



Rapport sur l'application de la loi de bioéthique

janvier 2018

Rapport sur l'application de la loi de bioéthique

janvier 2018

Sommaire

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Introduction | 3 |
| 2. Prélèvement et greffe d'organes, de tissus et de cellules..... | 4 |
| 2.1. Donneurs décédés d'organes et de tissus..... | 6 |
| 2.2. Donneurs vivants d'organes | 12 |
| 2.3. Cellules souches hématopoïétiques | 16 |
| 2.4. Sécurité sanitaire, qualité des pratiques, vigilance, suivi des personnes..... | 22 |
| 3. Assistance médicale à la procréation..... | 25 |
| 3.1. Cadre juridique..... | 26 |
| 3.2. Mise en œuvre | 32 |
| 3.3. Conclusions et pistes de travail | 38 |
| 3.4. Sécurité sanitaire et qualité des pratiques d'AMP, suivi des personnes | 38 |
| 3.5. Recherches biomédicales sur les gamètes et les embryons..... | 40 |
| 4. Génétique, diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire..... | 42 |
| 4.1. Génétique..... | 43 |
| 4.2. Diagnostics anténataux..... | 47 |
| 4.3. Conclusions et pistes de travail | 51 |
| 5. Recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines..... | 52 |
| 5.1. Cadre juridique..... | 52 |
| 5.2. Mise en œuvre | 55 |
| 5.3. Évolutions scientifiques et médicales | 58 |
| 5.4. Conclusions et pistes de travail | 60 |
| 6. Conclusion générale..... | 61 |
| 7. Documents complémentaires..... | 62 |

1. Introduction

Afin de se donner les moyens d'une réflexion rigoureuse avant de proposer des modifications de la loi de bioéthique dans le cadre de sa révision, il est prévu la tenue d'états généraux de la bioéthique à l'initiative du Comité consultatif national d'éthique (CCNE), ainsi qu'un bilan de l'application de la loi de bioéthique par l'Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques (OPECST). Comme pour les révisions précédentes, le Conseil d'État a par ailleurs été saisi par le Premier ministre.

En complément, l'Agence de la biomédecine apporte ici sa contribution à la préparation du réexamen de la loi. Elle fait le point, dans ses champs de compétence, sur la mise en œuvre effective de la loi de bioéthique au regard de l'évolution de la science et des pratiques médicales, en matière de traitements, de diagnostics, de procréation ou de recherche sur l'embryon.

Le présent document est composé de 4 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.

Chaque fiche thématique est structurée de la manière suivante : un rappel du cadre juridique reprend tout d'abord les principales dispositions législatives et réglementaires du code de la santé publique (CSP). Quelques repères chiffrés illustrent et éclairent les différentes applications de la loi. La mise en œuvre de la loi est ensuite abordée sous l'angle tant médical qu'éthique et celui des difficultés rencontrées. Un éclairage international sur les législations de pays comparables à la France est apporté pour différentes problématiques. Enfin, sur chaque thème, les principales conclusions et points de réflexion sont brièvement rappelés.

2. Prélèvement et greffe d'organes, de tissus et de 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, provenant d'un donneur. Les organes sont 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 à l'apparition des traitements immunosuppresseurs qui permettent d'éviter le rejet du greffon. L'évolution de ces traitements et une meilleure prise en charge du patient greffé ont permis le développement de la greffe et l'élargissement de ses indications, quel que soit l'organe.

Cette thérapeutique est efficace : ses résultats en termes de durée et de qualité de vie des patients sont en constante progression. Ainsi, 5 891 greffes d'organes ont été réalisées en 2016 et le nombre estimé de personnes porteuses d'un greffon fonctionnel est supérieur à 59 000. Néanmoins, comme dans les autres pays, les besoins des patients augmentent dans des proportions plus importantes que le nombre de greffes effectuées : 8 069 nouveaux inscrits sur la liste nationale d'attente en 2016.

Pour répondre aux besoins croissants des patients, l'Agence de la biomédecine s'est efforcée, en concertation avec les parties prenantes et en accord avec le ministère de la santé, d'étendre les possibilités de prélèvement d'organes sur les personnes en état de mort encéphalique (donneurs âgés, donneurs porteurs de comorbidités ou d'un marqueur sérologique) et décédées après arrêt cardiaque et de favoriser la greffe à partir de donneurs vivants (rein, lobe hépatique).

Les greffes de tissus (os, artères, veines, peau, cornées, valves cardiaques...), permettent de remplacer un tissu défaillant et de soigner les grands brûlés, de traiter des maladies aussi différentes que les sarcomes osseux, les malformations congénitales cardiaques, les infections de prothèse ou les cécités cornéennes. Les tissus peuvent être prélevés sur personnes décédées, au même titre que les organes, ou recueillis sous forme de résidus opératoires (membrane amniotique lors d'un accouchement, tête fémorale lors de la mise en place d'une prothèse de hanche...).

Plusieurs greffes dites composites vascularisées (avant-bras, face partielle ou totale) ont été réalisées en France ces dernières années dans le cadre de protocoles de recherche biomédicale.

Enfin, la greffe de cellules concerne les cellules souches hématopoïétiques (CSH), qui sont issues de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang de cordon ombilical. La première greffe de moelle osseuse a été effectuée en 1973. L'association France Greffe de Moelle a été créée en 1986 dans le but de constituer et de gérer un fichier de donneurs volontaires de moelle osseuse. Ses activités se rapportant au don et à la greffe de CSH ont été transférées à l'Agence de la biomédecine le 1^{er} janvier 2006. La probabilité de trouver un donneur compatible pour un malade en dehors de la fratrie étant extrêmement faible (une chance sur un million), la coopération internationale est vitale pour de nombreux malades : 73 registres dans 52 pays sont aujourd'hui interconnectés.

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. 1241-2-2*
- *Articles L. 1233-1 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 R. 1241-1 à R. 1243-73, R. 1245-1 à R. 1245-15, R. 1261-1 à R. 1263-9*

Biovigilance

- *Articles L. 1211-7 et L. 1418-1-4*
- *Articles R. 1211-29 et suivants*

Les lois de bioéthique de 1994 ont posé un certain nombre de principes généraux relatifs au statut juridique du corps humain, parmi lesquels ceux 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 (hormis pour le don entre apparentés).

La loi de 2004 a ajouté des dispositions visant à développer les activités de prélèvement d'organes et de greffe au sein des hôpitaux : elles constituent une priorité nationale (L. 1231-1 A), le prélèvement d'organes devient une activité médicale à part entière (L. 1235-3) et tous les établissements de santé doivent participer au recensement des donneurs potentiels d'organes et de tissus en s'intégrant dans des réseaux de prélèvement (L. 1233-1). En outre, le don a été valorisé par la création des lieux de mémoire dans les hôpitaux. L'information des jeunes de 16 à 25 ans sur les modalités de consentement au don d'organes (L. 1211-3) a fait l'objet d'une attention particulière. Enfin, le don d'organes entre vivants a été étendu à la famille élargie (L. 1231-1).

C'est également en 2004 que la gestion du fichier des donneurs volontaires de cellules hématopoïétiques a été confiée à l'Agence de la biomédecine (L. 1418-1).

En 2011, le législateur a surtout entendu favoriser le don d'organes du vivant. En ce sens, il a élargi le cercle des donneurs potentiels en ouvrant le don aux personnes ayant un lien affectif étroit et stable avec le receveur (L. 1231-1) et en introduisant la possibilité du don croisé d'organes (L. 1231-4), limité toutefois à deux paires donneur-receveur prélevés et greffés simultanément.

En matière de promotion du don d'organes, la loi de 2011 a ouvert la possibilité de mentionner sur la carte vitale et dans le dossier médical partagé (DMP) que le titulaire a été informé de la législation sur le don d'organes. Elle a également renforcé les dispositifs d'information sur le don dans les lycées et établissements d'enseignement supérieur et lors de la journée d'appel à la défense.

La reconnaissance envers les donneurs a par ailleurs été ajoutée à l'objet de la journée nationale de réflexion sur le don d'organes et la greffe, qui se tient tous les ans le 22 juin.

Enfin, plus récemment, la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé a renforcé le principe du consentement présumé et précisé les modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes et de tissus. Cette loi a en outre été l'occasion d'étendre au don de tissus la mention portée dans le DMP.

L'encadrement juridique du prélèvement de tissus est similaire à celui du prélèvement d'organes, y compris sur donneur vivant.

Repères chiffrés sur le prélèvement et la greffe d'organes

Le recensement et le prélèvement des donneurs décédés

189 établissements ont eu une activité de prélèvement sur donneur décédé en 2016.

Le recensement et le prélèvement des sujets en état de mort encéphalique ont plus que doublé depuis 1994. Entre 2012 et 2016, le taux de prélèvement a augmenté de 9 %.

| | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Donneurs recensés | 3 301 | 3 336 | 3 547 | 3 579 | 3 676 |
| Donneurs prélevés | 1 589 | 1 627 | 1 655 | 1 769 | 1 770 |
| Taux de prélèvement par million d'habitants | 24,3 | 24,7 | 25 | 26,6 | 26,5 |

L'opposition au prélèvement parmi les donneurs recensés

Le taux d'opposition du défunt ou exprimée en son nom par ses proches s'élevait à 34 % des donneurs potentiels recensés en 2016. 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'à la mi-octobre 2017, 286 039 oppositions valides ont été enregistrées par l'Agence sur le registre national des refus de prélèvement. Dans le même temps, 233 refus ont été identifiés lors d'interrogations : 124 refus de prélèvement de tissus, 29 refus de prélèvement d'organes, 71 refus de prélèvement à but scientifique et 9 refus d'autopsie médicale.

La greffe

| En 2016 | Greffes | Malades en attente* | Malades décédés en attente |
|--------------|--------------|---------------------|----------------------------|
| Cœur | 477 | 951 | 79 |
| Cœur-Poumons | 13 | 27 | 2 |
| Poumons | 371 | 519 | 11 |
| Foie | 1 322 (5) | 3 089 | 162 |
| Rein | 3 615 (576) | 17 698 | 297 |
| Pancréas | 90 | 337 | 1 |
| Intestin | 3 | 6 | 0 |
| Total | 5 891 | 22 627 | 552 |

() dont donneurs vivants
* inscrits au 1^{er} janvier + inscrits dans l'année

L'activité de greffe progresse pour tous les organes. Entre 2012 et 2016, elle a augmenté de 17 %, avec une très forte progression de la greffe rénale à partir de donneur vivant (+61 %). La barre symbolique de 6 000 greffes annuelles et des 600 greffes rénales par donneur vivant a été franchie fin 2017.

Dans le même temps, le nombre de malades en attente d'un organe au 1^{er} janvier a augmenté de 27 %.

Repères chiffrés sur le prélèvement et la greffe de tissus

En 2016, 5 872 donneurs décédés ont été prélevés de tissus, dont 1 127 prélevés d'organes et de tissus. Par ailleurs, les résidus opératoires de 35 172 personnes ont été recueillis.

En 2016, 44 667 personnes ont été greffées de tissus, notamment de peau (158), d'artères (501), de valves cardiaques (160), de têtes fémorales (35 547), d'os massif (220), de tendons et ligaments (123) et de cornée (4 166).

2.1. Donneurs décédés d'organes et de tissus

Cadre juridique

Constat de mort préalable au prélèvement (R. 1232-1 et 2)

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 (L. 1232-1). Il en est de même pour le prélèvement de tissus et de cellules (L. 1241-6).

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 (contexte de la mort encéphalique), l'absence de ventilation spontanée est vérifiée par une épreuve d'hypercapnie¹. 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 donneurs décédés en mort encéphalique sont principalement les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes crâniens, les anoxies et les intoxications.

Consentement présumé (L. 1232-1, R. 1232-5 à 14, L. 1232-2)

Posé en 1976 (loi Caillavet), le principe du consentement présumé au don d'organes et de tissus a été réaffirmé par les lois de bioéthique de 1994, 2004 et 2011.

Jusqu'à loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016, le cadre juridique du consentement était posé comme suit.

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 (L. 1232-1).

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 et de tissus éventuellement exprimée de son vivant par le défunt, par tout moyen, et il les informe de la finalité des prélèvements envisagés (L. 1232-1). Dans cette disposition, la loi de 2004 avait 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.

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.

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.

La loi de modernisation de notre système de santé a modifié la rédaction de l'article L. 1232-1 qui prévoit désormais que le médecin informe les proches du défunt, préalablement au prélèvement envisagé, de sa nature et de sa finalité, conformément aux bonnes pratiques arrêtées par le ministère chargé de la santé sur proposition de l'Agence de la biomédecine.

Les proches sont informés de leur droit à connaître les prélèvements effectués.

Ce prélèvement peut être pratiqué sur une personne majeure dès lors qu'elle n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement, principalement par l'inscription sur un registre national automatisé prévu à cet effet. Ce refus est révoquant à tout moment.

La loi précise que les modalités d'expression du refus ainsi que les conditions dans lesquelles le public et les patients sont informés de ces modalités sont fixées par des dispositions réglementaires.

Le décret n° 2016-1118 du 11 août 2016 relatif aux modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes après le décès rappelle que le principal moyen pour s'opposer au prélèvement d'organes ou de

¹ Ce test de débranchement du ventilateur permet de certifier l'absence de respiration spontanée, témoin de l'arrêt irréversible des fonctions du tronc cérébral.

tissus après la mort est l'inscription au registre national des refus géré par l'Agence de la biomédecine. La demande d'inscription se fait sur papier libre ou en remplissant un formulaire mis à disposition du public par l'Agence. Pour simplifier encore les démarches d'inscription, l'Agence a mis en place en janvier 2017 un dispositif de demande d'inscription en ligne sur le registre national des refus.

Il est également possible d'exprimer son refus par écrit et confier ce document daté et signé à un proche. En cas d'impossibilité d'écrire et de signer elle-même, la personne peut exprimer sa volonté auprès de deux témoins qui pourront attester que le document rédigé correspond bien à l'expression de la volonté de la personne.

Enfin, un proche de la personne décédée peut faire valoir le refus de prélèvement d'organes ou de tissus que cette personne a manifesté expressément de son vivant. Le proche qui rapporte l'opposition du défunt ou l'équipe de coordination hospitalière transcrit par écrit ce refus en précisant les circonstances. Ce document est signé par le proche et par la coordination hospitalière.

Le refus de prélèvement reste révisable et révocable à tout moment. Il peut désormais porter sur l'ensemble des organes et des tissus susceptibles d'être prélevés ou seulement sur certains de ces organes ou tissus.

Un arrêté du 16 août 2016 précise les règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus.

Établissements de santé (L. 1233-1, L. 1234-1, L. 1233-3)

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'ARS après avis de l'Agence de la biomédecine.

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

Le prélèvement de tissus en vue de don, qu'il ait lieu lors d'un prélèvement d'organes ou en chambre mortuaire, est soumis au même régime d'autorisation que le prélèvement d'organes. La conservation et la distribution des tissus sont réalisées par des « banques de tissus » autorisées par l'ANSM après avis de l'Agence de la biomédecine.

Mise en œuvre

Le lancement en 2000 d'un plan ambitieux pour le prélèvement et la greffe visait notamment à accroître le nombre de coordinations hospitalières de prélèvement d'organes et de tissus. Dans ce cadre, le prélèvement a été valorisé financièrement par la création d'un forfait perçu par les établissements préleveurs pour financer l'ensemble des activités qui concourent au prélèvement. Le succès des plans greffe 2000-2003 puis 2012-2016 est en grande partie le résultat de la mobilisation quotidienne des équipes hospitalières impliquées dans cette activité (coordinations hospitalières de prélèvement, greffeurs), 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 de ces activités ou l'amélioration des transports des équipes et des greffons.

La loi de 2011 a renforcé le dispositif d'information sur le don d'organes et de tissus. Malgré cela, la notion de consentement présumé inscrite dans la loi est apparue encore trop peu connue dans la population lors des débats autour du renforcement de cette disposition par la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016. Cela a été un des enjeux des actions menées pour accompagner la mise en œuvre des nouvelles dispositions sur l'expression du refus de prélèvement au 1^{er} janvier 2017.

Consentement du donneur d'organes ou de tissus au prélèvement

Le décret définissant les nouvelles modalités d'expression du refus de prélèvement après la mort est entré en vigueur le 1^{er} janvier 2017, ainsi que les règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches que l'Agence de la biomédecine a rédigées en concertation avec les professionnels et les associations.

Il est encore tôt pour évaluer l'impact de ces modifications législatives sur le taux d'opposition au prélèvement parmi les donneurs potentiels recensés. Pour de premières indications, on renverra toutefois à la communication faite le 20 décembre 2017 devant la commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale suite à la mission flash menée par Jean-Louis Touraine relative aux conditions de prélèvement d'organes et de refus de tels prélèvements.

On a pu ainsi mesurer la progression de la connaissance de la loi dans le public après les campagnes d'information et de promotion de 2016, dont une dédiée à l'information relative au principe du consentement présumé et aux nouvelles modalités d'expression du refus. En 2017, quand on leur demande ce que prévoit la loi en matière de don d'organes et de tissus, 56 % des Français évoquent spontanément le consentement présumé contre 7% en 2015. De plus, 78 % affirment que « tout individu est considéré comme donneur sauf s'il a, de son vivant, exprimé son refus », contre 40 % en 2015².

Par ailleurs, initiée en 2015 lors des débats parlementaires autour de l'amendement sur le don d'organes et de tissus, l'augmentation des demandes d'inscription sur le registre des refus s'est confirmée : alors que 90 000 inscriptions avaient été enregistrées en presque 20 ans, plus de 200 000 demandes ont été faites en quelques mois. Depuis janvier 2017, les demandes d'inscription peuvent s'effectuer en ligne. Elles continuent d'être reçues à un rythme soutenu, à part égale par courrier postal et en ligne. Cette augmentation participe de la clarification des positions. Le nombre total d'inscriptions valides en novembre 2017 est de 288 665.

En outre, quelques mois après l'entrée en vigueur des nouvelles dispositions, 37 % des professionnels estimaient que l'abord des proches était plus aisé et 48 % que les proches étaient soulagés³.

Le prélèvement de personnes décédées en mort encéphalique a progressé de 4 % sur les 9 premiers mois de 2017 comparés à la même période en 2016, avec un taux de conversion d'un donneur potentiel en donneur prélevé de 52 % ce qui est conforme au plan greffe.

La question du consentement au don d'organes et de tissus se pose actuellement dans le cadre de la réflexion sur les directives anticipées. Ces directives pourraient être considérées comme un moyen d'exprimer l'opposition de la personne au prélèvement de ses organes et de tissus et d'en informer les médecins et ses proches, mais cela supposerait de faire le lien avec le registre national des refus.

Synthèse de l'analyse de l'international

Les pays européens appliquent pour la plupart le régime du consentement présumé : Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Moldavie, Norvège, Pays de Galles, Pologne, Portugal, Slovaquie, République tchèque, Slovénie, Suède.

Le consentement explicite a été choisi par l'Allemagne, la Bosnie-Herzégovine, l'Irlande, l'Islande, la Macédoine, Malte, Monténégro, les Pays-Bas, la Roumanie, l'Angleterre, la Suisse, la Turquie.

En pratique et quel que soit le régime de consentement, exprès ou présumé, aucun pays ne prélève s'il y a une forte opposition des familles, même si la loi le permet.

Il est admis par les instances internationales que le consentement présumé permet d'améliorer le prélèvement sur personne décédée.

Information sur le don d'organes

La loi de 2011 a souhaité renforcer l'information de la population des 16-25 ans sur le don d'organes qui peut avoir une incidence favorable sur le long terme.

Dans toutes ses communications, l'Agence de la biomédecine met en avant le site internet pédagogique dédié à l'information sur le don d'organes (dondorganes.fr), support d'information qui répond particulièrement aux habitudes des jeunes, avec vidéos et animations. Elle mène aussi, depuis 2015, une

² Étude téléphonique l'institut d'études Viavoice réalisée du 10 au 24 février 2017 auprès d'un échantillon de 1019 personnes, représentatif de la population française âgée de 16 ans et plus.

³ Données AFCH – Association française des coordonnateurs hospitaliers.

campagne nationale en direction des 16-25 ans avec la diffusion en ligne d'un film qui leur est plus particulièrement destiné sur les canaux qu'ils utilisent le plus (Internet, réseaux sociaux).

L'Agence de la biomédecine soutient les nombreuses interventions des associations, des coordinations hospitalières et des enseignants en milieu scolaire en mettant à disposition documents d'information et affiches sur le don, qui seront bientôt complétés par un kit pédagogique dédié aux jeunes, en cours d'élaboration.

Pour l'information des jeunes à l'occasion de la journée d'appel et de préparation à la défense, elle a conçu en 2012 un document graphiquement attractif et rapidement consultable qui est envoyé chaque année aux centres du service national.

Le dossier médical partagé indique, via un lien, l'existence du site dondorganes.fr. Cela favorise la confirmation de la mention « j'ai été informé sur le don d'organes » sur ce dossier. Pour l'inscription de cette mention sur la carte Vitale, l'Agence de la biomédecine informe le grand public et les médecins traitants sur les principes de la loi par le biais de documents pédagogiques, de ses sites internet dédiés et des relations presse.

Prélèvement d'organes sur personne décédée après arrêt cardiaque

Le prélèvement d'organes sur des sujets décédés après arrêt cardiaque (arrêt circulatoire) 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.

Cette activité concerne en France des patients relevant des catégories II et III de la classification de Maastricht⁴, depuis 2005 et décembre 2014 respectivement.

Le programme de prélèvement d'organes sur donneurs appartenant à la catégorie II de Maastricht avait démarré en 2005. En raison de la complexité technique et organisationnelle de ces prélèvements, ils ne peuvent s'effectuer que dans des centres volontaires et nécessite une infrastructure et une organisation spécifiques et exigeantes.

Donneurs décédés après arrêt cardiaque (Maastricht II)

| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017* |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Donneurs recensés | 122 | 119 | 115 | 110 | 113 | 111 | 78 |
| Donneurs prélevés | 58 | 53 | 53 | 40 | 40 | 42 | 34 |
| Greffes de rein | 65 | 81 | 78 | 54 | 62 | 59 | 53 |
| Greffes de foie | 5 | 3 | 2 | 4 | 2 | 1 | 0 |

* chiffres au 30 novembre 2017

Dans la pratique, aujourd'hui, la majorité des donneurs qui entrent aujourd'hui dans le protocole national de prélèvement appartiennent à la catégorie III, celle des personnes décédées suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques.

Le bilan de la phase pilote du programme Maastricht III menée en 2015 a montré les très bons résultats de ce type de prélèvement et de greffe et le respect des règles éthiques exigées. Le programme s'est donc étendu progressivement. Fin 2017, 18 centres étaient autorisés.

4 - Classification internationale de Maastricht

Catégorie I : les personnes qui font un arrêt cardiaque en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée, déclarées décédées à la prise en charge à l'hôpital ;

Catégorie II : les personnes qui font un arrêt cardiaque avec mise en œuvre d'un massage cardiaque et une ventilation mécanique efficaces, mais sans récupération d'une activité circulatoire ;

Catégorie III : les personnes pour lesquelles une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques est prise en raison du pronostic défavorable des pathologies ayant amené la prise en charge en réanimation ;

Catégorie IV : les personnes décédées en mort encéphalique qui font un arrêt cardiaque irréversible au cours de la prise en charge en réanimation.

Donneurs décédés après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques (Maastricht III)

| | 2015 | 2016 | 2017* |
|-------------------|------|------|-------|
| Centres autorisés | 4 | 10 | 18 |
| Donneurs prélevés | 15 | 47 | 87 |
| Greffes de rein | 27 | 86 | 157 |
| Greffes de foie | 6 | 22 | 43 |
| Greffes de poumon | 0 | 6 | 7 |

* chiffres au 30 novembre 2017

Synthèse de l'analyse de l'international

Le prélèvement sur donneur décédé après arrêt circulatoire est autorisé et pratiqué aux Pays-Bas, en Belgique, au Royaume-Uni, en Espagne et en Suisse. D'autres pays l'autorisent, mais n'ont pas débuté l'activité.

Il est interdit en Allemagne, en Hongrie, en Finlande, en Grèce et en Lituanie.

Allogreffe de tissus composites vascularisés

Les greffes de face, d'avant-bras, de trachée, d'utérus, etc. ne sont pas encore proposées en routine. Elles sont au stade soit de la recherche clinique soit de l'évaluation médico-économique. Elles sont très spécialisées et exigeantes, soulevant de surcroît des questions éthiques parfois spécifiques. Le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a ainsi émis en février 2006 des « Recommandations relatives aux prélèvements d'éléments visibles du corps humain en vue d'allogreffe de tissus composites », puis le 15 décembre 2016, un avis faisant le point sur les greffes de visage et de membres supérieurs dix ans et vingt ans après.

Plusieurs protocoles de recherche sur la personne humaine autorisés par l'ANSM après avis de l'Agence de la biomédecine sont en cours : deux sur la greffe d'utérus, l'un au CHU de Limoges (prélèvement sur donneuse décédée) et l'autre à l'hôpital Foch (prélèvement sur donneuse vivante) ; un sur la greffe de trachée au CHU de Lyon ; un sur la greffe bilatérale d'avant-bras versus appareillage (ARMEDIC) et un sur les bras (DAMIE).

Autorisations des établissements et schémas d'organisation des soins pour la greffe d'organes

Comme dans bien des cas, il est utile d'avoir une réflexion stratégique sur le bon niveau de régulation de l'offre de soins de greffe, en fonction du type d'organes et des besoins, et sur le processus d'autorisation de l'activité de greffe.

L'Agence de la biomédecine dispose à cet égard d'une vision nationale de l'offre de soins, tant d'un point de vue quantitatif que qualitatif, ainsi que des besoins et des exigences propres à ce type d'activités.

Certaines difficultés sur le terrain ont aussi fait apparaître le besoin de renforcer la place de l'Agence dans le processus d'autorisation. L'ordonnance du 3 janvier 2018 visant à simplifier le régime des autorisations sanitaires introduit un avis conforme de l'Agence de la biomédecine dans le cadre de l'autorisation par les ARS des établissements pratiquant les greffes d'organes. L'avis de l'Agence de la biomédecine sur les autorisations des schémas d'organisation des soins pour la greffe pourrait lui aussi être rendu conforme : un avis négatif s'imposerait à l'ARS mais en cas d'avis favorable, l'ARS pourrait refuser l'autorisation pour des motifs qui lui sont propres. L'autre question susceptible de se poser est celle de définir le bon niveau d'organisation de l'activité (interrégional comme actuellement ? national ?). La réponse n'est pas forcément la même selon les organes concernés.

Conclusions et pistes de travail

Le régime du consentement au prélèvement d'organes et de tissus à des fins thérapeutiques a été clarifié à compter du 1^{er} janvier 2017. Il n'apparaît pas opportun d'envisager une nouvelle évolution.

Cependant, la question d'une éventuelle articulation avec la réflexion sur les directives anticipées pourrait se poser.

2.2. Donneurs vivants d'organes

Cadre juridique

Cercle des donneurs, y compris par don croisé (L. 1231-1)

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.

Dans la loi de 1994, le cercle des donneurs était restreint à la famille au premier degré du receveur et, en cas d'urgence, au conjoint.

La loi de 2004 a élargi à l'ensemble de la parentèle le cercle des donneurs en donnant la possibilité de faire un don au père et à la mère du receveur et, par dérogation, 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 ou 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.

En 2011, la possibilité de faire don de ses organes de son vivant a été étendue à des personnes ne faisant pas partie de la famille du receveur : soit ayant des liens affectifs avec le receveur, soit, en cas d'incompatibilité avec le receveur, dans le cadre d'un don croisé. Ce dernier consiste pour le receveur à bénéficier du don d'une autre personne ayant exprimé l'intention de don et également placée dans une situation d'incompatibilité à l'égard de la personne proche à qui elle souhaitait donner un organe, tandis que cette dernière bénéficie du don du premier donneur. En cas de mise en œuvre d'un don croisé, les actes de prélèvement et de greffe sont engagés de façon simultanée respectivement sur les deux donneurs et sur les deux receveurs. L'anonymat entre donneur et receveur est respecté (L. 1231-1 alinéa 3).

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

Recueil du consentement (L. 1231-1)

Le donneur exprime son consentement devant le président du tribunal de grande instance (TGI) – ou le magistrat désigné par lui. Le magistrat s'assure que le consentement est libre et éclairé.

Rôle et intervention du comité d'experts (L. 1231-3)

La loi de 2004 a prévu l'intervention d'un comité d'experts pour l'autorisation des prélèvements d'organes et lui a attribué un 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 organisation et leur gestion ont été confiées 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

La greffe à partir de donneurs vivants

| | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|------|------|------|------|------|------|
| Foie | 17 | 16 | 12 | 15 | 5 |
| Rein | 357 | 401 | 514 | 547 | 576 |

Les auditions de donneurs

Depuis leur mise en place opérationnelle en juin 2005 et jusqu'au 31 décembre 2016, les comités d'experts ont auditionné 4 012 donneurs potentiels d'un rein et 164 d'un lobe de foie.

Les comités ont prononcé 38 refus de prélèvement et 2 989 autorisations (l'autorisation du comité n'est pas requise pour les pères et mères).

Les donneurs sont en majorité des parents, frères ou sœurs, fils et fille des receveurs (66 %) et des conjoints (28 % des greffes de rein). Le don de la parentèle plus éloignée (grands-parents, oncles ou tantes, ou cousins) est marginal (moins de 3%). Le don de personnes ayant un lien affectif avec le receveur, autorisé depuis 2011, représente d'ores et déjà 4,1 % des donneurs depuis 2005.

Mise en œuvre

Depuis 2004, la volonté du législateur 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 besoins en progression constante.

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 76,5 % contre 61 % avec donneur décédé.

Dans le cadre du plan greffe 2012-2016, la greffe de rein à partir de donneur vivant a constitué une priorité, particulièrement pour l'Agence de la biomédecine. Les résultats ont été à la hauteur de l'investissement, non seulement de la part des pouvoirs publics en termes d'organisation et de financement, de l'Agence en termes d'encadrement et de communication, mais surtout de la part des équipes de transplantation. La barre symbolique de 500 greffes réalisées a été franchie en 2014 et le nombre de greffes a fortement progressé entre 2012 et 2016 (de 357 à 576 greffes). Cependant, l'augmentation du nombre de patients greffés s'est significativement ralentie depuis 2015, même si la barre des 600 greffes a été franchie en 2017. Une enquête est menée auprès des professionnels afin de connaître les raisons de ce ralentissement et de développer des actions en réponse, comme le prévoit le plan greffe 2017-2021.

L'activité de greffe de foie à partir de donneur vivant est quant à elle très faible en raison des complications possibles pour les donneurs. Cette activité concerne essentiellement les enfants. Le plan greffe 2017-2021 prévoit d'engager une réflexion sur le développement de la greffe d'adultes à partir de donneurs adultes.

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. Le nombre de décès consécutifs à l'acte chirurgical de prélèvement 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 médicales impliquant un traitement est de 10 % pour le don du rein et 42 % pour le don du foie.

L'attention à la sélection du donneur, ainsi que son suivi, en post-opératoire et au long cours, se justifient donc.

Une information objective et complète du donneur est également impérative. Elle est faite par l'équipe de greffe en charge du patient et par le comité d'experts dans le cadre de l'audition du donneur, afin d'éclairer son choix.

Extension du don du vivant au don affectif

L'élargissement du champ des donneurs vivants d'organes à toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable au receveur a permis d'augmenter significativement le nombre de greffes.

Après une montée en charge progressive, ce don s'est stabilisé : il représente 7 % à 8 % des greffes rénales à partir de donneurs vivants réalisées chaque année depuis 2014, soit 40 à 50 greffes par an.

La possibilité d'un don totalement altruiste et anonyme, à l'instar du don de sang, est parfois envisagée par certaines associations représentant les malades. Ce type de don satisferait le principe de solidarité, mais devrait être discuté de façon approfondie pour en mesurer les avantages et les inconvénients. En tout état de cause, il devrait faire l'objet d'un encadrement rigoureux pour éviter toute dérive.

Don croisé d'organes

Le don croisé n'est autorisé qu'entre deux paires donneur vivant-receveur potentiel. La loi précise que le prélèvement et la greffe doivent être simultanés, disposition qui vise à prémunir contre le risque de rétractation d'un donneur après la greffe de son proche.

Le programme de don croisé a débuté en octobre 2013 avec des cycles d'appariement trimestriels incluant chacun 10 à 20 paires donneur-receveur.

Dans ces conditions, les possibilités d'appariement sont très réduites. La modélisation mathématique et l'expérience d'autres pays montrent que l'appariement est efficace lorsqu'au moins 50 paires donneur-receveur sont inscrites et que l'on « chaîne » plus de deux paires.

Ainsi, très peu de greffes ont pu être réalisées grâce à ce programme : 4 greffes en 2014, 2 greffes en 2015 et 4 greffes en 2016.

Dans les contraintes actuelles, le programme ne peut avoir les effets escomptés d'amélioration de l'accès à la greffe. Plusieurs axes d'évolution sont à examiner :

- introduire la notion de « chaîne » (au minimum trois paires donneur-receveur) en levant la restriction à un croisement simple entre deux paires et en autorisant les greffes non simultanées ;
- autoriser l'introduction d'un donneur décédé (ou d'un donneur altruiste si ce don devait être autorisé) pour « amorcer » la chaîne des donneurs ;
- développer les échanges transnationaux (un programme d'échanges entre l'Agence de la biomédecine et SwissTransplant a été mis en place en 2015).

La pratique des « dons croisés » est essentiellement développée aux États-Unis, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, mais aussi en Espagne. Un projet européen en cours de démarrage a pour objet de comparer les expériences entre pays pour en tirer des recommandations en termes de développement de dons croisés entre pays européens.

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 un 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 ;
- 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 (arrêt de travail, diminution de revenus pour les travailleurs non salariés), 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.

Neuf 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, aujourd'hui centralisé, et organise, afin de les harmoniser, les échanges de pratiques entre eux.

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.

Le nombre de réunions des comités d'experts a augmenté proportionnellement à l'activité. Il en résulte une plus grande difficulté à trouver des professionnels disponibles pour siéger au sein de ces comités.

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. 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.

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

Un allègement de la procédure est souhaité par les professionnels ainsi que certaines associations, et l'hypothèse de la suppression du recueil du consentement par le président du TGI est parfois avancée.

Neutralité financière et non-discrimination

La loi prévoit, en même temps que l'interdiction de toute rémunération du don du vivant, le remboursement à la personne de tous les frais occasionnés par le don (L. 1211-4). Ainsi, la neutralité financière totale pour le donneur est corrélée au principe de gratuité du don. La loi de 2011 a étendu ce principe aux assurances, interdisant toute discrimination fondée sur le don dans ce domaine (article L. 111-8 du code des assurances).

Le recensement, réalisé par l'Agence de la biomédecine, des difficultés à contracter une assurance montre une nette diminution des signalements depuis 2011, qui sont devenus rares chez les donneurs de rein.

Le donneur pouvant être remboursé dans des délais encore jugés trop longs, la notion de délai raisonnable de remboursement pourrait être introduite dans la loi et une exonération du ticket modérateur analogue à celle en vigueur pour le don d'ovocytes pourrait être mise en œuvre.

L'Agence de la biomédecine facilite la mise en œuvre pratique de la neutralité du don en diffusant auprès des directions hospitalières et des équipes de greffe un *Guide de la prise en charge financière des donneurs vivants d'éléments du corps humain*.

Synthèse de l'analyse de l'international

Le don de rein entre vivants est très diversement développé selon les pays, entre les pays d'Europe du Nord et les États-Unis où le pourcentage de greffe entre vivants évolue entre 30 et 40 % du total des greffes rénales réalisées et les pays du Sud comme l'Espagne ou l'Italie où elle se situe vers 15 % (chiffres 2016).

La pratique des « dons croisés » est essentiellement développée aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Espagne et aux Pays-Bas. Ce dernier pays a analysé la pratique au plan éthique sans relever d'incident au regard de l'anonymat ou de la gratuité.

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 des révisions de la loi en 2004 et 2011 en ce qui concerne le prélèvement d'organes sur personnes vivantes :

- l'augmentation depuis 2011 de la greffe de rein à partir de donneur vivant, qui est passée de 10 % à 16 % des greffes rénales en 2017 ;
- le ralentissement de cette augmentation ces deux dernières années, qui interroge notamment la connaissance de cette activité, son organisation et les moyens des équipes ;
- les limites du don croisé tel qu'il est prévu par la loi.

Outre l'allégement des procédures pour le don du vivant en général, les pistes d'évolution identifiées pour rendre efficace le don croisé seraient :

- introduire la notion de « chaîne » de donneurs ;
- autoriser l'introduction d'un donneur décédé (ou d'un donneur altruiste si ce don devait être autorisé) pour « amorcer » la chaîne des donneurs ;
- étendre l'ouverture du don croisé à l'international.

2.3. Cellules souches hématopoïétiques

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'auto-renouvellement, 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 certaines pathologies non malignes (aplasies médullaires, acquises après une hépatite, une intoxication ou idiopathiques, déficits immunitaires ou maladies héréditaires, notamment 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 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 osseuse 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 sang du cordon ombilical lors d'une naissance. On parle de prélèvement ou de greffon « de sang placentaire » ou « de sang de cordon ».

Référence des textes :

- Articles L. 1241-1 à L. 1243-9 (prélèvement, préparation, conservation, utilisation)
- Articles L. 1245-1 à L. 1251-1 (dispositions communes)
- Articles 511-2 à 511-8-2 code pénal L. 1272-1 à L. 1272-9 code de la santé publique (dispositions pénales)
- Articles R. 1241-1 à R. 1243-73

Textes législatifs et réglementaires intervenus depuis la loi du 7 juillet 2011 :

- Loi n° 2012-387 du 22 mars 2012 relative à la simplification du droit et à l'allègement des démarches administratives (JO 23/03)
- Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (JO 29/04)
- Circulaire n° DGS/PP4/2012/328 du 31 août 2012 relative aux conditions d'utilisation du placenta, du cordon ombilical et des cellules qui les constituent
- Décret n° 2014-1066 du 19 septembre 2014 relatif aux conditions de prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules humaines et aux activités liées à ces prélèvements (JO 21/09)

- Décret n° 2015-509 du 6 mai 2015 relatif à la simplification des régimes d'autorisation concernant les activités de préparation, conservation, distribution, cession, importation ou exportation de tissus, de leurs dérivés, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire, issus du corps humain, utilisés à des fins thérapeutiques (JO 08/05)
- Décret n° 2016-539 du 3 mai 2016 modifiant certaines dispositions relatives à l'Agence de la biomédecine (JO 04/05)
- Loi n° 2017-220 du 23 février 2017 ratifiant l'ordonnance n° 2016-966 du 15 juillet 2016 portant simplification de procédures mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et comportant diverses dispositions relatives aux produits de santé (24/02)
- Décret n° 2017-389 du 23 mars 2017 relatif aux conditions d'entrée et de sortie du territoire national des tissus, de leurs dérivés, des cellules issus du corps humains et des préparations de thérapie cellulaire (JO 25/03)
- Décret n° 2017-544 du 13 avril 2017 relatif à la mise en œuvre du code européen unique des tissus et des cellules d'origine humaine et modifiant certaines dispositions relatives à l'assistance médicale à la procréation
- Arrêté du 3 mai 2017 relatif à la structure du code européen unique et du numéro unique du don prévus à l'article R. 1245-33 du code de la santé publique
- Décision du 5 mai 2017 modifiant la décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire
- Décision du 21 décembre 2017 modifiant l'arrêté du 16 décembre 1998 modifié portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques.

Cadre juridique

Avant la loi de 2004, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) étaient assimilées aux organes. La loi de 2004 a commencé à harmoniser 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.

La loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 a terminé cette harmonisation en unifiant le régime juridique des cellules souches hématopoïétiques, quelle que soit leur origine (moelle osseuse, sang périphérique ou sang de cordon). Elle encadre aussi les conditions de prélèvement et d'utilisation des cellules du sang de cordon et du sang placentaire en mentionnant expressément le caractère anonyme, gratuit et solidaire du don. Une exception à ces principes prévoit que, par dérogation, le don peut être dédié à l'enfant né ou à ses frères ou sœurs en cas de nécessité thérapeutique avérée et dûment justifiée lors du prélèvement (L1241-1).

Prélèvement, conservation et greffe de CSH

Le **prélèvement**, en vue de don à des fins thérapeutiques, de cellules hématopoïétiques recueillies dans *la moelle osseuse* ou dans *le sang périphérique*, 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 une personne protégée répond aux conditions du prélèvement sur un mineur, auxquelles s'ajoutent des dispositions spécifiques (L1241-4).

Le prélèvement de cellules hématopoïétiques *du sang de cordon et du sang placentaire* ainsi que de cellules du cordon et du placenta est soumis aux conditions suivantes (L1241-1) :

- il est effectué en vue d'un don anonyme et gratuit ;
- la femme est informée des finalités du prélèvement et de l'utilisation des cellules ;
- la femme, durant sa grossesse, exprime par écrit son consentement qui est révocable sans forme et à tout moment tant que le prélèvement n'est pas intervenu.

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 modifié par le décret du 23 décembre 2010 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.

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'ANSM qui ne peut être accordée que dans le cadre d'une utilisation thérapeutique.

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

Repères chiffrés

Le prélèvement de CSH

| Prélèvements (nombre de personnes prélevées) | 2016 |
|----------------------------------------------|-------|
| Moelle osseuse en vue d'une autogreffe | 9 |
| Moelle osseuse en vue d'une allogreffe | 331 |
| CSP en vue d'une autogreffe | 3 319 |
| CSP en vue d'une allogreffe | 764 |

La greffe de CSH

| | 2016 |
|--------------------------------------|-------|
| Greffes de CSH réalisées en France | 5 109 |
| dont greffes autologues | 3 151 |
| greffes allogéniques apparentées | 898 |
| greffes allogéniques non apparentées | 1 060 |

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.

Les missions de l'Agence dans la gestion du fichier des donneurs volontaires ont été précisées dans un décret du 3 mai 2016 (R1418-1 et R1418-1-1).

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 ARS compétentes après avis de l'Agence de la biomédecine (L1242-1). Le prélèvement de sang placentaire nécessite également que les établissements (maternités) soient autorisés pour cette activité.

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'ANSM pour la conservation et l'utilisation du procédé de préparation de thérapie cellulaire après avis de l'Agence de la biomédecine (L1243-2). L'origine des cellules ne change rien à cet égard.

Importation / exportation (L1245-5)

La loi n° 2017-220 du 23 février 2017 ratifiant l'ordonnance du 15 juillet 2016 portant simplification des procédures mises en œuvre par l'ANSM et comportant diverses dispositions relatives aux produits de santé a notamment eu pour objet de transposer la directive UE 2015/566 de la Commission du 8 avril 2015.

Depuis, les notions d'*importation et d'exportation*, et les conditions d'autorisation associées, sont appliquées aux pays tiers à l'Union européenne (UE). Entre pays membres de l'UE, les *échanges* ne sont pas soumis à autorisation.

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'ANSM après avis de l'Agence de la biomédecine.

Toutefois, par dérogation, les laboratoires de thérapie cellulaire (banques de cellules) ne bénéficiant pas de cette autorisation peuvent, dans des situations d'urgence être autorisés par l'ANSM après avis de l'Agence de la biomédecine à importer ou exporter des préparations de thérapie cellulaire destinées à un patient.

Seuls les établissements autorisés à conserver (banques ou laboratoires de thérapie cellulaire) peuvent importer et exporter les tissus et cellules à fins thérapeutiques sur autorisation de l'ANSM après avis de l'Agence de la biomédecine.

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)

| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|----------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Donneurs volontaires inscrits sur le registre national FGM | 221 460 | 235 486 | 248 671 | 263 343 |
| dont nouveaux donneurs volontaires inscrits dans l'année | 20 352 | 19 412 | 18 842 | 20 455 |
| Unités de sang placentaire enregistrées sur le registre national FGM | 31 230 | 33 519 | 34 115 | 35 103 |

Au 31 décembre 2016, on comptait 31 millions de donneurs volontaires inscrits sur l'ensemble des registres internationaux et 744 319 unités de sang placentaire dans l'ensemble des banques internationales.

Les patients

| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| 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) | 22 396 | 23 408 | 24 426 | 25 349 |
| dont pris en charge en France (patients nationaux) | 1 870 | 1 817 | 1 805 | 1 843 |
| pris en charge à l'étranger (patients internationaux) | 20 526 | 21 591 | 22 621 | 23 506 |
| Patients nationaux greffés avec des donneurs non apparentés | 897 | 927 | 929 | 967 |
| dont avec des donneurs nationaux | 133 | 144 | 115 | 137 |
| avec des donneurs internationaux | 764 | 783 | 814 | 830 |

En 2016, 223 patients internationaux ont été greffés avec des donneurs nationaux.

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 les pratiques médicales en la matière et

participe à la promotion de la recherche dans ces activités. Elle assure le financement du développement du registre des donneurs volontaires de CSH et favorise celui du réseau français de sang placentaire.

Les moyens alloués à l'extension, à l'amélioration de la qualité et à la diversification phénotypique du registre des donneurs volontaires de CSH portent leurs fruits. Les objectifs quantitatifs sont atteints grâce à la mobilisation de tous les acteurs (Établissement français du sang, CHU, associations), le recrutement de donneurs jeunes augmente, mais la proportion d'hommes et la diversification des origines géographiques doivent encore être améliorées. C'est tout l'objet des dernières campagnes de recrutement des donneurs.

L'Agence facilite les inscriptions sur les registres de donneurs de CSH et d'unités de sang placentaire. Elle assure la recherche de donneurs et d'unités de sang placentaire compatibles avec les patients nationaux et internationaux dans le registre français ainsi que les registres étrangers. Elle coordonne, le cas échéant, l'organisation du prélèvement des donneurs ou la cession des unités de sang placentaire.

Encadrement du don apparenté

Depuis la révision de la loi de bioéthique en 2011, un nouveau type d'allogreffe de CSH s'est développé en France et dans le monde, la greffe intrafamiliale haplo-identique (avec un donneur familial semi-compatible). Cette allogreffe représente une nouvelle alternative thérapeutique pour les cliniciens, au même titre que l'allogreffe de sang placentaire dans les années 2010-2014.

Ce développement a un véritable impact sur le choix et la sélection des donneurs, qui doivent toujours se faire en évaluant le bénéfice et le risque à la fois pour le receveur et pour le donneur sollicité.

Il apparaît nécessaire, en raison de l'augmentation pressentie du nombre de donneurs intrafamiliaux (HLA compatibles et haplo-identiques) susceptibles d'être sollicités pour un don de CSH, d'encadrer les conditions du don intrafamilial de CSH.

Concernant la sélection des donneurs apparentés, les critères d'aptitude au don et les contre-indications au don sont propres à chaque équipe de greffe et devraient être harmonisés. Sans retirer au médecin greffeur sa part d'analyse des risques, les professionnels pourraient s'appuyer sur des règles communes de bonnes pratiques

Concernant le prélèvement, il convient que les recommandations de bonnes pratiques de prélèvement des cellules, placées sous la responsabilité de l'ANSM, s'appliquent au don non apparenté **et** au don apparenté.

Suivi des donneurs de CSH

À 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 depuis 1993, à travers les centres donneurs partenaires, un suivi annuel de l'état de santé des donneurs non apparentés afin d'évaluer les conséquences du prélèvement sur leur santé, mais aucun suivi des donneurs apparentés ne s'impose aux équipes de greffe. Dans le cadre du plan 2017-2021 pour le prélèvement et la greffe de CSH, l'Agence de la biomédecine a engagé avec la SFGM-TC une réflexion sur l'organisation du suivi des donneurs apparentés.

Traitement du sang avant prélèvement d'un mineur

La loi de bioéthique de 2011 a ouvert la possibilité de prélever sur un mineur des CSH *dans le sang périphérique* (L1241-3), principale modalité de prélèvement de CSH à l'heure actuelle (75 % des prélèvements, vs 25 % des prélèvements dans la moelle osseuse). Cependant, la loi interdit par ailleurs de modifier les caractéristiques du sang d'un mineur ou d'un majeur protégé en vue d'un don (L1221-6). Or le prélèvement de CSH dans le sang périphérique est précédé de l'injection d'un bio-médicament (G-CSF) destiné à mobiliser les CSH de la moelle osseuse pour qu'elles passent dans le sang.

Cette incohérence pourrait être corrigée par l'autorisation de modifier, sous conditions médicales, le sang du mineur.

Prélèvement sur un mineur au bénéfice des parents

Actuellement, le prélèvement d'un mineur est possible au bénéfice de membres de sa famille, mais la mère et le père ne figurent pas dans la liste des apparentés possibles.

Avec le développement de la greffe intrafamiliale haplo-identique, des cas de don au bénéfice d'un des parents se présentent désormais. Dans un souci d'encadrement et de sécurité juridique, il conviendrait qu'ils soient prévus par la loi.

Expression du consentement devant le TGI

Depuis la loi de bioéthique de 2004, tout donneur de CSH, qu'il soit majeur ou mineur, apparenté ou non apparenté, doit exprimer son consentement devant le président du tribunal de grande instance (TGI), qui s'assure au préalable que le consentement est libre et éclairé (L1241-1).

Ce recueil du consentement représente environ 2000 dossiers par an, pour des tribunaux qui sont déjà très sollicités.

Dans le cas des *donneurs mineurs* (apparentés), l'autorisation de prélever est accordée *in fine* par le comité d'experts donneurs vivants de CSH.

Le passage devant le TGI pourrait être supprimé pour les donneurs non apparentés (retour à la situation d'avant la loi de 2004), qui représentent plus de la moitié des dons (56 % en 2016). Ces donneurs sont en effet exclusivement majeurs et leur don résulte d'une démarche volontaire et altruiste, sans bénéfice immédiat pour un receveur.

Pour le don apparenté, la question est plus délicate, le donneur potentiel pouvant faire l'objet de pressions familiales.

Neutralité financière et non discrimination

Comme pour le don d'un organe, la neutralité financière totale du don pour le donneur est corrélée au principe de gratuité. Elle s'étend depuis 2011 aux assurances, interdisant toute discrimination fondée sur le don dans ce domaine.

Les signalements de difficultés à contracter une assurance sont en nette diminution depuis 2011.

Le donneur pouvant être remboursé dans des délais encore trop longs, la notion de délai raisonnable de remboursement pourrait être introduite dans la loi et une exonération du ticket modérateur analogue à celle en vigueur pour le don d'ovocytes pourrait être mise en œuvre.

L'Agence de la biomédecine facilite la mise en œuvre pratique de la neutralité du don en diffusant auprès des directions hospitalières et des équipes de greffe un *Guide de la prise en charge financière des donneurs vivants d'éléments du corps humain*.

Prélèvement et conservation du sang de cordon

La loi de 2011 a posé le principe de l'utilisation allogénique des cellules hématopoïétiques du sang de cordon et du sang placentaire ainsi que des cellules du cordon et du placenta. Elle mentionne expressément le caractère anonyme et non dirigé du prélèvement des CSH du sang de cordon. En effet, la conservation de sang placentaire à usage autologue ou familial, qui irait à l'encontre des principes éthiques d'anonymat, de gratuité et de solidarité, ne se justifie pas médicalement et scientifiquement. Le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, à la suite d'un premier avis en 2007, a rappelé dans un avis du 16 mars 2017 les données médico-scientifiques, les règles juridiques et les principes éthiques du prélèvement, de la conservation et de l'utilisation du sang de cordon.

On constate toutefois, exceptionnellement, une méconnaissance de ces principes par des professionnels ou des familles lorsqu'ils sont approchés par des sociétés privées commerciales de conservation de sang de cordon établies dans des pays frontaliers. Un cas d'autorisation de prélèvement de sang de cordon pour un usage autologue ultérieur éventuel a été recensé. Elle a été accordée par le TGI et une société implantée en Suisse a récupéré le prélèvement.

Par dérogation, un prélèvement de sang de cordon peut être effectué en vue de soigner un frère ou une sœur atteint d'une hémopathie nécessitant une greffe de CSH et en cas de compatibilité HLA avec ce frère ou cette sœur. Il ne peut être réalisé que sur prescription médicale en cas de nécessité thérapeutique avérée.

Le prélèvement de sang de cordon ne peut être effectué que dans une maternité autorisée par l'ARS, afin de garantir des conditions optimales de sécurité et de qualité. En 2017, 27 maternités du réseau français de sang placentaire sont autorisées.

Un accouchement conserve toutefois une part d'imprévisibilité et peut donc intervenir dans n'importe quelle maternité. Pour le prélèvement du sang de cordon en vue de soigner l'enfant né ou ses frères ou sœurs, l'Agence de la biomédecine préconise, à travers des recommandations de bonnes pratiques de prélèvement, une procédure allégée mais formelle, applicable dans toute maternité, qui garantit la sécurité et la qualité requises.

Conclusions et pistes de travail

On retiendra le besoin :

- de réfléchir à l'opportunité et aux conditions d'un 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 tendre vers une harmonisation du questionnaire médical d'aptitude au don de CSH pour l'évaluation des donneurs intrafamiliaux ;
- de supprimer l'obligation de recueil du consentement par le TGI, au moins pour les donneurs non apparentés ;
- d'harmoniser les textes afin de rendre possible, sous conditions préétablies, le don de cellules souches périphériques par un mineur ;
- d'élargir la possibilité de don d'un mineur au bénéfice d'un de ses parents.

2.4. 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 (L. 1418-1).

Pour toutes les activités relatives à la greffe d'organes, de tissus et de cellules, 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 (L. 1418-1).

Le suivi de l'état de santé des donneurs d'organes est également inscrit dans les missions de l'Agence de la biomédecine (L. 1418-1). L'objectif est d'évaluer les conséquences du prélèvement sur leur santé.

La loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé a prévu le transfert de la biovigilance (pour le lait maternel, les organes, les tissus, les cellules et préparations de thérapie cellulaire) de l'ANSM à l'Agence de la biomédecine. Ce transfert est entré en vigueur le 1^{er} décembre 2016.

Mise en œuvre

Outre l'élaboration de règles de bonnes pratiques et de recommandations en concertation avec les parties prenantes, l'Agence de la biomédecine développe une approche qualité du prélèvement et de la greffe à travers la formation des professionnels à la qualité. Elle soutient 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 porte sur :

- les éléments et produits du corps humain et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques ainsi que les dispositifs médicaux les incorporant ;
- les activités relatives à ces éléments, produits ou dérivés telles que mises en œuvre par les acteurs de la biovigilance ;

- les donneurs d'éléments ou de produits du corps humain, les patients et les receveurs qui ont recours à la greffe ou à l'administration à des fins thérapeutiques de ces éléments, produits ou dérivés.

Le dispositif comprend désormais :

- la déclaration à l'Agence de la biomédecine des incidents graves et des effets indésirables inattendus graves et non graves ;
- la surveillance continue par les professionnels de santé des incidents non graves et des effets indésirables connus et attendus, graves et non graves ;
- l'élaboration par l'Agence de la biomédecine de référentiels de risques (critères de référence) permettant d'identifier, pour ces événements connus et attendus, les seuils au-delà desquels la fréquence de survenue nécessite un signalement et une déclaration sans délai ;
- l'obligation pour les correspondants locaux de rédiger un rapport annuel de biovigilance.

L'Agence de la biomédecine établit un rapport annuel du dispositif de biovigilance sur la base des rapports annuels des correspondants locaux de biovigilance. Ce rapport est adressé au ministre chargé de la santé, au directeur de l'ANSM ainsi qu'à la Commission européenne (DG Santé).

Le système local de biovigilance est organisé par des établissements autorisés à effectuer les activités de prélèvement, de collecte, de greffe et d'administration d'éléments et produits du corps humain ainsi que par les établissements et organismes autorisés à effectuer les activités de préparation, traitement, conservation, distribution, cession de ces éléments et produits. Des correspondants locaux sont nommés dans chacun de ces établissements.

Repères chiffrés

En 2016, 564 déclarations de biovigilance ont été faites. L'augmentation du nombre de déclarations par année montre pour partie une meilleure adhésion au dispositif (seulement 153 déclarations en 2008).

Les 564 déclarations se répartissent en 221 effets indésirables et en 343 incidents.

Comme chaque année, la part des déclarations concernant les organes est majoritaire avec près de 63 % des déclarations, suivie par celles concernant les cellules (31 %). Viennent ensuite les tissus (4,8 %) et le lait maternel (1,2 %).

Sur une échelle de niveaux de gravité allant de G1 à G5, la très forte majorité des déclarations de biovigilance est de gravité G3 ou supérieure (92,1 %). Cela souligne l'importance des risques liés à ces activités thérapeutiques, qui doivent être mis en regard avec les bénéfices majeurs attendus de la greffe.

Greffes dérogatoires aux règles de sécurité sanitaire

Pour donner aux malades un meilleur accès aux greffons, les règles de sécurité sanitaire définies en 1997 ont été modifiées. Le décret du 21 décembre 2005 autorisait le prélèvement d'organes, de tissus et de cellules, chez un donneur porteur de marqueurs sérologiques des virus de l'hépatite B et de l'hépatite C à titre expérimental et dans le cadre de protocoles dérogatoires de greffe définis par l'ANSM. Ces greffes sont assujetties à des conditions d'appariement en fonction du statut viral du donneur et du receveur.

Suite à l'évaluation des greffes réalisées dans ce cadre, un nouveau cadre juridique a été posé par le décret du 23 décembre 2010 (précisé dans l'arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 et du 19 septembre 2011). Le caractère expérimental est supprimé et le régime dérogatoire est supprimé ou maintenu avec ou sans poursuite de l'évaluation selon le greffon, le type d'hépatite et le profil d'infection du donneur (ancienne et guérie, contact avec le virus). Ainsi, les organes autres que le foie de donneurs porteurs de marqueurs d'une hépatite B ancienne et guérie pourront être utilisés dans la pratique courante. L'évaluation du risque de transmission du virus par des greffons de donneurs positifs pour l'hépatite C sera quant à elle poursuivie.

À la demande d'associations de patients, une réflexion a été lancée avec l'ANSM et les professionnels sur une éventuelle extension du prélèvement d'organes aux donneurs porteurs de marqueurs positifs du VIH pour les malades en attente d'une greffe porteurs du VIH.

Suivi des donneurs d'organes

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

L'Agence de la biomédecine a défini un plan d'actions pour poursuivre la mise en place du nouveau dispositif de biovigilance et accroître le taux de déclarations de biovigilance.

Elle participera à la révision de la directive européenne sur les tissus et les cellules.

Les conditions de réalisation des greffes provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C pourront être reconsidérées en raison du développement rapide de traitements efficaces pour guérir une infection et de nouvelles données tirées de l'expérience nationale ou étrangère.

3. Assistance médicale à la procréation

Les premières techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) ont consisté à pratiquer des inséminations de spermatozoïdes lorsque l'homme n'avait pas de spermatogénèse. À partir de 1973, la technique de cryoconservation des spermatozoïdes dans l'azote liquide a permis de développer en France des structures dédiées au don de spermatozoïdes et à la conservation de spermatozoïdes pour préserver la fertilité. Assurant une activité d'insémination transparente, encadrée et plus sûre, notamment sur le plan sanitaire, ces structures se sont organisées au sein de la fédération des CECOS.

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

En 1983 est né à Melbourne le premier enfant issu d'un don d'ovocytes. En 1984, en Australie également, est né pour la première fois un enfant après congélation embryonnaire. 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. À 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 mobiles suffisant pour réaliser une insémination ou une fécondation *in vitro* classique.

En 1994, les premières lois de bioéthique ont alors défini l'AMP et les conditions dans lesquelles elle peut être réalisée, notamment les conditions d'accès à ces techniques.

Parallèlement au développement des techniques, les praticiens français de la fécondation *in vitro* ont organisé, dès 1986, un recueil des données afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des fécondations *in vitro*, le registre FIVNAT. L'Agence de la biomédecine a pris le relais et créé un registre national d'AMP récemment étendu aux inséminations et aux dons d'ovocytes. L'organisation mise en place améliore considérablement la qualité et l'exhaustivité des données, les délais de consolidation de ces données au niveau national, ainsi que la transparence vis-à-vis des professionnels de l'AMP et du public.

Références textes

- *Articles L. 1244-1 à L. 1244-9 du code de la santé publique, dispositions pénales : 511-6 et 511-9 à 13 du code pénal et articles L. 1273-1 à L. 1273-1 à L. 1273-7 du code de la santé publique*
- *Articles L. 2141-1 à L. 2142-4 du code de la santé publique, dispositions pénales : articles 511-15 et 511-16, 511-22 à 511-26 du code pénal et L. 2162-1 à L. 2162-8 du code de la santé publique*
- *Articles R. 1244.-1 à R. 1244-9*
- *Articles R. 2141-1 à R. 2142-49*

Textes législatifs et réglementaires intervenus depuis la loi du 7 juillet 2011

- *Décret n°2012-360 du 14 mars 2012 relatif aux procédés biologiques utilisés en AMP (JO 16/03)*
- *Décret n°2012-467 du 11 avril 2012 relatif à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et aux études sur l'embryon (JO 12/04)*
- *Arrêté du 18 juin 2012 fixant la liste des procédés biologiques utilisés en AMP (JO 26/06)*
- *Décret n°2012-885 du 17 juillet 2012 relatif aux conditions dans lesquelles les sages-femmes concourent aux activités d'AMP (JO 19/07)*
- *Loi n°2013-715 du 6 août 2013 modifiant la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires (JO (07/08)*
- *Arrêté du 30 mai 2014 portant nomination à la Commission nationale du dispositif de vigilance relatif à l'AMP (JO 11/06)*
- *Arrêté du 2 juin 2014 modifiant l'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP (JO 12/06)*
- *Décret n° 2015-150 du 10 février 2015 fixant les critères de compétence des praticiens exerçant au sein des structures autorisées pour pratiquer les activités d'AMP (JO 12/02)*
- *Décret n° 2015-155 du 11 février 2015 relatif à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et à la recherche biomédicale en AMP (JO 13/02)*

- Arrêté du 13 février 2015 fixant les conditions de formation et d'expérience des praticiens exerçant les activités d'AMP mentionnées à l'article L. 2142-1 du CSP (JO 20/02)
- Arrêté du 19 mars 2015 modifiant l'arrêté du 13 février 2015 fixant les conditions de formation et d'expérience des praticiens exerçant les activités d'AMP mentionnées à l'article L. 2141-1 du CSP (JO 02/04)
- Arrêté du 22 juin 2015 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à la stimulation ovarienne, y compris lorsqu'elle est mise en œuvre indépendamment d'une technique d'AMP (JO03/07)
- Arrêté du 24 décembre 2015 pris en application de l'article L. 2141-1 du CSP et modifiant l'arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP (JO 08/01/2016)
- Décret n° 2016-273 du 4 mars 2016 relatif à l'AMP (JO 06/03)
- Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en AMP (JO 30/11)
- Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 relative à la modernisation de notre système de santé (JO 27/01)
- Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine (JO 17/06)
- Arrêté du 30 juin 2017 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 modifié relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP (JO 08/07)
- Arrêté du 12 septembre 2017 modifiant l'arrêté du 30 juin 2017 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP (JO 13/09)

3.1. 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*, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle.

Elle est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple dans trois situations :

- 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, pour les maladies virales telles que les infections par le VIH ou les virus des hépatites B et C (loi de 2004).

Rappels

Les techniques d'AMP les plus courantes sont l'insémination artificielle (insémination intra-utérine) et la fécondation in vitro (FIV), cette dernière étant suivie 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. 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.

Cas particulier de l'autoconservation (L2141-11)

Toute personne dont la fertilité risque d'être altérée prématurément ou par un traitement médical (par exemple une chimiothérapie) 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. Cette disposition concerne également les enfants. Le consentement de la personne est requis.

Repères chiffrés

En 2015* :

- 24 839 enfants sont nés vivants après une AMP en France, soit 3,1 % des naissances,
- 54 167 tentatives d'insémination artificielle ont conduit à la naissance de 6 188 enfants,
- 62 230 tentatives de fécondation *in vitro* (y compris avec don de gamètes) ont permis la naissance de 18 651 enfants,
- 5 893 patients ont bénéficié d'une autoconservation en vue de la préservation de leur fertilité.

* les données étant recueillies avec une année de décalage, les chiffres 2016 ne sont pas disponibles

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 double don est interdit).

Le couple bénéficiaire de l'AMP est engagé dans un projet parental. Il est formé d'un homme et d'une femme. La loi de 2011 a supprimé toute référence au statut juridique des couples ainsi que la mention d'une durée de vie commune minimale pour les couples non mariés. Dûment informé par l'équipe médicale, le couple confirme par écrit sa demande de recours à l'AMP.

Les deux membres du couple sont en âge de procréer.

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.

Les deux membres du couple sont vivants. Le décès d'un membre du couple interrompt toute démarche d'AMP, même si le membre survivant souhaite maintenir le projet parental.

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.

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.

La loi impose une double vérification aux praticiens de l'équipe médicale clinicobiologique prenant en charge un couple en AMP : 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).

À 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 et relatives à l'adoption, un descriptif des techniques d'AMP, ainsi que l'adresse des associations et organismes susceptibles de compléter leur information. La réalisation de ce document d'information sur l'AMP entre dans les missions de l'Agence de la biomédecine.

Un couple dont des embryons sont conservés ne peut bénéficier d'une nouvelle tentative de fécondation *in vitro* avant leur transfert, sauf si un problème de qualité affecte ces embryons.

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 consentement du donneur 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.

À l'occasion des premières lois relatives à la bioéthique (1994), le législateur a par ailleurs 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 une disposition spécifique ayant 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.

Toutefois, en cas de nécessité thérapeutique concernant l'enfant, le médecin peut avoir accès aux informations médicales non identifiantes relatives au donneur.

La loi précise par ailleurs l'attention qui doit être portée à la donneuse d'ovocytes (L1244-7). Elle doit être particulièrement informée, lors des entretiens avec l'équipe médicale pluridisciplinaire, des conditions de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire, des risques et des contraintes liés à cette technique. Elle est informée des conditions légales du don, notamment du principe d'anonymat et du principe de gratuité. La donneuse d'ovocytes bénéficie du remboursement des frais engagés pour le don, ainsi que d'une autorisation d'absence de son employeur pour se rendre aux examens et se soumettre aux interventions nécessaires à la stimulation ovarienne et au prélèvement ovocytaire (L1244-5).

Renforçant les dispositions relatives à l'information, la loi de 2011 prévoit que les médecins gynécologues informent régulièrement leurs patientes sur le don d'ovocytes (L1244-1-1), de même que les médecins traitants leurs patients sur le don de gamètes (L1244-1-2).

Donneuse ou donneur n'ayant pas procréé : pour élargir et rajeunir le vivier des donneurs potentiels, le législateur a introduit en 2011 la possibilité que le donneur majeur n'ait pas procréé. Il se voit alors proposer, s'il le souhaite, de conserver une partie de ses gamètes, sous réserve que la quantité prélevée soit suffisante. Il s'agit d'une mesure de précaution dans le cas où sa fertilité serait ultérieurement compromise et conduirait à un recours à l'AMP.

Le décret du 13 octobre 2015 et l'arrêté du 24 décembre 2015 ont précisé cette disposition et en particulier les modalités de l'information qui doit être délivrée au donneur préalablement au don. Les membres de l'équipe médicale pluridisciplinaire l'informent sur (R1244-2) :

- l'évaluation préalable de la faisabilité du don ;
- l'existence de règles de répartition des gamètes entre ceux conservés et ceux donnés (au moins la moitié des ovocytes matures pour le don et impossibilité de conservation en cas de quantité insuffisante) ;
- l'éventualité d'une impossibilité de conservation des gamètes à son bénéfice en cas d'obtention d'une quantité insuffisante de gamètes ;
- les chances ultérieures de procréation à partir des gamètes conservés à son bénéfice ;
- le fait que l'utilisation des gamètes conservés ne pourra se faire que dans les conditions de recours à l'AMP.

En cas de refus de se soumettre aux entretiens préalables, la personne ne peut donner ses gamètes (R1244-8).

Le décret introduit une consultation annuelle de la personne (et de l'autre membre du couple le cas échéant) sur le maintien ou non de la conservation. Si la personne ne souhaite plus maintenir la conservation à son bénéfice d'une partie de ses gamètes, et après confirmation après un délai de réflexion de trois mois, la conservation se poursuit en vue de don (R1244-7). C'est également le cas :

- en l'absence de réponse du donneur, consulté à plusieurs reprises, si la durée de conservation a dépassé 10 ans ;
- en cas de décès du donneur ;
- si le donneur n'est plus en âge de procréer.

Accueil d'embryons (L2141-5 et 6)

La loi de 2011 a supprimé le caractère exceptionnel de la procédure d'accueil d'embryon. En cas d'abandon du projet parental ou de décès, les deux membres du couple donneur ou le membre survivant peuvent consentir par écrit à ce que leurs embryons surnuméraires soient accueillis par un autre couple. Le couple receveur peut bénéficier d'un accueil d'embryons à la condition que la démarche d'AMP en intraconjugal n'ait pu aboutir (subsidiarité).

La procédure d'accueil d'embryon 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. Après un délai de réflexion d'au moins 3 mois après le dernier entretien, le couple donneur doit confirmer son consentement. Le document signé est transmis par le centre d'AMP au président du tribunal de grande instance (TGI), qui peut procéder à l'audition du couple.

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. Le praticien 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).

Repères chiffrés

En 2015, le nombre d'enfants nés d'une AMP avec don représente 5 % des enfants conçus par AMP (1 254 enfants) :

- 3,9 % des enfants sont issus d'un don de spermatozoïdes (971 enfants),
- 1 % d'un don d'ovocytes (256 enfants),
- 0,1 % d'un accueil d'embryons (27 enfants).

Le don de gamètes

En 2015, 540 femmes ont donné des ovocytes (+8 % par rapport à 2014) et 255 hommes ont donné des spermatozoïdes (+7 %). Près de 3 500 nouveaux couples souffrant d'une infertilité médicale s'inscrivent chaque année pour bénéficier d'un don de gamètes. Le nombre de dons pour prendre en charge l'intégralité de ces couples est estimé à 1 400 pour le don d'ovocytes et 300 pour le don de spermatozoïdes.

L'accueil d'embryons

En 2015, 145 transferts d'embryons cédés à l'accueil ont été réalisés.

Fin 2015, 12 686 embryons cédés à l'accueil étaient conservés dans les centres d'AMP.

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.

Dans le cas de l'accueil d'embryons, la décision de l'autorité judiciaire équivaut à un acte de reconnaissance. 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.

Conservation des embryons et abandon du projet parental, devenir des gamètes

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 une nouvelle tentative de transfert en cas d'échec ou autre maternité (L2141-3). Le législateur a précisé en 2011 que le nombre des embryons surnuméraires doit être limité à ce qui est strictement nécessaire à la réussite de l'AMP (L2141-3), et que, d'une manière générale, la mise en œuvre de l'AMP doit privilégier les pratiques et les procédés qui permettent de limiter le nombre d'embryons conservés (L2141-1).

Les deux membres du couple sont consultés chaque année par écrit sur le maintien ou non de leur projet parental (L2141-4). 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 les 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 2015, 221 538 embryons congelés étaient conservés dans les centres d'AMP en France : 70,7 % des couples concernés avaient à cette date confirmé par écrit leur projet parental, 14,6 % n'avaient pas répondu au courrier annuel ou étaient en désaccord sur le projet et 14,6 % avaient abandonné leur projet parental.

S'agissant du **devenir des gamètes** conservés dans les centres d'AMP (dans le cadre d'un projet parental ou à fins de préservation de la fertilité), un dispositif a été introduit par voie réglementaire (décret du 4 mars 2016). Sur le même principe que pour le devenir des embryons (L2141-4), il repose sur une information préalable et des modalités de consultation fixées dans les règles de bonnes pratiques applicables en la matière.

La personne est ainsi consultée chaque année et peut décider de maintenir la conservation de ses gamètes, ou consentir à un don de gamètes, à ce que ces derniers fassent l'objet de recherches, ou à l'arrêt de leur

conservation. L'arrêt de la conservation est également prévu en cas de décès de la personne, en l'absence de réponse aux consultations annuelles et si la personne n'est plus en âge de procréer.

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 a autorisé 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. Les demandes lui sont adressées par l'établissement de santé pour le projet parental d'un couple ou d'une personne.

Repères chiffrés

Entre le 22 décembre 2006 (date du décret d'application) et le 1^{er} décembre 2017, 44 autorisations de déplacement d'embryon ont été délivrées par l'Agence de la biomédecine.

Entre le 19 juin 2008 (date du décret d'application) et le 1^{er} décembre 2017, 391 autorisations d'importation ou exportation de gamètes ou tissus germinaux ont été délivrées par l'Agence (27 décisions de refus).

Conditions d'autorisation et de fonctionnement (L2142-1 et L2141-6)

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 de biologie médicale (LBM) accrédités.

Les activités cliniques et biologiques d'AMP sont soumises à autorisation des agences régionales de santé (ARS), après avis de l'Agence de la biomédecine, à l'exception de l'insémination artificielle et de la stimulation ovarienne, pratiquées par des gynécologues

Avant 2011, les praticiens procédant aux activités cliniques et biologiques d'AMP devaient être agréés individuellement par l'Agence de la biomédecine (avec la même exception). La loi de 2011 a supprimé le régime des agréments dans les domaines de l'AMP, renvoyant l'appréciation de la formation et de l'expérience des professionnels de santé du secteur aux ARS à l'occasion de l'instruction des demandes d'autorisation.

Les activités cliniques et biologiques relatives aux gamètes en vue de don (L2142-1), à la conservation d'embryons destinés à être accueillis et à la mise en œuvre de la procédure d'accueil d'embryons (L2141-6) ne peuvent être pratiquées que dans des organismes et établissements de santé publics ou privés à but non lucratif.

La loi de 2011 prévoit, dans les missions de l'Agence de la biomédecine, la publication régulière des résultats de l'évaluation de chaque centre d'AMP selon une méthodologie prenant en compte notamment les caractéristiques de leur patientèle et en particulier l'âge des femmes (L1418-1 4°).

Repères chiffrés

Au 31 décembre 2015, 195 centres clinico-biologiques étaient autorisés pour les activités d'AMP.

Procédés et techniques d'AMP (L2141-1)

La loi de 2011 a introduit un nouveau régime juridique concernant les procédés biologiques et les techniques d'AMP qui doivent être autorisés pour être mis en œuvre dans les établissements de santé ou les laboratoires de biologie médicale.

Les procédés biologiques utilisés en AMP s'entendent des méthodes de préparation et de conservation des gamètes et des tissus germinaux, de fécondation *in vitro* et de conservation des embryons, que ce soit à des fins d'AMP ou de préservation de la fertilité.

Ces dispositions législatives ont été complétées par un décret du 14 mars 2012. Un arrêté du 18 juin 2012 fixe la liste des procédés biologiques d'AMP autorisés.

Un nouveau procédé ne peut être inscrit sur la liste que si :

- sa mise en œuvre ne contrevient pas aux principes mentionnés aux articles 16 à 16-8 du code civil⁵ et aux articles L2151-2 et 3 du code de la santé publique⁶ ;
- il est compatible avec l'objectif de limiter le nombre d'embryons conservés ;
- son efficacité, sa reproductibilité et, en l'état actuel des connaissances, la sécurité de son utilisation pour la santé de la femme et celle de l'enfant à naître sont suffisamment établies.

Constitue ainsi un nouveau procédé, toute modification introduisant, compte tenu du procédé existant, une étape critique supplémentaire ou une manipulation supplémentaire des gamètes, tissus germinaux ou embryons.

L'inscription d'un nouveau procédé sur la liste est faite par le ministre chargé de la santé, après consultation de l'Agence de la biomédecine et avis de son conseil d'orientation.

Les procédés inscrits font l'objet d'une évaluation périodique de l'Agence de la biomédecine à partir des données transmises par les établissements de santé, laboratoires et organismes à l'occasion du rapport annuel d'activité. Si un procédé ne remplit pas les conditions ou présente un risque pour la santé publique, l'Agence propose au ministre son retrait de la liste.

Toute *technique* visant à améliorer un procédé existant doit être autorisée par l'Agence de la biomédecine après avis motivé de son conseil d'orientation. La technique est autorisée si, sans constituer un nouveau procédé, elle améliore l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité du procédé qu'elle modifie.

Enfin, en 2011, le législateur a expressément autorisé la technique de congélation ultra-rapide des ovocytes.

3.2. Mise en œuvre

La loi de 2004 a créé l'Agence de la biomédecine en tant que structure nationale en charge de l'encadrement de l'AMP, avec pour objectif l'amélioration des pratiques et des conditions de prise en charge des couples. Le bilan qualitatif global des relations avec les professionnels ayant montré l'importance et la nécessité d'une telle structure, la loi de 2011 a confirmé l'Agence dans ses missions.

Indications de l'AMP

Depuis 1994, le législateur réserve l'AMP aux couples hétérosexuels engagés dans un projet parental, dans le cadre d'indications médicales (infertilité pathologique diagnostiquée et risque de transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité). Considérée comme une thérapeutique, l'AMP est prise en charge par l'assurance maladie, ce qui en garantit l'accès équitable.

Ces dispositions ne posent pas de difficultés pratiques d'application, mais interrogent la société. Certains souhaiteraient que l'AMP soit envisagée comme un mode de procréation palliant les impossibilités physiologiques ou sociales de procréer (femmes célibataires ou veuves, couples homosexuels), dans une

⁵ Primauté de la personne et interdiction de toute atteinte à sa dignité, inviolabilité du corps humain, consentement de la personne, interdiction de toute atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine, non patrimonialité du corps humain et gratuité du don, interdiction de la maternité de substitution et respect de l'anonymat...

⁶ Interdiction de concevoir *in vitro*, de constituer par clonage ou d'utiliser des embryons à des fins de recherches, commerciales ou industrielles.

logique d'aide à la parentalité de personnes seules ou en couple. Ces questions font l'objet de débats récurrents et relèvent des états généraux de la bioéthique.

Synthèse de l'analyse de l'international

Certains pays ouvrent l'accès à l'AMP aux femmes célibataires et aux couples de femmes homosexuelles (notamment le Royaume-Uni, la Grèce, l'Espagne, le Portugal, la Belgique, les Pays-Bas, la Norvège, le Danemark, les États-Unis, le Canada, l'Australie). Le Royaume-Uni et la Belgique ne posent aucune limitation légale au recours à l'AMP.

Interdiction de l'AMP post mortem

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*.

Cette disposition de la loi fait l'objet de débats récurrents, dans des termes toutefois renouvelés compte tenu de la décision du Conseil d'État du 31 mai 2016 sur un recours contre un refus d'export de gamètes.

Le Conseil d'État, dans une décision d'assemblée du 31 mai 2016, a jugé que la législation française, prise dans son ensemble, n'était pas contraire à l'article 8 de la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales (Convention EDH) qui garantit que « Toute personne a droit au respect de sa vie privée et familiale » : tant l'interdiction de procéder à une insémination post mortem que l'interdiction d'exporter à cette fin des gamètes conservés en France relèvent de la marge d'appréciation laissée aux États par la Convention EDH.

Toutefois, il a ajouté qu'il lui appartenait également de s'assurer que même si la loi, prise globalement, est compatible avec la Convention, son application dans la situation particulière de l'affaire n'aboutissait pas à porter une atteinte excessive aux droits fondamentaux en cause. En d'autres termes, le juge doit apprécier concrètement si, en fonction du but poursuivi par la loi, sa mise en œuvre ne porte pas, dans la situation particulière dont il est saisi, une atteinte excessive aux droits garantis par la convention EDH.

En l'espèce, la requérante, de nationalité espagnole et qui était retournée vivre en Espagne, contestait le refus d'exporter vers l'Espagne les gamètes de son mari défunt afin qu'elle puisse y procéder à une insémination post mortem, que permet la loi de ce pays. Le Conseil d'État a estimé que, dans la situation très particulière de l'intéressée et de son mari défunt, que la maladie avait empêché de mener à bien leur projet d'avoir un enfant et de réaliser un dépôt de gamètes en Espagne en vue d'une possible insémination post mortem, l'application de la loi française entraînerait des conséquences manifestement disproportionnées. Il a ordonné qu'il soit procédé à l'exportation des gamètes vers l'Espagne.

La question du maintien de l'interdiction du transfert d'embryon *post mortem* a été notamment très débattue lors de précédentes révisions de la loi de bioéthique. 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.

Synthèse de l'analyse de l'international

Dans l'Union européenne, un nombre équivalent de pays interdisent l'AMP après le décès du conjoint, comme l'Allemagne, la Suède, le Portugal, l'Italie ou le Danemark, et l'autorisent, comme le Royaume-Uni, l'Espagne, la Belgique, les Pays-Bas ou la Pologne. Certains de ces derniers imposent des conditions précises de délais après le décès ou de consentement du conjoint de son vivant.

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 médicale, ont présidé à la disposition imposant aux couples la condition d'être en âge de procréer.

Cette disposition, en ce qu'elle ne comporte pas de limite chiffrée, pose des difficultés d'application aux praticiens, auxquels il revient d'apprécier si les membres des couples qui les consultent sont en âge de procréer et de leur imposer des limites. 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.

Pour les femmes, les professionnels font valoir les moins bons résultats avec l'élévation de l'âge et les risques des grossesses dites tardives pour la mère et l'enfant. Ils s'appuient sur la limite de fait que constitue l'interruption de la prise en charge des fécondations *in vitro* (FIV) au 43^e anniversaire ou à la 4^e tentative de FIV. Pour les hommes, les équipes médicales sont plus en difficulté. De nombreuses études démontrent l'impact de l'âge paternel sur la descendance. La question de l'intérêt de l'enfant doit également être prise en compte.

Dans un avis du 8 juin 2017, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine s'est dit favorable à une limite de « l'âge pour procréer » dans les différentes situations d'AMP :

- femme : 43 ans avec, dans le cas de l'utilisation d'ovocytes préalablement conservés ou de donneuse, une discussion au cas par cas entre 43 et 45 ans ;
- homme : 60 ans, pour la procréation intraconjugale ou avec don de spermatozoïdes.

Le conseil d'orientation insiste sur la nécessité que ces limites soient expliquées aux couples, en amont, dès le début du parcours en AMP et qu'un accompagnement bienveillant soit mis en place pour tous les couples souhaitant une prise en charge en AMP, en don de gamètes ou en préservation de la fertilité.

L'export de gamètes semble parfois sollicité pour passer outre la condition sur l'âge de procréer permettant l'accès à l'AMP sur le territoire national. Dans la période récente, des recours devant les tribunaux contre les refus d'export de gamètes en raison de l'âge du père ont été formés. Le tribunal administratif de Montreuil a déclaré non valides les refus d'export de l'Agence de la biomédecine. Des appels sont pendants devant la cour administrative d'appel de Versailles.

Au total, cette disposition de la loi qui ne définit pas précisément l'âge de procréer, notamment chez l'homme, place les professionnels et l'Agence de la biomédecine en difficulté face aux demandes et augmente le risque de recours contentieux envers les établissements de santé, ou contre l'Agence de la biomédecine en cas de demande d'export, par des couples récusés en raison de l'âge.

Interdiction du double don de gamètes

Le double don de gamètes (ovocytes et spermatozoïdes) est exclu du champ de l'AMP. Cependant, la loi permet par ailleurs l'accueil d'embryons provenant de couples qui n'ont plus de projet parental. La conception de ces embryons n'a fait intervenir les gamètes d'aucun des deux parents accueillant l'embryon. C'est pourquoi l'interdiction du double don de gamètes peut soulever des incompréhensions, à la fois pour les professionnels qui sont amenés à traiter des cas de double infertilité masculine et féminine, et pour les couples potentiellement concernés. De plus, l'activité d'accueil d'embryons peine à se développer et ne permet pas, aujourd'hui, de répondre à la demande des couples.

Autoconservation de gamètes et de tissus germinaux

Il est avancé par certains que la loi devrait explicitement étendre les autorisations d'autoconservation d'ovocytes aux pathologies non malignes susceptibles de menacer la fertilité (par exemple une endométriose). On notera toutefois que la loi prévoit la conservation des gamètes ou des tissus germinaux chaque fois qu'une pathologie ou son traitement menace la fertilité, sans se prononcer sur le caractère malin de la pathologie en cause (L2141-11).

Certains demandent que la loi autorise l'autoconservation ovocytaire sans indication médicale. Cette question, qui relève de débats de société, a fait l'objet d'avis récents, mais aux conclusions divergentes, de l'Académie de médecine et du Comité consultatif national d'éthique (CCNE).

Procédés et techniques d'AMP

Seules deux demandes d'autorisation de nouvelles techniques d'AMP ont été présentées à l'Agence de la biomédecine. Elles ont été inscrites sur la liste des techniques autorisées.

Certaines associations de patients et sociétés savantes, sans que cette position soit unanime, souhaiteraient que les procédures d'autorisation de nouvelles techniques biologiques d'AMP soient allégées.

La possibilité de mener des recherches biomédicales en AMP (cf. plus bas, chapitre 3.5) complète les dispositions sur les procédés et techniques pour couvrir les besoins d'innovation en AMP.

Test génétique préimplantatoire en AMP

En dehors des indications du diagnostic préimplantatoire, la loi interdit de réaliser un test génétique pour rechercher d'une anomalie du nombre de chromosomes sur l'embryon préimplantatoire en vue de le sélectionner avant son transfert embryonnaire. La loi cherche ainsi à prémunir la société contre toutes les dérives eugénistes.

Pour certains, les progrès scientifiques en matière de génétique et l'accès facilité à des examens génétiques performants seraient de nature à remettre en question cette interdiction, notamment dans certaines indications comme l'âge de la femme, l'existence de fausses-couches ou d'échecs d'implantation embryonnaire à répétition.

Techniquement, différents examens génétiques permettent de détecter l'existence d'anomalies génétiques sur une cellule unique. Bien que ces tests génétiques sur l'embryon au cours des AMP soient proposés depuis plusieurs années à l'étranger, une évaluation scientifique de leur efficacité et de leur innocuité, à court et à long terme, doit guider la réflexion.

AMP avec tiers donneur et couverture des besoins en spermatozoïdes et ovocytes

La mise en œuvre de la loi en matière d'AMP avec tiers donneur est marquée par une situation tendue concernant le don de spermatozoïdes et un contexte de pénurie d'ovocytes, les besoins n'étant pas couverts de manière satisfaisante. Les délais d'attente sont longs en France (de 1 à 3 ans) et incitent chaque année des couples à se rendre dans des pays étrangers, dont certains sont dépourvus de législation ou font application de règles très différentes. Il en résulte une inégalité de l'accès aux soins.

Les contraintes et les risques éventuels du don d'ovocytes sont de même nature que ceux encourus lors d'une FIV intraconjugale, mais ils pèsent sur une personne qui n'en tire pas pour elle-même un bénéfice. Les contraintes sont liées au traitement de stimulation ovarienne, aux tests sanguins, au monitoring, aux déplacements et consultations et, enfin, à l'intervention (prélèvement des ovocytes par ponction ovarienne) en milieu hospitalier. Les risques sont de trois ordres : réponse excessive au traitement de stimulation hormonale (syndrome d'hyperstimulation ovarienne), risque anesthésique et complication hémorragique ou infectieuse au décours du prélèvement. Les équipes médicales, formées et expérimentées, informent les candidates au don d'ovocytes. Tout est mis en œuvre pour réduire ces risques ponctuels et rares.

La pénurie s'explique également en France par le défaut de connaissance du public sur l'intérêt de ce don, ses modalités et le cadre légal dans lequel il s'inscrit. L'Agence mène des campagnes annuelles d'information sur le don de gamètes depuis 2008.

La pénurie de don d'ovocytes a conduit le législateur à introduire plusieurs mesures pour favoriser le recrutement de nouvelles donneuses dans la loi de 2011.

Le nombre de donneuses d'ovocytes augmente chaque année, mais reste insuffisant pour répondre à la demande.

Favoriser le développement du don de gamètes à hauteur des besoins est un des objectifs prioritaires du plan d'action stratégique pour la procréation, l'embryologie et la génétique humaines (PEGh) 2017-2021.

Don de gamètes par une personne n'ayant pas encore procréé

Les textes d'application ayant été publiés à la fin de l'année 2015, la mise en œuvre de la possibilité de donner des gamètes sans avoir procréé n'a débuté qu'en 2016. Si le nombre de donneurs et de donneuses recrutés semble avoir augmenté de façon significative (données préliminaires 2016), il est en revanche trop tôt pour en évaluer réellement l'efficacité au regard de l'âge des donneuses recrutées dans ce contexte, du nombre d'ovocytes effectivement donnés et du nombre de couples en ayant bénéficié.

Proposer au donneur ou à la donneuse le recueil et la conservation d'une partie de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue d'une éventuelle réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une AMP peut poser des difficultés aux professionnels, à la fois pour s'assurer de la motivation des donneurs par le seul don et pour justifier auprès des donneuses ayant déjà procréé qu'elles n'aient pas accès à cette autoconservation.

Par ailleurs, la révocabilité du consentement au don n'est pas traitée de façon explicite pour le donneur n'ayant pas procréé. Le consentement est révocable « jusqu'à l'utilisation de ses gamètes », sans que le sens du mot « utilisation » ne soit précisé, ni les conséquences de la révocation du consentement au don sur l'autoconservation (fin de l'autoconservation).

Le financement de la conservation d'une partie des gamètes pour un besoin éventuel d'AMP n'est pas non plus réglé dans la loi.

Consentement de l'autre membre du couple au don de gamètes

Si le donneur est en couple, le consentement de l'autre membre du couple doit être recueilli par écrit pour que la personne puisse faire don de ses gamètes. Cette condition ne paraît plus d'actualité.

Anonymat du don

Dans le contexte de forte pénurie d'ovocytes et devant l'attente imposée pour bénéficier 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, des donneuses d'ovocytes ont pu être sensibilisées par un couple infertile de leur entourage. On parle de donneuses « relationnelles » qui font un don au profit de couples inconnus, mais dans le cadre d'un accompagnement de personnes qu'elles connaissent.

Les objections à une évolution vers le don dirigé tiennent au risque quant à l'exigence d'anonymat du don, ainsi qu'au risque de pressions, financières ou morales, entre le couple receveur et la donneuse.

Par ailleurs, une remise en cause de l'anonymat du don de gamètes ou de l'accueil d'embryon a pu parfois émerger parmi les débats de société, généralement 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. Dans une décision du 12 novembre 2015, le Conseil d'État a jugé que la règle de l'anonymat n'était pas incompatible avec l'article 8 de la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales. Par une décision du 28 décembre 2017, il a confirmé cette solution au regard des stipulations des articles 8 et 14 de la même Convention. Il a estimé que plusieurs considérations d'intérêt général avaient conduit le législateur à interdire la divulgation de toute information sur les données personnelles d'un donneur de gamètes puis à écarter toute modification de cette règle de l'anonymat, notamment la sauvegarde de l'équilibre des familles et le risque majeur de remettre en cause le caractère social et affectif de la filiation, le risque d'une baisse substantielle des dons de gamètes, ainsi que celui d'une remise en cause de l'éthique qui s'attache à toute démarche de don d'éléments ou de produits du corps. La Cour européenne des droits de l'homme pourrait avoir à se prononcer sur cette question.

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. Au Royaume-Uni notamment, le droit d'accéder à des informations identifiantes concernant le donneur a eu pour effet d'augmenter la demande des couples auprès des banques de sperme danoises.

Gratuité du don

La loi prévoit, en même temps que l'interdiction de toute rémunération du don du vivant, le remboursement à la personne de tous les frais occasionnés par le don (L. 1211-4). Ainsi, la neutralité financière totale du don pour le donneur est corrélée au principe de la gratuité. La loi de modernisation de notre système de santé de 2016 a étendu le principe de neutralité financière au domaine de l'assurance, interdisant toute discrimination

directe ou indirecte fondée sur un don de gamètes comme facteur de refus de contrat d'assurance ou dans le calcul des primes et des prestations (article 191 de la loi, article L. 111-8 du code des assurances).

Les frais relatifs au don (prélèvement ou collecte) sont constitués à la fois de frais médicaux (bilan par exemple) et de frais non médicaux (transport, hébergement, perte de revenus). Ces derniers sont remboursés par les établissements de soins qui prennent en charge le donneur. Pour les frais médicaux, le donneur de spermatozoïdes est peu exposé à une problématique de dépenses et la donneuse d'ovocytes bénéficie d'une prise en charge à 100 % pendant une durée de 6 mois, permettant une fluidité du parcours ambulatoire (pharmacie, recours à des soins infirmiers, échographie). Une prolongation exceptionnelle, au cas par cas, de cette prise en charge à 100 % pourrait être prévue.

L'Agence de la biomédecine facilite la mise en œuvre pratique de la neutralité du don en diffusant auprès des directions hospitalières et des équipes de greffe un *Guide de la prise en charge financière des donneurs vivants d'éléments du corps humain*.

Devant l'insuffisance en France du don d'ovocytes pour répondre aux besoins, certains professionnels soulèvent régulièrement l'éventualité d'indemniser les donneuses. Ils évoquent l'attribution aux donneuses d'une compensation financière forfaitaire au don d'ovocytes, au motif de la pénibilité et des contraintes. Ils avancent pour cela l'exemple des pays européens qui proposent une telle compensation et dont les besoins nationaux sont satisfaits.

Synthèse de l'analyse de l'international

Certains pays rémunèrent le don de gamètes comme les États-Unis, mais, le plus souvent, il s'agit d'une « indemnisation » du don, en particulier d'ovocytes. L'Espagne a opté pour une indemnisation forfaitaire de 900 à 1 000 € par don d'ovocytes, ce don pouvant être répété plusieurs fois dans l'année. La Grande-Bretagne a mis en place un programme de partage d'ovocytes par lequel une femme peut bénéficier une AMP à moindre coût si elle cède, pour d'autres femmes, une partie des ovocytes produits lors de la stimulation ovarienne. Ainsi, les pratiques sont très hétérogènes parmi les États membres qui autorisent le don d'ovocytes.

Accueil d'embryon

L'accueil d'embryon répond à des indications médicales précises, par exemple la double infertilité. Cette forme d'AMP reste très peu pratiquée en France.

Le faible développement de cette activité est sans relation avec le nombre d'embryons potentiellement cédés à l'accueil par les couples après réalisation de leur projet parental : de nombreux embryons proposés à l'accueil sont conservés dans les centres d'AMP.

La complexité et la longueur de la procédure qui encadre cette pratique ne présentant pas de problème technique particulier, tant pour les couples donneurs que pour les couples receveurs et les professionnels des centres d'AMP, semblent constituer le frein majeur à son développement.

Les professionnels font état de difficultés d'organisation et de ressources insuffisantes. Pour les couples donneurs, la multiplication des démarches administratives à effectuer serait un des freins au don.

Conditions d'autorisation et de fonctionnement 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 existent, le maintien de l'activité AMP dans ce secteur, en particulier dans les CHU, est indispensable pour de nombreuses raisons tenant en particulier à la recherche et à la formation des jeunes médecins.

Néanmoins l'hypothèse de l'extension au secteur privé lucratif est avancée dans une perspective de facilitation et de développement du don d'ovocytes, qui reste en situation de pénurie. 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.

3.3. Conclusions et pistes de travail

Un certain nombre de points soulevés ne relèvent pas de l'application de la loi elle-même ni de l'expérience en propre de l'Agence de la biomédecine mais de questionnements de société: indication médicale de l'AMP *versus* modalité de procréation, interdiction de l'AMP *post mortem*, anonymat du don.

Des difficultés pratiques, au quotidien, se posent aux équipes médicales des centres d'AMP, relatives à l'appréciation des conditions de l'AMP et au devenir des gamètes, tissus germinaux et embryons conservés.

La révision de la loi pourrait être l'occasion de :

- apporter des précisions sur « l'âge de procréer » ;
- s'interroger sur l'interdiction du double don de gamètes ;
- prévoir le devenir des gamètes et tissus germinaux autoconservés ;
- de réfléchir à l'opportunité et le cas échéant aux conditions d'une extension au secteur privé lucratif de l'activité de don, pour favoriser le don d'ovocytes ;
- supprimer le consentement de l'autre membre du couple à un don de gamètes ;
- expliciter la durée et la révocabilité du consentement au don du donneur n'ayant pas procréé ;
- alléger les procédures administratives de l'accueil d'embryon.

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 inscrits dans les missions de l'Agence de la biomédecine (L1418-1).

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 a conféré 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.

En outre, 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

Amélioration de la 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.

Par ailleurs, l'Agence de la biomédecine a mis en place depuis 2011 un programme d'évaluation annuelle des résultats des centres d'AMP tenant compte des caractéristiques de la patientèle de chaque centre, en particulier l'âge des femmes. Les résultats sont présentés sous une forme qui permet à chaque centre de se situer par rapport à la moyenne nationale. Dans une démarche d'amélioration continue de la qualité des soins, l'Agence apporte un soutien aux centres dont les résultats s'écartent de la moyenne nationale. Une série d'indicateurs permet notamment aux centres d'identifier où apporter des mesures correctrices et de vérifier l'année suivante si celles-ci ont eu les effets escomptés. Les centres se sont approprié la démarche.

AMP vigilance

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. L'obligation de déclarer ces événements 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 a été 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. Le décret du 29 novembre 2016, qui définit le dispositif de biovigilance issu la loi santé du 26 janvier 2016, harmonise les dispositions concernant la vigilance en AMP avec celles de la biovigilance.

Le dispositif de vigilance en AMP porte sur :

- les gamètes, les tissus germinaux et les embryons utilisés à des fins d'AMP ;
- les activités relatives à ces gamètes, tissus germinaux et embryons telles que mises en œuvre par les acteurs de l'AMP ;
- les personnes qui ont recours à l'AMP ou en sont issues, les donneurs de gamètes, les personnes prises en charge en vue d'une préservation de la fertilité.

Le nouveau dispositif a pour objet :

- la déclaration à l'Agence de la biomédecine des incidents graves et des effets indésirables inattendus graves et non graves ;
- la surveillance continue par les professionnels de santé des incidents non graves et des effets indésirables connus et attendus, graves et non graves ;
- l'élaboration par l'Agence de la biomédecine de référentiels de risques (critères de référence) permettant d'identifier pour ces événements connus et attendus, le seuil au-delà duquel la fréquence de survenue nécessitera une déclaration de biovigilance ;
- l'obligation pour les correspondants locaux de rédiger un rapport annuel d'AMP vigilance.

Le système local d'AMP vigilance est organisé par les établissements autorisés à effectuer les activités d'AMP. Des correspondants locaux sont nommés dans chacun de ces établissements.

Le système d'AMP vigilance s'articule nécessairement avec les systèmes de vigilance sanitaire pilotés par l'ANSM, la pharmacovigilance (ex. : syndrome d'hyperstimulation ovarienne), la matériovigilance (ex. : congélateurs), ainsi qu'avec d'autres systèmes, notamment la vigilance des infections nosocomiales pilotée par SPF.

Repères chiffrés

Le nombre de déclarations et de centres déclarants semble s'être stabilisé ces dernières années avec près de 500 déclarations pour en moyenne 85 centres déclarants (2012-2016). Il a pratiquement triplé depuis la mise en place du dispositif en 2008.

En 2016, les 477 déclarations d'AMP vigilance étaient réparties en 381 effets indésirables et 98 incidents. Comme chaque année, la majeure partie des déclarations (96,2 %) concerne la fécondation *in vitro* intraconjugale.

Parmi les 381 effets indésirables déclarés :

- 76 % concernent la stimulation ovarienne et 23 % un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts),
- 96,9 % sont des effets indésirables graves ;

Les effets bénéfiques sont tangibles, avec la mise en œuvre d'actions correctives concrètes.

L'Agence de la biomédecine 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 bénéfico-risques. L'Agence de la biomédecine met à profit ses 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 d'élaborer les référentiels de risques, de gagner encore en opérationnalité et de favoriser la coordination avec les autres vigilances sanitaires en cohérence avec les objectifs de santé publique.

Suivi de l'état de santé des femmes, des enfants et des donneuses d'ovocytes

Les obstacles rencontrés dans la mise en place d'un suivi de l'état de santé des femmes ayant recours à l'AMP, des enfants qui en sont issus et des donneuses d'ovocytes ont été peu à peu surmontés.

L'accès élargi aux données des bases médico-administratives, le PMSI et le système national des données de santé (SNDS), permettra à l'Agence de remplir sa mission en matière de suivi global et anonyme de l'état de santé des personnes concernées. L'exploitation qui en a été faite jusque-là a permis de valider les données de la littérature.

Au-delà de l'accès aux données de santé des bases médico-administratives, la stratégie de l'Agence de la biomédecine pour le suivi de l'état de santé des femmes, des enfants et des donneuses repose également sur le recueil des données individuelles relatives aux tentatives de FIV, aux inséminations et aux dons d'ovocytes, qui constituent le registre national de l'AMP.

Il est envisagé, à ce stade de la réflexion, des croisements du registre national de l'AMP avec les fichiers du PMSI et du SNDS.

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.

L'Agence de la biomédecine a défini un plan d'actions pour poursuivre l'amélioration de l'efficacité du dispositif d'AMP vigilance.

Elle participera à la révision de la directive européenne 2004/23/CE sur les tissus et les cellules.

3.5. Recherches biomédicales sur les gamètes et les embryons

Cadre juridique

Avant 2011, ni la loi de bioéthique, ni la loi sur la recherche biomédicale n'avaient fixé de dispositions spécifiques pour encadrer les recherches cliniques sur les gamètes et sur les embryons préimplantatoires.

En distinguant les « recherches » sur l'embryon, qui étaient interdites, et les « études », la loi de 1994 avait donné la possibilité d'observer, sans les manipuler, des embryons destinés à être transférés *in utero* dans le cadre de projets parentaux de couples.

La loi de bioéthique de 2011 a modifié ce régime des études sur l'embryon, tout en maintenant cette distinction entre études et recherches. Des autorisations pouvaient être délivrées par l'Agence de la biomédecine, à titre exceptionnel, après avis de son conseil d'orientation, pour développer les soins au bénéfice de l'embryon ou pour améliorer les techniques d'AMP. Elles ne devaient pas porter atteinte à l'embryon mais, contrairement au dispositif mis en place en 2004, il était possible, avant ou après l'étude, de transférer les embryons aux fins de gestation. Ce régime d'encadrement des études était rattaché aux dispositions sur les procédés et techniques d'AMP.

La loi du 6 août 2013 a soumis à un régime d'autorisation sous condition les protocoles de recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines. Mais elle a en même temps supprimé le régime juridique des études sur l'embryon.

Parmi les mesures destinées à développer la recherche et l'innovation en santé, la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 a rétabli un régime d'encadrement des recherches menées dans le cadre de l'AMP et réalisées sur des gamètes destinés à constituer un embryon ou sur des embryons *in vitro* avant ou après leur transfert aux fins de gestation. Elles sont désormais régies par les dispositions relatives aux recherches sur la personne humaine (L1121-1 et suivants).

Mise en œuvre

Deux études sur l'embryon ont été autorisées par l'Agence de la biomédecine en 2012.

Depuis le rétablissement d'un encadrement des recherches en janvier 2016, aucune recherche n'a été autorisée à ce jour.

4. Génétique, diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire

Références des textes

Génétique

- Articles 16-10 à 16-13 du code civil
- Articles L. 1131-1 à L. 1132-7 du code de la santé publique, dispositions pénales : articles 226-25 à 226-30 du code pénal et L. 1133-1 à L. 1133-10 du code de la santé publique
- Articles R. 1131-1 à R. 1132-20 du code de la santé publique

Diagnostiques anténataux : DPN et DPI

- Articles L. 2131-1 à L. 2131-5 du code de la santé publique, dispositions pénales : articles 511-20 à 511-25-1 du code pénal et L. 2161-1 et L. 2161-2 du code de la santé publique
- Articles R. 2131-1 à R. 2131-40 du code de la santé publique

Textes législatifs et réglementaires intervenus depuis la loi du 7 juillet 2011

- Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine
- Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales (JO 07/06)
- Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale (JO 22/06)
- Arrêté du 20 juin 2013 fixant le modèle de lettre adressée par le médecin aux membres de la famille potentiellement concernés en application de l'article R. 1131-20-2 du code de la santé publique (JO 22/06)
- Décret n° 2014-32 du 14 janvier 2014 relatif aux diagnostics anténataux (JO 16/01)
- Arrêté du 14 janvier 2014 fixant la liste des examens de diagnostic prénatal mentionnés au V de l'article L. 2131-1 du code de la santé publique (JO 16/01)
- Arrêté du 14 janvier 2014 fixant les modèles de documents mentionnés au III de l'article R. 2131-2 du code de la santé publique (JO 16/01)
- Arrêté du 14 janvier 2014 fixant le modèle du document mentionné au 2^e alinéa de l'article R. 2131-18 du code de la santé publique (JO 16/01)
- Arrêté du 8 décembre 2014 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale (JO 19/12)
- Décret du 2 mars 2015 fixant les critères de compétences des praticiens biologistes exerçant au sein des structures autorisées pour pratiquer les activités de diagnostic prénatal (JO 04/03)
- Arrêté du 3 mars 2015 fixant les conditions de formation et d'expérience des praticiens biologistes exerçant les activités de diagnostic prénatal mentionnées au L. 2131-1 du code de la santé publique (JO 17/03)
- Arrêté du 1^{er} juin 2015 déterminant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités d'accès, de prise en charge des femmes enceintes et des couples, d'organisation et de fonctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en DPN et de DPI (JO 11/06)
- Décret n° 2016-545 du 3 mai 2016 relatif à l'évaluation et au contrôle de qualité des examens de diagnostic prénatal mentionnés au II de l'article R. 2131-2-1 du code de la santé publique
- Arrêté du 11 mai 2016 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 modifié fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 (JO 18/05)
- Décret n° 2017-808 du 5 mai 2017 relatif à l'introduction dans la liste des examens de diagnostic prénatal des examens de génétiques portant sur l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (JO 07/05)

4.1. Génétique

Le premier examen permettant de visualiser concrètement le matériel chromosomique d'un individu a été l'établissement de la formule chromosomique (ou caryotype⁷) en 1956. Ainsi, des anomalies de nombre des chromosomes, comme pour la trisomie 21 en 1959, et de structure ont pu être corrélées à des anomalies physiques (phénotype).

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 de l'ADN associées à des maladies.

Depuis, avec les évolutions technologiques des examens de génétique, plus de 6 000 maladies génétiques ont pu être répertoriées et les examens permettent des études de l'ensemble du patrimoine génétique d'une personne.

Cadre juridique

Examen des caractéristiques génétiques

Les dispositions législatives et réglementaires fixent les examens autorisés des caractéristiques génétiques des personnes et les règles de consentement selon leur finalité : médicale, de recherche et judiciaire.

En matière médicale, il s'agit d'analyser les caractéristiques génétiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal.

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 examens de génétique à des fins médicales ne peuvent être pratiqués que dans des établissements publics de santé et des laboratoires de biologie médicale autorisés par les ARS, après avis de l'Agence de la biomédecine. Les praticiens sont agréés individuellement par l'Agence de la biomédecine.

En matière de recherche, le régime juridique mis en place associe les précautions relatives aux recherches impliquant la personne humaine (avis d'un comité de protection des personnes) et aux examens de génétique (consentement circonstancié, évaluation des conséquences, respect de la volonté individuelle). Les règles de consentement sont identiques à celles requises en matière médicale. Toutefois, la loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine prévoit que, par dérogation, l'examen des caractéristiques génétiques à des fins de recherche peut être réalisé à partir d'éléments du corps d'une personne prélevés à d'autres fins lorsque celle-ci, dûment informée du projet de recherche, n'a pas exprimé son opposition. De même, il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque la personne concernée ne peut pas être retrouvée (L1131-1-1).

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 (L1131-1-2)

La complexité du dispositif prévu par la loi de 2004 n'avait pas permis la rédaction et la publication du décret d'application nécessaire à son entrée en vigueur. La loi de 2011 a modifié la procédure (L1131-1-2 et suivants) et le décret du 20 juin 2013 en détaille les dispositions.

⁷ 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

La loi prévoit une obligation d'information de la parentèle d'une personne chez qui est diagnostiquée une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins.

Préalablement à l'examen, le médecin prescripteur doit informer la personne des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés. En cas de diagnostic positif et sauf si elle a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, la personne est tenue d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés.

Si elle ne souhaite pas les informer elle-même, elle peut demander par écrit au médecin prescripteur de procéder à cette information. Le médecin prescripteur porte alors à leur connaissance l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner et les invite à se rendre à une consultation de génétique.

Cette procédure a été étendue aux enfants qui seraient nés d'un don de gamètes ou d'un don d'embryons de la personne. Celle-ci peut autoriser le médecin prescripteur à saisir le responsable du centre d'assistance médicale à la procréation afin qu'il procède à l'information des enfants issus du don.

Conseiller en génétique (L1132-1)

Le conseiller en génétique, sur prescription médicale et sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique, participe au sein d'une équipe pluridisciplinaire à l'information et au conseil des personnes et de leurs familles, ainsi qu'à la prise en charge médico-sociale, psychologique et au suivi des personnes.

Tests génétiques en accès libre (L1418-1)

La loi encadre particulièrement la prescription, la réalisation et le rendu des résultats des examens génétiques, dans l'objectif de protéger les patients et de leur assurer l'information nécessaire.

En 2011, le législateur a confié à l'Agence de la biomédecine la mission de mettre à disposition du public une information sur l'utilisation des tests génétiques en accès libre et d'élaborer un référentiel permettant d'en évaluer la qualité.

Mise en œuvre

Depuis 2011, les technologies des examens de génétique ont considérablement évolué et permettent des études de plus en plus étendues (exploration du génome entier), pour un coût de moins en moins élevé et dans des délais plus rapides. Le plan *France médecine génomique 2025* prévoit la création de 12 plateformes de séquençage génomique à haut débit de l'ADN. Les premières devraient être opérationnelles en 2018, mais des laboratoires réalisent d'ores et déjà ce type d'examen.

Si ces nouvelles techniques sont susceptibles de diminuer l'errance diagnostique pour les maladies dont la cause génétique n'est pas identifiée, elles posent de nouvelles problématiques : expertise pour l'interprétation des résultats (variation du génome *versus* mutation pathogène, selon l'avancée des connaissances), information des patients sur la découverte incidente de mutations associées à la survenue de pathologies non recherchées initialement, gestion de données génétiques massives (« *big data* »).

L'autre évolution importante est liée à la réforme de la biologie médicale intervenue en 2013, dans son application à la pratique de la génétique.

Découvertes incidentes lors d'un examen de génétique

Depuis la loi de 2011, les nouvelles techniques de séquençage de l'ADN, en explorant beaucoup plus largement, voire complètement, le génome, augmentent considérablement la probabilité de découverte incidente d'anomalies génétiques non recherchées.

La notion de finalité de l'examen inscrite dans l'article 16-10 du code civil (consentement à l'examen après information sur sa nature et sa finalité) peut apparaître trop restrictive pour permettre l'information de la personne sur une anomalie génétique découverte incidemment.

Dans la mesure où la loi de bioéthique de 2011 a introduit l'obligation d'informer la parentèle, se pose la question de prévoir une information analogue de la personne elle-même pour une anomalie génétique découverte incidemment, dès lors qu'elle peut faire l'objet de mesures de prévention ou de soins.

L'information relative à une découverte incidente devrait toutefois respecter le droit de ne pas savoir qui est inscrit dans la loi de bioéthique.

Par ailleurs, la recherche active d'anomalies génétiques non liées à l'indication initiale d'un examen fait actuellement débat. Pratiquée aux États-Unis, elle consiste à rechercher volontairement les mutations responsables de maladies pour lesquelles il existe des soins ou des mesures de prévention.

Frontière entre génétique constitutionnelle et génétique somatique

L'encadrement de la génétique par la loi de bioéthique ne concerne que les examens de génétique constitutionnelle, qui portent sur les caractéristiques génétiques héréditaires d'une personne.

La génétique somatique examine les gènes des cellules tumorales pour poser un diagnostic et proposer un traitement adapté aux caractéristiques de cette tumeur. Cette information génétique n'ayant pas de caractère héréditaire, les dispositions sur le consentement, le conseil génétique et l'information de la personne ne s'appliquent pas. Cependant, de plus en plus, les investigations d'une tumeur sont étendues à des analyses de génétique constitutionnelle qui permettent d'affiner le diagnostic et d'adapter les traitements à la personne (médecine personnalisée). Ces investigations donnent également lieu à des découvertes incidentes (cause génétique de la tumeur, autre maladie génétique).

Dès lors que l'examen tumoral apporte des informations constitutionnelles, directement ou incidemment, il conviendrait de réfléchir aux conditions dans lesquelles la génétique médicale pourrait prendre le relais de la génétique biologique pour que le patient puisse bénéficier des conditions de protection et d'information prévues pour la génétique constitutionnelle.

Se pose ainsi également la question de l'information éclairée du patient et de son consentement exprès à l'examen de génétique somatique, en amont de celui-ci, dès lors qu'il peut conduire à une information constitutionnelle.

Synthèse de l'analyse de l'international

La majorité des pays disposent d'une législation en matière d'examens génétiques, mais sans qu'un cadre juridique complet couvre l'accès aux examens, les conditions de prescription, de réalisation, d'utilisation des examens et des résultats et de protection des individus. Cette législation apparaît par la voie du droit des malades, de la protection des données personnelles, du droit des assurances ou du droit du travail, notamment pour l'Autriche, la Suisse, le Portugal, l'Allemagne, le Danemark et l'Espagne.

Information de la parentèle

Les professionnels rencontrent des difficultés dans la mise en œuvre de l'information de la parentèle, en raison de la chronologie prévue notamment pour le recueil de la liste et des coordonnées des personnes potentiellement concernées à un stade où les modalités de transmission de la maladie sont souvent inconnues.

Ces difficultés sont augmentées en cas de découvertes incidentes.

Rôle du conseiller en génétique

Les besoins en matière de consultation en génétique augmentent et, corrélativement, les délais d'attente aussi. La mise en œuvre du plan *France médecine génomique 2025* augmentera encore les besoins de consultation en génétique.

Or, les médecins qualifiés en génétique ne peuvent à eux seuls répondre à cette demande en augmentation.

Le conseiller en génétique intervient, sur prescription médicale et sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique. Pour améliorer la prise en charge des patients, les médecins qualifiés en génétique souhaiteraient étendre, toujours sous leur autorité, le rôle du conseiller en génétique à d'autres tâches que celles prévues actuellement par la loi.

Il s'agirait en particulier de pouvoir déléguer, au cas par cas, la prescription d'examens de génétique prénatals ou postnatals. Actuellement, le conseiller en génétique peut procéder à l'information d'une

personne en amont de la prescription, mais ne peut pas prescrire l'examen pour lequel il apporte cette information.

Gestion des données génétiques

Le séquençage du génome par les nouvelles technologies produit des masses de données numériques à caractère génétique.

Ni la loi de bioéthique, ni la loi relative à la biologie médicale n'apportent de réponse évidente sur leur gestion, leur utilisation, leur stockage, etc.

Par ailleurs, l'informatisation des dossiers médicaux soulève de nombreuses interrogations quant à la sécurisation des résultats génétiques et à leur partage au sein d'un établissement de santé. Ces résultats sensibles sont encadrés par la loi de bioéthique, qui prévoit une diffusion restreinte (communication du laboratoire au prescripteur). Dans un dossier informatisé, la mise en commun d'un résultat devrait pouvoir être décidée au cas par cas par le prescripteur en accord avec le patient.

Examens génétiques sur une personne décédée à des fins diagnostiques

Aujourd'hui, l'accès aux caractéristiques génétiques d'une personne après son décès n'est autorisé que si cette personne a donné préalablement son autorisation. Cela fait obstacle à des diagnostics *post mortem* utiles en termes de prévention pour la famille de la personne décédée (par exemple en cas de maladie cardiaque génétique, cause de mort subite de sujets jeunes).

Ces examens pourraient être autorisés dans le cadre d'une autopsie, pour la compréhension des causes du décès, ou ultérieurement, si un prélèvement de la personne décédée est conservé en banque.

Cette évolution apporterait aussi une cohérence avec la loi de 2012 sur les recherches impliquant une personne humaine.

Examens préconceptionnels

Certains professionnels s'interrogent sur la possibilité de réaliser des examens génétiques préconceptionnels en population générale pour des mutations génétiques responsables de maladies pour lesquelles il existe des mesures de prévention ou de soins.

Actuellement, ces examens sont proposés aux couples à risque de conception d'un enfant présentant une de ces maladies, par exemple lorsque l'un des membres du couple est porteur d'une mutation récessive pathogène comme celle de la mucoviscidose.

Dans son avis n° 107, le CCNE avait initié en 2009 une réflexion prospective à la fois sur l'acceptabilité de tests génétiques réalisés en l'absence de signes d'appel et sur les problèmes éthiques liés aux diagnostics ultra-précoces effectués sur sang maternel. Il avait rappelé, dans une perspective commune au dépistage préconceptionnel des futurs parents porteurs d'anomalies génétiques et aux diagnostics anténataux, que l'interrogation sur la valeur prédictive des mutations en termes de gravité et d'incurabilité doit rester centrale. Il avait considéré qu'elle constitue une limite à la généralisation rapide de ces tests.

Agrément des praticiens

La loi de 2011 a supprimé les agréments des praticiens en AMP et en DPN.

La question pourrait alors se poser de faire de même pour l'agrément des praticiens en génétique, en le remplaçant par la preuve des compétences des praticiens comme condition de l'autorisation du laboratoire de biologie médicale (ou de l'établissement dont il dépend).

Cette évolution mettrait en cohérence la génétique médicale avec les modifications introduites par la loi de bioéthique de 2011 pour l'AMP et surtout le DPN, lequel comprend le diagnostic génétique prénatal.

Loi de bioéthique et loi relative à la biologie médicale

La loi de 2013 sur la biologie médicale constitue une évolution majeure de la législation en matière d'examens des caractéristiques génétiques. Sa stricte application est délicate compte tenu de l'encadrement de la prescription, la réalisation et la communication du résultat des examens génétiques prévu par la loi de bioéthique. Celle-ci prévoit en particulier que l'examen ne peut être réalisé que par un laboratoire de biologie médicale autorisé et par un praticien agréé, et que le résultat doit être communiqué au médecin prescripteur, seul habilité à communiquer les résultats à la personne concernée.

La loi sur la biologie médicale exige du laboratoire qui effectue un prélèvement qu'il rende le résultat de l'analyse, même s'il ne réalise ni l'analyse ni son interprétation. Pour les examens des caractéristiques génétiques, cela s'oppose aux dispositions de la loi de bioéthique : un résultat de génétique hautement sensible peut être rendu par un praticien non agréé et un laboratoire non autorisé.

La généralisation de l'examen du génome entier accentue l'enjeu de confidentialité du résultat et de compétence du praticien signant un résultat d'examen des caractéristiques génétiques.

Une autre difficulté de l'application stricte de la loi de biologie médicale au domaine de la génétique porte sur la signature de l'examen de génétique, que cette loi réserve aux seuls biologistes. Des scientifiques ni médecins ni pharmaciens biologistes ne peuvent plus valider et signer un examen de génétique au titre de leurs compétences en la matière, comme cela pouvait se faire au cas par cas auparavant. Cela constitue une limitation dans un contexte où l'expertise d'interprétation des résultats est spécifique et rare.

Tests génétiques en accès libre

Pour répondre à sa mission de mise à disposition du public une information sur les tests génétiques proposés en accès libre par des sites commerciaux, l'Agence de la biomédecine a ouvert en 2014 un site Internet sur la génétique médicale, les tests génétiques et les soins. L'Agence a ainsi choisi de replacer les examens génétiques dans le contexte de la génétique médicale et d'explicitier le cadre légal. Le site apporte un premier niveau d'information fiable et pédagogique, complémentaire des sites plus ciblés et approfondis par maladie.

L'élaboration d'un référentiel des examens génétiques vendus sur Internet s'est avérée complexe, avec un risque de légitimation de ces pratiques. Recenser et évaluer les tests génétiques disponibles sur Internet dépasse le champ de compétences de l'Agence de la biomédecine. L'existence d'un tel référentiel peut paraître en contradiction avec la législation qui limite la réalisation des tests à une prescription médicale dans le cadre d'une prise en charge individuelle.

4.2. Diagnostics anténataux

À 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 (DPN). Cette technologie peut être associée à des prélèvements fœtaux, ouvrant des perspectives d'examen proches de celles envisagées sur un individu né.

Depuis 2010, un dépistage de la trisomie 21 au 1^{er} trimestre est proposé à toutes les femmes enceintes, sous une forme combinant mesure échographique et marqueurs sériques maternels (seules les femmes à risque se voient proposer un diagnostic, qui nécessite un prélèvement invasif). L'Agence de la biomédecine a été chargée de l'évaluation de ce dispositif de dépistage. En avril 2017, la Haute autorité de santé a recommandé d'ajouter au dispositif de dépistage les examens portant sur l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est un examen génétique d'une à deux cellules prélevées sur des embryons entre le 3^{ème} jour et le 5^{ème} jour après fécondation *in vitro*. La technique n'a été autorisée en France qu'en 1999. Cinq centres peuvent réaliser des DPI en France.

Cadre juridique

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal (DPN) concerne une série d'examens pratiqués pendant la grossesse (imagerie, examens biologiques) 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 fœtaux, 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.

La loi de 2011 a précisé les différentes étapes du diagnostic prénatal en distinguant le dépistage et le diagnostic. Elle a renforcé l'information et l'accompagnement des femmes enceintes. Elle a inclus dans les pratiques de diagnostic prénatal l'échographie obstétricale et fœtale. Toutefois, la loi ne réglemente 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.

Les examens de dépistage ou de diagnostic prénatals sont pratiqués dans des laboratoires de biologie médicale autorisés par l'ARS, après avis de l'Agence de la biomédecine. La preuve des compétences des praticiens est établie pour l'obtention de l'autorisation.

L'Agence délivre 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. Ils aident les équipes médicales, la femme et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsque le risque de transmission d'une maladie génétique amène à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Aux termes de l'article R2121-10, ils ont pour mission de :

- 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 ;
- poser l'indication de diagnostic préimplantatoire ;
- assurer la formation théorique et pratique des praticiens.

Lorsqu'une anomalie fœtale est détectée, il appartient au CPDPN d'attester qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité incurable au moment du diagnostic (L2213-1). Cette attestation permet, si la femme enceinte le décide, de réaliser une interruption volontaire de la grossesse pour motif médical.

Les CPDPN 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 49 CPDPN qui étaient en activité en 2015.

En 2015, l'activité de diagnostic prénatal se résumait, selon le type d'activité, à :

| | Nombre de laboratoires ayant eu une activité en 2015 | Nombre de fœtus étudiés | Nombre de diagnostics positifs |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Cytogénétique | 62 | 31 422 | 3 872 |
| Génétique moléculaire | 57 | . | . |
| . Prélèvements invasifs | 50 | 2 672 ^{a)} | 579 |
| . Prélèvements non invasifs (ADN circulant dans le sang maternel) | 3 | 5 647 | 145 |
| Biologie infectieuse | 47 | | |
| . Parasitologie seule | 24 | 1 271 | 105 |
| . Virologie seule | 27 | 4 611 | 122 |
| Biochimie fœtale et marqueurs sériques | . | | |
| . Maladies héréditaires sur antécédent familial | 3 | 17 | 1 |
| . Hormonologie | 3 | 93 | 55 |
| . Défaut de fermeture du tube neural | 10 | 2 104 | 133 |
| . Marqueurs sériques | 86 | 680 175* | 28310** |
| * Nombre de femmes testées ; ** Nombre de femmes considérées à risque | | | |

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 et dans les conditions suivantes :

- Le couple remplit 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 CPDPN atteste que le couple 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).

Le DPI 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 écrit des deux membres du couple est exigé.

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 agréés individuellement par l'Agence.

Repères chiffrés

Quatre centres de diagnostic préimplantatoire sont en activité, à Strasbourg, Montpellier, Nantes et Paris. Un cinquième, situé à Grenoble, a été autorisé en octobre 2017.

En 2015, les centres ont examiné 766 demandes de diagnostic biologique sur embryon *in vitro* et 582 ont été acceptées.

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-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 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 examen 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 sous réserve d'avoir épuisé toutes les possibilités offertes par la thérapie cellulaire (L1241-1 à L1241-7) :

- 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.
- Un couple dont des embryons ont été conservés ne peut bénéficier d'une nouvelle tentative de fécondation *in vitro* avant le transfert de ceux-ci sauf si un problème de qualité affecte ces embryons (L2141-3).

Mise en œuvre

Génétique prénatale

Les évolutions technologiques évoquées plus haut à propos des examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales (chapitre 4.1) s'appliquent également au diagnostic prénatal génétique.

La découverte incidente d'anomalies génétiques a des conséquences sur la prise en charge de la grossesse, mais concerne aussi les parents, qui sont potentiellement porteurs de ces anomalies.

Les autres problématiques évoquées pour la génétique postnatale (gestion des données et numérisation des dossiers médicaux, conseil génétique...) sont également similaires.

En matière de génétique prénatale, l'évolution principale depuis 2011 est la possibilité de réaliser des dépistages sur des prélèvements sanguins maternels. Le CCNE a rendu en 2013 un avis (n° 120) sur les questions éthiques associées au développement des tests génétiques sur le sang maternel.

En 2017, la HAS a publié un rapport de recommandations en santé publique sur la place des tests sur l'ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale. Se fondant sur cette approche, certaines équipes développent des examens non invasifs de maladies monogéniques, pour des familles dans lesquelles l'anomalie génétique a préalablement été identifiée, limitant ainsi le recours au prélèvement invasif.

DPI-HLA

L'hôpital Antoine Bécclère, le seul à avoir pratiqué le DPI associé au typage HLA en France a cessé depuis 2014 cette activité longue et lourde, tant pour les couples que pour l'équipe médicale.

La probabilité d'identifier un embryon à la fois indemne de la maladie génétique recherchée et HLA-compatible avec un aîné malade est très faible (1 chance sur 16). Les couples ont tendance à refuser l'implantation d'embryons seulement indemnes de la maladie, et cela leur interdit d'accéder à une nouvelle fécondation *in vitro*.

Entre 2006 et 2014, 38 demandes d'autorisations de DPI-HLA ont été accordées. La démarche a été entreprise pour 25 de ces couples (59 stimulations ovariennes, 135 embryons analysés). Au final, les naissances obtenues dans ce cadre ont permis d'envisager la greffe de 3 enfants. Dans le même temps, 8 couples ont tenté une grossesse spontanée : ils ont donné naissance à 7 enfants indemnes, dont 3 compatibles permettant d'envisager également 3 greffes.

Extension du DPI au diagnostic d'anomalies chromosomiques

Certains professionnels plaident pour que le DPI ait pour objet de transférer un embryon indemne de la maladie grave et incurable **et** non porteur d'une anomalie chromosomique, afin d'éviter de provoquer des grossesses qui pourraient ensuite être interrompues pour motif médical.

Par ailleurs, avec les avancées technologiques, se pose la question de la limitation du DPI aux seules anomalies préalablement identifiées dans la famille. L'utilisation d'un outil diagnostique plus performant, qui

améliore notamment le délai du diagnostic, risque en effet de mettre au jour des anomalies génétiques non recherchées initialement.

Interruption de grossesse d'une femme mineure

La loi de bioéthique ne prévoit pas de dispositions spéciales relatives au consentement des mineures dans le cadre du diagnostic prénatal. La situation de la femme mineure non émancipée est donc régie par les règles relatives à l'autorité parentale de droit commun.

Un certain nombre de dispositions applicables à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) sont reprises pour l'interruption de grossesse pour motif médical (IMG), mais ce n'est pas le cas de la disposition spéciale relative aux femmes mineures. Celle-ci permet de pratiquer une IVG sans le consentement des titulaires de l'autorité parentale si la femme mineure désire garder le secret. Elle doit être accompagnée dans sa démarche par la personne majeure de son choix (L2212-7).

Les textes relatifs à l'IMG pour les femmes mineures pourraient être mis en cohérence avec les textes relatifs à l'IVG.

Synthèse de l'analyse de l'international

Tous les pays de l'Union européenne autorisent le DPN, à l'exception de l'Irlande, mais tous n'ont pas légiféré spécifiquement dessus. En Belgique, toutes les femmes enceintes se voient proposer depuis peu un examen de l'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel en première intention, pour toutes les anomalies chromosomiques.

Le DPI suscite plus de réticences, car il ouvre la possibilité d'une sélection des embryons avant leur implantation. Dans l'Union européenne, 15 pays l'autorisent par des dispositions législatives et encadrent strictement la pratique, la limitant aux maladies génétiques graves pour lesquelles il n'existe pas de traitement (Allemagne, Belgique, Danemark, Estonie, Finlande, France, Grèce, Pays-Bas, Portugal, République tchèque, Royaume-Uni, Slovénie, Suède) ou en l'absence de réglementation. Seules l'Autriche et l'Italie l'interdisent explicitement.

4.3. Conclusions et pistes de travail

En matière de génétique médicale, les principales questions qui se posent sont celles de :

- la suppression des agréments des praticiens ;
- l'extension du rôle du conseiller en génétique ;
- l'autorisation des examens génétiques sur une personne décédée à des fins diagnostiques ;
- le traitement des découvertes incidentes ;
- la chronologie de l'information de la parentèle.

Il convient également de s'interroger sur :

- les conséquences de la possibilité du séquençage de l'ensemble du génome, y compris en matière de diagnostic prénatal ;
- la frontière de plus en plus poreuse entre génétique somatique et génétique constitutionnelle ;
- la gestion des masses de données numériques produites par les nouvelles technologies ;
- l'articulation entre loi sur la biologie médicale et la loi de bioéthique.

En matière de diagnostic prénatal, une attention particulière est à porter sur la possibilité d'analyser l'ADN du foetus à partir d'une simple prise de sang maternel.

5. Recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines

Si la recherche sur l'embryon préimplantatoire humain (embryon conçu *in vitro* à partir des gamètes) est techniquement possible depuis plusieurs décennies, celle-ci pose des questions éthiques auxquelles le législateur a répondu d'abord par une interdiction (1994), puis par une interdiction assortie de la possibilité de dérogations sous conditions (2004 et 2011) et, enfin, par une autorisation encadrée (2013).

En 1998, l'équipe de James Thomson, aux États-Unis, réalise la dérivation de la première lignée de cellules souches embryonnaires humaines (CSEh), à partir d'embryons surnuméraires. Le caractère pluripotent de ces cellules en fait un outil exceptionnel pour la recherche, fondamentale comme appliquée. Cependant, la dérivation d'une lignée implique la destruction d'un embryon, aussi la recherche sur les CSEh a-t-elle été incluse dans la loi dès 2004.

Depuis la révision de 2011, des avancées remarquables de la science ont été constatées dans ces domaines. Les évolutions techniques et théoriques ont été nombreuses et parfois imprévisibles. Un consensus s'est progressivement dégagé concernant la complémentarité des recherches sur les cellules souches embryonnaires (CSE) et les cellules souches adultes (CSA). Des essais cliniques sont venus conforter l'intérêt des cellules souches pluripotentes comme outil thérapeutique.

Un panorama de l'avancée des recherches sur l'embryon humain et les CSEh est présenté dans le rapport d'information au parlement au gouvernement (actualisation 2017).

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 (stade précis du développement embryonnaire (5-6 jours).

Les cellules pluripotentes 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, souvent confondues 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, induced Pluripotent Stem cells (iPS) 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 du code de la santé publique, dispositions pénales : articles 214-2 et 511-1 511-17 à 19 du code pénal et articles L. 2163-1 à L. 2163-8 du code de la santé publique
- Articles R. 2151-1 à R. 2151-21 (recherches)

Textes législatifs et réglementaires intervenus depuis la loi du 7 juillet 2011 :

- Décret n° 2012-467 du 11 avril 2012 relatif à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et aux études sur l'embryon (JO 12/04) ;
- Loi n° 2013-715 du 6 août 2013 modifiant la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires (JO (07/08) ;
- Décret n° 2015-155 du 11 février 2015 relatif à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et à la recherche biomédicale en assistance médicale à la procréation (JO 13/02) ;
- Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 relative à la modernisation de notre système de santé (JO 27/01).

De l'interdiction au régime d'autorisation sous conditions

L'embryon conçu *in vitro*, en raison de son caractère détachable du corps de la mère et de sa nature de « personne humaine potentielle », bénéficie d'un statut juridique *ad hoc*. Il appartient au législateur d'autoriser et d'encadrer expressément les recherches à son sujet et les atteintes dont il peut faire l'objet.

Après avoir posé initialement, en 1994, une interdiction générale et absolue de toute expérimentation sur l'embryon, le législateur a reconsidéré cette position en raison de l'intérêt des cellules souches embryonnaires dans la lutte contre les maladies dégénératives.

Tout en maintenant le principe de l'interdiction des **recherches sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh)**, la loi de 2004 l'a assorti d'une dérogation temporaire de cinq ans. Sous certaines conditions, les recherches sur l'embryon et les CSEh obtenus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (AMP) ou d'un diagnostic préimplantatoire pouvaient être autorisées. Étaient donc visés les embryons obtenus en AMP et ne faisant plus l'objet d'un projet parental à l'issue du délai de conservation de cinq ans (dits « surnuméraires »), ainsi que les embryons pour lesquels une anomalie a été détectée dans le cadre d'un diagnostic préimplantatoire et les embryons ne pouvant être ni transférés, ni conservés, à l'issue de la fécondation *in vitro*. Pour les embryons « surnuméraires », le couple concerné peut choisir soit leur destruction, soit leur accueil par un autre couple, soit un don pour la recherche.

Pour être autorisée, une recherche devait être susceptible de progrès thérapeutiques majeurs (notamment pour le traitement de maladies particulièrement graves ou incurables, ou pour des affections de l'embryon ou du fœtus) et en l'absence de méthode alternative d'efficacité comparable en l'état des connaissances scientifiques.

La décision d'autorisation devait être « prise 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 ».

La loi de 2004 a également permis **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** (L. 2151-6 et L. 2151-7).

Le dispositif a été soumis au contrôle de l'Agence de la biomédecine, chargée de la délivrance des autorisations (après avis de son conseil d'orientation) et de leur suivi.

L'Agence est responsable de la tenue de 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 CSEh dérivées en France (les lignées étant identifiées par un code reprenant le numéro de l'embryon dont elles sont issues).

Depuis la loi de 2004, les trois types d'autorisation coexistent : protocole de recherche, importation/exportation, conservation.

La loi de 2011 a maintenu le principe d'interdiction, mais adopté à titre définitif et non plus expérimental le régime dérogatoire d'autorisation. Elle a également précisé les conditions d'autorisation des recherches :

- La pertinence scientifique du projet est établie.
- La recherche est susceptible de progrès médicaux majeurs.
- Il est expressément établi qu'il est impossible de parvenir au résultat escompté par le biais d'une recherche ne recourant pas à des embryons humains, des CSEh ou des lignées de CSEh.
- Les principes éthiques sont respectés.

La loi de 2011 a également modifié les dispositions relatives à l'importation et à l'exportation des CSEh en rattachant les tissus embryonnaires ou fœtaux et les cellules fœtales au régime de droit commun applicable aux tissus et cellules d'origine humaine. L'obligation de participation à un programme de recherche internationale pour être autorisé à exporter des CSEh a été supprimée.

Enfin, la conservation à des fins scientifiques des embryons est prévue dans les mêmes conditions d'autorisation que la conservation des CSEh (L. 2151-17).

D'autres dispositions ont également été introduites en 2011 :

- Les recherches alternatives à celles sur l'embryon humain et conformes à l'éthique doivent être favorisées.

- Les recherches sur des cellules différenciées à partir de CSEh relèvent du régime des recherches biomédicales.
- Une clause de conscience pour les chercheurs et tous les personnels de recherche qui ne sont pas tenus de participer à des recherches sur l'embryon humain ou sur des CSEh.

Pour faciliter et accompagner le développement de la recherche, la loi du 6 août 2013, d'initiative parlementaire, a modifié la loi de 2011 en mettant fin au principe de l'interdiction pour lui substituer un régime d'autorisation sous conditions (L. 2151-5, I). Les conditions d'autorisation sont modifiées :

- La pertinence scientifique de la recherche est établie.
- La recherche, fondamentale ou appliquée, s'inscrit dans une finalité médicale.
- En l'état des connaissances scientifiques, la recherche ne peut être menée sans recourir à ces embryons ou ces CSEh.
- Le projet et les conditions de mise en œuvre du protocole respectent les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon et les CSEh.

Le décret n°2015-155 du 11 février 2015 a mis en cohérence les articles R2151-1 et suivants du CSP avec les nouvelles dispositions de l'article L. 2151-5, en modifiant à certains égards la définition des conditions de la recherche. Outre les conditions posées par le législateur, l'Agence doit également vérifier :

- la faisabilité du protocole et de la pérennité de l'organisme et de l'équipe de recherche ;
- les titres, diplômes, expérience du responsable et de l'équipe ;
- les locaux, matériels, équipements, procédés et techniques ;
- la sécurité, qualité et traçabilité des embryons et cellules.

L'Agence s'assure de la conformité des recherches avec le cadre légal et les principes éthiques dans le respect de l'encadrement strict voulu par le législateur. En cas de non-respect des dispositions législatives et réglementaires, elle peut suspendre ou retirer l'autorisation.

Repères chiffrés

Depuis la fin de l'interdiction des recherches en 2004, on dénombre :

- 311 décisions au total (protocoles de recherche, conservation, importation) : 280 autorisations, 14 refus et 17 retraits ou fin de recherche ;
- 88 protocoles de recherche autorisés, dont 18 sur l'embryon ;
- 8 autorisations de protocoles de recherche refusées ;
- 64 modifications, prorogations ou renouvellements de protocole de recherche ;
- 14 retraits d'autorisation ou fins de protocole de recherche.

36 recherches sont achevées et 48 renouvellements de recherche ont été autorisés.

Au total, 63 équipes ont été autorisées à travailler sur l'embryon et les CSEh.

Interdiction du clonage et de la conception d'embryons

La loi de 2004 avait 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 L. 2151-1 du CSP) ;
- toute forme de clonage *thérapeutique*, c'est-à-dire la constitution par clonage d'un embryon humain à des fins thérapeutiques (L. 2151-4) ;
- toute conception *in vitro* ou toute constitution par clonage d'embryon humain à des fins de recherche (L. 2151-2) ;
- toute conception *in vitro* ou toute constitution par clonage d'embryon humain à des fins industrielles, commerciales (L. 2151-3).

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.

La loi de 2011 a ajouté l'interdiction de créer des embryons transgéniques ou chimériques (L. 2151-2).

Banques et 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 (L. 2151-7). Outre le respect des principes éthiques (L. 1211-1 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.

5.2. Mise en œuvre

Depuis 2004, la loi de bioéthique charge l'Agence de la biomédecine de la mise en œuvre du dispositif de délivrance d'autorisations des recherches sur l'embryon humain ou sur les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh). S'agissant d'un domaine où les évolutions sont constantes, et parfois imprévisibles, certaines difficultés d'application de la loi sont apparues depuis 2011.

Toutes les interrogations soulevées par l'application de la loi ont fait l'objet de réflexions et d'échanges approfondis. La communauté des chercheurs s'est par ailleurs pliée de bonne grâce aux procédures mises en place, et a bien compris l'importance que revêt une application rigoureuse de la loi.

Le conseil d'orientation de l'Agence a notamment participé activement à la réflexion éthique et a veillé, dans ses avis sur les demandes d'autorisation, au strict respect de la loi.

Application du dispositif réglementaire

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 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.

En accord avec son conseil d'orientation, l'Agence a en effet 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 fixés par le législateur. Ce collège met à la disposition du conseil d'orientation des éléments facilitant la prise de décision.

Parallèlement à l'expertise scientifique, la mission d'inspection de l'Agence (cf. ci-après *Contrôles*) établit un rapport sur les conditions matérielles et techniques de la demande d'autorisation de protocole de recherche ou de conservation (qualification du personnel, conditions de transport, modalités de conditionnement, sécurité des personnes).

Chaque projet, accompagné des rapports d'expertise scientifique et du rapport de la mission d'inspection de l'Agence, est étudié par deux membres du conseil d'orientation, qui émet un avis.

La décision de l'Agence de la biomédecine et l'avis de son conseil d'orientation sont communiqués aux ministres chargés de la santé et de la recherche.

Contrôle

Chaque équipe autorisée est inspectée sur place par la mission d'inspection de l'Agence dans l'année qui suit le dépôt de son premier rapport annuel.

Il s'agit de contrôler la conformité des activités de recherche et de conservation aux éléments du dossier soumis à l'autorisation de l'Agence.

Lors des contrôles, le médecin inspecteur est accompagné d'un expert scientifique expérimenté dans le domaine de la recherche sur l'embryon et les CSEh. Cela permet également de faire le point sur les résultats scientifiques et les éventuelles difficultés rencontrées.

En cas de demande de renouvellement des autorisations délivrées, l'Agence procède systématiquement à l'inspection de l'équipe qui souhaite prolonger la durée de son protocole de recherche ou la durée de son autorisation de conservation.

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

La recherche sur l'embryon en France au niveau institutionnel

La position de l'Agence de la biomédecine est originale dans le paysage de la recherche française. Par ses missions, elle a connaissance de l'ensemble des projets de recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires en France, de la demande d'autorisation au rapport final sur le projet de recherche, des embryons utilisés et des lignées dérivées sur le territoire (registres).

Ses prérogatives sont transversales et ne se limitent pas à un seul organisme de recherche.

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 dans le paysage de la recherche française sur l'embryon.

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 se caractérisent par leur sérieux, leur pertinence scientifique et les connaissances nouvelles qu'ils apportent. Ces connaissances peuvent mener à des applications thérapeutiques. Cependant, l'application de la loi peut conduire à des interrogations que nous reportons dans les paragraphes suivants.

Conditions d'autorisation

La loi pose comme condition d'autorisation d'une recherche qu'elle ne peut, en l'état des connaissances scientifiques, être menée sans recourir à des embryons ou des cellules souches embryonnaires.

Lorsque cette disposition a été adoptée, peu de modèles alternatifs à l'utilisation de CSEh existaient. En 2006 et 2007, la description des cellules pluripotentes induites obtenues par reprogrammation de cellules adultes (iPS) a entièrement bouleversé le milieu de la recherche sur les cellules souches pluripotentes. Actuellement, les iPS ne peuvent être encore considérées comme une alternative fiable aux CSEh, compte tenu, entre autres, de leur instabilité génétique et des marques épigénétiques liées au processus de reprogrammation. La communauté scientifique considère notamment que les CSEh sont des « gold standard » de pluripotence et que toute recherche impliquant des cellules pluripotentes devrait inclure les CSEh comme référence.

Ainsi, la communauté des chercheurs ne pense pas qu'il faille opposer la recherche sur les CSEh à la recherche sur les iPS, ou qu'un type cellulaire soit une alternative à l'autre. Elle considère en revanche que ces deux types cellulaires sont complémentaires et doivent pouvoir être utilisés en parallèle.

Par ailleurs, la loi soumet au même régime l'utilisation d'embryons, éventuellement dans le but d'obtenir de nouvelles lignées, et celle de lignées existantes. Toutefois, ces deux catégories ne sont pas équivalentes, et, de fait, dans plusieurs pays européens, la législation les distingue. La création de lignées et les recherches sur l'embryon impliquent la destruction d'un embryon, ce qui pose d'évidentes interrogations éthiques. À

l'inverse, les lignées de cellules souches embryonnaires existantes ne disposent pas des propriétés organisatrices qui leur permettraient de reproduire un nouvel organisme. Les lignées déjà dérivées et standardisées étant utilisées par des laboratoires renommés partout dans le monde, l'interrogation éthique persiste, mais semble d'une autre nature.

Définition des manipulations interdites

La loi interdit la création d'embryons transgéniques ou chimériques, sans définir ces notions, alors qu'en quelques années, on a assisté à un bouleversement des connaissances et techniques, notamment en matière de génétique.

L'instruction de dossiers de demandes d'autorisation peut conduire l'Agence à s'interroger sur l'interprétation de ces notions.

Pour des raisons tant éthiques que de sécurité juridique, il conviendrait de clarifier ce que recouvrent ces notions et ce que le législateur entend prohiber.

Champ des projets soumis à autorisation

Un des questionnements auxquels l'Agence est confrontée concerne le statut des demandes d'autorisation impliquant la manipulation de CSEh à des fins de connaissances non pas cognitives *stricto sensu*, 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 sont indispensables à toute évolution vers des applications thérapeutiques des CSEh. L'existence de ces projets de recherche translationnelle n'a pas été prise en compte dans la loi de bioéthique.

Ces projets sont susceptibles d'être menés 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 nécessairement 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.

Traçabilité des cellules différenciées

L'Agence de la biomédecine a mis en place un dispositif de suivi et de traçabilité des cellules différenciées dérivées de CSEh. En effet, les travaux de recherche sur ces cellules peuvent conduire à l'obtention en nombre théoriquement illimité de cellules différenciées (neurones, myocytes, cellules sanguines, cutanées). Avant d'envisager une utilisation en thérapie cellulaire de remplacement de ces cellules, leur innocuité et leur efficacité réparatrice doivent être contrôlées. Ces cellules doivent être comparées aux cellules adultes correspondantes en les caractérisant génétiquement, phénotypiquement et fonctionnellement *in vitro* et dans des modèles animaux.

Pour cela, les équipes autorisées pour des recherches 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 CSEh (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. Ils 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).

Devenir des embryons donnés à la recherche

La loi actuelle ne prévoit pas l'arrêt de conservation des embryons proposés à la recherche et n'ayant pas fait l'objet de recherche par défaut de protocoles de recherche autorisés sur l'embryon. Sur les 20 000 embryons proposés par les couples à la recherche et conservés au 31 décembre 2015 dans les centres d'AMP, moins de 10 % ont effectivement été utilisés.

Les centres d'AMP, qui conservent depuis des années ces embryons non utilisés, souhaitent avoir la possibilité de mettre fin à leur conservation passé un délai légal, analogue à celui applicable, sous certaines conditions, aux embryons sans projet parental ou aux embryons donnés à l'accueil qui n'ont pas pu être accueillis (5 ans).

Une disposition transitoire pour la gestion des stocks actuels serait alors à prévoir.

5.3. Évolutions scientifiques et médicales

Les apports fondamentaux de l'étude des CSEh ainsi que les perspectives thérapeutiques des dérivés des CSEh sont exposés dans le rapport d'information au Parlement et au Gouvernement (RIPG) actualisé par l'Agence en 2017. Le nombre croissant d'essais cliniques utilisant des produits dérivés de CSEh illustre le potentiel thérapeutique de ces cellules et la finalité médicale des recherches.

L'utilisation de la technique CRISPR/Cas9 à des fins de recherche

Les techniques d'édition du génome (*gene editing*) permettent d'inactiver, modifier ou remplacer une séquence très ciblée d'ADN. Une nouvelle technique est apparue en 2013 : CRISPR/Cas9. Précise, rapide, fiable et accessible, son utilisation évolue rapidement et la question des limites de son application se posera nécessairement en France.

Elle est d'ores et déjà utilisée pour modifier le génome de cellules souches embryonnaires et de cellules souches pluripotentes reprogrammées (iPS) : en 2016, la *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA) britannique a autorisé une recherche étudiant le développement d'embryons dont un gène de pluripotence (codant la protéine Oct4) a été inactivé au moyen de cette technique. Les premiers résultats de cette étude viennent d'être publiés dans la revue *Nature*. Cette même année 2016, l'Institut Karolinska de Stockholm autorisait un protocole utilisant la technique CRISPR/Cas9 chez l'embryon humain, sans toutefois communiquer d'information sur les objectifs de cette étude. Un rapport de l'Académie des sciences aux États-Unis concluait en février 2017 que « les essais cliniques utilisant des techniques d'édition du génome de la lignée germinale humaine – l'ajout, l'élimination ou le remplacement de paires de bases d'ADN dans les gamètes ou des embryons précoces – pourraient être autorisés à l'avenir, mais seulement pour des situations graves et sous surveillance rigoureuse ».

En France, l'Académie de médecine, le Comité d'éthique de l'INSERM et l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques ont publié des rapports sur les enjeux liés à la technique CRISPR/Cas9. Tous soulignent l'importance de maintenir l'interdiction de toute modification du génome nucléaire à visée reproductive dans l'espèce humaine. Le Comité d'éthique de l'INSERM et l'Académie de médecine ouvrent toutefois la porte à une utilisation, chez l'embryon humain, à des fins de recherche.

Durée de culture des embryons

La loi actuelle ne définit pas de limite de durée pour la culture *in vitro* d'embryons humains dans le cadre d'un protocole de recherche. Compte tenu des développements récents des connaissances, cette question devient particulièrement importante.

En France, une recommandation du Comité consultatif national d'éthique en 2001 précise que seul l'embryon avant implantation dans l'utérus peut être utilisé à des fins de recherche, ce qui limite sa culture à 7 jours après la fécondation. Dans un deuxième avis émis lors de la réflexion sur la révision de la loi de 2004, le CCNE demandait à la loi de se prononcer sur ce point (avis 112 du 21 octobre 2010), ce qui n'a pas été la solution retenue.

Un certain consensus international avait par ailleurs retenu la barrière des 14 jours, regardée comme éthiquement acceptable puisque c'est à partir de ce stade que l'embryon s'individualise (il n'y a plus de possibilité de jumeaux passés ce stade) et que les premières ébauches du système nerveux central

apparaissent. À noter que douze pays ont intégré cette limite de 14 jours dans leur loi et cinq dans des recommandations.

Jusqu'à très récemment, les techniques de culture d'embryons *in vitro* ne permettaient pas de dépasser la limite de 7 jours. La situation a évolué en 2016 : deux équipes de recherche (une au Royaume-Uni et l'autre aux États-Unis) ont publié des modèles expérimentaux permettant de cultiver des embryons *in vitro* jusqu'à 13 jours. Si les embryons ont été volontairement détruits à ce stade, l'une des équipes a déclaré qu'il semble envisageable de dépasser techniquement la barrière des 14 jours.

Cette question de la durée de culture autorisée pourrait se poser bientôt en France, des équipes de recherche étant en capacité de mettre en œuvre les techniques précédemment décrites. L'enjeu de connaissance sur le développement embryonnaire est considérable.

Production de gamètes in vitro

Des articles récents décrivent la possibilité de mener *in vitro* les principales étapes de la spermatogénèse et de l'ovogénèse. La création de gamète à partir d'iPS pourrait par ailleurs être techniquement envisageable, en sachant qu'il existe une forte attente de la part des couples infertiles.

Ces techniques soulèvent un certain nombre de questions éthiques qu'il convient d'aborder dans le cadre des évolutions des procédures d'AMP. En termes de recherche sur l'embryon, une question additionnelle pourrait se poser : si des gamètes pouvaient être produits *in vitro*, il faudrait alors envisager un test fonctionnel permettant d'attester leur efficacité. Le seul test permettant de s'assurer que ces gamètes sont bien fonctionnels serait de les utiliser pour concevoir un embryon, ce qui est interdit par la loi dans le cadre d'un protocole de recherche.

Chimères

Une « chimère » désigne un organisme contenant des cellules d'origines différentes (notamment d'espèces différentes), sans qu'il n'y ait mélange des matériels génétiques. Des embryons chimériques peuvent ainsi être obtenus par transfert de cellules extérieures au sein d'un embryon avant organogénèse. Une première approche consiste à injecter des cellules humaines au sein d'un embryon animal afin d'étudier leur comportement ainsi que leur capacité à se développer et se différencier. Les cellules humaines présentes dans ces embryons chimériques sont généralement très minoritaires par rapport aux cellules animales (moins de 1 %). Récemment, une équipe britannique a montré la capacité de cellules iPS humaines et de CSEh à participer au développement embryonnaire et à la constitution des feuilletts germinaux selon une cinétique normale, après injection à des embryons murins. Le résultat de cette étude montre pour la première fois de façon convaincante la pluripotence des iPS. Il est vraisemblable que cette technique devienne à l'avenir *un test de référence* et que de nombreuses équipes, y compris en France, soient amenées à la mettre en œuvre.

La loi actuelle interdit la création d'embryons chimériques, sans toutefois définir ce terme. Un débat est nécessaire afin de définir clairement toutes les constructions envisageables, ainsi que ce qui est acceptable, ou non, en matière de recherche.

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 à la technique de transfert nucléaire de cellule somatique (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. En Europe : Royaume-Uni, Belgique, Suède.
- 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. En Europe, notamment : Croatie, Danemark, Espagne, Finlande, Grèce, Hongrie, Norvège, Pays-Bas, Portugal, République tchèque, Suisse.
- Législation *restrictive* : les recherches sur l'embryon (donc la 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. En Europe : Allemagne, Hongrie, Italie.
- Législation *d'interdiction* : toute recherche est interdite (recherches sur l'embryon, dérivation de lignées de cellules souches embryonnaires, recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines, même importées). Exemples en Europe : Autriche, Irlande, Pologne, Slovaquie.

5.4. Conclusions et pistes de travail

Des pistes de réflexion pourraient être étudiées quant à l'objet de la loi :

- l'encadrement des projets qui ne sont pas d'ordre strictement scientifique (amélioration du contrôle qualité, conditions de culture) ;
- le traitement à réserver aux projets utilisant des cellules souches embryonnaires de lignées déjà dérivées et standardisées.

Au regard de l'application de la loi, des clarifications seraient utiles :

- reformuler les conditions des recherches quant à l'impossibilité de les mener sans recourir à des embryons ou des cellules souches embryonnaires ;
- réfléchir à un délai légal de conservation des embryons donnés pour la recherche (et prévoir des dispositions transitoires pour la gestion des stocks actuels).

Au regard des évolutions scientifiques et médicales advenues ou prévisibles, il conviendrait de soumettre au débat les constructions envisageables (embryons transgéniques, embryons chimériques), ainsi que ce qui est acceptable, ou non, en matière de recherche. Parmi les questions envisageables :

- l'utilisation des techniques d'édition du génome ;
- la durée de culture des embryons ;
- l'utilisation d'embryons chimériques constitutifs d'un test probable de référence de la pluripotence ;
- la possibilité de créer des gamètes et de concevoir un embryon avec celles-ci.

6. Conclusion générale

À l'issue de ce bilan, comme du précédent réalisé en 2008 pour la loi de bioéthique du 6 août 2004, un constat s'impose : dans les domaines de compétence de l'Agence de la biomédecine, la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 a globalement 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 de techniques de soins innovantes et de recherches.

Certes, des difficultés de mise en œuvre ont été rencontrées et elles appellent parfois des ajustements juridiques, mais il apparaît que les limites se trouvent le plus souvent dans les mesures d'organisation et l'allocation de moyens, compte tenu de la dynamique que connaissent les activités concernées et des possibilités qu'ouvrent les technologies, les avancées scientifiques et l'évolution des pratiques.

Il convient aussi d'évoquer des difficultés de transposition à l'Outre-mer et la nécessité de prendre en compte les spécificités de ces territoires.

Quoi qu'il en soit, grâce aux lois de bioéthique successives, mais aussi au mécanisme qui prévoit leur révision périodique, la France est aujourd'hui dotée de l'un des systèmes législatifs et réglementaires les plus aboutis dans ce domaine.

Les modifications qui lui seront apportées pour accompagner les progrès de la science, la généralisation de nouvelles technologies ou les attentes de la société française, devront permettre de compléter l'enracinement de l'éthique au sein de notre système de soins et de recherche.

Ces évolutions du cadre juridique pourraient également être l'occasion de clarifier certains aspects, notamment concernant les missions de l'Agence de la biomédecine. Celles-ci sont aujourd'hui bien stabilisées mais, à l'expérience, mériteraient un recentrage pour gagner encore en efficacité collective et en efficience.

Ainsi, il pourrait être utilement envisagé de décharger l'Agence de domaines plus éloignés de ses compétences techniques et sans lien direct avec le champ des produits du corps humain, telles l'évaluation des activités liées aux nanobiotechnologies ou l'information sur le développement des connaissances et des techniques dans le domaine des neurosciences ou encore l'élaboration d'un référentiel permettant d'évaluer la qualité des tests génétiques en accès libre.

À l'inverse, le pouvoir normatif de l'Agence de la biomédecine pourrait être renforcé, pour lui permettre notamment de fixer des règles de bonnes pratiques par décision de son directeur général, comme c'est déjà le cas pour l'ANSM. En effet, l'évolution rapide des pratiques requiert une grande réactivité dans la mise à jour de ce type de règles.

En tout état de cause, 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. À ce stade, par ce document, elle a souhaité, par son expertise et son expérience, apporter sa contribution aux réflexions et discussions des prochains mois.

7. Documents complémentaires

Les documents suivants apporteront un éclairage complémentaire.

Délibérations du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine

agence-biomedecine.fr/deliberations-conseil-orientation

Encadrement juridique international – actualisation 2016

https://www.agencebiomedecine.fr/IMG/pdf/20160915_encadrementinternational_actualisation2016_v4.pdf

Rapport d'information du Parlement et du Gouvernement sur les principaux développements des connaissances et des techniques – actualisation 2017

agence-biomedecine.fr/RIPG

Plan 2017-2021 pour la greffe de d'organes et de tissus

Plan 2017-2021 pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Plan 2017-2021 pour la procréation, l'embryologie et la génétique humaines

solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/greffes-et-dons-d-organes-plans-d-actions-2017-2021

Contrat d'objectifs et de performance 2017-2021 de l'Agence de la biomédecine

agence-biomedecine.fr/Orientations-strategiques,33

Rapport d'activité 2016 de l'Agence de la biomédecine

agence-biomedecine.fr/L-Agence (rubrique « en 1 clic »)

Liste des équipes autorisées pour la recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines

agence-biomedecine.fr/Recherche-sur-l-embryon



1, avenue du Stade de France
93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX
Tél. : 01 55 93 65 50

www.agence-biomedecine.fr