécondation, sont-ils acceptables à fin unique de recherche ?

En cas de succès thérapeutique avéré du clonage non reproductif, comment évoluerions-nous du modèle expérimental à la pratique courante, étant entendu qu'une telle approche thérapeutique pourrait concerner des millions de personnes dans le monde ? Ne devrions-nous pas consentir, bon gré mal gré, à la création d'un gigantesque marché d'ovocytes ?

Comment pourrions-nous accepter, en termes de justice, une marchandisation du corps féminin (qui touchera « naturellement » les femmes les plus démunies dans le monde) en totale contradiction avec les règles déontologiques et les principes éthiques ?

Serions-nous réellement en capacité de contrôler l'absence de pressions indirectes sur les femmes ?

*Ou au contraire :*

Au nom de la liberté des personnes, dès lors que le don d'ovocyte à fin de recherche relèverait d'une démarche volontaire, indemnisée mais non rémunérée, pourquoi devrait-il être interdit ?

L'évolution du droit ne plaide-t-elle pas de plus en plus en faveur du respect de l'indépendance privée ?

L'argument de vouloir protéger quelqu'un contre lui-même, en cas de recherche, ne recouvre-t-il pas une confiscation de son libre droit à disposer de lui-même et de son corps au motif de l'ordre public ?

Les difficultés actuelles liées au recueil d'ovocyte pourraient se trouver un jour levées par la mise au point de techniques alternatives de production d'ovocytes. Dans ce cas, ne faut-il pas admettre, le temps des premières recherches, le don d'ovocytes à des fins de recherche, sur un nombre

---

<sup>42</sup> Nécessitant notamment une ponction sous anesthésie.

de cas limités, en sachant que les recherches futures voire le modèle thérapeutique bénéficieront de ces évolutions ?

#### 4) Questionnement éthique : l'argument de la réification de l'être humain.

On ne peut nier que l'embryon créé soit de nature humaine, comme le montre à l'évidence son caractère non substituable voire l'immuno-histo-compatibilité attendue du clonage. Quelles que soient nos convictions ontologiques quant au statut de l'embryon, même si l'on admet qu'il ne s'agit pas d'une personne en acte, nous ne pouvons pas nier son caractère humain. Dès lors le clonage même non-reproductif ne pose-t-il pas un problème de représentation symbolique ? Ne s'agit-il pas d'une forme radicale et inédite de réification de l'être humain ?

Est-il possible d'instrumentaliser ainsi la vie humaine, de nous accoutumer à l'idée que l'homme, même sous forme minimale de « matière humaine », est manipulable par l'homme au bénéfice d'intérêts estimés supérieurs ?

Peut-on nier l'existence d'une différence symbolique entre un embryon créé puis affecté à la recherche et un embryon issu de pratiques dont la seule finalité est thérapeutique en matière d'infertilité ?

Si dans une société, à tort ou à raison, une sensibilité exprime une réticence à l'idée que des limites symboliques s'imposent pour réguler les pratiques de la recherche scientifique, peut-on la tenir pour négligeable au motif de son caractère non-scientifique ?

*Ou au contraire :*

Ce questionnement nie lui-même une autre barrière symbolique : celle qui sépare la vie *in vitro* et la vie *in utero*.

Dès lors que l'on admet qu'un développement du blastocyste *in vitro* n'appartient pas à une vie humaine faite de relations *in vivo*, le questionnement de la réification est-il pertinent ? Peut-on rapprocher le don d'embryon pour des cellules souches à un don d'organe ou de tissus ?

Une révision du statut ontologique des premiers pas de la vie, en considérant par exemple qu'un embryon issu du clonage est un artefact cellulaire, ne conduirait-elle pas à apaiser grandement la question éthique du clonage non reproductif ?<sup>43</sup>

#### 5) Questionnement éthique : l'argument du glissement vers le clonage reproductif.

Existe-t-il une limite infranchissable entre clonage non reproductif et clonage reproductif, qui serait telle qu'on ne puisse jamais passer de l'un à l'autre ?

Une limite en termes de jours constitue-t-elle un repère infranchissable ?

La faillibilité humaine, aussi patente dans le domaine de la recherche que dans n'importe quel autre secteur de la vie sociale, ne laisse-t-elle pas pressentir que la mise au point du clonage scientifique favorisera le dessein de ceux qui envisagent son usage reproductif ? Pouvons-nous accepter d'œuvrer indirectement en faveur de la naissance d'enfants clones ?

Quelles sont les règles pratiques retenues dans les pays concernés pour encadrer la technique du clonage non reproductif ?

---

<sup>43</sup> Comme l'envisagent le Portugal et l'Espagne pour l'autoriser sans transgresser la convention d'Oviedo qu'ils ont ratifiée.

*Ou au contraire :*

N'y a-t-il pas loin entre la maîtrise de la création de lignées de cellules souches et celle de la conception d'embryons qui, implantés dans un utérus, donneraient ensuite naissance à des individus viables ?

Exclure une voie de recherche *a priori* serait contraire à l'esprit scientifique. Dans la mesure où toute innovation technique entraîne un phénomène de glissement, l'enjeu ne serait-il pas plutôt de créer les conditions d'un encadrement de la technique du clonage non reproductif susceptible de prévenir les risques et les dérives possibles ?

Ne pourrait-on pas envisager le clonage non reproductif dans une phase d'expérimentation temporaire ?

La période correspondant au stade blastocyttaire et préembryonnaire ne constitue-t-elle pas une limite en soi et « naturellement » opposable ?

Ne disposons-nous pas d'ores et déjà du dispositif réglementaire et institutionnel suffisant pour encadrer le clonage non reproductif ?

#### 6) Questionnement éthique : l'argument anthropologique.

L'humanité est-elle prête à entrer dans l'ère d'une médecine régénérative ?

L'ère d'une médecine régénérative et le nouvel âge de l'auto-réparation ne risquent-ils pas de brouiller les repères anthropologiques que dessinent les contours de la finitude de la vie humaine ?

Cette nouvelle médecine n'ouvre-t-elle pas davantage qu'au traitement de la maladie à une fantasmagorie de l'immortalité ?

Que deviendrait la solidarité humaine, le jour où l'indépendance ne prendrait plus sa source dans l'interdépendance, le jour où l'autonomie du sujet prévaudrait au point que chacun doive ou puisse puiser dans son stock personnel de cellules réparatrices ?

*Ou au contraire :*

Quelle pourrait être la justification de refuser le désir d'un bien vieillir et de l'immortalité ?

Pourquoi refuser une espérance, fût-elle pour le moment ténue, à un malade ?

L'histoire n'est-elle pas là pour attester que l'homme est par nature un être contre-nature ?

La peur d'une artificialisation excessive du corps qui aboutirait à la dénaturation de l'homme ne relève-t-elle pas du préjugé, sinon d'un imaginaire catastrophiste ?

#### 7) Plus généralement

Ces interrogations renvoient au questionnement sur les limites de l'action humaine.

Est-il possible de concevoir une société humaine sans interdits, sans capacité d'auto-limite ?

Est-il socialement possible de se refuser à l'existence d'interdits infranchissables en droit positif ? La transgression de l'interdit ne doit-elle pas demeurer dans l'intimité des consciences, cantonnée dans la sphère de la subjectivité ? L'éthique médicale a-t-elle encore un sens si nous décidons par avance que nous pouvons faire tout ce qui est techniquement possible à partir du moment où l'argument thérapeutique peut être invoqué ?

Tout ce qui est possible à l'homme est-il nécessairement juste et bon pour lui ? Tout ce qui est médicalement possible ou envisageable est-il nécessairement moralement, socialement, humainement exigible ? Tout ce qui est souhaitable pour quelques personnes (logique individualiste) est-il nécessairement souhaitable pour l'humanité en son ensemble (logique holiste) ?

*Ou au contraire :*

La médecine, pour progresser, ne doit-elle pas, comme elle l'a toujours fait, accepter certaines transgressions ? L'interdit ne nuit-il pas au libre exercice de l'imagination créatrice de l'humanité ?

Compte tenu des enjeux cognitifs, n'est-il pas hautement souhaitable d'autoriser la recherche sur les cellules souches issues du clonage non reproductif ?

La reconnaissance de l'autonomie des personnes malades ne conduit-elle pas à assumer, dans un cadre très strictement délimité, un droit à l'expérimentation du clonage non reproductif ?

## **C. DES QUESTIONNEMENTS MAJEURS.**

Le conseil d'orientation a cherché ici à identifier les questions qui reviennent de façon transversale, couvrant globalement plusieurs des thématiques précédentes.

### **I- LE STATUT DU CORPS HUMAIN.**

*« Chacun a droit au respect de son corps. Le corps humain est inviolable. Le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial. »* Telle est la loi française. L'indisponibilité du corps humain est un principe majeur, même si la révision précédente des lois de bioéthique a amendé la notion d'exemption passant d'une nécessité *thérapeutique* à une nécessité *médicale* : *« Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui. »*

Le statut du corps humain est fondé sur le principe que le corps est indisponible, ce qui limite par définition le droit pour chacun de disposer de son corps et des éléments de celui-ci. Le droit protège la personne, l'aide à préserver l'intégrité de son corps et la met à l'abri de pressions exercées par autrui dans un but « utilitariste ». La personne, même soumise à des pressions, est ainsi protégée contre elle-même et ne peut abandonner à autrui des éléments de son corps.

Le corps humain et les éléments qui le constituent sont ainsi placés hors du champ du commerce. Mais il faut prendre en compte l'évolution des techniques médicales et de la science, et en particulier les techniques concernant la transplantation d'organes ou la greffe de tissus. Ces progrès ont conduit à une augmentation considérable du nombre des patients en attente de transplantation, et conduisent certains à interroger de novo le statut juridique de la personne au regard de son corps.

Les grands principes du don d'organes sur lesquels est bâtie l'actuelle loi sont connus :

- inviolabilité du corps humain : consentement révocable à tout moment,
- interdiction de toute publicité en faveur d'une personne ou d'un organisme,
- non patrimonialité du corps humain : gratuité du don,
- anonymat donneur receveur,
- principes de sécurité sanitaire.

Ainsi la loi française pose le principe général du don gratuit, anonyme et implicite.

Dans le cas des prélèvements chez des sujets en état de mort encéphalique ou morts suite à un arrêt cardiaque, toute personne qui n'a pas exprimé de refus (registre) est présumée consentante. Il existe cependant une demande d'information auprès des proches pour rechercher l'éventuelle opposition du défunt de son vivant sur le don de ses organes<sup>44</sup>. On rappelle que le registre des refus est géré à l'Agence de la biomédecine.

---

<sup>44</sup> Le prélèvement peut être effectué dès lors que la personne concernée n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement. Ce refus peut être exprimé par l'indication de sa volonté sur un registre national automatisé prévu à cet effet. Il est révocable à tout moment. Les conditions de fonctionnement et de gestion du registre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat. Si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s'efforcer de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant par le défunt, par tout moyen.

L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin. Lorsque cette personne est un mineur ou un majeur sous tutelle, l'opposition est exercée par les titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur. Il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée, ou lorsqu'un des comités

### I-1. Le don.

#### I-1-A. Le don d'organes et de tissus.

Même s'il s'agit d'un prélèvement, le « don » est le terme qui figure dans le texte législatif. Il apparaît comme un acte volontaire, personnel et individuel. Ce mot « don » comporte une dimension philosophique, anthropologique et sociale, dans le sens où le bien offert peut être médiateur d'une reconnaissance accordée, d'un se-reconnaître. Mais qu'en est-il alors de la reconnaissance de celui qui ne donne pas ?

Le don comporte également une dimension sociale, avec la juxtaposition de groupes au sein de notre société confrontés à des intérêts particuliers et parfois divergents comme par exemple :

- des malades en attente de greffe, dont la survie dépend du prélèvement d'un organe dans des délais raisonnables, et donc de la mort d'autrui,
- des proches confrontés simultanément à la mort et à la possibilité d'offrir la vie en permettant à autrui d'obtenir un greffon,
- des proches vivant le conflit du respect du cadavre, opposé au principe de bienveillance avec les patients en attente de greffe<sup>45</sup>.

Comment la loi peut-elle réunir ces différents intérêts ? L'expression de la loi encadrant cette activité de prélèvement multiorganes et de tissus ne peut-elle pas alors être ressentie comme une expression du pouvoir de l'Etat sur l'individu ?

De quelles valeurs, de quelles représentations le don est-il chargé dans notre société ? Ne faut-il pas inscrire avec conviction le don et la greffe dans le principe de solidarité ?

Ces questions risquent d'être posées lors de discussions autour du don implicite ("*je refuse la ventilation artificielle, mais je veux pouvoir donner les organes après ma mort*") à l'occasion d'un débat autour des directives anticipées. Ce débat ne manquera pas de se poser avec une meilleure information sur les possibilités issues des droits des malades et de la fin de vie.

#### I-1-B. Le don d'organes entre vivants.

En dehors de la greffe de moelle osseuse, le don d'organe entre vivants concernait en 2007, 8% des greffes, essentiellement rénales, exceptionnellement greffes hépatiques ou pulmonaires. Cette activité est largement inférieure à celle des pays d'Europe du Nord et des Etats-Unis où le pourcentage de greffe entre vivants évolue entre 30 et 40% des greffes réalisées.

La greffe rénale à partir d'un donneur vivant a de meilleurs résultats que celle réalisée avec un donneur en état de mort cérébrale, avec un risque extrêmement limité pour le donneur, sous réserve de son évaluation minutieuse avant le don.

---

consultatifs de protection des personnes, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire. Toutefois, ces dérogations ne sont pas admises lorsque les éléments initialement prélevés consistent en des tissus ou cellules germinaux. Dans ce dernier cas, toute utilisation pour une fin autre que celle du prélèvement initial est interdite en cas de décès de l'intéressé.

<sup>45</sup> Rappelons ici que le principe de restauration tégumentaire est inscrit dans la loi.

La loi de 2004 a élargi le cercle des donneurs. Limité antérieurement à père, mère et enfant, il concerne actuellement la famille élargie (oncle, tante...) et les personnes pouvant faire preuve d'une vie commune depuis plus de deux ans. A la lumière de l'expérience d'autres pays, la question d'un élargissement complémentaire du cercle des donneurs mérite d'être envisagée :

- peut-on élargir la possibilité de don à l'ensemble de la famille génétique ?
- peut-on permettre un don entre proches, sans lien génétique ?
- *a contrario* ne doit-on pas traiter avec une particulière attention voire réserve, le problème du don des enfants, jeunes adultes, vers les parents ?

Il faut aussi discuter la possibilité de rompre le lien direct entre donneur et receveur :

- la pratique du don croisé peut-elle être autorisée ?<sup>46</sup>
- enfin la possibilité de don totalement altruiste et anonyme doit-elle être envisagée. Cette éventualité satisfait parfaitement le principe de solidarité, mais pourrait être la source de dérives difficiles à contrôler.

La greffe entre vivants, surtout dans le contexte d'un cercle de donneurs élargi, illustre avec une singulière acuité les problèmes éthiques du don : le questionnement éthique n'est pas de discuter le don en soi ou les motivations profondes du donneur, mais davantage d'organiser un accompagnement élaboré du donneur à la hauteur du risque qu'il consent : peut-on accepter un risque significatif pour le donneur ?

Le questionnement concerne essentiellement le prélèvement d'organes vitaux (foie et poumon) dans le contexte de receveurs dont le pronostic vital est souvent engagé à court terme, chez des donneurs potentiels prêts à accepter le risque. Il concerne également certains prélèvements rénaux chez des donneurs à risque : donneur âgé ou présentant une pathologie vasculaire associée. Il s'adresse au receveur : doit-on accepter la réalisation de greffe « dérogoire » notamment groupe ABO incompatible ou dans des situations immunologiques défavorables ? Comment respecter l'autonomie et le libre arbitre du donneur et du receveur ? Dans quelles conditions et par qui doit être formulée la demande de don, s'il n'y a pas de proposition spontanée ? Elle devrait être faite en dehors de la présence du receveur. Cette question s'insère dans un contexte familial ou affectif où il est difficile de distinguer obligation, contrainte et libre choix.

Le donneur et le receveur doivent bénéficier d'une information complète, claire, impartiale et accessible leur permettant d'assurer leur faculté de délibération et de discernement. Cette information doit être homogène, multi-disciplinaire et débiter très tôt au cours de l'évolution de la maladie rénale, bien avant la discussion de la mise en route d'un programme de suppléance. La problématique est d'autant plus complexe que la décision du donneur est dans de nombreux cas la conséquence « d'une impulsion morale instantanée » plutôt que d'une « réflexion délibérée et rationnelle ».

La proposition du don est en définitive, évaluée par une instance externe : la loi de 1994 a créé des comités d'experts dont la mission est de s'assurer que le consentement a été libre et éclairé et que dans ce contexte, l'information du donneur a été complète et comprise. Le comité d'experts doit aussi s'assurer de la justification médicale de l'intervention. Ne conviendrait-il pas de mieux distinguer – c'est-à-dire en recourant à deux instances distinctes – le discernement éthique d'un côté et l'évaluation médico-technique de la greffe de l'autre ?

Quelques réflexions complémentaires peuvent être soulignées :

---

<sup>46</sup> Dans la situation où une personne au sein d'un couple A voulant donner son rein à son conjoint ne serait pas compatible avec celui-ci dans le groupe ABO, mais pourrait l'être avec une autre personne malade d'un couple B dont le conjoint donnerait alors son rein à la personne malade du couple A.

- doit-on définir un statut pour donneur vivant ? Il devrait permettre de valoriser et d'honorer la démarche du don, de mieux s'assurer que le don n'apporte pas de pénalisation ou de désavantage pour le donneur et de conforter la nécessité d'un suivi systématique du donneur. A cet égard, un registre de suivi des donneurs a été créé par l'Agence de la biomédecine.
- le risque de commercialisation des organes est pratiquement exclu dans notre pays. Cependant certains patients bénéficient d'une greffe à l'étranger dans des conditions contraires aux principes éthiques définis par la loi : faut-il pénaliser cette démarche ? Quelle attitude doit-on définir pour les acteurs de la santé ?<sup>47</sup>
- comment s'assurer que les donneurs venant de l'étranger aient eu avant leur venue en France, une information qualifiée et suffisante qui leur permette de prendre en compte les éventuels risques et conséquences familiales et professionnelles d'un tel acte, et soient assurés d'un suivi médical de qualité après le don, dans leur pays d'origine ?

Le développement de la transplantation avec un donneur vivant pourrait-elle s'inscrire dans une démarche institutionnelle volontariste ? A condition qu'elle n'apparaisse pas comme une alternative à la greffe à partir de donneurs décédés, qu'elle ne soit pas motivée comme solution à la pénurie d'organes : son développement doit être la réponse à la claire volonté du donneur.

### **I-1-C. Le don de gamètes.**

Le don de gamètes renvoie à un questionnement ontologique sur les gamètes prélevés :

- sont-ce des produits du corps humain comme les autres relevant du seul consentement de la personne prélevée ?
- ou bien sont-ce des éléments particuliers du fait de leur finalité première de procréer, justifiant ainsi que l'information développée rappelle qu'il s'agit d'une démarche engageant le couple en tant que tel et non un seul des deux membres du couple ?

La loi marque aujourd'hui une orientation nette en ce domaine, puisqu'elle fait de l'assistance médicale à la procréation la finalité exclusive du don de gamètes, marquant par-là une limite à toute autre forme d'utilisation des prélèvements d'ovocytes, comme par exemple la recherche ou toute forme de conception de cellules souches.

Cette reconnaissance première du couple explique ainsi que les dispositions législatives interdisent le double don de gamètes et imposent aux ovocytes prélevés d'être fécondés par le seul sperme de l'homme du couple receveur, au nom de la règle qui veut qu'en cas de recours au don de gamètes, l'embryon doit être conçu avec des gamètes provenant d'un des membres du couple. C'est au nom de cette même reconnaissance du couple que l'accueil d'embryons est admis par la loi dès lors seulement que le couple renonce à son projet parental et accepte que son embryon soit proposé à l'accueil d'un autre couple. En la matière, c'est le couple qui consent à donner un embryon, contrairement au don de gamètes. A noter ici que le DPN est consenti par la femme et le DPI consenti par le couple géniteur.

Y-a-t-il lieu de remettre en cause ce grand principe de la loi actuelle ?

---

<sup>47</sup> Le Comité d'éthique de l'Etablissement français des Greffes, en sa séance du 16 juin 2003, avait adopté notamment les recommandations suivantes :

- s'agissant des soins nécessaires après la greffe, les médecins ne peuvent les refuser à ces malades, même porteurs d'un greffon obtenu de façon illégale,
- rappel de l'obligation légale du secret professionnel qui fait interdiction au médecin de dénoncer le malade qu'il a en charge. Les médecins, susceptibles d'avertir l'EFG d'éventuelles greffes à partir de donneurs vivants non apparentés rémunérés doivent le faire dans le strict respect du secret professionnel.

## I-2. La gratuité.

### I-2-A. La gratuité du don d'organes.

Le principe de la gratuité du don d'organes est inscrit par le législateur en France. Le conseil d'orientation entend souligner ici la nécessité de maintenir ce principe.

Hors de France, ce principe peut être présenté comme un paradoxe au sein d'une économie libérale et d'une société individualiste. La libéralisation du commerce des organes est une réalité dans le monde (Israël, Inde, etc.) et en Europe (Allemagne pour le sang). Le développement d'Internet entremêle inextricablement gratuité réelle et apparente. Ce qui ne coûte rien aura-t-il encore longtemps de la valeur ?

Cette situation de fait n'enlève cependant rien à la valeur de la « gratuité ». On est même en droit d'estimer que plus elle est malmenée plus sa préservation s'affirme avec force. Elle peut et doit continuer à nous servir de fil d'Ariane. Même si la gratuité du don d'organes ne doit pas faire occulter le coût du prélèvement et de la transplantation, la discussion de sa nécessité absolue comme principe fondamental du don doit être réaffirmée. Sa préservation en tant que modèle « vertueux » dépendra aussi de la capacité à mettre en place des stratégies efficaces de lutte contre la pénurie<sup>48</sup>.

Il existe une tradition européenne très forte contre la vente d'organes et en faveur de la solidarité. La convention des Droits de l'Homme et de la Biomédecine de 1996 prohibe les profits financiers pour les donneurs et la mise à disposition d'une partie du corps humain: « *Le corps humain et ses parties ne doit pas, en tant que tel, donner lieu à un gain financier* » (Art 21). La révision de la loi de bioéthique pourrait donner l'occasion de ratifier cette convention. La rémunération des greffes fait l'objet d'une réprobation unanime. Les paiements sont illégaux en Europe, on n'achète pas la « volonté » des personnes.

### I-2-B. La gratuité du don de gamètes.

La pénurie de gamètes est-elle un argument en faveur d'une remise en cause des principes actuels de gratuité, à rebours des principes consacrés à ce jour en France ?

Veiller au respect de la non-rémunération du prélèvement s'est imposé d'autant plus pour le conseil d'orientation, lors de son avis sur la promotion du don d'ovocytes, que le règlement direct par le couple receveur à la donneuse de tout ou partie des frais liés au prélèvement, parfois en conséquence d'insuffisants budgets des équipes cliniciennes, est un manquement grave au principe législatif et qu'il est porteur de dérives.

---

<sup>48</sup> Si la gratuité se doit de rester la règle, et s'il convient de respecter le refus en tant qu'expression de la liberté individuelle, il semble néanmoins difficile de ne pas reconnaître que l'acte de donner un ou plusieurs organes est avant toute chose un geste d'altruisme, de générosité et de solidarité entre les Hommes. Il peut même être considéré comme un acte d'héroïsme lorsque l'on parle de don du vivant. A l'heure où notre société semble trop souvent guidée par l'individualisme, n'est-il pas nécessaire que le dispositif législatif reconnaisse toute sa valeur au don ? Une forme de reconnaissance symbolique de la nation aux donneurs d'organes avait été retenue en première lecture de la loi de bioéthique actuelle par l'Assemblée nationale. Le dispositif législatif actuel prévoit la création de « lieux de mémoires » au sein des établissements hospitaliers autorisés à prélever. En pratique, ces lieux, lorsqu'ils existent, revêtent souvent une dimension anecdotique et sont rarement identifiables en tant que tels. De plus, le fait qu'ils soient cantonnés aux hôpitaux les rend largement inaccessibles, et contribue à maintenir le lien entre le don et l'univers médical, la maladie, la mort. La portée symbolique de cette mesure est donc très limitée.

De ce point de vue, le conseil d'orientation pense que mériterait d'être réexaminé le différentiel de prise en charge par l'assurance maladie, 100 % pour la receveuse du fait de l'inscription de l'infertilité sur la liste des maladies exonérées de ticket modérateur, et seulement le taux standard pour la donneuse.

De même, la loi actuelle affirme le principe de gratuité uniquement pour la donneuse d'ovocytes et pas pour le donneur de spermatozoïdes. Une harmonisation ne mérite-t-elle pas d'être posée ? Sachant que faire entorse au principe de gratuité modifierait du tout au tout les principes actuels voulus par la Société française.

Le conseil d'orientation reste très réservé sur l'hypothèse d'inclure systématiquement le don d'ovocytes dans les tentatives de FIV, comme le font certains centres étrangers pour faire face aux situations de pénurie et aux difficultés financières. Un partage des ovocytes obtenus lors d'une tentative de FIV entre la patiente et une ou plusieurs receveuses éventuelles risquerait d'entraîner en effet une perte de chance pour tous.

### **I-3. L'anonymat du don.**

#### **I-3-A. L'anonymat du don d'organes.**

La réalisation de la greffe d'une partie de visage sur une personne défigurée a mis en avant la fragilité et les enjeux éthiques et économiques de la perte du principe de l'anonymat du don d'organes et de tissus, avec des conséquences amplifiées si une médiatisation se surajoute à la rupture de la confidentialité. C'est l'anonymat – et non le secret – qui est un des éléments de la confiance placée par la société dans la médecine de transplantation.

Quelles seraient les conséquences d'une remise en cause de ce principe au niveau de l'acceptation du deuil par les proches du donneur, de l'acceptation de son nouveau « corps » par le receveur connaissant la personnalité du donneur, et les dérives financières toujours possibles quant à une commercialisation des organes ? Là encore, la prise en compte de ce principe essentiel de l'anonymat dans le champ du don d'organes devrait être abordée.

Le conseil d'orientation, saisi pour avis en 2006 sur la médiatisation de certaines greffes, a souligné l'exigence de responsabilité, en rappelant que toute parole d'un membre de la communauté médicale, soignante et hospitalière, relayée et amplifiée par les médias, engage l'expression crédible de cette communauté dans son ensemble et met en jeu la confiance des malades et de leurs proches. La communication sur le résultat d'une intervention et de ses suites doit avoir pour unique objet d'informer, d'autant plus lorsque la nature de l'intervention est particulièrement innovante. Elle doit être organisée à l'avance, de façon à en mesurer toutes les implications. Elle doit être respectueuse de la personne qui a reçu la greffe mais également, tout particulièrement, du donneur décédé et de ses proches. Elle doit enfin, dans la mesure du possible, être menée une fois connues les principales suites opératoires. En effet, la médiatisation de certaines greffes suscite forcément des réactions dans l'opinion publique qui a droit à une information transparente, fiable et complète.

Il importe donc tout particulièrement que chaque professionnel du système santé, qu'il ait ou non participé directement à la réalisation d'une telle greffe, ait conscience qu'il convient de respecter scrupuleusement les obligations de réserve et de secret professionnel qui lui incombent et de ne pas faire état de sa propre initiative des faits dont il a eu connaissance à l'occasion de son activité médicale. Il convient notamment, en toutes circonstances, de veiller tout particulièrement à ne pas mettre en cause l'activité de prélèvement et de greffe, dont le développement reste dans de très nombreux cas, la seule réponse à certaines pathologies mettant en jeu la vie des personnes malades.

Les termes de la loi méritent d'être fortement rappelés : « le don d'organes repose sur le principe de l'anonymat du donneur qui ne peut connaître l'identité du receveur, ni le receveur, celle du donneur ». Il en résulte qu'aucune information ne peut être fournie conduisant à une rupture de l'anonymat, ni violer le respect du au donneur et à ses proches. La difficulté de respecter cette règle lors de certaines greffes exceptionnelles, notamment les greffes allogéniques de tissus composites, n'a d'égale que l'exigence de veiller à prendre toutes les mesures nécessaires pour garantir le respect d'une règle au fondement du droit français en matière de prélèvement et de greffe. Le discernement nécessaire devra en particulier être recherché au cours de l'entretien avec les membres de la famille et les proches, préalable au prélèvement.

Aussi admirable soit la prouesse d'un acte chirurgical ou médical, aussi fondamental est le refus de considérer un malade comme le « faire valoir » d'une compétence, aussi majeure est la nécessité de protéger la personne greffée des risques de pression financière et psychologique dont elle peut être la cible du fait de sa greffe. Lors de premières chirurgicales, une attention plus forte qu'à l'accoutumée devra donc être portée au strict respect de l'intimité du malade et de ses proches. La relation qui se noue avec le malade, tout en étant respectueuse de la liberté de celui-ci, s'inscrit dans une exigence de responsabilité qui vaut pour tous, dans l'intérêt de tous. Le receveur dispose bien entendu de son propre droit à l'image ; il convient cependant d'attirer son attention sur une nécessaire retenue dans sa communication ne serait ce que par respect vis à vis de la famille du donneur.

Le conseil d'orientation est favorable à la délivrance de l'information, d'autant plus si elle donnée, comme pour tous les résultats de recherche clinique, par l'intermédiaire d'experts indépendants en préservant l'anonymat du patient et du donneur. Mais il n'omet pas dans sa réflexion la part d'effet de loupe et de risques de dérives préjudiciables de toute couverture médiatique. Il sait que le témoignage d'histoires personnelles est devenu en lui-même un contenu médiatique, parfois à l'excès. Le conseil d'orientation entend souligner la nécessaire retenue qu'impose l'exercice de la médecine. L'activité médiatique, contribuant au lien social, devrait trouver son sens, comme l'acte médical, dans la rencontre entre une confiance et une conscience. A ce titre, le conseil d'orientation souhaite souligner que le respect de l'intimité, de la pudeur et de la rigueur scientifique n'empêche nullement la qualité de l'information. Il y contribue.

### **I-3-B. L'anonymat du don de gamètes.**

Dans son avis sur les modalités de la promotion du don d'ovocytes<sup>49</sup>, le conseil d'orientation a souligné que toute communication devra rappeler les règles fondatrices de tout prélèvement humain, l'anonymat (seules des informations médicales sans identification peuvent être communiquées par l'intermédiaire d'un médecin en cas de nécessité thérapeutique) et l'absence de rémunération de la personne prélevée (sous réserve de la prise en charge, par l'établissement hospitalier agréé, des frais de traitements et des frais induits, comme les déplacements, les examens médicaux et biologiques, etc.).

---

<sup>49</sup> « Promotion » est le terme de la loi. Rappelons ici ce qui est indiqué plus haut, la conviction de principe du conseil d'orientation en faveur d'une information plus que d'une promotion au sens classique du terme.

Ce rappel des principes fondamentaux de la loi de bioéthique a semblé d'autant plus important au conseil d'orientation que l'incitation forte visant à proposer à des couples demandeurs de venir accompagnés d'une donneuse d'ovocytes au profit d'un autre couple demandeur, pourrait présenter à terme un risque certain quant à cet anonymat du don.

Le conseil d'orientation n'ignore pas non plus que l'anonymat requis pour le don de gamètes est interrogé par certains points de vue au regard du droit d'accès aux origines personnelles. En l'état actuel de ses réflexions, le conseil d'orientation préfère toutefois rester prudent face à toute volonté d'assouplissement, voire de remise en cause du principe de l'anonymat, conscient que de nombreuses questions posées n'ont pas de réponses si aisées qu'on voudrait le faire croire.

Autre questionnement : si la rupture de l'absolu de l'anonymat visait à permettre à la donneuse de savoir si un ou des enfants sont nés grâce à son don, comment, en revanche, au regard du lourd investissement personnel que représente le don d'ovocytes, le poids de l'annonce d'un échec de toute tentative de FIV serait-il vécu ?

Pour autant, même si les arguments en faveur d'une levée de l'anonymat demeurent fragiles dans l'état actuel du débat, la controverse ne peut qu'être alimentée par l'existence de fait d'un corpus législatif international divers et hétérogène<sup>50</sup>.

Dans la mesure où il existe peu de donneuses d'ovocytes spontanées en France, certains couples se rendent dans les centres d'AMP accompagnés d'une donneuse relationnelle ce qui peut partiellement remettre en cause le principe d'anonymat. D'autres se rendent à l'étranger où ce principe n'existe pas. Enfin, la levée de l'anonymat a été revendiquée suite à un accouchement sous X, dans un cadre strictement organisé et contrôlé par la loi du 22 janvier 2002 et la mise en place du conseil national d'accès aux origines personnelles (CNAOP).

Le droit de connaître ses origines reste largement débattu et pourrait remettre en cause le principe de l'anonymat du don. Certains s'interrogent à ce titre pour ce qui concerne les enfants issus d'un accueil d'embryon.

La levée possible de l'anonymat ne dissuaderait-elle pas les donneurs(ses) de gamètes de faire un don ? Certains couples souhaiteraient rencontrer les donneurs de gamètes afin de se rassurer psychologiquement sur les « qualités du donneur » qui pourraient avoir une influence sur leur enfant à venir. A l'inverse, il pourrait exister un risque que les parents se retournent contre le donneur dans le cas où l'enfant ne répondrait pas à leurs souhaits initiaux. On peut imaginer que beaucoup de donneurs ne voudraient pas être importunés pour quelque cause que ce soit *a posteriori*, et cette levée de l'anonymat aurait comme conséquence de décourager le don de gamètes. Actuellement ce recours reste impossible en vertu de l'article 311-19 du Code Civil qui dispose « *qu'en cas d'AMP avec tiers donneur, aucun lien de filiation ne peut être établi entre l'auteur du don et l'enfant issu de la procréation* ». Aucune action en responsabilité ne peut donc être exercée à l'encontre du donneur.

Faut-il permettre aux donneurs(ses) de consentir à la divulgation de leurs identités à l'enfant ? Sachant que le risque serait alors de créer une « double entrée » pour le don de gamètes : des enfants pouvant connaître l'identité des donneurs(ses), d'autres ne le pouvant pas. Comment éviter

---

<sup>50</sup> De plus en plus informés des difficultés existantes en France, certains couples n'hésitent pas à se rendre directement à l'étranger dans des établissements reconnus pour leur plus grande flexibilité par rapport à la loi de bioéthique française (non anonymat, rémunération des donneuses, ...). Un décret de 2005 (n° 2005-386) et une circulaire (DSS/DACI/005/235) concernant les soins à l'étranger, stipule la possibilité de remboursement si ceux-ci sont pratiqués dans un autre état membre de l'Union Européenne. Après autorisation préalable, ce remboursement ne peut être refusé si les soins envisagés sont prévus au remboursement en France et ne sont pas disponibles dans un délai opportun avec l'état de santé de la patiente. Les refus doivent être motivés et argumentés. Pour le don d'ovocytes, le délai moyen en France est de 15 mois avec une donneuse (de 6 à 36 mois) et de 28 mois sans donneuse (9-60 mois). Le coût moyen d'une prise en charge à l'étranger pour cette activité dépasse le plus souvent 5000 €, ce qui engendre une inégalité financière et parfois un risque sur le plan sanitaire.

tout risque de voir un donneur de gamètes sans ressources venir demander une aide financière à l'enfant conçu grâce à lui ?

Quels renseignements concernant les donneurs(es) seraient-ils susceptibles d'être divulgués, et seraient-ils suffisants pour permettre à l'enfant d'avoir accès à ses origines (comme un texte européen le demande) ? Certains points de vue soulignent qu'une information de cette nature peut constituer un poids psychologique particulièrement contraignant.

#### **I-4. Un questionnaire relatif à la gestation pour autrui.**

La gestation pour autrui permettrait à des femmes dépourvues d'utérus d'accéder à la maternité. Il peut s'agir de femmes n'ayant pas congénitalement d'utérus (syndrome de Rokitansky-Kuster-Hausner) ou ayant eu une hystérectomie à un âge jeune (comme par exemple après une hémorragie de la délivrance ou un cancer du col utérin). La gestation pour autrui concernerait également les femmes pour lesquelles la grossesse représente un risque vital.

Cette technique est tolérée dans quelques pays européens, faute de dispositions l'interdisant (Danemark, Estonie, Finlande, Pays-Bas). Elle est expressément autorisée dans deux pays d'Europe (Grande-Bretagne et Grèce). Elle l'est également au Canada et dans quelques Etats des Etats-Unis. Cette situation peut conduire à un « tourisme procréatif ».

La loi écarte cette possibilité en France par l'article 16-7 du Code Civil en vertu duquel « toute convention portant sur la gestation pour le compte d'autrui est nulle » et par l'article 227-12 du Code Pénal qui sanctionne « le fait de s'entremettre entre une personne ou un couple désireux d'accueillir un enfant et une femme acceptant de porter en elle cet enfant en vue de leur remettre ».

La question de la gestation pour autrui est posée par l'arrêt de la Cour d'Appel de Paris du 25 octobre 2007 (pourvoi en cours devant la Cour de Cassation) reconnaissant la filiation de deux enfants obtenus aux Etats-Unis (Californie) par un prêt d'utérus « en considérant l'intérêt supérieur des enfants, qui se verraient privés d'acte civil indiquant leur lien de filiation, y compris à l'égard de leur père biologique ».

Ce type de cas de figure a contribué à réactualiser un questionnaire que l'on peut décliner notamment ainsi :

- comment « recruter » les femmes acceptant le rôle de mère gestante<sup>51</sup>? La mère gestante pourrait-elle faire partie de l'entourage du couple commanditaire<sup>52</sup> ? Qu'en serait-il alors du principe d'anonymat de la mère gestante ? Faudrait-il indemniser la mère gestante ou la rémunérer<sup>53</sup>?
- comment prendre en compte les conséquences d'un abandon précoce pour la mère gestante, son mari et ses enfants ?

<sup>51</sup> La Belgique et les Pays-Bas définissent un âge limite pour la mère gestante (45 ans); les Pays-Bas s'assurent que la mère gestante ait eu au moins un enfant, qu'elle accepte un diagnostic prénatal si la mère commanditaire a plus de 36 ans et que le transfert embryonnaire soit limité à deux embryons pour éviter les grossesses multiples (protocole signé par les deux parties informant de toutes les conséquences médicales, psychologiques et juridiques de cette technique). En Grande-Bretagne, il faut que le couple (dont l'âge des membres doit être de plus de 18 ans) soit marié et que l'enfant soit issu d'au moins un des deux membres du couple. Le Canada fixe l'âge minimum de la mère gestante à 21 ans, tout comme l'Illinois. Du fait du risque chromosomique lié à une femme de plus de 38 ans et des risques d'une grossesse après 40 ans, on pourrait considérer comme « âges raisonnables » celui d'une mère gestante < 40 ans et celui d'une mère commanditaire < 38 ans.

<sup>52</sup> C'est le cas en Belgique, au Danemark et aux Pays-Bas.

<sup>53</sup> En Grande-Bretagne une indemnisation raisonnable est admise (entre 5000 et 10 000 €) ; aux Etats-Unis la rémunération varie de 41 000 à 68 000 €

- faudrait-il introduire une notion de nationalité ou de résidence (en France) pour l'acceptation d'une gestation pour autrui<sup>54</sup>?
- faudrait-il déclarer dès la naissance l'enfant au nom de sa mère sociale<sup>55</sup>? La mère gestante pourrait-elle avoir la possibilité de garder l'enfant issu de la gestation pour autrui<sup>56</sup>? Quel serait le statut du mari (ou du compagnon) de la mère gestante, s'il y en a un ?
- pourrait-on envisager une gestation pour autrui pour un embryon obtenu après don d'ovocytes ou de sperme<sup>57</sup> ?
- comment l'enfant aura-t-il accès à ses origines ?

La gestation pour autrui deviendrait-elle, associée au don d'ovocytes, accessible aux couples homosexuels ?

Au vu de ces questions, est-il possible de maintenir l'interdiction de principe en envisageant des dérogations exceptionnelles et encadrées ? Quel serait alors le rôle dévolu à l'Agence de la biomédecine si elle devait en avoir un ?

Ou faut-il tout au contraire tenir fermement au respect des textes français en vigueur, compte tenu des risques de dérive auxquels exposerait une telle pratique ? Comment pourrait-être strictement écarté le risque d'instrumentalisation du corps de la femme ? Une grossesse vécue sans attachement, dans une perspective utilitaire, voire mercantile, est-elle anthropologiquement et psychologiquement concevable ? Le désir d'enfant vaut-il « droit » à l'enfant sans questionnement éthique notamment du point de vue de l'enfant à naître ? N'y a-t-il pas un risque de « réification » de la femme gestante, considérée comme un simple « véhicule », au profit d'une « sacralisation » des gènes du couple demandeur ?

### **I-5. Indisponibilité et prélèvements post-mortem (les différents statuts de l'autopsie).**

L'autopsie médico-légale et l'autopsie justifiée par un danger pour la santé publique ou la nécessité de suivi épidémiologique ne nécessitent aucun consentement ni aucune information de l'Agence de la biomédecine.

L'autopsie médicale ne doit pas être opposée à l'autopsie à des fins scientifiques (visée à la fois rétrospective et prospective). Elle est réalisable sur la base du consentement présumé, en l'absence d'un refus exprimé sur le registre, sans qu'il soit nécessaire d'aviser l'Agence de la biomédecine de la nature des prélèvements. Le médecin doit, dans les limites du secret médical, répondre à toute demande de la famille ou des proches<sup>58</sup>.

---

<sup>54</sup> En Grande-Bretagne, au moins un des deux membres du couple doit être domicilié dans le pays.

<sup>55</sup> On pourrait imaginer la signature devant notaire ou juge d'une déclaration de pré-adoption (convention de gestation aux Etats-Unis, Canada) par le couple commanditaire et la mère gestante (avec ou sans son conjoint) avant même le transfert in-utero des embryons chez la mère gestante. Au Pays-bas, malgré la signature d'un protocole précis, la mère gestante, juridiquement mère de l'enfant, peut décider de garder l'enfant après sa naissance. Le transfert des droits parentaux au couple commanditaire requiert une adoption. En Belgique l'adoption de l'enfant par le couple commanditaire survient deux mois après la naissance. En Grande-Bretagne, trois mères sont possibles (biologique, gestante et sociale) ainsi que deux types de pères (biologique et social). A la naissance, la déclaration de l'enfant est au nom de la mère gestante pendant 6 mois, puis celui-ci est remis à sa mère sociale.

<sup>56</sup> C'est possible aux Pays-Bas, Grande-Bretagne et Belgique.

<sup>57</sup> En cas de gestation pour autrui dans ces conditions, cela ouvrirait la possibilité, en dehors des couples mariés ou non, d'y recourir pour une femme seule ou pour un couple homosexuel masculin.

<sup>58</sup> Les autopsies sont dites médicales lorsqu'elles sont pratiquées, en dehors du cadre de mesures d'enquête ou d'instruction diligentées lors d'une procédure judiciaire, dans le but d'obtenir un diagnostic sur les causes du décès. Elles doivent être pratiquées conformément aux exigences de recherche du consentement. Toutefois, à titre exceptionnel, elles peuvent être réalisées malgré l'opposition de la personne décédée, en cas de nécessité impérieuse pour la santé publique et en l'absence d'autres procédés permettant d'obtenir une certitude diagnostique sur les causes de la mort. Un arrêté du ministre chargé de la santé précise les pathologies et les situations justifiant la réalisation des autopsies médicales dans ces conditions.

L'autopsie poursuivant d'emblée une finalité scientifique (protocole de recherche) doit être soumise au consentement explicite

Les prélèvements d'organes à des fins thérapeutiques doivent être distingués de l'autopsie.

### **I-6. La non-commercialisation du corps humain et des éléments du corps humain.**

La brevetabilité est autorisée pour une *invention* constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain. La loi indique d'abord que « *le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence totale ou partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables* ». Mais l'application de la directive européenne de 1998<sup>59</sup> ouvre une possibilité : « *Seule une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain peut être protégée par brevet. Cette protection ne couvre l'élément du corps humain que dans la mesure nécessaire à la réalisation et à l'exploitation de cette application particulière. Celle-ci doit être concrètement et précisément exposée dans la demande de brevet* ».

Sur la brevetabilité, il existe donc une interdiction de brevets, contraires à la dignité de la personne, mais avec un point particulier: « seule l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain dans la mesure de son exploitation » est brevetable avec une liste d'inventions non brevetables (clonage ; identité génétique ; embryons ; séquences de gène en tant que telle).

Restent néanmoins quelques questions :

- que sait-on de l'application réelle du compromis inséré dans la loi française sur la propriété intellectuelle ?
- que sait-on de l'évolution de la question au niveau européen ?
- quelles modalités de rémunération pour les activités de banque ou de bibliothèque qui se développent ?
- le principe selon lequel le corps humain est hors commerce peut-il être consolidé, dans le contexte international tel qu'il est et face aux évolutions techniques qui se dessinent ? Est-il concevable d'œuvrer pour que se mette en place pour les inventions portant sur les éléments du corps humains un régime propre, qui fasse la part des considérations éthiques ?

## **II- LA QUESTION DU CONSENTEMENT.**

Aucun acte médical ni aucun traitement, en dehors d'une urgence vitale pour la personne, ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne. Telle est la loi française.

Autant la nécessité même du consentement relève d'une exigence déontologique, autant le qualificatif « libre et éclairé » renvoie à l'exigence éthique. Le conseil d'orientation s'est vu dans sa pratique confronté à ce questionnement à de nombreuses reprises.

Ainsi le conseil d'orientation a rappelé, pour ce qui concerne l'AMP, la vigilance qui doit être constante sur les conditions dans lesquelles les couples et les familles prennent leurs décisions : l'autonomie du choix face au regard et aux pressions diverses de la société doit être un axe majeur de discernement.

---

<sup>59</sup> Directive 98/44/ce du parlement européen et du conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques.

Disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:213:0013/0021/FR:PDF>

De même, le conseil d'orientation, du fait même de sa propre composition, a souligné la qualité nécessaire de la prise en compte du point de vue des associations de patients, en pensant opportun de repenser le choix confiant l'attestation préalable à une IMG ou un DPI aux seuls « hommes de l'art » (généticiens cliniciens, obstétriciens, échographistes, pédiatres néonatalogistes, cytogénéticiens, généticiens moléculaires, biologistes de la reproduction). Il semble en effet essentiel de prendre en considération une parole qui fasse droit au questionnement éthique porté par des personnalités n'appartenant pas au monde médical.

Autre questionnement, dans le cadre du prélèvement d'organes sur des personnes décédées. Dans la loi, le silence vaut consentement. Ce consentement présumé implique que tout le monde est donneur d'organes et le droit de refuser exprime le respect du libre arbitre. Seule l'inscription au registre national des refus affirme cette prise de position sans ambiguïté. L'opposition orale prévue par la loi permet de faire des proches les témoins de cette opposition. Mais la pratique des entretiens avec les proches de donneurs potentiels montre que l'avis transmis n'est pas toujours celui du défunt. Il arrive parfois qu'il reflète la conviction du rapporteur. Ainsi, les volontés du défunt de son vivant peuvent ne pas être respectées.

Dès lors, quelle signification peut-on accorder au « consentement présumé » ? Le consentement résulte d'une réflexion et d'une délibération interne nécessitant l'aptitude à comprendre une information reçue et l'aptitude à décider. Il résulte du principe de l'autonomie de la volonté. Mais la loi, basée sur le « *consentement présumé* » n'apporte aucune précision réelle quant à la nature et la qualité de l'information qui devraient être décrites dans le dispositif légal (sensibilisation des jeunes en particulier et des citoyens en général, journée d'appel à la défense, programmes scolaires, démarches administratives, etc.). Si l'on se réfère au Code Civil : « *les présomptions sont des conséquences que la loi et le magistrat tirent d'un fait connu à un fait inconnu* ». Dans le contexte du prélèvement d'organes chez une personne déclarée décédée, les faits connus sont la mort et l'absence d'opposition exprimée. Ce n'est pas forcément synonyme d'un « accord ». Est-on pour autant en droit de considérer que « *qui ne dit rien consent* » (ou plus exactement « *qui n'a rien dit auparavant a consenti auparavant* ») ? Comment peut-on être autorisé à tirer du silence un accord au prélèvement ?

Remplacer le consentement présumé par un « *consentement explicite* » permettrait-il davantage de clarté et résoudrait-il le problème difficile de la recherche, auprès de ses proches, de la position du défunt ? Ceci semble d'autant plus vrai que même si la loi renforce l'importance de la personne de confiance, l'identification « des proches » par la Coordination Hospitalière reste souvent un problème difficile. Au registre national des refus pourrait se substituer un « registre national du don » dont la forme serait à définir.

Ce point de vue est contesté par ceux qui s'inquiètent de l'impact défavorable d'une telle orientation sur le nombre de greffes, comme semble le montrer les données d'activité dans les pays qui ont fait le choix du consentement express<sup>60</sup>. Ainsi sont posées deux questions :

- s'agirait-il d'un choix facultatif, avec un risque de faible taux de réponse ?
- s'agirait-il d'une obligation, avec un risque « d'opposition réactionnelle » ?

---

<sup>60</sup> L'expérience internationale montre que ce choix pourrait potentiellement être lourd de conséquences, au détriment de l'accès à la greffe. Sur le plan pratique, quelles pourraient en être les modalités ? S'agit-il d'un choix facultatif (auquel cas il est probable que seule une minorité de la population se positionnera de manière effective, face à une question qui, on le sait, reste difficile puisqu'elle confronte à la mort ? Dans ce cas il est probable que sur le terrain, les personnes n'ayant pas effectué de choix seront plutôt considérées comme opposées au don). S'agit-il d'un choix obligatoire, pour ou contre, auquel cas on négligerait de prendre en compte le « droit à l'incertitude » mis en évidence par les études sociologiques sur le sujet ? Il existe de plus un risque non négligeable « d'opposition réactionnelle » de la population, qui pourrait là aussi avoir des conséquences dramatiques pour les malades en attente de greffe et pour l'activité de transplantation en général.

Ne faut-il pas au contraire renforcer le consentement présumé en faisant du don d'organe un choix de société, sorte de contrat social de réciprocité ? Une obligation au don heurterait le principe d'autonomie et la liberté de la personne, mais toute autonomie n'est-elle pas conduite à devoir se confronter aussi à l'hétéronomie, en l'espèce à une haute exigence de solidarité ? Ne faut-il pas en outre veiller à ce que l'information et la garantie de sa diffusion puissent figurer au rang d'impératif ?

Pour ce qui relève de la recherche, le rapport annuel 2007 de la Cour de cassation<sup>61</sup> rappelle que « *s'il est clair que du point de vue des droits de l'homme le consentement n'est pas une clause de style, l'expérience montre qu'est difficile à formuler la notion d'un consentement éclairé à une recherche qui ne peut dire où elle aboutit ou si elle glisse vers des formules stéréotypées destinées seulement à couvrir la responsabilité de l'utilisateur.* »

C'est pourquoi, dans le même esprit, le conseil d'orientation souligne au total qu'un questionnement éthique sur l'efficacité et les modalités pratiques du consentement mérite d'être régulièrement rappelé, voire organisé. En effet :

- comment sont définies et vérifiées les conditions d'un consentement libre et éclairé ?
- comment évaluer d'éventuelles pressions ? Sur les malades, les couples, les médecins, les équipes soignantes, les chercheurs ? De quel ordre peuvent-elles être (morales, économiques, politiques, scientifiques, sociales...) ?
- quelle est l'information exacte qui doit éclairer le consentement ?
- comment garantir et évaluer la qualité de l'information délivrée au couple ?
- dès lors le qualificatif « libre et éclairé » est-il suffisant ?
- faut-il y ajouter le qualificatif « profond »<sup>62</sup> ?

### **III- LE QUESTIONNEMENT NE DE LA RARETE DES RESSOURCES DISPONIBLES<sup>63</sup>.**

Un enjeu éthique crucial concerne le sérieux avec lequel on cherche à concilier, au quotidien, le devoir de toujours mieux soigner et la responsabilité d'engager l'argent de tous. La gestion du système de santé relève pleinement de l'exigence éthique.

Quelles sont les priorités d'une politique publique de santé, quelles thérapeutiques méritent-elles d'être développées en priorité dans ce pays ? Les choix de politique publique de santé ont-ils – doivent-ils avoir – un impact sur les réflexions de bioéthique et sur l'urgence des réponses à donner aux chercheurs, aux équipes soignantes, à l'opinion publique ?

Quel est le fondement éthique des choix opérés quant à la prise en charge par l'Assurance maladie ? Ne faut-il pas inclure systématiquement dans le discernement éthique la balance bénéfice-coût pour l'assurance maladie des pratiques jugées recevables ?

<sup>61</sup> La santé dans la jurisprudence de la Cour de cassation. La documentation française. Ici référence à la page 76. Disponible sur : [http://www.courdecassation.fr/IMG/pdf/rapport\\_annuel\\_2007.pdf](http://www.courdecassation.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_2007.pdf)

<sup>62</sup> Comme le suggérait le rapport « Ethique et professions de santé » remis au ministre de la santé en mai 2003. Disponible sur : <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/034000226/0000.pdf>

<sup>63</sup> Cf. sur ce point l'avis n°101 du comité consultatif national d'éthique : « Santé, éthique et argent : les enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé en milieu hospitalier ». Disponible sur : <http://www.ccne-ethique.fr/docs/avis101.pdf>

Quelle est l'urgence relative des controverses à propos de la bioéthique au regard des exigences de la solidarité nationale quant à l'accès aux soins pour tous ? La recherche du meilleur possible pour tous et non de l'excellence pour seulement quelques-uns doit-elle conduire le discernement, et viser notamment à retenir prioritairement l'option d'un accès équitable mais raisonnablement limité à une intervention de haute technicité, appelant des professionnels hautement qualifiés en nombre suffisant et disposant du temps approprié ?

L'émergence des questions soulevées par le progrès de nos connaissances scientifiques et par la volonté de développer sans cesse la recherche dans un but cognitif et thérapeutique, ne risque-t-elle pas parfois de voiler l'abîme qui sépare nos sociétés riches des pays pauvres ? Une partie de nos ressources ne devraient-elles pas être consacrée aux problèmes de santé des pays pauvres ? Comment arbitrer entre les solidarités ?

A titre d'exemple de ce type de questionnements, à l'heure des contraintes sur le financement public, là où certains estiment qu'il faut défendre fermement la prise en charge par la société de la stérilité, d'autres se demandent si la stérilité est une maladie au même titre que celles appelant une prise en charge financière collective.

#### **IV- UNE LIBERTE<sup>64</sup> LIMITEE PAR DES CONDITIONS, OU BIEN UN « INTERDIT » SUSCEPTIBLE D'EXCEPTIONS ?**

La question porte sur la balance entre normativité s'imposant à tous et autonomie de décision de chaque sujet, entre règle générale et situation particulière.

Ainsi, il semble émerger un « droit à l'AMP » dans la mesure où la Cour Européenne des Droits de l'Homme, lors de l'arrêt Dickson / Royaume Uni, en date du 18 avril 2006, a posé la possibilité d'une AMP pour un condamné à une longue peine.

Ce droit-là peut-il, doit-il, être d'usage en France ?

La loi de 2004 n'autorise le DPI « qu'à titre exceptionnel », et affirme que le DPI-HLA « peut » être autorisé « à titre expérimental », lorsque certaines conditions sont réunies. Cette architecture juridique doit-elle être ou non maintenue ?

##### **IV-1. La construction emblématique des dispositions concernant la recherche sur les cellules souches issues d'embryons surnuméraires.**

La loi fixe un principe initial : un interdit annoncé en préambule des recherches sur l'embryon. Elle renvoie ainsi les recherches vers des mesures et procédures d'ordre dérogatoire.

- Cette construction juridique doit-elle être maintenue ?
- Qu'apporterait la suppression d'un tel interdit, notamment en termes de traçabilité et de suivi des recherches ?

1) Faut-il supprimer le principe d'interdiction de la recherche sur l'embryon humain ?

- Cette suppression doit-elle être neutre : l'alinéa doit-il être simplement supprimé ?

---

<sup>64</sup> Voir un « droit à faire ».

- Cette suppression doit-elle être remplacée par l'affirmation d'une liberté de la recherche sur l'embryon humain, voire d'un droit à la recherche ?
- Cette suppression du principe doit-elle nécessairement conduire à réviser les conditions actuelles posées pour la recherche sur les embryons surnuméraires (indépendamment des réponses aux questions posées plus haut) ? En cas d'absence d'interdiction, faut-il des conditions ?
- La suppression du principe d'interdiction doit-elle conduire à dépénaliser les sanctions en cas de non-respect des conditions posées pour la recherche ?
- Cette suppression s'accompagne-t-elle nécessairement « d'une autorisation de » ou « d'un droit à » la recherche sur l'embryon issu d'un transfert nucléaire ?

2) *Faut-il au contraire maintenir le principe d'interdiction de la recherche sur l'embryon humain et dans ce cas supprimer toute dérogation ?*

Le principe d'interdiction doit-il l'emporter sur toute autre considération ?

S'il s'agit d'un interdit considéré comme majeur, structurant pour la société dont le plus grand nombre des membres partagerait une éthique commune (le refus de tuer du vivant humain), l'idée même d'une dérogation peut-elle avoir un sens ?

Si l'on suit cette logique, ne faudrait-il pas insérer ce principe dans le préambule de la constitution (cf. mission demandée à Madame Veil par le Président de la République) ? Si tel était le choix fait, ce thème de la recherche sur l'embryon humain serait alors absent de la loi de bioéthique.

3) *Ou bien est-il concevable de maintenir la construction actuelle de la loi, un interdit-une dérogation sous conditions ?*

La dérogation est-elle liée à un état de la science incertain ne permettant pas de trancher définitivement sur l'intérêt ou non de la recherche sur l'embryon surnuméraire ?

La dérogation n'est-elle possible que parce qu'au sens strict elle concerne la seule destruction de l'embryon surnuméraire et non la recherche sur l'embryon ?

Dans ce cas de figure, la dérogation est admise faute de savoir ou en attendant de pouvoir dire.

La dérogation doit-elle être reconduite pour 5 ans ? Ou plus ? Ou soumise à une évaluation annuelle au vu d'un rapport de l'Agence de la biomédecine et de l'Office parlementaire ?

4) *Ou enfin, serait-il concevable d'imaginer une dérogation permanente – sous conditions strictes fixées par la loi – à un principe d'interdiction ?*

Comme le souligne le CCNE, « certains estiment que la personne est présente dans l'embryon dès la conception, d'autres qu'on ne peut parler de personne qu'à partir de stades plus tardifs, mais les avis divergent quant à la fixation de ce stade : implantation après le 6ème jour,

*apparition de la ligne primitive à la fin de la 2ème semaine, phase de viabilité vers la 24ème semaine, voire la naissance elle-même »<sup>65</sup>.*

La juxtaposition d'une interdiction et d'une dérogation permanente n'aurait-elle pas alors pour objectif de rendre compte de la complexité ? Ne permet-elle pas de rendre compte d'une dimension symbolique ?

Les progrès technologiques font entrevoir une possibilité de maîtrise de plus en plus importante de la vie. Cependant, on peut aussi considérer que la « vraie » maîtrise consiste à savoir où s'arrêter, à réfléchir aux limites dans les moyens susceptibles d'être mis en œuvre pour le traitement d'un enfant malade. Certains des principes qui se dégagent des rapports et avis du comité consultatif national d'éthique peuvent être rappelés (non instrumentalisation des individus nés ou à naître, respect de l'intégrité de la personne, choix du moindre mal lorsque des objections peuvent être opposées à toutes les solutions proposées). Il faut cependant avoir conscience d'une pondération inhérente à la contingence d'une décision médicale pouvant parfois entrer en conflit avec l'absolu de principes généralement acceptés et reconnus comme justes.

De cette juxtaposition surgit le questionnement éthique non susceptible de trouver une réponse univoque par une loi. Dans ce cas, seules les conditions fixées pour la mise en œuvre de la dérogation ne pourraient-elles pas être susceptibles d'être révisées par le législateur tous les cinq ans ?

## **V- COMMENT FONDER UNE LOI DE BIOETHIQUE ?**

Avons-nous été les contemporains d'avancées scientifiques depuis 2004 qui puissent nous autoriser d'aller dans le sens d'une simplification du débat de bioéthique ? Y a-t-il des questions qui se posaient avant la promulgation et qui n'auraient plus lieu d'être ? A l'inverse, certaines dérives ont-elles rétrospectivement remis en question certains textes du corps législatif ?

Ces questions sont celles qui nous viennent spontanément à l'esprit. Elles ne sont pas pour cela forcément les plus cruciales. Ce serait sans doute une erreur de croire que les questions que doit résoudre la loi de bioéthique trouvent nécessairement réponse dans les seuls éléments de connaissances scientifiques.

Le conseil d'orientation souligne que l'évaluation scientifique ne peut à elle seule fournir une réponse au questionnement éthique.

En effet, si une recherche n'a pas abouti aux résultats escomptés, faut-il considérer cet échec comme dépourvu d'intérêt d'un point de vue scientifique ? La qualité d'une recherche se mesure-t-elle à ses résultats ?

---

<sup>65</sup>In « Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains *in vitro* à des fins médicales et scientifiques (15 décembre 1986), disponible sur : <http://www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis008.pdf>. La question des recherches sur les cellules souches ne nous force-t-elle pas à examiner les questions de la définition de la personne, de sa dignité, de son intégrité, et de son consentement ? Faut-il réfléchir à l'idée de « sacraliser » la personne ou plutôt établir les règles et lois assurant qu'elle ne soit pas profanée ? Concernant la dignité humaine, quelles tensions entre les moyens et les fins ? Comment les résoudre ? Dans cette question délicate, le risque d'affrontement est certain entre une éthique « utilitariste » et une éthique mettant en avant des « valeurs ». Cette tension a pu être résumée par Françoise Héritier (Journées Annuelles du CCNE) : « à mon avis, en ce qui concerne le statut de l'embryon et l'utilisation des cellules souches embryonnaires, la grande question, au-delà de celle de cet émerveillement que nous devons avoir devant la vie, est celle de la reconnaissance de l'autre, du respect dû à l'autre ; cette question concerne toute vie et pas seulement la vie embryonnaire. Il y a là une question essentielle qui justifie la tension structurelle permanente [...] entre l'inquiétude devant la recherche sur cette chose qui pourrait devenir un autre [...], et par ailleurs à la fois le désir de connaître et cet altruisme bien conduit qui nous amènent tous en tant que médecins, juristes, chercheurs ou citoyens à souhaiter pouvoir au moins servir à d'autres, devant la maladie et la souffrance ».

Si l'appréciation des résultats d'une recherche varie en fonction des instances d'évaluation compétentes, faudra-t-il recourir à une tierce institution pour arbitrer les divergences ?

Plus encore, l'évaluation scientifique des résultats d'une recherche suffit-elle à déterminer sa valeur sur un plan éthique ? Si les résultats sont probants et avérés, tout questionnement éthique est-il caduc ? Le fait (scientifique) et la valeur (éthique) ne sont pas toujours des domaines superposables, le « ce qui est possible » et le « ce qui doit être fait », même si l'éthique ne peut se fonder sans méconnaître la réalité du fait scientifique. Inversement, si les résultats conduisent à l'absence complète de perspectives, faut-il en conclure à leur absence de valeur éthique ?

Là où les progrès de la science ne permettent pas de résoudre les dilemmes éthiques, comment trancher entre le principe de l'autonomie du sujet et le principe d'un bien commun s'imposant à toutes les libertés ? Pouvons-nous prendre appui sur des valeurs anthropologiques communes ? Faut-il dire au contraire que l'évolution des mœurs va dans le sens d'une accoutumance des esprits à des démarches expérimentales qui étaient jusqu'alors (et à tort) redoutées par l'opinion dominante ?

Il semble *a priori* que les évolutions scientifiques, les progrès techniques ou les retours d'expérience tendant à démontrer les limites d'application de la loi de bioéthique de 2004 ne soient pas de nature à bouleverser radicalement les valeurs que le dispositif législatif a retenues. On peut estimer que le temps a stabilisé un certain nombre de valeurs auxquelles notre société est attachée : la valeur accordée au don, à l'anonymat, au consentement informé.

Ce qui a surtout, semble-t-il, marqué la période écoulée depuis 2004 c'est l'extension des systèmes électroniques de diffusion des connaissances, des techniques et des tests en tout genre. L'ébranlement des esprits est à la mesure de l'ampleur du phénomène. Ce n'est pas simplement la connaissance de ce qui se passe ailleurs, hors de nos frontières qui bousculent nos repères. C'est plus exactement la mise à disposition par internet de toute une palette de possibilités de circulation des techniques de manipulation des éléments du corps humain. Certes, ces possibilités existaient déjà il y a cinq ans mais elles ont pris une tournure et une ampleur inédite.

La facilité croissante d'accès à certaines pratiques débouchent-elles sur un relativisme généralisé ? Notre société est-elle prête à augmenter sa marge de « tolérance » à mesure que les progrès iront croissant et les frontières des Etats devenir moins étanches ? Nous savons qu'à l'échelle internationale, le corps humain tend à devenir un réservoir de ressources biologiques exploitables. Cependant, la connaissance des dérives mercantiles épouvantables auxquelles on assiste dans certains pays ne renforcent-elle pas bien plutôt notre système de valeurs et de représentations ?

On peut se demander si une loi de bioéthique ne se fonde pas, avec le temps, par la négative, à partir d'un sentiment de l'inacceptable que nous ressentons en présence de certaines formes de manipulations.

## **VI- QUESTIONS QUE SOULEVE L'EXISTENCE D'UNE LEGISLATION FRANCAISE DANS UN CHAMP OUVERT MONDIALEMENT D'ELABORATION DE NORMES.**

Le conseil d'orientation reprend ici la réflexion engagée par la Commission consultative nationale des droits de l'homme, et en particulier les questions suivantes :

- comment la loi française doit-elle prendre en compte les travaux du Comité International de bioéthique de l'UNESCO quant au consentement ?

- quel lien devrait-il être fait entre la loi française de bioéthique et la convention d'Oviedo<sup>66</sup> ?
- quelles conséquences d'une diversité d'approches entre les pays européens ?
- *quid* de contraintes pesant sur la seule recherche française ?
- la question de la compétitivité de la recherche française est-elle un questionnement majeur ou second dans le questionnement éthique ?
- comment prendre en compte l'impact de la diffusion d'informations et de pratiques sur Internet ? Comment veiller à ce que les réflexions en cours visant à une meilleure « maîtrise éditoriale » sur Internet se voient renforcées par le nécessaire questionnement éthique sur les sciences de la vie ?

N'y a-t-il pas aussi une source de richesse potentielle pour la réflexion éthique, dans la façon dont des pays européens déclinent de manière différente dans leurs lois un socle de principes européens communs de respect de la personne ?

Le conseil d'orientation souligne à cette occasion que la question des banques de sang placentaire à des fins autologues, ou encore la question de la gestation pour autrui, illustrent dans un monde ouvert les difficultés que posent à toute législation française de bioéthique et à l'affirmation d'une culture en propre, les différences de réglementations et règles entre les pays. Le conseil estime de ce point de vue souhaitable que la réflexion française puisse être prolongée par un travail à l'échelon européen, voire international, au regard notamment du questionnement éthique majeur que soulèveraient d'éventuelles perspectives d'auto-régénération du corps humain.

---

<sup>66</sup> La Commission Nationale Consultative des Droits de l'Homme explique notamment dans sa Contribution au débat « Droits de l'homme, bioéthique et rapport au corps » (disponible sur : [http://www.cncdh.fr/article.php3?id\\_article=493](http://www.cncdh.fr/article.php3?id_article=493)) : « A ce jour, la France n'a pas ratifié la Convention d'Oviedo et ne peut donc ratifier ses protocoles additionnels. Ceci est surprenant eu égard à son rôle actif dans l'élaboration de cette convention qu'elle appelait fortement de ses vœux. La France a d'ailleurs signé la Convention et le Protocole additionnel portant interdiction du clonage des êtres humains dès l'ouverture des procédures d'adhésion lors d'une cérémonie organisée à Paris en janvier 1998. Un projet de loi de ratification a même été déposé sur le bureau du Sénat dès juillet 1998.

La raison de l'absence de ratification s'explique initialement par le fait que la France désirait attendre la révision de ses lois de bioéthique de 1994. Comme le relève le député Pierre-Louis Fagniez dans un rapport élaboré à l'attention du Premier ministre, « la France souhaitait préalablement achever ses travaux de révision de la loi de bioéthique de 1994. Pour des raisons procédurales, il n'était pas possible de procéder à l'approbation de la convention par voie d'amendement à la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004, une loi de ratification se devant de répondre à des critères formels spécifiques » 10. Pourtant, la France est aujourd'hui à même de ratifier la convention mais elle tarde à le faire. C'est pourquoi le rapport Fagniez appelle de ses vœux cette ratification dans sa recommandation n° 10. L'auteur du rapport relève à cet égard la compatibilité entre l'interdiction posée par la convention de constituer un embryon aux fins de recherche et la possibilité admise par la loi de 2004 de réaliser des recherches sur les embryons surnuméraires sans projet parental. En ce qui concerne l'utilisation du clonage pour des finalités thérapeutiques ou scientifiques, le rapport envisage, offrant ainsi une possibilité d'évolution future, que la convention n'y fait pas obstacle dans la mesure où cette technique n'a pas été envisagée par les auteurs de la convention au moment de la rédaction et de sa finalisation (l'annonce de la naissance de la brebis Dolly est postérieure à la finalisation du texte). »

## D- LE ROLE D'UNE AGENCE.

Au nom de l'expérience acquise et au vu des débuts encourageants de la mise en œuvre d'examen au cas le cas de certaines situations prévues par la loi, une première approche possible doit-elle être de renforcer les exigences législatives liées aux principes fondamentaux (en allant même jusqu'à une inscription dans le préambule de la Constitution), et de faire en sorte que la loi de bioéthique s'attache à mieux préciser les modalités d'application en levant les principales difficultés interprétatives ?

Une autre approche mérite d'être proposée :

- réviser les modalités pratiques si nécessaire sans obligatoirement attendre cinq ans,
- retenir l'architecture d'une loi cadre renforçant les grands principes éthiques fondamentaux, et confier à une Agence (en l'occurrence l'Agence de la biomédecine) un rôle « jurisprudentiel » dans l'application pratique, ainsi qu'une responsabilité d'avertissement des risques de dérive et d'interpellation du législateur,
- bref, confier, pour plus de souplesse, l'examen de l'applicabilité de la loi de bioéthique à une Agence en charge des modalités d'application des grands principes,
- et confier à cette Agence la responsabilité de proposer au Parlement les révisions nécessaires des conditions posées à la recherche, au vu des enseignements de l'expérience acquise année après année<sup>67</sup>.

Dans cette approche, la direction de l'Agence de la biomédecine devrait recueillir l'avis du conseil d'Orientation dont les débats, avis et travaux des trois dernières années ont montré que la composition, de par la diversité des points de vue était représentative de la société, ce qui correspond bien au souhait du législateur. Bien naturellement, il faudrait évaluer à échéances régulières ce type de responsabilité.

Enfin dans le cadre d'une telle approche il pourrait être souhaitable d'élargir le champ de compétence de l'Agence de la biomédecine aux neurosciences et aux nouveaux domaines techniques en ce domaine.

Quelques exemples nourrissent la réflexion ainsi proposée.

Premier exemple, lorsque l'on considère la nécessaire garantie d'une meilleure répartition régionale des centres clinico-biologiques d'AMP et une véritable politique nationale de santé publique en AMP (difficile à une échelle régionale du fait du faible nombre de centres) : ne faut-il pas envisager de confier à l'Agence de la biomédecine l'ensemble des agréments et autorisations concernant l'AMP, en accord avec la volonté politique exprimée par le Parlement<sup>68</sup> ?

De même, les moyens de l'application d'une véritable politique de santé publique ne devraient-ils pas être donnés à l'Agence de la biomédecine, de façon comparable à celle du don d'organes et de tissus, afin que des modèles et des études pilotes puissent tenter de remédier aux différents problèmes actuels de l'AMP ?

---

<sup>67</sup> Par exemple, réévaluer régulièrement le nombre de tentatives de FIV/ICSI autorisées, en tenant compte par exemple des chiffres FIVNAT pour l'augmentation des chances de grossesse en dessous de 40 ans, ou bien des cas de fausses-couches spontanées < 15 SA ou de grossesses extra-utérines. Des conclusions avaient déjà été réfléchies en ce sens dans les conclusions du rapport de la HAS sur l'ICSI (2007).

<sup>68</sup> Actuellement l'Agence de la biomédecine s'occupe de l'agrément des professionnels et les Agences régionales de l'hospitalisation (demain les Agences régionales de santé ?) de l'implantation et du contrôle des centres.

L'Agence de la biomédecine pourrait être chargée de favoriser la création de réseaux, où par exemple le couple receveur pourrait se déplacer à proximité du donneur(se) ou des embryons destinés à l'accueil.

Deuxième exemple, directement issu de l'expérience du conseil d'orientation qui doit connaître l'agrément des laboratoires et des praticiens, lorsqu'il doit remettre un avis sur chacun des nombreux dossiers de demande d'autorisations (CDPI, recherche sur les cellules souches embryonnaires, etc.).

Depuis la création des Agences régionales de l'hospitalisation (ARH), les autorisations d'activités des laboratoires sont données par les ARH (après une visite de conformité et généralement pour une durée de 5 ans). Mais depuis la loi de bioéthique, l'agrément des praticiens relève de l'Agence de la biomédecine. Au vu des dossiers qu'il a examinés, le conseil d'orientation a pu observer que certaines autorisations des laboratoires sont obsolètes alors même que les laboratoires continuent d'exercer. Et il est nettement apparu que la complexité dans la délivrance des autorisations est difficilement compréhensible par les équipes médicales concernées. Par ailleurs, très nombreuses sont les équipes qui effectuent aussi des recherches sur les cellules souches embryonnaires et qui font donc l'objet d'une inspection sur site par l'Agence de la biomédecine.

Dans un esprit de simplification, est-il envisageable que la première autorisation d'ouverture soit donnée conjointement par l'ARH et l'Agence de la biomédecine, de manière à ce qu'ensuite, l'Agence de la biomédecine reçoive seule la mission de l'ensemble du renouvellement des autorisations et des inspections (laboratoires et praticiens) ? Serait-ce compatible avec la responsabilité de droit commun confiée aux ARH, demain aux Agences régionales de santé (ARS), de programmation territoriale des moyens et d'adaptation aux besoins ? A tout le moins, ne faut-il pas renforcer l'association de l'Agence de la biomédecine aux réflexions des ARH, demain des ARS, sur les volets périnatalité des Schémas régionaux d'organisation sanitaire (SROS) qui doivent intégrer des dispositions spécifiques à l'AMP, ce qui n'est pas suffisamment le cas aujourd'hui ? voire supprimer le régime d'agrément individuel des praticiens, qui se concevait quand l'AMP démarrait il y a vingt ans, pour en venir à une responsabilité générale des structures concernées comme dans toutes les autres activités médicales ? Cela d'autant plus que le dispositif d'évaluation des résultats des activités d'AMP élaboré par l'Agence de la biomédecine pourrait aisément se décliner centre par centre, au profit d'une évaluation plus rigoureuse.

Troisième exemple, si l'on convient d'autoriser à titre dérogatoire et exceptionnel la levée du secret médical pour informer la parentèle du risque d'une anomalie génétique à pénétrance totale et d'une particulière gravité : la loi devrait-elle répondre avec précision à l'ensemble des questions pratiques ou ne devrait-elle pas répondre seulement à quelques unes, en définissant pour les autres un cadre et en laissant à l'Agence de biomédecine le soin de mettre en œuvre, en fournissant à intervalles réguliers un bilan de cette activité ?

Quatrième exemple, si l'on cherche à différencier, pour ce qui a trait aux recherches en embryologie, entre ce qui relève de l'applicabilité et de l'application : la première priorité, avant de réviser les principes de la loi, ne devrait-elle pas être de commencer par préciser et clarifier les conditions de la dérogation telles que fixées par la loi<sup>69</sup> ?

---

<sup>69</sup> Pour illustrer ce questionnement, il est intéressant par exemple de mesurer l'imbrication des différents régimes juridiques pouvant intervenir à l'occasion d'un dossier de demande d'autorisation d'importation de lignées de cellules souches issues d'embryons surnuméraires.

La loi du 6 août 2004 (*article L. 2151-6 du code de la santé publique*) prévoit que l'importation ou l'exportation de tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux aux fins de recherche est soumise à l'autorisation préalable de l'Agence de la biomédecine. Précisant les dispositions législatives, le décret du 6 février 2006 relatif aux recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires définit les tissus ou cellules embryonnaires comme (*article R. 2151-13 CSP*) :

Par exemple, le texte de la loi pourrait être : « *il revient à l'Agence de la biomédecine de i) garantir que l'origine de ces éléments de recherche proviennent bien d'embryons surnuméraires et ne faisant plus l'objet d'un projet parental ; ii) étudier les possibilités de progrès médical induits par cette recherche (et non pas « garantir » puisqu'on ne saurait « garantir » les conséquences futures d'une recherche) ».*

\*\*\*\*\*

Les membres du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine – seule Instance nationale de réflexion éthique directement confrontée à l'application de la loi de bioéthique – ont ainsi cherché à faire part des questions pratiques ou de principe venues au jour depuis trois ans. Ils espèrent ici que ce document pourra aider à la qualité des débats préparatoires à la révision de la loi de bioéthique, la complexité du questionnement n'ayant d'égale que la complexité du vivant.

- 
- les cellules embryonnaires prélevées sur des embryons humains *in vitro* qui ont été conçus dans le cadre d'une AMP et qui ne font plus l'objet de projet parental (hypothèses de toutes les demandes d'importation reçues jusqu'à présent par l'Agence et dans le cadre du dispositif transitoire) ;
  - les tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux prélevés ou recueillis après interruption de grossesse.

La loi du 6 août 2004 (*article L. 1241-5 CSP*) prévoit par ailleurs que les tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux ne peuvent être prélevés, conservés et utilisés à l'issue d'une interruption de grossesse qu'à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou scientifiques. La femme ayant subi l'interruption de grossesse doit avoir donné son consentement (après l'interruption de grossesse) et doit être informée des finalités du prélèvement. Les prélèvements à fins scientifiques, autres que ceux ayant pour but de rechercher les causes de l'interruption de grossesse, doivent faire l'objet de protocoles transmis, préalablement à leur mise en œuvre, à l'Agence de la biomédecine. Celle-ci communique la liste des protocoles, accompagnée le cas échéant de son avis sur ces derniers, au ministre chargé de la recherche qui peut interdire ou suspendre leur réalisation (dans les deux mois) lorsque la pertinence scientifique ou la nécessité du prélèvement n'est pas établie, ou lorsque le respect des principes éthiques n'est pas assuré. Le décret n°2007-1220 du 10 août 2007 relatif au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain est venu compléter les dispositions législatives, mais concerne essentiellement les modalités de transmission au ministère de la recherche.

Ainsi, les tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux issus d'interruption de grossesse (IVG, IMG ou interruption spontanée) sont soumis à des régimes juridiques distincts, selon le lieu d'origine de prélèvement :

- s'ils proviennent de l'étranger ou s'ils sont destinés à voyager hors de nos frontières, l'autorisation d'importation ou d'exportation doit être délivrée par l'Agence de la biomédecine après avis de son conseil d'orientation ;
- s'ils sont prélevés ou recueillis en France, seule la déclaration de protocole de prélèvement à fins scientifiques est transmise à l'Agence de la biomédecine, et la possibilité de suspension ou d'interdiction relève du ministre chargé de la recherche ;
- il n'existe pas d'autorisation de protocole de recherche pour les tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux provenant de l'étranger. C'est le régime juridique de droit commun, et l'équipe doit transmettre son protocole à l'Agence de la biomédecine, mais il s'agit d'une simple déclaration ;
- en revanche, pour ce qui relève de la conservation, seul s'applique le droit commun, dans toutes les hypothèses.



# Annexes



## Sommaire des annexes

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 1.  | <i>Lettre de mission de la ministre de la santé du 6 mai 2008</i> .....  | 3  |
| 2.  | <i>Glossaire des sigles</i> .....  | 4  |
| 3.  | <i>Organigramme de l'Agence de la biomédecine</i> .....  | 6  |
| 4.  | <i>Organisation territoriale de l'Agence de la biomédecine</i> .....   | 7  |
| 5.  | <i>Conseil d'administration 2005-2008</i> .....  | 8  |
| 6.  | <i>Conseil d'administration 2008-2011</i> .....  | 9  |
| 7.  | <i>Conseil d'orientation 2005-2008</i> .....   | 10 |
| 8.  | <i>Conseil d'orientation 2008-2011</i> .....   | 11 |
| 9.  | <i>Comité médical et scientifique 2005-2008</i> .....  | 12 |
| 10. | <i>Cadre juridique de mise en œuvre de la loi de bioéthique du 6 août 2004</i> .....   | 13 |
| 11. | <i>Compétences juridiques de l'Agence de la biomédecine en matière d'autorisation et d'inspection</i> .....                                | 18 |
| 12. | <i>Liste des activités d'assistance médicale à la procréation, de diagnostic et de génétique soumises à autorisation et agrément</i> ..... | 20 |
| 13. | <i>Protocoles de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires autorisés</i> .....   | 21 |
| 14. | <i>Le consentement au prélèvement – Note technique</i> .....   | 23 |
| 15. | <i>Rapports de l'Agence de la biomédecine et site internet</i> .....   | 24 |



# 1. Lettre de mission de la ministre de la santé du 6 mai 2008



*Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative*

*Paris, le - 6 MAI 2008*

*La Ministre*

CAB0-AG/LLC-D-08-4817

Madame la directrice générale,

La loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique a prévu qu'elle ferait l'objet d'un nouvel examen d'ensemble par le Parlement à l'horizon de cinq ans.

Alors même que la mondialisation des enjeux de santé et de recherche nous invite à réévaluer notre dispositif législatif, le progrès des sciences et le perfectionnement sans précédent des techniques biomédicales soulèvent un très grand nombre de questions éthiques qui méritent l'ouverture d'un large débat.

Les états généraux de la bioéthique, qui se tiendront en 2009, seront ainsi l'occasion d'engager, dans un cadre inédit, une réflexion approfondie.

L'agence de la biomédecine s'était vu confier l'organisation de ces états généraux par le précédent ministre de la santé. L'intérêt exceptionnel de nos concitoyens pour toutes ces questions nous incite à repenser la configuration générale des états généraux et conduit le Président de la République et le gouvernement à préférer en confier l'organisation à un comité de pilotage, présidé par une haute personnalité, qui se réunira en octobre 2008.

Dans cette perspective, je souhaite, après que le Premier ministre a saisi le conseil d'Etat en vue de la réalisation d'une étude préalable au réexamen de la loi relative à la bioéthique, que l'agence de la biomédecine participe activement à cette phase de préparation, en établissant un bilan, nourri par sa précieuse expertise, de l'application de la loi de 2004.

Il serait par ailleurs utile que vous puissiez procéder à une étude comparative de l'encadrement juridique des activités biomédicales dans d'autres pays dont la pratique en la matière pourrait éclairer notre réflexion.

Vous veillerez à ce que ce bilan me soit remis avant la fin du mois de septembre prochain.

Je vous prie d'agréer, madame la directrice générale, l'expression de mes salutations distinguées.

Roselyne BACHELOT-NARQUIN

Madame Carine CAMBY  
Directrice générale  
Agence de la Biomédecine  
1, avenue du Stade de France  
93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

*14, avenue Duquesne - 75350 Paris 07 SPB Tel. : 01 40 56 60 00*

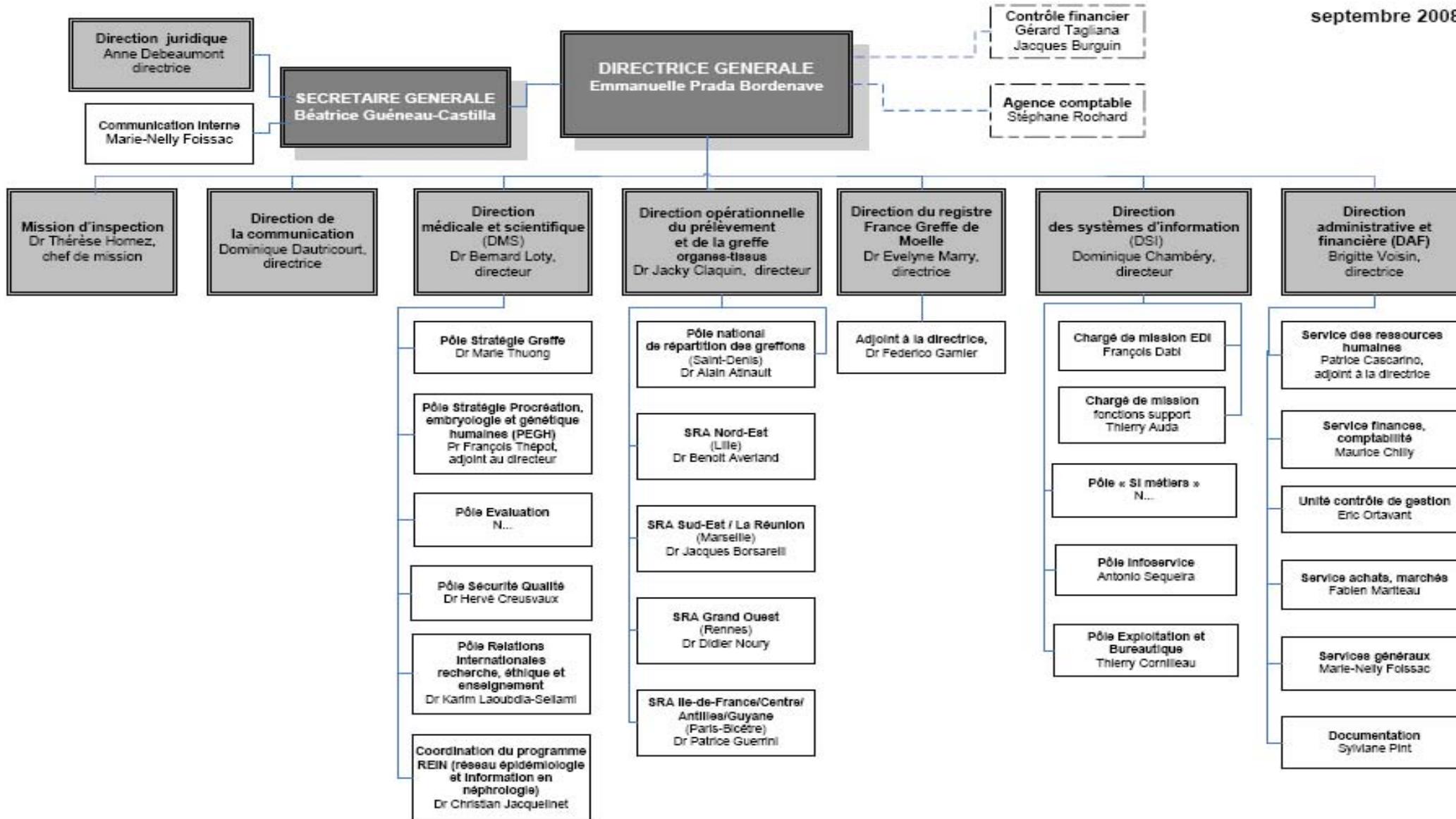
## 2. Glossaire des sigles

|         |  |
|---------|--|
| AFCH    | Association française des coordonateurs hospitaliers   |
| AFD     | Agence française de développement  |
| AFM     | Association française contre les myopathies  |
| AFSSAPS | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé   |
| AFSSET  | Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail                                      |
| AMP     | Assistance médicale à la procréation   |
| ANFH    | Association nationale pour la formation hospitalière   |
| APF     | Association des paralysés de France  |
| ARC     | Attaché(e) de recherche clinique   |
| ARH     | Agence régionale de l'hospitalisation  |
| ATIH    | Agence technique de l'information sur l'hospitalisation  |
| BDSP    | Banque de données de santé publique  |
| CA      | Conseil d'administration   |
| CCNE    | Comité consultatif national d'éthique  |
| CCNECG  | Commission consultative nationale en matière d'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales   |
| CCPPRB  | Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (remplacé par le CPP)           |
| CECOS   | Centre d'étude et de conservation d'ovules (d'œufs) et de sperme humains                                     |
| CHU     | Centre hospitalier universitaire   |
| CMS     | Comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine   |
| CNAM    | Caisse nationale de l'assurance maladie  |
| CNCDH   | Commission nationale consultative des droits de l'homme  |
| CNEH    | Centre national de l'expertise hospitalière  |
| CNIL    | Commission nationale Informatique et Libertés  |
| CNMBRDP | Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal                 |
| CNOM    | Conseil national de l'ordre des médecins   |
| CNOP    | Conseil national de l'ordre des pharmaciens  |
| CNOSS   | Comité national de l'organisation sanitaire et sociale   |
| CNT     | Centre national de transplantation italien, organisme national italien d'encadrement de l'activité de greffe |
| CO      | Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine  |
| CPDPN   | Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal   |
| CPO     | Forfait "coordination de prélèvement d'organes" (tarification à l'activité)                                  |
| CPP     | Comité de protection des personnes   |
| CROS    | Comité régional de l'organisation sanitaire (dépend des DRASS)   |
| CSP     | Code de la santé publique  |
| DDASS   | Direction départementale des affaires sanitaires et sociales   |
| DGS     | Direction générale de la santé (ministère de la santé)   |
| DHOS    | Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (ministère de la santé)                        |
| DPI     | Diagnostic préimplantatoire  |
| DPN     | Diagnostic prénatal  |
| DRASS   | Direction régionale des affaires sanitaires et sociales  |
| EACC    | European Assisted Conception Consortium  |
| EFI     | European Federation for Immunogenetics   |
| EFS     | Etablissement Français du Sang   |
| EOEO    | Agences européens de répartition des organes : European Organs Exchange Organisations                        |
| ESHRE   | Société européenne de la reproduction : European Society for Human Reproduction & Embryology                 |

|         |   |
|---------|---|
| FEHAP   | Fédération des établissements hospitaliers de l'assistance privée   |
| EMDIS   | European Marrow Donor Information System  |
| ERANET  | European Research Area Network  |
| ETPT    | Equivalent temps plein travaillé  |
| FGM     | France Greffe de Moelle   |
| FHF     | Fédération hospitalière de France   |
| FHP     | Fédération de l'hospitalisation privée  |
| FINESS  | Fichier national des établissements sanitaires et sociaux (ministère de la santé)   |
| FIV     | Fécondation in vitro  |
| FNAIR   | Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux   |
| GHS     | Groupe homogène de soins  |
| HAS     | Haute autorité de santé   |
| HCSP    | Haut conseil de santé publique  |
| HFEA    | Human Fertilisation and Embryology Authority (britannique)  |
| HLA     | Human Leukocyte Antigens (antigènes d'histocompatibilité portés par les cellules des tissus responsables de la réaction de rejet des greffes) |
| ICSI    | Intra-cytoplasmic sperm injection (technique de fécondation in vitro : injection intracytoplasmique de spermatozoïdes)                        |
| IMDIS   | International Marrow Donor Information System   |
| InCa    | Institut national du cancer   |
| InVS    | Institut de veille sanitaire  |
| IRCT    | Insuffisance rénale chronique terminale   |
| LNA     | Liste nationale d'attente   |
| LOLF    | Loi organique relative aux lois de finances, socle de la réforme du budget, entrée en vigueur au 1er janvier 2006.                            |
| MIGAC   | Mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation   |
| OMS     | Organisation mondiale de la santé   |
| ONT     | Organizacion Nacional de Tranplantes, organisme national espagnol d'encadrement de l'activité de greffe                                       |
| OPT     | Organizaçao Portuguesa de Transplantacao, organisme national portugais d'encadrement de l'activité de greffe                                  |
| ORS     | Observatoire régional de santé  |
| PCRDT   | Programme cadre de recherche et développement technologique (financement européen de projets de recherche)                                    |
| PEGH    | Procréation, embryologie et génétique humaines  |
| REIN    | Réseau épidémiologie et information en néphrologie  |
| RFSP    | Réseau français de sang placentaire   |
| RNR     | Registre national des refus de prélèvement, géré par l'Agence de la biomédecine   |
| RNSP    | Réseau national de santé public   |
| SFAR    | Société française d'anesthésie et de réanimation  |
| SFGM-TC | Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire   |
| SFMU    | Société francophone de médecine d'urgence   |
| SFT     | Société française de transplantation  |
| SIG     | Système d'information géographique  |
| SIOS    | Schéma interrégional d'organisation sanitaire   |
| SME     | Sujet en état de mort encéphalique  |
| SRA     | Service de régulation et d'appui de l'Agence de la biomédecine  |
| SRAN    | Service de régulation et d'appui national de l'Agence de la biomédecine   |
| SRLF    | Société de réanimation de langue française  |
| SROS    | Schéma régional d'organisation sanitaire  |
| T2A     | Tarifification à l'activité   |
| UKTSSA  | United Kingdom Transplant Support Service Authority, organisme national d'encadrement de l'activité de greffe du Royaume-Uni                  |
| UNAF    | Union nationale des associations familiales   |
| USP     | Unité de sang placentaire   |
| WMDA    | World Marrow Donor Association  |
| ZIPR    | Zone interrégionale de prélèvement et de répartition des greffons   |

### 3. Organigramme de l'Agence de la biomédecine

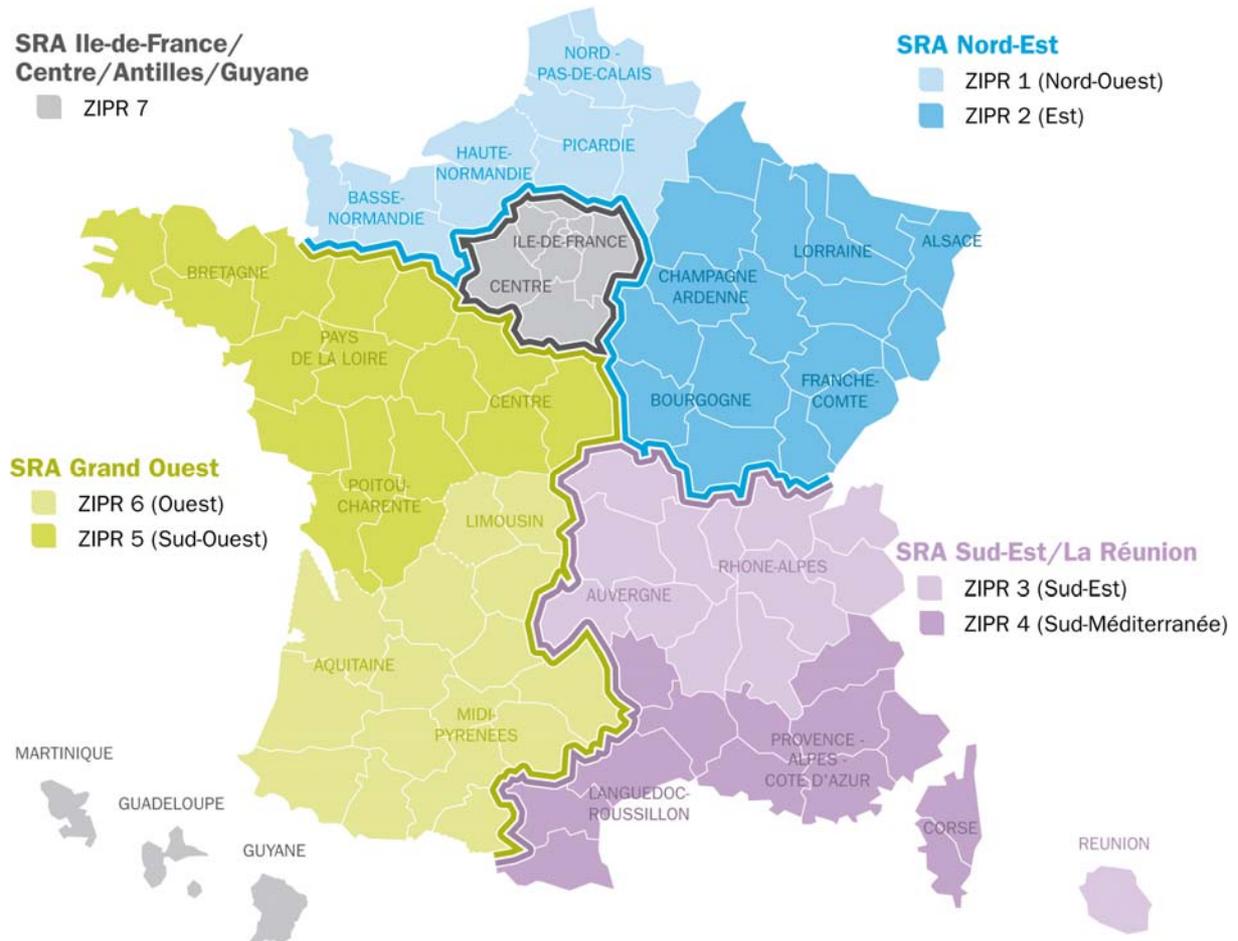
septembre 2008



## 4. Organisation territoriale de l'agence de la biomédecine

4 services de régulation et d'appui (SRA)

7 zones interrégionales de prélèvement et de répartition des greffons (ZIPR)



## 5. Conseil d'administration 2005-2008

Présidente du conseil

Professeure Michèle Kessler

### Membres de droit

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Professeur Didier Houssin | Directeur général de la santé (DGS), ministère de la santé  |
| Annie Podeur              | Directrice de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), ministère de la santé                      |
| Etienne Marie             | Directeur de l'administration générale, du personnel et du budget (DAGPB), ministère de la santé                  |
| Dominique Libault         | Directeur de la sécurité sociale (DSS), ministère de la santé   |
| Anne Gazeau-Secret        | Directrice générale de la coopération internationale et du développement, ministère des affaires étrangères (MAE) |
| Philippe Josse            | Directeur du budget, ministère du budget  |
| Pascale Fombeur           | Directeur des affaires civiles et du sceau, ministère de la justice   |
| Gilles Bloch              | Directeur général de la recherche et de l'innovation, ministère de la recherche                                   |
| André Syrota              | Directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)                         |
| Arnold Migus              | Directeur général du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)  |
| Jacques Hardy             | Président de l'Etablissement français du sang (EFS)   |
| Jean Marimbert            | Directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)                     |

### Nommés

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Jean-Pierre Parra         | Directeur régional des affaires sanitaires et sociales des Pays de la Loire                            |
| Docteur Christian Lahoute | Médecin inspecteur de santé publique (MISP) à la DRASS du Nord-Pas-de-Calais                           |
| Jacques Métais            | Directeur de l'ARH d'Ile-de-France, représentant des agences régionales de l'hospitalisation (ARH)     |
| Frédéric Van Roeckeghem   | Représentant de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM), directeur |

### Personnalités qualifiées

Représentant désigné par le Conseil national de l'Ordre des médecins

Docteur Piernick Cressard      Neuropsychiatre, Saint-Denis-en-Val

Représentant désigné par le Conseil central de la section G de l'ordre des pharmaciens

Professeur Michel Vidaud      Service de biochimie de l'hôpital Beaujon, AP-HP

Personnalités qualifiées en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules

Docteur Hervé Carsin      Service du centre de traitement des brûlés de l'hôpital d'instruction des armées, Percy-Clamart

Professeur Christophe Legendre      Service de transplantation adulte de l'hôpital Necker, AP-HP

Professeur Alain Pavie      Service de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire de l'institut de cardiologie du groupe hospitalier Pitié-La Salpêtrière, AP-HP

Professeur Jean-Paul Soullou      Service de néphrologie-urologie-transplantation du CHU de Nantes

Personnalités qualifiées dans le domaine de la médecine de la reproduction, de la biologie de la reproduction, de la génétique et du diagnostic prénatal et préimplantatoire

Docteur Ségolène Ayme      Service commun INSERM n° 11, hôpital Broussais, AP-HP

Professeur Pierre Jouannet      Service d'histologie-embryologie orienté en biologie de la reproduction de l'hôpital Cochin, AP-HP

Professeur Israël Nisand      Département de gynécologie et obstétrique de l'hôpital de Hautepierre du CHU de Strasbourg

Professeur Michèle Uzan      Service de gynécologie et obstétrique de l'hôpital Jean Verdier, AP-HP

Représentants d'établissements de santé proposés respectivement par les fédérations hospitalières

Professeur Claude Huriet      Fédération hospitalière de France (FHF), président de l'institut Curie, Paris

Chloé Teillard      Attachée aux affaires juridiques, Fédération de l'hospitalisation privée (FHP)

Patrick Hontebeyrie      Fédération des établissements hospitaliers et d'assistance privés à but non lucratif (FEHAP), directeur du centre chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson

Représentant des organisations syndicales et professionnelles de biologie médicale

Docteur Anne Mainardi      Laboratoire Biolille, Lille

### Représentants élus par le personnel de l'Agence

Docteur Alain Atinault

Bernadette Santin

## 6. Conseil d'administration 2008-2011

Président du conseil      Professeur Mauricette Michallet

### Membres de droit

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Professeur Didier Houssin | Directeur général de la santé (DGS), ministère de la santé  |
| Annie Podeur              | Directrice de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), ministère de la santé                      |
| Etienne Marie             | Directeur de l'administration générale, du personnel et du budget (DAGPB), ministère de la santé                  |
| Dominique Libault         | Directeur de la sécurité sociale (DSS), ministère de la santé   |
| Anne Gazeau-Secret        | Directrice générale de la coopération internationale et du développement, ministère des affaires étrangères (MAE) |
| Philippe Josse            | Directeur du budget, ministère du budget  |
| Pascal Fombeur            | Directeur des affaires civiles et du sceau, ministère de la justice   |
| Gilles Bloch              | Directeur général de la recherche et de l'innovation, ministère de la recherche                                   |
| André Syrota              | Directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)                         |
| Arnold Migus              | Directeur général du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)  |
| Jacques Hardy             | Président de l'Etablissement français du sang (EFS)   |
| Jean Marimbert            | Directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)                     |

### Nommés

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Jacques Cartiaux            | Directeur régional des affaires sanitaires et sociales d'Aquitaine                                     |
| Docteure Elizabeth Bretagne | Médecin inspectrice de santé publique (MISP) à la DRASS de Bretagne                                    |
| Jacques Métais              | Directeur de l'ARH d'Ile-de-France, représentant des agences régionales de l'hospitalisation (ARH)     |
| Frédéric Van Roeckeghem     | Représentant de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM), directeur |

### Personnalités qualifiées

|  |  |
|--|--|
| Représentant désigné par le Conseil national de l'Ordre des médecins   |  |
| Docteur Pierrick Cressard  | Neuropsychiatre, Saint-Denis-en-Val  |
| Représentant désigné par le Conseil central de la section G de l'ordre des pharmaciens   |  |
| Professeur Michel Vidaud   | Service de biochimie de l'hôpital Beaujon, AP-HP   |
| Personnalités qualifiées en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules  |  |
| Professeur Alain Pavie   | Service de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire de l'institut de cardiologie du groupe hospitalier Pitié-La Salpêtrière, AP-HP                                  |
| Professeur Gérard Riffle   | Département de néphrologie-transplantation du CHU de Dijon   |
| Docteure Héléne Rouard   | Laboratoire de thérapie cellulaire, Etablissement français du sang Paris – Ile-de-France, Créteil  |
| Professeur Pierre Tiberghien   | Etablissement français du sang de Bourgogne – Franche-Comté, Besançon  |
| Personnalités qualifiées dans le domaine de la médecine de la reproduction, de la biologie de la reproduction, de la génétique et du diagnostic prénatal et préimplantatoire |  |
| Docteur Patrice Clément  | Laboratoire d'analyses médicales Clément, Le Blanc-Mesnil  |
| Professeur Marc Delpech  | Service de biochimie génétique, hôpital Cochin, AP-HP  |
| Professeur Jean-François Guerin  | Laboratoire de biologie de la reproduction et du CECOS, groupe hospitalier Est, Bron   |
| Professeur Yves Ville  | Unité de gynécologie – obstétrique, CHI de Poissy  |
| Représentants d'établissements de santé proposés respectivement par les fédérations hospitalières  |  |
| Professeur Claude Huriet   | Fédération hospitalière de France (FHF), président de l'institut Curie, Paris  |
| Chloé Teillard   | Attachée aux affaires juridiques, Fédération de l'hospitalisation privée (FHP)   |
| Patrick Hontebeyrie  | Fédération des établissements hospitaliers et d'assistance privés à but non lucratif (FEHAP), directeur du centre chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson |
| Représentant des organisations syndicales et professionnelles de biologie médicale   |  |
| Docteur Alain Maarek   | Laboratoire d'analyses médicales, Gouvieux   |

### Représentants élus par le personnel de l'Agence

Docteur Alain Atinault  
Bernadette Santin

## 7. Conseil d'orientation 2005-2008

Président du conseil                      Alain Cordier

Représentants du Parlement, du Conseil d'Etat, de la Cour de cassation, du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), de la Commission nationale consultative des droits de l'homme (CNCDH)

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Jean Bardet                    | Député désigné par l'Assemblée nationale  |
| Jean-Claude Etienne            | Sénateur désigné par le Sénat   |
| Philippe Sauzay                | Conseiller d'Etat honoraire au Conseil d'Etat désigné par le vice-président de ce conseil |
| Anne-Elisabeth Crédeville      | Conseiller à la Cour de cassation désignée par le premier président de cette cour         |
| Professeur Jean-Claude Ameisen | Membre du CCNE désigné par le président de ce comité                                      |
| Nicole Questiaux               | Membre de la CNCDH désignée par le président de cette commission                          |

Experts scientifiques spécialisés dans le domaine de la médecine de la reproduction, de la biologie de la reproduction, de la génétique et du diagnostic prénatal et préimplantatoire

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Professeur Philippe Merviel | Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction du CHU d'Amiens                          |
| Docteur Jacques Montagut    | Médecin biologiste de la reproduction au laboratoire de biologie clinique Montagut-Prola-Roussel, Toulouse |

Experts scientifiques spécialisés en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Professeur Dominique Durand  | Service de néphrologie-hypertension artérielle-dialyse-transplantation de l'hôpital de Rangueil du CHU de Toulouse |
| Docteur Philippe Guiot       | Service de réanimation médicale de l'hôpital Emile Muller du centre hospitalier de Mulhouse                        |
| Professeur Jean-Paul Vernant | Service d'hématologie clinique du groupe hospitalier Pitié-La Salpêtrière, AP-HP                                   |
| Professeur Philippe Wolf     | Service de chirurgie viscérale et de transplantation du CHU Hautepierre de Strasbourg                              |

Personnes qualifiées ayant une expérience dans les domaines d'activité de l'Agence et personnes qualifiées dans le domaine des sciences humaines, sociales, morales ou politiques

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Docteur Caroline Eliacheff    | Pédopsychiatre, médecin responsable du centre médico-psychologique d'Issy-les-Moulineaux |
| Professeur Claudine Esper     | Faculté de droit de l'université René-Descartes-Paris V                                  |
| Professeur Sadek Beloucif     | Chef du département anesthésie-réanimation à l'hôpital d'Avicenne de Bobigny             |
| Agnès Levy                    | Psychologue clinicienne à l'hôpital Antoine-Béclère, AP-HP                               |
| Professeur Pierre Le Coz      | Professeur agrégé de philosophie à l'université Aix-Marseille-II                         |
| Docteur Anne Delatour-Gantzer | Pédiatre, Paris  |

Représentants d'associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, d'associations de personnes handicapées, d'associations familiales ou d'associations œuvrant dans le domaine de la protection des droits des personnes

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Yvanie Caillé            | Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR) |
| Marie-Christine Ouillade | Association française contre les myopathies (AFM)           |
| Patrick Pellerin         | Association des paralysés de France (APF)                   |
| Philippe Vaur            | Union nationale des associations familiales (UNAF)          |
| Dominique Lenfant        | Association « e.paulineadrien.com »                         |
| Monique Herold           | Ligue des droits de l'homme (LDH)                           |

## 8. Conseil d'orientation 2008-2011

Président du conseil                      Professeur Sadek Beloucif

Représentants du Parlement, du Conseil d'Etat, de la Cour de cassation, du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), de la Commission nationale consultative des droits de l'homme (CNCDH)

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Jean Bardet                    | Député désigné par l'Assemblée nationale  |
| Jean-Claude Etienne            | Sénateur désigné par le Sénat   |
| Alain Christnacht              | Conseiller d'Etat honoraire au Conseil d'Etat désigné par le vice-président de ce conseil |
| Anne-Elisabeth Crédeville      | Conseiller à la Cour de cassation désignée par le premier président de cette cour         |
| Professeur Jean-Claude Ameisen | Membre du CCNE désigné par le président de ce comité                                      |
| Nicole Questiaux               | Membre de la CNCDH désignée par le président de cette commission                          |

Experts scientifiques spécialisés dans le domaine de la médecine de la reproduction, de la biologie de la reproduction, de la génétique et du diagnostic prénatal et préimplantatoire

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Professeur Philippe Merviel  | Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction du CHU d'Amiens |
| Professeur Dominique Bonneau | Service de génétique médicale du CHU d'Angers                                     |
| Professeur Dominique Royère  | Service de biologie de la reproduction du CHU de Tours                            |

Experts scientifiques spécialisés en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Professeur Jacques Belghiti  | Service de chirurgie hépato-pancréato-biliaire de l'hôpital Beaujon, AP-HP          |
| Docteur Alain Tenaillon      | Société de réanimation de langue française  |
| Professeur Jean-Paul Vernant | Service d'hématologie clinique du groupe hospitalier La Pitié-La Salpêtrière, AP-HP |

Personnes qualifiées ayant une expérience dans les domaines d'activité de l'Agence et personnes qualifiées dans le domaine des sciences humaines, sociales, morales ou politiques

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Docteur Caroline Eliacheff    | Pédopsychiatre, médecin responsable du centre médico-psychologique d'Issy-les-Moulineaux |
| Professeur Claudine Esper     | Faculté de droit de l'université René-Descartes-Paris V                                  |
| Docteur Gérard Seyeux         | Médecin, La Rochelle   |
| Suzanne Rameix                | Philosophe, directrice du département d'éthique à l'hôpital Henri Mondor, Créteil, AP-HP |
| Nicolas Aumonier              | Philosophe, université de Grenoble   |
| Docteur Anne Delatour-Gantzer | Pédiatre, Paris  |

Représentants d'associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, d'associations de personnes handicapées, d'associations familiales ou d'associations œuvrant dans le domaine de la protection des droits des personnes

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Yvanie Caillé            | Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR) |
| Marie-Christine Ouillade | Association française contre les myopathies (AFM)           |
| Patrick Pellerin         | Association des paralysés de France (APF)                   |
| Philippe Vaur            | Union nationale des associations familiales (UNAF)          |
| Dominique Lenfant        | Association « e.paulineadrien.com »                         |
| Monique Herold           | Ligue des droits de l'homme (LDH)                           |

## 9. Comité médical et scientifique 2005-2008

|                     |   |
|---------------------|---|
| Président du comité | Professeur Jean-Paul Vernant, Service d'hématologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP |
| Vice-Président      | Professeur Pierre Jouannet, Service de biologie de la reproduction, Hôpital Cochin, AP-HP   |

### Institutionnels

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Docteur Catherine Bonaïti-Pellie  | INSERM-U 535, Hôpital Paul-Brousse, Villejuif, AP-HP  |
| Professeur Agnès Buzyn            | Service d'hématologie adultes, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP                            |
| Professeur Paul Landais           | Laboratoire de biostatistiques et d'information médicale, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP |
| Professeur Françoise Stoll-Keller | INSERM-U 544, laboratoire de virologie, Faculté de médecine, Strasbourg                         |
| Pierrette Zorzi                   | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Saint-Denis                       |

### Prélèvement et greffe

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Professeur Jean-Paul Adenis     | Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier universitaire de Limoges           |
| Professeur Jacques Belghiti     | Service de chirurgie viscérale, Hôpital Beaujon, Clichy, AP-HP                 |
| Docteur Julien Charpentier      | Service de réanimation médicale polyvalente, Hôpital Cochin, AP-HP             |
| Professeur Pierre Cochat        | Département pédiatrique, Hospices Civils de Lyon                               |
| Professeur Luc Douay            | Service d'hématologie biologique, Hôpital Armand Trousseau, AP-HP              |
| Professeur Maryvonne Hourmant   | Service de néphrologie et immunologie clinique, CHU de Nantes                  |
| Professeur Alain Jardin         | Urologie, Paris  |
| Professeur Marcel Joussemet     | Centre de transfusion sanguine des armées, Clamart                             |
| Professeur Dan Longrois         | Département anesthésie-réanimation, CHU de Nancy                               |
| Professeur Didier Mainard       | Service de chirurgie orthopédique, CHU de Nancy                                |
| Docteur Marti Manyalich I Vidal | Transplant coordination unit, Hôpital Clinic, Barcelone                        |
| Jean-Baptiste Marcault          | Coordination hospitalière, Hôpital Beaujon, Clichy, AP-HP                      |
| Professeur Alain Pavie          | Service de chirurgie cardio-vasculaire, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP |

### Procréation, embryologie, génétique humaines

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Docteur Joëlle Belaisch-Allart      | Service de gynécologie obstétrique, Centre hospitalier intercommunal Jean-Rostand, Sèvres |
| Docteur Louis Bujan                 | CECOS Midi-Pyrénées, CHU de Toulouse  |
| Docteur Patrice Clément             | Laboratoire d'analyses biologiques médicales Clément, Le Blanc-Mesnil                     |
| Docteur Marie-Antoinette de Crécy   | Cabinet médical de gynécologie, Sainte-Geneviève-des-Bois                                 |
| Professeur Marc Delpech             | Service de génétique oncologique, Hôpital Cochin, AP-HP                                   |
| Docteur Nathalie Leporrier          | Département génétique et reproduction, CHU de Caen  |
| Docteur Véronique Mirlesse          | Gynécologue-obstétricienne, Paris   |
| Professeur Françoise Muller         | Laboratoire de biochimie-hormonologie, Hôpital Robert-Debré, AP-HP                        |
| Docteur Bernard Nicollet            | Médecin – clinique du Val d'Ouest, Ecully   |
| Professeur Sylvie Odent             | Génétique médicale, Hôpital sud, CHU de Rennes  |
| Professeur Dominique Stoppa-Lyonnet | Laboratoire de génétique, Institut Curie, Paris   |
| Professeur Stéphane Viville         | Laboratoire de biologie de la reproduction, Hôpitaux universitaires de Strasbourg         |

## 10. Cadre juridique de mise en œuvre de la loi de bioéthique du 6 août 2004

|   |  |
|---|--|
| <p>PRELEVEMENT ET GREFFE</p>                                  | <p>Décret n° 2006-626 du 29 mai 2006 relatif aux <b>conditions d'autorisation de mise sur le marché des produits thérapeutiques annexes</b></p> <p>Arrêté du 5 janvier 2007 relatif au registre prévu à l'article R. 1112-76-1 du code de la santé publique et portant modification de l'arrêté du 7 mai 2001 relatif aux <b>prescriptions techniques applicables aux chambres mortuaires</b> des établissements de santé</p> <p>Arrêté du 14 mars 2007 relatif aux spécifications physiques et logiques de la carte d'assurance maladie et aux données contenues dans cette carte (carte vitale)</p> <p>Décret n°2007-519 du 5 avril 2007 relatif aux <b>conditions d'autorisation de l'activité de prélèvement de cellules</b></p> <p>Ordonnance n°2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptations au droit communautaire dans le domaine du médicament (dispositions sur les tissus et cellules)</p> <p>Décret n°2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la <b>biovigilance</b> et à l'hémovigilance</p> <p>Décret n°2007-1220 du 10 août 2007 relatif au <b>prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques</b> d'éléments du corps humain</p> <p>Arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier incluant le protocole relatif aux prélèvements à fins scientifiques d'organes, de tissus ou de cellules issus du corps humain</p> <p>Arrêté du 16 août 2007 fixant le modèle de dossier accompagnant les déclarations et les demandes d'autorisation de conservation et de préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain</p> <p>Décret n°2007-1256 du 21 août 2007 relatif aux <b>conditions d'implantation</b> applicables aux activités de <b>greffe d'organes et de cellules souches hématopoïétiques</b></p> <p>Décret n°2007-1257 du 21 août 2007 relatif aux conditions <b>techniques de fonctionnement</b> applicables aux <b>activités de greffes d'organes et de cellules souches hématopoïétiques</b></p> <p>Décret n°2008-891 du 2 septembre 2008 relatif à <b>l'importation et à l'exportation des produits du corps humain</b></p> <p>Décret n°2008-968 du 16 septembre 2008 relatif aux conditions d'autorisation des <b>activités portant sur les tissus</b> et leurs dérivés, les <b>préparations de thérapie cellulaire</b>, de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique, et aux conditions d'autorisation de ces produits</p> <p>En cours :</p> <p>Arrêté fixant les indicateurs qui seront retenus pour l'examen par les ARH des demandes de renouvellement des autorisations</p> |
| <p>PRELEVEMENT SUR PERSONNE VIVANTE</p>                       | <p>Décret n° 2005-443 du 10 mai 2005 relatif aux prélèvements d'organes et de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sur personne vivante</p> <p>Arrêté du 10 mai 2005 relatif aux vacations susceptibles d'être versées en application de l'article R. 1231-7 aux membres des comités d'experts</p> <p>Arrêté du 13 mai 2005 fixant le <b>ressort territorial des comités d'experts</b> chargés d'autoriser les prélèvements d'organes et de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sur une personne vivante et portant nomination des membres de ces comités, modifié le 3 avril 2006 et le 17 avril 2008</p> <p>Circulaire du Ministère de la Justice du 4 avril 2007 relative aux conditions <b>d'intervention de l'autorité judiciaire</b> préalablement au prélèvement d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques sur des personnes vivantes à des fins thérapeutiques</p> <p>En préparation :</p> <p>Modification du décret sur les <b>frais de prélèvement</b> sur les donneurs vivants : protection des donneurs vivants</p>   |
| <p>PRELEVEMENT SUR PERSONNE DECEDEE APRES ARRET CARDIAQUE</p> | <p>Décret n°2005-949 du 2 août 2005 relatif aux conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules</p> <p>Arrêté du 2 août 2005 fixant la liste des organes pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé</p> <p>Arrêté du 2 août 2005 fixant la liste des tissus et cellules pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé</p>   |

|  |  |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">GREFFES<br/>DEROGATOIRES</p>  | <p>Décret n° 2005-1618 du 21 décembre 2005 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain : <b>greffes dérogatoires aux règles de sécurité sanitaire</b> (donneurs porteurs de marqueurs de l'hépatite B et C)</p> <p>Arrêté du 21 décembre 2005 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16 et R. 1211-21 du code de la santé publique</p>   |
| <p style="text-align: center;">REGLES DE<br/>REPARTITION DES<br/>GREFFONS<br/>(GREFFE<br/>D'ORGANES)</p> | <p>Arrêtés modifiant l'arrêté du 6 novembre 1996 modifié portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes :</p> <p>Arrêté du 2 août 2005 : priorités pédiatriques pour les organes thoraciques (greffons cardiaques, pulmonaires et cardiopulmonaires)</p> <p>Arrêté du 24 août 2006 : priorités pédiatriques pour le foie</p> <p>Arrêté du 29 janvier 2007 : score foie</p> <p>Arrêté du 26 février 2008 : âge pédiatrique à 18 ans (et remise en cohérence de l'ensemble de l'arrêté)</p>  |
| <p style="text-align: center;">INFORMATION DES<br/>JEUNES</p>  | <p>Décret n° 2006-1620 du 18 décembre 2006 relatif à <b>l'information par les médecins des personnes âgées de seize à vingt-cinq ans sur les modalités de consentement au don d'organes à fins de greffe</b></p>   |
| <p style="text-align: center;">SCHEMAS<br/>INTERREGIONAUX<br/>D'ORGANISATION<br/>SANITAIRE</p>           | <p>Décret n° 2006-73 du 24 janvier 2006 relatif aux <b>activités de soins faisant l'objet d'un schéma interrégional d'organisation sanitaire</b> prévu à l'article L. 6121-4 du code de la santé publique : la greffe d'organes et la greffe de cellules souches hématopoïétiques sont incluses dans ces activités</p> <p>Arrêté du 24 janvier 2006 fixant <b>les groupes de régions</b> prévus à l'article L. 6121-4 du code de la santé publique : 6 interrégions en métropole et 1 interrégion pour Antilles-Guyane (l'Île-de-France et la Réunion ne sont pas visées, une approche régionale pouvant être retenue)</p> <p>Circulaire de la DHOS du 6 mars 2006 relative aux schémas interrégionaux d'organisation sanitaire, portant sur les 5 activités de soins faisant l'objet d'un SIOS</p> <p>Arrêté du 5 décembre 2006 relatif au <b>bilan de la carte sanitaire</b> des activités de transplantations d'organes et d'allogreffes de moelle osseuse</p> <p>Circulaire de la DHOS du 14 février 2007 relative aux SIOS pour les activités de greffe d'organes et de cellules souches hématopoïétiques</p> <p>Décret n° 2007-1256 du 21 août 2007 relatif aux <b>conditions d'implantation</b> applicables aux activités de greffes d'organes et aux greffes de cellules hématopoïétiques et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)</p> <p>Décret n° 2007-1257 du 21 août 2007 relatif aux <b>conditions techniques</b> de fonctionnement applicables aux activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)</p> <p>En cours :</p> <p>Modification législative permettant d'arrêter des schémas régionaux d'organisation sanitaire pour l'Île-de-France et La Réunion</p> <p>Décisions des directeurs d'ARH fixant les SIOS</p> |

|   |  |
|---|--|
| <p>ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION, DON DE GAMETES, DIAGNOSTIC PRENATAL, DIAGNOSTIC PREIMPLANTATOIRE GENETIQUE</p> | <p>Décret n° 2006-1660 du 22 décembre 2006 relatif au <b>don de gamètes et à l'assistance médicale à la procréation</b></p> <p>Décret n° 2006-1661 du 22 décembre 2006 relatif au <b>diagnostic prénatal</b> et au diagnostic effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro (<b>diagnostic préimplantatoire</b>)</p> <p>Décisions de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine du 26 décembre 2006 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n°2006-40, fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'agrément de praticien pour exercer les activités de diagnostic prénatal</li> <li>• n°2006-41, fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'agrément de praticien pour exercer les activités cliniques ou biologiques d'assistance médicale à la procréation</li> <li>• n°2006-42, fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'agrément de praticien pour exercer les activités de diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro</li> <li>• n°2006-43, fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'autorisation pour la réalisation du diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro à titre expérimental</li> <li>• n°2006-44, fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'autorisation de centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal</li> <li>• n°2006-45, fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'autorisation de pratiquer le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro</li> <li>• n°2006-46, fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'autorisation de déplacement transfrontalier d'embryons</li> </ul> <p>Arrêté du 26 février 2007 fixant la composition du <b>dossier à produire à l'appui d'une demande d'autorisation</b> ou de renouvellement d'autorisation pour pratiquer des activités d'assistance médicale à la procréation</p> <p>Arrêté du 26 février 2007 fixant la composition du <b>dossier à produire à l'appui d'une demande d'autorisation</b> ou de renouvellement d'autorisation pour pratiquer des analyses cytogénétiques et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal in utero</p> <p>Circulaire DGS/DHOS/2B/O4/ n°2007/116 du 28 mars 2007 relative aux <b>rôles et missions des services déconcentrés, des agences régionales de l'hospitalisation, de l'Agence de la biomédecine</b> dans les domaines de l'AMP et du DPN</p> <p>Arrêté du 20 avril 2007 portant nomination à la Commission consultative nationale en matière d'examens des caractéristiques génétiques</p> <p>Arrêté du 20 juin 2007 relatif au contenu du document d'évaluation des activités de <b>diagnostic prénatal</b> [renouvellement de l'autorisation]</p> <p>Arrêté du 20 juin 2007 relatif au contenu du document d'évaluation des activités <b>d'assistance médicale à la procréation</b> [renouvellement de l'autorisation]</p> <p>Décret n°2007-1429 du 3 octobre 2007 relatif à la profession de <b>conseiller en génétique</b></p> <p>Décret n°2007-1494 du 16 octobre 2007 relatif au régime de déclaration et d'autorisation des laboratoires établis dans un Etat membre de la <b>communauté européenne</b> ou partie à l'accord sur l'espace économique européen</p> <p>Décret n°2008-321 du 4 avril 2008 relatif à la génétique : <b>examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales</b> (révision du décret n° 2000-570 du 23 juin 2000)</p> <p>Arrêtés du 10 avril 2008 relatifs à la profession de <b>conseiller en génétique</b></p> <p>Décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine n°2008-10 du 21 avril 2008 fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'agrément de praticien pour exercer les activités de génétique</p> <p>Décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine n°2008-15 du 30 avril 2008 fixant les modalités de déclaration des équipes pluridisciplinaires auxquelles doivent appartenir les médecins qui prescrivent des examens des caractéristiques génétiques pour les personnes asymptomatiques présentant des antécédents familiaux</p> <p>Ordonnance n°2008-480 du 22 mai 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la <b>directive 2004-23/CE</b> du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004</p> <p>Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n°2008-480 du 22 mai 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la <b>directive 2004-23/CE</b> du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004</p> <p>Arrêté du 11 avril 2008 relatif <b>aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation</b></p> |
|---|--|

|   |   |
|---|---|
| <p>ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION, DON DE GAMETES, DIAGNOSTIC PRENATAL, DIAGNOSTIC PREIMPLANTATOIRE GENETIQUE (suite)</p> | <p>Décret n°2008-588 du 19 juin 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004</p> <p>Arrêté du 6 août 2008 fixant le contenu des <b>rapports annuels d'activité</b> des établissements publics de santé ou des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés à pratiquer des activités de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal, des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et des établissements de santé autorisés à pratiquer le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro</p> <p>Arrêté du 8 août 2008 fixant le contenu des <b>rapports annuels d'activité</b> des organismes sans but lucratif, des établissements de santé et des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés à pratiquer des activités d'assistance médicale à la procréation</p> <p>Arrêté du 22 août 2008 relatif <b>au consentement et à la confirmation du consentement</b> d'un couple ou du membre survivant en cas de décès de l'autre membre du couple à <b>l'accueil de son ou de ses embryons</b> par un couple tiers</p> <p>En préparation :</p> <p>Arrêté d'application des décrets AMP et DPN-DPI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Arrêté relatif au consentement de la femme enceinte à la réalisation du DPN</li> </ul> <p>Arrêtés d'application pour le décret génétique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Modification des arrêtés du 11 décembre 2000 relatifs à la liste des analyses biologiques et des équipements pour la réalisation des examens génétiques</li> <li>➤ Arrêté fixant les règles de bonnes pratiques en matière de génétique</li> <li>➤ Arrêté fixant la liste des maladies à dépistage néonatal</li> </ul> <p>Le projet de décret sur le système d'information de la parentèle est suspendu.</p>  |
| <p>RECHERCHES SUR L'EMBRYON</p>   | <p><b>Dispositif transitoire</b> (article 37 de la loi de bioéthique)</p> <p>Décret n°2004-1024 du 28 septembre 2004 relatif à l'importation à des fins de recherche de cellules souches embryonnaires, aux protocoles d'études et de recherche et à la conservation de ces cellules</p> <p>Arrêté du 28 septembre 2004 fixant le modèle de dossier de demande des autorisations mentionnées à l'article 5 du décret n°2004-1024 du 28 septembre 2004 relatif à l'importation à des fins de recherche de cellules souches embryonnaires, aux protocoles d'études et de recherche et à la conservation de ces cellules</p> <p>Arrêté du 28 octobre 2004 portant nomination au comité ad hoc</p> <p>Décret n° 2006-121 du 6 février 2006 relatif à <b>la recherche sur l'embryon et sur les cellules embryonnaires</b></p> <p>Décisions de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Décision n°2006-06 du 10 février 2006 fixant les périodes de dépôt des dossiers de demandes d'autorisations</li> <li>• Décision n°2006-07 du 10 février 2006 fixant la composition du dossier à produire à l'appui d'une demande d'autorisation de protocole de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires, d'importation ou d'exportation de tissus ou cellules embryonnaires ou fœtaux, ou de conservation de cellules souches embryonnaires</li> <li>• Décision n°2006-37 du 4 décembre 2006 fixant les périodes de dépôt des dossiers de demandes d'autorisations</li> <li>• Décision n°2006-38 du 4 décembre 2006, modifiant la décision n°2006-06, fixant la composition du dossier à produire</li> <li>• Décision n°2007-19 du 6 novembre 2007 fixant les périodes de dépôt des dossiers de demandes d'autorisation pour l'année 2008</li> <li>• Décision n°2008-16 du 2 mai 2008 fixant la composition du collège d'experts « recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires de l'Agence de la biomédecine</li> </ul> <p>Délibérations du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Délibération n°2007-CO-42 du conseil d'orientation du 9 novembre 2007 relative à la <b>traçabilité des cellules différenciées</b> de cellules souches embryonnaires humaines</li> <li>• Délibération n°2007-CO-40 du conseil d'orientation du 9 novembre 2007 relative à la notion de <b>modification substantielle</b></li> </ul> |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| RECHERCHES BIOMEDICALES  | Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales  |
| AGENCE DE LA BIOMEDECINE | <p>Décret n°2005-420 du 4 mai 2005 relatif à l'Agence de la biomédecine</p> <p>Décret du 9 mai 2005 portant nomination de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine</p> <p>Décret du 30 mai 2005 nommant le président du conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine</p> <p>Arrêté du 21 juin 2005 portant nomination au conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine, modifié le 29 mars 2006 et le 10 août 2007</p> <p>Arrêté du 21 juin 2005 portant nomination au conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, modifié le 2 mars 2007 et le 10 janvier 2008</p> <p>Décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine n°2005-04 du 22 septembre 2005 fixant la composition du comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine modifiée le 14 février 2008</p> <p>Décret n°2006-1563 du 8 décembre 2006 fixant les conditions de saisine de l'Agence de la biomédecine par les académies, les sociétés savantes médicales ou scientifiques et les associations ayant une activité dans le domaine de la qualité de la santé et de la prise en charge des malades</p> <p>Décret n°2008-332 du 9 avril 2008 relatif à l'Agence de la biomédecine (révisant le décret n° 2005-420 du 4 mai 2005)</p> <p>Arrêté du 18 juin 2008 portant nomination au conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine</p> <p>Décret du 4 juillet 2008 portant nomination de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine</p> <p>Décret du 5 juillet 2008 portant nomination de la présidente du conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine</p> <p>Arrêté du 7 juillet 2008 portant nomination au conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine</p> |

## 11. Compétences juridiques de l'Agence de la biomédecine en matière d'autorisation et d'inspection

| Activité autorisée  | Entité ou acteur autorisé   | Compétence de l'Agence de la biomédecine | Le cas échéant, autorité compétente pour l'autorisation |
|---|---|--|---|
| <b>Domaine du prélèvement et de la greffe</b>   |   |  |   |
| Prélèvement d'organes   | Etablissements  | avis                                     | ARH   |
| Prélèvement de tissus et de cellules  | Etablissements et laboratoires  | avis                                     | ARH   |
| Greffe d'organes et de cellules souches hématopoïétiques  | Equipes de greffe   | avis                                     | ministère de la santé (DHOS) / ARH*                     |
| Préparation, conservation et utilisation de tissus, cellules et préparation de thérapie cellulaire  | Banques de tissus (établissements publics et privés) et unités de thérapie cellulaire | avis                                     | AFSSAPS   |
| Préparation, conservation, distribution, cession, importation, exportation des préparations de thérapie cellulaire xénogénique  | Etablissements ou organismes  | avis                                     | AFSSAPS   |
| Importation et exportation de tissus, cellules, produits de thérapie génique et cellulaire à des fins thérapeutiques  | Banques de tissus (établissements publics et privés) et unités de thérapie cellulaire | avis                                     | AFSSAPS   |
| Importation et exportation d'organes, tissus et cellules à des fins scientifiques   | Etablissements publics et privés  | avis                                     | ministère de la recherche                               |
| Procédés tissus   | Banques de tissus (établissements publics et privés)                                  | avis                                     | AFSSAPS   |
| Procédés cellules   | Etablissements, laboratoires et unités de thérapie cellulaire                         | information                              | AFSSAPS   |
| Produits thérapeutiques annexes – autorisation de mise sur le marché (AMM)  | Etablissements et laboratoires  | avis sur demande d'AMM                   | AFSSAPS   |
| Recherches biomédicales portant sur la greffe ou l'utilisation d'organes, tissus, cellules humaines ou animales   | Etablissements, équipes de greffe et de recherche                                     | avis                                     | AFSSAPS   |
| <b>Domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines</b>  |   |  |   |
| Activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP)   | Etablissements et laboratoires  | avis                                     | ARH   |
|   | Praticiens  | agrément et contrôle                     |   |
| Activités de diagnostic prénatal (DPN)  | Etablissements et laboratoires  | avis                                     | ARH   |
|   | Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN)                            | autorisation et contrôle                 |   |
|   | Praticiens  | agrément et contrôle                     |   |
| Activités de diagnostic préimplantatoire (DPI)  | Centres de diagnostic préimplantatoire  | autorisation et contrôle                 |   |
|   | Praticiens  | agrément et contrôle                     |   |
| Extension du diagnostic préimplantatoire à titre expérimental (« DPI-HLA »)   | Couples   | autorisation et contrôle                 |   |
| Réalisation d'examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales   | Etablissements et laboratoires  | avis                                     | préfets de région / ARH**                               |
|   | Praticiens  | agrément et contrôle                     |   |
| Déplacements d'embryons   | Couples   | autorisation et contrôle                 |   |
| Importation et exportation de cellules reproductives (gamètes)  | Etablissements et laboratoires  | autorisation et contrôle                 |   |
| Protocoles d'études ou de recherches in vitro sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires   | Equipes de recherche  | autorisation et contrôle                 |   |
| Importation et exportation de tissus et cellules embryonnaires ou fœtaux destinés à la recherche  | Equipes de recherche  | autorisation et contrôle                 |   |
| Conservation de cellules souches embryonnaires à des fins de recherches   | Equipes de recherche  | autorisation et contrôle                 |   |
| * Les compétences de la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) sont transférées aux agences régionales de l'hospitalisation (ARH) dès la parution des arrêtés fixant les schémas interrégionaux d'organisation de la greffe, prévue en 2008 |   |  |   |
| ** Les compétences des préfets de région seront transférées aux ARH dès que les schémas régionaux d'organisation sanitaire « génétique » seront arrêtés   |   |  |   |

## Définitions :

- Produits thérapeutiques annexes : tout produit entrant en contact avec le greffon.
- Assistance médicale à la procréation (AMP) : insémination artificielle, fécondation in vitro (FIV) et toute autre technique permettant la procréation en dehors du processus naturel, incluant le don de gamètes.
- Diagnostic prénatal (DPN) : ensemble de pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité (d'origine génétique, infectieuse, ou autre). Ces pratiques s'entendent tant de l'utilisation des techniques d'imagerie (échographie) que des analyses de biologie faites à partir de liquide amniotique.
- Diagnostic préimplantatoire (DPI) : diagnostic à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro, réalisé avant implantation dans l'utérus. Il est autorisé à titre exceptionnel lorsqu'un couple présente une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique grave et incurable et ne peut avoir d'autre objet que de rechercher l'affection en cause ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter.
- Extension du diagnostic préimplantatoire à titre expérimental (« DPI-HLA ») : diagnostic préimplantatoire effectué en vue de la conception d'un enfant indemne de la maladie génétique recherchée et susceptible de soigner de façon décisive son aîné malade grâce aux cellules souches prélevées à partir du sang de cordon ombilical.
- Déplacement d'embryon : entrée ou sortie d'embryons sur le territoire national aux fins de poursuite d'un projet parental.
- Laboratoires : laboratoires d'analyses médicales, laboratoires de cytogénétique, laboratoires de conservation, laboratoires de génétique.

## 12. Liste des activités d'assistance médicale à la procréation, de diagnostic et de génétique soumises à autorisation et agrément

|  |
|--|
| <p><b>Activités cliniques d'AMP</b> (Article R. 2142-1 1° du code de la santé publique)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Prélèvement d'ovocytes en vue d'une assistance médicale à la procréation ;</li><li>b) Prélèvement de spermatozoïdes ;</li><li>c) Transfert des embryons en vue de leur implantation ;</li><li>d) Prélèvement d'ovocytes en vue d'un don ;</li><li>e) Mise en œuvre de l'accueil des embryons ;</li></ul>  |
| <p><b>Activités biologiques d'AMP</b> (Article R. 2142-1 2° du code de la santé publique)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Préparation et conservation du sperme en vue d'une insémination artificielle ;</li><li>b) Activités relatives à la fécondation <i>in vitro</i> sans ou avec micromanipulation, comprenant notamment :<ul style="list-style-type: none"><li>✓ le recueil, la préparation et la conservation du sperme ;</li><li>✓ la préparation des ovocytes et la fécondation <i>in vitro</i> sans ou avec micromanipulation ;</li></ul></li><li>c) Recueil, préparation, conservation et mise à disposition du sperme en vue d'un don ;</li><li>d) Préparation, conservation et mise à disposition d'ovocytes en vue d'un don ;</li><li>e) Conservation à usage autologue des gamètes et tissus germinaux en application de l'article L. 2141-11 ;</li><li>f) Conservation des embryons en vue de projet parental ;</li><li>g) Conservation des embryons en vue de leur accueil et mise en œuvre de celui-ci.</li></ul> |
| <p><b>Activités de diagnostic prénatal</b> (Article R. 2131-1 du code de la santé publique)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Les analyses de cytogénétique, y compris les analyses de cytogénétique moléculaire ;</li><li>b) Les analyses de génétique moléculaire ;</li><li>c) Les analyses en vue du diagnostic de maladies infectieuses, y compris les analyses de biologie moléculaire ;</li><li>d) Les analyses d'hématologie, y compris les analyses de biologie moléculaire ;</li><li>e) Les analyses d'immunologie, y compris les analyses de biologie moléculaire ;</li><li>f) Les analyses de biochimie, y compris les analyses portant sur les marqueurs sériques maternels.</li></ul>  |
| <p><b>Activités de diagnostic préimplantatoire</b> (Article R. 2131-22-2 du code de la santé publique)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Le prélèvement cellulaire sur l'embryon obtenu par fécondation <i>in vitro</i> ;</li><li>b) Les analyses de cytogénétique, y compris moléculaire, sur la ou les cellules embryonnaires ;</li><li>c) Les analyses de génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires.</li></ul>  |
| <p><b>Analyses de génétique</b> (Article R. 1131-2 du code de la santé publique)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Les analyses de cytogénétique, y compris les analyses de cytogénétique moléculaire ;</li><li>b) Les analyses de génétique moléculaire ;</li><li>c) Toute autre analyse de biologie médicale prescrite dans l'intention d'obtenir des informations pour la détermination des caractéristiques génétiques d'une personne équivalentes à celles obtenues par les analyses mentionnées ci-dessus (<i>analyses récapitulées dans un arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de l'Agence de la biomédecine</i>).</li></ul>   |

## 13. Protocoles de recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires autorisés

Au 30 septembre 2008

| Equipe de recherches   | Date de l'autorisation | Titre du protocole de recherche  | Date du contrôle         |
|--|------------------------|--|--------------------------|
| <b>D. ABERDAM</b><br><i>INSERM U634</i><br>Nice  | 11/07/2005             | Maîtrise de la différenciation des CSEh en kératinocytes et maîtrise de la différenciation des CSEh en cellules de la limbe cornéale   | 24/04/2007               |
| <b>M. AUDIT</b><br><br><b>GENOSAFE</b><br>Evry   | 20/06/2008             | Mise au point de tests de contrôle de qualité sur les cellules souches embryonnaires humaines  |                          |
| <b>A-L. BENNACEUR</b><br><b>G. TACHDJIAN</b><br><i>INSERM U602</i><br><i>Hôp.P. Brousse</i> - Villejuif  | 20/09/2006             | Etablissement de modèles d'études physiopathologiques des hémopathies malignes liées à des déséquilibres et instabilités génétiques constitutionnelles   | 26/05/2008               |
| <i>INSERM U782</i><br><i>Hôp.A. Béclère</i> - Clamart  | 20/06/2008             | Dérivation et caractérisation de lignées de CSEh porteuses de mutation à l'origine de maladies monogéniques à visée de recherche   | 26/05/2008<br>18/06/2008 |
| <b>A-L. BENNACEUR</b><br><b>A. TURHAN</b><br><i>INSERM U602</i><br><i>Hôp.P. Brousse</i> - Villejuif<br><i>INSERM U421</i><br><i>CHU Poitiers</i> - Poitiers                                 | 09/02/2007             | Caractérisation du potentiel hémangioblastique / hématopoïétique des CSEh à visée thérapeutique et établissement de modèle d'études de CS leucémiques  |                          |
| <b>A-L. BENNACEUR</b><br><b>N. FRYDMAN</b><br><b>J-Y. PICARD</b><br><i>INSERM U602</i><br><i>Hôpital P. Brousse</i> - Villejuif<br><i>INSERM U782</i><br><i>Hôpital A. Béclère</i> - Clamart | 28/01/2008             | Différenciation des cellules germinales – Mise en place de l'information épigénétique  |                          |
| <b>J-P. BONNEFONT</b><br><i>INSERM U781</i><br><i>Hôp. Necker</i> - Paris  | 20/09/2006             | Etude de l'impact des mutations de l'ADNmt sur la ségrégation de l'ADNmt et sur l'expression des gènes mitochondriaux chez les embryons humains atteints de mitochondriopathies  |                          |
| <b>L. COULOMBEL</b><br><b>A-L. BENNACEUR</b><br><i>INSERM U602</i><br><i>Hôp. P. Brousse</i> - Villejuif   | 19/06/2006             | 1. Identification de CSH et de progéniteurs lymphoïdes à partir de la différenciation des CSEh<br>2. Caractérisation de la différenciation endothéliale à partir des CSEh  | 26/05/2008               |
|  | 11/07/2007             | <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation du 19/06/2006 : reprise de la direction des recherches par A.-L. BENNACEUR.  | 26/05/2008               |
| <b>J. DE VOS</b><br><b>S. HAMAMAH</b><br><i>CHU Montpellier</i>  | 08/07/2005             | Etude des modifications du transcriptome des CSEh au cours de leur différenciation précoce en précurseurs cardiomyocytaires, précurseurs neuronaux et précurseurs hépatopancréatiques  | 18/12/2006<br>02/07/2008 |
|  | 13/07/2006             | Dérivation de nouvelles lignées de CSEh et étude des déterminants de leur pluripotence   |                          |
| <b>L. DOUAY</b><br><i>UPRES EA 1638</i><br><i>Université Pierre et Marie Curie</i> - Paris   | 10/01/2006             | Maîtrise de la différenciation des CSEh en cellules souches hémangioblastiques et étude de leurs potentialités thérapeutiques dans le cadre de greffes et à des fins transfusionnelles   |                          |
| <b>S. GARCIA</b><br><i>Institut Pasteur</i> - Paris  | 19/06/2006             | Etablissement de modèles animaux chimériques Hommes/souris : application à l'étude de l'infection par le VIH   | 10/10/2008               |
| <b>R. GHERARDI</b><br><i>INSERM E0011</i> - Créteil  | 03/07/2006             | Différenciation standardisée <i>in vitro</i> des CSEh en cellules myogéniques et validation <i>in vivo</i> de leur potentiel thérapeutique   |                          |
| <b>J. HATZFELD</b><br><i>CNRS FRE 2942</i><br><i>(ex UPR 9045)</i> - Villejuif   | 19/08/2005             | Etude du rôle des gènes contrôlant l'autorenouvellement et la détermination des CSEh vers les différents feuillets embryonnaires ; Développement de systèmes de détermination permettant la différenciation de tissus dérivés de l'endoderme et du mésoderme en vue de leur utilisation pour la recherche pharmaceutique et clinique |                          |
| <b>P. HENNO</b><br><i>MABgène</i> - Alès   | 13/07/2006             | Maîtrise de la différenciation des CSEh en cardiomyocytes et étude de leur potentialité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque   | 01/07/2008               |
| <b>Y. LAABI</b><br><i>Abcys</i> - Paris  | 19/06/2006             | Identification de molécules contrôlant les processus d'engagement et de différenciation des CSEh en endoderme hépatique et production de cellules hépatiques à usage pharmacotoxicologique   |                          |
| <b>J. LARGHERO</b><br><i>Hôp.Saint Louis</i> - Paris   | 13/07/2006             | Spécification cardiaque des CSEh : vers une thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque  |                          |
| <b>A. LEFEBVRE</b><br><b>J-F. GUERIN</b><br><i>INSERM U846</i> - Bron  | 20/06/2008             | Caractéristiques épigénétiques de l'embryon humain préimplantatoire : analyse du profil de méthylation de gènes soumis à empreinte parentale   |                          |
| <b>S. LEHMANN</b><br><i>CNRS UPR 1142</i> - Montpellier  | 08/07/2005             | A travers une approche protéomique des CSEh, étude des mécanismes d'autorenouvellement et de différenciation de ces cellules   | 21/03/2008               |
| <b>J-M. LEMAITRE</b><br><i>INSERM U661</i> – Montpellier   | 15/06/2007             | Etude de la reprogrammation des cellules sénéscentes vers la pluripotence  |                          |
| <b>P. MAUREL</b><br><i>INSERM U632</i> - Montpellier   | 24/10/2005             | Etude de la différenciation des CSEh en hépatocytes  | 21/02/2007               |

| Equipe de recherches  | Date de l'autorisation | Titre du protocole de recherche  | Date du contrôle |
|---|------------------------|--|------------------|
| <b>M. MECHALI</b><br>CNRS UPR1142 - Montpellier   | 15/06/2007             | Signatures des origines de réplication et compétence à la réplication des CSEh en autorenouvellement ou induites en différenciation  |                  |
| <b>J. MELKI</b><br>INSERM U798 - Evry   | 20/09/2006             | Génération et caractérisation d'un modèle cellulaire neuronal d'amyotrophie spinale à partir de CSEh (INSERM U798)   |                  |
| <b>O. MERTEN</b><br>Généthon - Evry   | 14/08/2007             | Culture de cellules, développement de bioprocédés en bioréacteur, développement et optimisation des conditions de culture des CSEh en vue de leur amplification  |                  |
| <b>B. ONTENIENTE</b><br>INSERM UMR 788<br>K- Bicêtre  | 19/06/2006             | Potentiel thérapeutique des CSEh dans les lésions aiguës du système nerveux  | 03/09/2008       |
|   | 15/06/2007             | <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation du 19/06/06 : changement de locaux.  |                  |
| <b>C. PATRAT</b><br>GH Cochin St-Vincent-de-Paul - Paris                                    | 11/07/2007             | Etude de la dynamique des changements épigénétiques au cours du développement préimplantatoire de l'embryon humain en utilisant l'inactivation du chromosome X comme processus modèle ( <b>embryon</b> ) |                  |
| <b>F. PELLESTOR</b><br><b>S. HAMAMAH</b><br>CHU Montpellier                                 | 11/07/2007             | Régulation de la ségrégation chromosomique dans les ovocytes et les embryons préimplantatoires humains, et effet de l'âge maternel ( <b>embryon</b> )  |                  |
| <b>M. PESCHANSKI</b><br>INSERM U421<br>Laboratoire I-stem - Evry                            | 16/02/2005             | Etude des potentialités de cellules neuronales obtenues à partir de CSEh dans le traitement de la <b>maladie de Huntington</b>   | 1/06/2007        |
|   | 19/08/2005             | Modélisation <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> de la <b>généodermatose de Clouston</b> aux fins d'études physiopathologiques et thérapeutiques   |                  |
|   | 19/08/2005             | Etude des mécanismes impliqués dans la dystrophie myotonique de type 1 (ou <b>maladie de Steinert</b> ) et l'identification de composés permettant un intérêt thérapeutique potentiel pour cette maladie |                  |
|   | 13/09/2005             | Validation des méthodes d'obtention de cardiomyocytes à partir de CSEh et étude de leur potentiel thérapeutique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque liée à la <b>myopathie de Duchenne</b>    |                  |
|   | 10/01/2006             | Etude des mécanismes physiopathologiques de la <b>maladie de Huntington</b> et identification de composés présentant un intérêt thérapeutique potentiel pour cette maladie                               |                  |
|   | 11/07/2007             | <b>Modifications substantielles</b> des autorisations du 16/02/05, 19/08/05, 13/09/05 et 10/01/06 : déménagement du laboratoire I-Stem   |                  |
|   | 20/06/2008             | Modélisation de la Dystrophie musculaire facio-scapulohumérale (FSH) par l'utilisation de CSEh porteuses de la mutation  |                  |
| <b>M. PESCHANSKI</b><br><b>S. VIVILLE</b><br>INSERM U421<br>Laboratoire I-stem - Evry       | 19/06/2006             | Dérivation et amplification de lignées de CSEh porteuses de mutation à l'origine de maladies monogéniques  | 1/06/2007        |
|   | 25/02/2008             | <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation du 19 juin 2006  |                  |
| <b>C. PINSET</b><br>SA Celogos - Evry   | 31/08/2007             | Développement d'approches de thérapie cellulaire fondées sur la progénie de CSEh pour des altérations musculaires sphinctériennes et des cardiomyocytes  |                  |
| <b>M. PUCEAT</b><br>CNRS FRE 2593 - Montpellier<br>INSERM U421<br>Laboratoire I-stem - Evry | 08/07/2005             | Mécanismes génétiques de la spécification cardiaque des CSEh : une recherche prospective de traitements des pathologies ischémiques et génétiques cardiaques   | 1/06/2007        |
|   | 09/02/2007             | <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation du 8/07/2005 : transfert des recherches vers l'unité INSERM U861 (laboratoire I-Stem, Evry)  |                  |
|   | 11/07/2007             | <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation du 8/07/2005 : déménagement du laboratoire I-Stem  |                  |
| <b>E. PUCHELLE</b><br><b>C. CORAUX</b><br>INSERM U514 - Reims                               | 08/07/2005             | Etude des potentialités des cellules épithéliales respiratoires issues de CSEh dans le traitement de la mucoviscidose  | 8/11/2007        |
|   | 24/10/2005             | Etude des potentialités des cellules épithéliales respiratoires produites à partir de CSEh porteuses de la mutation caractérisant la mucoviscidose dans le traitement de cette maladie                   |                  |
|   | 13/04/2007             | <b>Modification substantielle</b> des autorisations du 08/07/05 et du 24/10/05 : reprise de la direction des recherches par C.CORAUX.  |                  |
| <b>P. SAVATIER</b><br>INSERM U371 - Bron  | 22/03/2005             | Identification des gènes impliqués dans le contrôle de l'autorenouvellement des CSEh et différenciation des CSEh en neurones dopaminergiques   | 14/06/2007       |
|   | 13/04/2007             | Dérivation et caractérisation de lignées de CSEh   |                  |
|   | 10/01/2008             | Criblage fonctionnel d'aptamères peptidiques stimulant l'autorenouvellement des CSEh   |                  |
| <b>W. VAINCHENKER</b><br>INSERM U790<br>Institut G. Roussy - Villejuif                      | 21/03/2005             | Identification des gènes impliqués dans le contrôle de l'autorenouvellement des CSEh ainsi que la différenciation hématopoïétique et la différenciation cardiaque des CSEh                               | 27/09/2007       |
|   | 09/02/2007             | <b>Modification substantielle</b> de l'autorisation du 21/03/2005 : transfert d'une partie des recherches sur le site de l'unité INSERM U602 (hôp. Paul Brousse, Villejuif)                              |                  |
|   | 10/01/2008             | Modification substantielle de l'autorisation du 21 mars 2005 : Modélisation <i>in vivo</i> d'hémopathies malignes à partir de CSEh   |                  |
| <b>A. WEBER</b><br>INSERM EMI 00-20<br>Kremlin Bicêtre                                      | 11/07/2005             | Etude des mécanismes intervenant dans la différenciation des CSEh en hépatoblastes et identification des gènes impliqués dans cette différenciation  | 28/03/2007       |

## 14. Le consentement au prélèvement – Note technique

La création d'un fichier national, sur lequel les personnes pourraient expressément mentionner leur position en faveur du don d'organes, l'inscription sur la carte Vitale ou sur un document officiel de cette position est souvent présentée comme une alternative souhaitable au consentement présumé retenu par la loi.

Une enquête menée par l'Agence de la biomédecine en octobre 2006 auprès d'un échantillon représentatif de la population pour faire le point sur les perceptions de nos concitoyens sur le don d'organes a montré que seulement 12 % de la population est détentrice d'une carte de donneur et 54 % connaît l'existence du registre national des refus. La discussion en famille est citée très majoritairement, par 88 % des personnes interrogées, comme un moyen de faire connaître sa position en faveur du don d'organes. Seulement 3 % citent la carte de donneur, sachant que des dizaines de millions de cartes ont été distribuées, dont 25 millions par l'Agence de la biomédecine.

L'Agence de la biomédecine a identifié plusieurs freins et difficultés qu'engendrerait l'inscription de sa volonté pour le don d'organes sur un document officiel comme la carte Vitale ou dans un registre national.

- Le principe du consentement présumé a été retenu et conservé en France pour des raisons d'efficacité. Dans les pays où le consentement explicite est la règle, on constate que très peu de personnes font la démarche d'inscrire leur volonté sur un support écrit et le nombre de greffes est plus bas qu'en France. Le consentement explicite constitue, en pratique, un obstacle au prélèvement et s'avère contre-productif.
- Le consentement explicite signifierait qu'une personne qui se serait exprimée en faveur du don pourrait en théorie être prélevée par les équipes médicales sans que les coordinations hospitalières de prélèvement aient rencontré les proches du défunt, ce qui est difficilement envisageable.
- L'Agence de la biomédecine communique depuis nombre d'années sur la nécessité de transmettre sa décision pour ou contre le don de ses organes à ses proches, message relayé notamment par les campagnes d'information autour des journées nationales de réflexion sur le don d'organes et la greffe (le 22 juin de chaque année), et cette information progresse. Ce message est aujourd'hui le plus efficace dans le cadre du régime du consentement présumé. Il facilite l'échange entre la famille du défunt et les coordinations hospitalières de prélèvement sur un sujet aussi difficile et délicat que le don d'organes.
- Le registre ou la carte vitale devrait être consultable à tout moment du jour ou de la nuit, notamment dans les services de réanimation ou aux urgences des centres hospitaliers de province. Si l'inscription sur la carte Vitale était adoptée, on ne pourrait plus prélever, même après l'entretien avec les proches, quelqu'un dont on n'aura pas, pour une raison ou une autre, retrouvé la carte.
- Dans un régime de consentement explicite, on ne présume plus que chacun est pour donner ses organes, on lit la carte ou on interroge le registre pour connaître la position du défunt. Le régime du consentement présumé est plus ouvert et adopter un régime de consentement explicite constituerait une régression.

## 15. Rapports de l'Agence de la biomédecine et site internet

### Quelques rapports de l'Agence de la biomédecine

Les rapports annuels de l'Agence de la biomédecine : Rapport annuel – Bilan des activités 2004, 2005, 2006, 2007

Deux rapports ont été commandés par l'Agence de la biomédecine en 2007 :

- *Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic préimplantatoire et formes héréditaires de cancers*, sous la direction de Dominique STOPPA-LYONNET (2008)
- *Etat des lieux du diagnostic prénatal en France*, sous la direction de Véronique MIRLESSE et de François THÉPOT (2008)

### Documents d'évaluation :

Chaque année, l'Agence de la biomédecine produit :

- Un bilan annuel complet des activités, qui est édité sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine (seule une synthèse est éditée avec le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine) :
  - Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France : Organes / Cellules souches hématopoïétiques / prélèvement, conservation et greffe de tissus.
  - Bilan des activités de procréation et génétique humaine en France : Assistance médicale à la procréation / Diagnostics sur l'embryon et le fœtus.
- Des fiches régionales annuelles d'activité (y compris une synthèse nationale de l'ensemble des régions), dans chacun des deux domaines :
  - Prélèvement et greffe : Organes / Cellules souches hématopoïétiques / Cornées
  - Assistance médicale à la procréation et diagnostic prénatal (première édition en 2007, sur les données d'activité 2005)
- Une synthèse des rapports annuels d'activité des coordinations hospitalières de prélèvement
- Les rapports annuels d'activité des équipes de greffe

### Les sites Internet de l'Agence de la biomédecine

Le site institutionnel [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr) est complété par des sites spécifiques ciblés sur une thématique, un événement ou un public.

Ainsi, le site [www.ledonlagreffeetmoi.com](http://www.ledonlagreffeetmoi.com) délivre une information dédiée aux jeunes, le site [www.dondemoelleosseuse.fr](http://www.dondemoelleosseuse.fr) accompagne la semaine de mobilisation pour le don de moelle osseuse et [www.procreationmedicale.fr](http://www.procreationmedicale.fr), dernier né ouvert en 2008, informe les couples infertiles qui s'engagent dans une démarche d'assistance médicale à la procréation. Il a été complété récemment par le site [www.donsdovocytes.fr](http://www.donsdovocytes.fr).

**L'Agence de la biomédecine offre une formation diversifiée à l'attention des professionnels de santé.**

<http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/formation-plan.aspx>

Ce rapport a pu être rédigé grâce à  
toutes les équipes de l'Agence de la biomédecine,  
qui se sont mobilisées pour apporter leur expertise,  
à la précieuse collaboration de Frédérique Barbut  
et à l'appui technique de Stéphanie Quetty.







1 avenue du Stade de France  
93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX  
Tél. : 01 55 93 65 50  
Fax : 01 55 93 65 55  
[www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)