

GUIDE D'AIDE AU RECUEIL DU CONSENTEMENT DE DON D'EMBRYONS A LA RECHERCHE A destination des professionnels de santé

Thème et objectifs du guide

Le présent document a pour objectif d'aider les professionnels de santé dans le recueil du consentement éclairé des couples quant à l'utilisation d'embryons à des fins de recherche. Il fait partie d'une série de trois documents élaborés, dans le cadre d'un groupe de travail, sous l'égide de l'Agence de la biomédecine :

- Brochure d'information des couples souhaitant donner leurs embryons à la recherche (en cours de conception) ;
- Formulaires harmonisés de recueil du consentement ;
- Guide d'aide au recueil du consentement.

Ce groupe de travail, composé de professionnels de l'AMP, de chercheurs et de membres de l'Agence, a été réuni pour deux raisons principales :

- manque d'homogénéité des formulaires de consentements utilisés en France ;
- évolution des standards éthiques internationaux concernant le recueil des consentements.

Un certain nombre de documents publiés par des institutions internationales (voir bibliographie) fixent des standards précis concernant le recueil du consentement auprès des couples donneurs. Ces standards ont tendance à converger pour aboutir à des conditions qui, si elles ne sont pas rassemblées dans les consentements, invalideraient l'utilisation des résultats des recherches utilisant les embryons objets du don: articles publiés dans des journaux scientifiques à comités de lecture, publications de données sur les lignées de cellules souches embryonnaires obtenues, mise à disposition de ces lignées, etc. **Le respect de ces standards internationaux dans la conception des consentements est donc une condition impérative pour la valorisation des recherches françaises dans le monde.** Une recherche ne satisfaisant pas à ces critères risque de ne pas pouvoir être publiée, une lignée produite hors de ces conditions ne sera pas utilisée. La plupart des grands journaux scientifiques ont ou sont en train de revoir leur politique éditoriale à ce sujet.

Les trois documents mis à la disposition des professionnels et des couples **visent donc à l'harmonisation et à l'homogénéisation, suivant les critères internationaux les plus récents, du recueil du consentement** au don d'embryon à la recherche.

Le but de ce guide est d'expliquer aux professionnels le contenu du formulaire de consentement qu'ils doivent faire signer, et de les aider dans les échanges qu'ils doivent avoir avec les couples donneurs. Des modèles de consentement sont disponibles sur le site de l'Agence de la biomédecine.

Définition et intérêt de la recherche sur l'embryon

Les différents types de recherche sur l'embryon

Il y a plusieurs types de recherches sur l'embryon :

1. Recherches sur l'embryon lui-même : elles visent à une meilleure connaissance de l'embryon « *in toto* », de son développement, de ses interactions avec l'environnement. Par exemple, certaines recherches autorisées par l'Agence de la biomédecine visent à l'analyse des gènes ou des protéines exprimés dans les cellules de l'embryon. Cinq projets concernant ce type de recherche ont été autorisés.
2. Dérivation de lignées de cellules souches pluripotentes à partir du bouton embryonnaire
L'obtention de ces lignées peut se faire à partir d'embryons congelés ne présentant pas de pathologie particulière, mais aussi d'embryons frais qui ne seraient pas transférables suite à un diagnostic préimplantatoire ou dont la qualité interdit le transfert. La grande majorité des demandes d'autorisation déposées à l'Agence de la biomédecine concernent des projets de dérivation de lignées de cellules souches embryonnaires (voir annexe pour exemples) ou utilisent des lignées déjà obtenues en France ou à l'étranger.

Quel que soit le type de recherches, celles-ci impliquent la destruction de l'embryon. Par ailleurs, le transfert « à des fins de gestation » des embryons utilisés dans le cadre d'une recherche autorisée est rigoureusement interdit par la loi. Il faut également préciser que les cellules souches embryonnaires sont incapables de former à elles seules un embryon susceptible d'être transféré.

En France, selon les termes de la loi de bioéthique du 6 août 2013, ces recherches ne peuvent être effectuées que si les équipes qui les entreprennent ont obtenu une autorisation de la part de l'Agence de la biomédecine. Ces autorisations sont délivrées après un examen approfondi des dossiers, dans leurs aspects scientifiques mais aussi éthiques. Les équipes ont par ailleurs l'obligation d'adresser à l'Agence, tous les ans, un état d'avancement de leur recherche.

La recherche sur les cellules souches embryonnaires : une recherche internationale

Les lignées de cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) ont deux propriétés qui expliquent leur intérêt : elles peuvent être amplifiées en laboratoire de façon illimitée, congelées, décongelées, tout en gardant intacte leur deuxième particularité : la potentialité de se différencier dans tous les tissus du corps humain : ces cellules sont « pluripotentes ». Cela les distingue d'autres cellules souches, comme les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse ou du sang de cordon, qui ne peuvent pas être amplifiées sous forme de lignées « immortelles », et qui ne permettent d'obtenir que les cellules spécialisées de quelques tissus, voire d'un seul (caractère « multipotent »).

Compte tenu de la possibilité de leur amplification en nombre illimité, la recherche sur les CSEh est internationale, et il n'est pas exclu qu'un jour se développent des « banques » de ces cellules à visée de transplantation, ou simplement à la disposition des chercheurs. Les lignées dérivées dans un pays ont donc vocation à être utilisées dans d'autres pays, à être inscrites dans des registres internationaux, à être validées par les standards internationaux, incluses dans des banques internationales, et éventuellement à être utilisées dans des protocoles thérapeutiques. C'est ce qui en fait l'intérêt, et une lignée qui ne pourrait être utilisée qu'en France serait vouée à ne pas être utilisée. On est donc dans une configuration différente des projets ci-dessus s'appliquant à l'embryon *in toto*. C'est pour cette raison que le recueil du consentement dans le cas des lignées de CSEh dérivées à partir d'embryons donnés à la recherche est particulièrement sensible.

Il est fort probable que, si ces lignées dérivées sont incluses dans des banques/registres internationaux, les responsables de ces registres s'assureront au préalable qu'elles ont été dérivées dans le respect des règles éthiques admises par tous. En 2009 par exemple, suite à la décision du président des Etats-Unis d'étendre le champ des financements fédéraux, les NIH (National Institutes of Health) ont édicté un ensemble de

règles éthiques auxquelles doivent impérativement répondre les lignées pour être utilisées dans une recherche financée par le gouvernement nord-américain. Ces règles concernent en particulier les consentements à recueillir auprès des couples donateurs.

Le recueil du consentement

Encadrement législatif

Selon la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 modifiée par la loi du 6 août 2013 (art . L2151-5) : « Une recherche ne peut être menée qu'à partir d'embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation et qui ne font plus l'objet d'un projet parental. La recherche ne peut être effectuée qu'avec le consentement écrit préalable du couple dont les embryons sont issus, ou du membre survivant de ce couple, par ailleurs dûment informés des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou d'arrêt de leur conservation. À l'exception des situations mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 2131-4¹ et au troisième alinéa de l'article L. 2141-3², le consentement doit être confirmé à l'issue d'un délai de réflexion de trois mois».

La loi ne prévoit donc pas les conditions précises du recueil du consentement, et le contenu des formulaires n'est pas détaillé. En revanche, dans le cas d'embryons congelés ne bénéficiant plus de projet parental, le recueil en deux étapes séparées par un délai de 3 mois est clairement défini. Logiquement, il n'y a pas de confirmation du consentement dans le cas des embryons jugés non transférables ou ceux issus d'une procédure de DPI.

Chronologie du recueil

1) Embryons congelés (dépourvus de projet parental)

La séquence suivante est proposée afin d'assurer à la fois le respect de la loi et la faisabilité de la procédure dans le centre d'AMP :

- Le formulaire envoyé à l'occasion de la relance annuelle des couples dont des embryons sont conservés est considéré, si le couple a coché l'option du don à la recherche, comme le premier consentement. La liste des projets de recherche autorisés, la brochure d'information (bientôt disponible), ainsi que les documents relatifs à l'accueil d'embryons par un couple infertile, accessibles sur le site internet de l'Agence de la biomédecine, doivent être mentionnés.
- Après récupération de ce premier formulaire, le centre d'AMP envoie la version papier de la brochure d'information, accompagnée du formulaire de confirmation du consentement et d'une proposition d'entretien avec le spécialiste en charge du couple. Le formulaire de consentement doit comporter la date de signature du premier consentement : la date de signature du formulaire de confirmation doit être postérieure à celle-ci d'au moins 3 mois.

2) Embryons jugés non transférables ou issus de DPI

Le recueil du consentement doit se faire par écrit, lors de l'un des entretiens avec le couple et avant la réalisation de la fécondation *in vitro*. La brochure d'information doit être remise préalablement à cet entretien.

Définition et liste des principaux points du processus de consentement

Il faut distinguer les conditions dans lesquelles le consentement est recueilli et les termes mêmes du consentement. Les modèles de consentement proposés ont été rédigés dans le souci d'une simplicité maximum, en accord avec les standards cités plus haut.

Conditions du recueil

Trois points sont importants et font l'objet d'un consensus international :

¹ Devenir des embryons issus de DPI

² Embryons de mauvaise qualité, non transférables

1. Protection de l'anonymat du donneur : les couples doivent être informés de la façon dont les données à caractère personnel seront protégées. L'équipe AMP qui interagit avec le couple et recueille le consentement du don à la recherche doit, si cela est possible, être distincte de l'équipe de recherche. Le caractère anonyme de l'embryon donné à la recherche et sa traçabilité (indépendamment de la codification du centre AMP) sont assurés par l'attribution d'un code donné par l'Agence de la biomédecine à la demande de l'équipe d'AMP avant le transfert de l'embryon à l'équipe de recherche. Un contrôle de ces modalités de codification est assuré lors de visites d'inspection menées par l'Agence. Dans certaines conditions très particulières (recherche sur des mutations familiales à partir d'embryons issus de DPI), l'anonymat ne peut être conservé. Le paragraphe correspondant dans le formulaire de consentement doit alors être supprimé et cette levée de l'anonymat exposée au couple donneur qui doit y consentir.
2. Qui doit recueillir le consentement ?
C'est l'équipe d'AMP qui donne l'information au couple, répond à ses questions et recueille le consentement. Il est préférable que les médecins qui prennent part à la recherche sur l'embryon ou les cellules souches ne soient pas impliqués dans le recueil du consentement des couples donneurs d'embryons, et ne soient pas le médecin référent du couple lors de la procédure d'AMP. Les patients pourraient avoir l'impression de devoir consentir au don d'embryons à la recherche pour la simple et bonne raison que le médecin à qui ils font confiance leur propose cette option. Cependant, une telle séparation entre médecins AMP et médecins chercheurs n'est pas toujours réalisable. Dans ce cas, peut-être est-il souhaitable que l'information du couple sur le protocole de recherche soit donnée par un membre de l'équipe qui ne soit pas le médecin référent du couple.
3. Absence de différence de traitement
Le couple doit être assuré explicitement que sa décision de donner ou non ses embryons à la recherche ne modifiera aucunement la façon dont il est (ou sera à l'avenir) pris en charge.

Termes du consentement

Plusieurs autres points sont abordés dans le formulaire de consentement et doivent faire l'objet d'une information claire.

1. Destruction de l'embryon
Il est important que le couple comprenne que l'embryon donné à la recherche sera détruit, soit immédiatement après sa décongélation (dans certaines recherches sur des embryons congelés), soit après quelques jours de culture. Cette destruction de l'embryon est, dans l'état actuel des connaissances, inéluctable pour la réalisation des projets de recherche, et en particulier pour pouvoir extraire les cellules dans le cas de la dérivation de lignées de cellules souches embryonnaires.
2. Informations sur le projet de recherche
Ce sujet est délicat et, exceptionnellement, le groupe de travail a fait un choix qui diverge de ce que préconisent la plupart des consentements établis à l'étranger. Ceux-ci, en effet, requièrent que le protocole de recherche dans lequel va être utilisé l'embryon soit précisé au couple au moment du recueil du consentement. Dans le cas de la France, et des conditions temporelles dans lesquelles se déroule le don, il arrive fréquemment que le protocole de recherche ne soit pas connu au moment du recueil. Il a semblé, d'autre part, inapproprié de prévoir un retour vers le couple donneur au moment où la nature du protocole dans lequel sera utilisé l'embryon est connue. Enfin, le couple ne peut pas « choisir » à quel projet de recherche ou à quelle équipe le don sera fait, de même que si un jour il devait y avoir une application thérapeutique, il ne pourrait préférer telle ou telle application.

Dans le cas d'embryons issus de DPI donnés à la recherche, les embryons porteurs de mutations sont voués à la destruction et ne sont pas congelés. Le couple est en général très averti des conséquences de la mutation recherchée par le DPI qui le concerne, et il peut être approprié de préciser que le projet de recherche portera sur la compréhension de la maladie liée à cette mutation, ce qui pourra apporter des informations susceptibles d'en améliorer la prise en charge.

On peut suggérer au couple donneur qui s'intéresserait aux protocoles de recherche autorisés de les consulter sur le site de l'Agence de la biomédecine. Le fait qu'un protocole de recherche ne peut pas avoir lieu s'il n'a pas été autorisé après un examen approfondi de la part d'experts, sous l'égide d'une autorité de santé, doit être souligné.

3. Rétractation

La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 (modifiée par la loi du 6 août 2013) indique que « le consentement des deux membres du couple ou du membre survivant du couple est révocable sans motif tant que les recherches n'ont pas débuté » (art. L2151-5). En pratique, le groupe de travail a estimé que cette disposition doit être mentionnée dans le formulaire.

Il faut indiquer au couple que si des lignées sont dérivées de l'embryon, elles pourront être utilisées pendant des années, et distribuées à d'autres laboratoires y compris hors de France (laboratoires soumis également à des règles éthiques), sous réserve d'une autorisation de l'Agence de la biomédecine. Il n'est pas exclu non plus qu'elles puissent être utilisées dans des protocoles thérapeutiques.

La rétractation d'un seul des membres du couple suffit à révoquer le consentement.

4. Bénéfice financier

Le couple doit être informé qu'il ne tirera aucun bénéfice financier de son don, même si une équipe de recherche, voire une société privée, gagnait de l'argent suite à la valorisation de connaissances acquises grâce à l'utilisation de l'embryon donné, ou de la lignée de CSEh qui en aurait été dérivée.

Cette précaution prend exemple de ce qui est pratiqué dans une majorité de pays étrangers. Cependant la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 stipule (art. L2151-3) que : « Un embryon humain ne peut être ni conçu, ni constitué par clonage, ni utilisé, à des fins commerciales ou industrielles ». Il semblerait que cet article s'applique également à l'utilisation des lignées de CSEh dérivées à partir d'embryons.

La question de la valorisation commerciale des inventions faites dans le cadre de recherches utilisant des embryons ou des cellules souches embryonnaires est actuellement en discussion, mais n'est pas tranchée aussi bien au niveau national qu'international.

A l'heure actuelle, en Europe, les cultures de CSEh, qui ne peuvent être obtenues qu'en détruisant des embryons humains, ne sont pas brevetables en vertu du droit européen des brevets.

Dans d'autres pays, en particulier aux Etats-Unis, des brevets peuvent être délivrés, donnant lieu à des utilisations à but commercial. En particulier, les cellules différenciées à partir de CSEh pourraient être utilisées dans des protocoles cliniques (c'est déjà le cas pour deux essais cliniques actuellement en cours, autorisés aux Etats-Unis par la FDA) ou être soumises à des droits de propriété intellectuelle. Il est probable que l'inclusion du renoncement, de la part du couple, à tout bénéfice financier, sera regardée de façon très attentive par tout laboratoire concerné par un brevet éventuel avant qu'il n'utilise des CSEh.

Bibliographie

- Version finale des recommandations du National Institute of Health, publiée en date du 7 juillet (consultable sur le site internet du NIH: <http://stemcells.nih.gov/policy/2009guidelines.htm>)
- Recommandations pour la recherche sur les cellules souches embryonnaires, National Academy of sciences of USA, <http://nationalacademies.org/morenews/20100526.html>
- Caulfield T, Ogbogu U, Isasi RM. Informed consent in embryonic stem cell research: are we following basic principles? CMAJ. 2007 Jun5;176(12):1722-5
- Recommandations pour la conduite des recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines. International Society for Stem Cell Research. <http://www.isscr.org/guidelines/index.htm>
- Exemple de formulaire de consentement proposé par l'ISSCR.
<http://www.isscr.org/guidelines/consent.htm>
- Consentement au don d'embryon, recommandations pour la pratique clinique émises par la Société des obstétriciens et gynécologues canadiens. SOGC, septembre 2008, n° 215, p. 824

- Exemple d'information relative au consentement – Institut de recherches en santé au Canada. <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/34478.html>
- Code of practice for the use of human stem cell lines. UK stem cell bank. <http://www.ukstemcellbank.org.uk/codesofpractice.cfm>