

Enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale  
le 25 octobre 2018

Enregistré à la présidence du Sénat  
le 2018

## **RAPPORT**

*au nom de*

**L'OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION  
DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES**

*sur*

**L'évaluation de l'application de la loi n° 2011-814  
du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique**

PAR

M. Jean-François Eliaou, député et Mme Annie Delmont-Koropoulis, sénatrice

---

Déposé sur le Bureau de l'Assemblée nationale  
par M. Cédric VILLANI,  
*Premier vice-président de l'Office*

---

Déposé sur le Bureau du Sénat  
par M. Gérard LONGUET  
*Président de l'Office*

---



## Composition de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

### Président

M. Gérard LONGUET, sénateur

### Premier vice-président

M. Cédric VILLANI, député

### Vice-présidents

M. Didier BAICHÈRE, député  
M. Patrick HETZEL, député  
Mme Huguette TIEGNA, députée

M. Roland COURTEAU, sénateur  
M. Pierre MÉDEVIELLE, sénateur  
Mme Catherine PROCACCIA, sénateur

### DÉPUTÉS

M. Julien AUBERT  
M. Didier BAICHÈRE  
M. Philippe BOLO  
M. Christophe BOUILLON  
Mme Émilie CARIOU  
M. Claude de GANAY  
M. Jean-François ELIAOU  
Mme Valéria FAURE-MUNTIAN  
M. Jean-Luc FUGIT  
M. Thomas GASSILLOUD  
Mme Anne GENETET  
M. Pierre HENRIET  
M. Antoine HERTH  
M. Patrick HETZEL  
M. Jean-Paul LECOQ  
M. Loïc PRUD'HOMME  
Mme Huguette TIEGNA  
M. Cédric VILLANI

### SÉNATEURS

M. Michel AMIEL  
M. Jérôme BIGNON  
M. Roland COURTEAU  
Mme Laure DARCOS  
Mme Annie DELMONT-KOROPOULIS  
Mme Véronique GUILLOTIN  
M. Jean-Marie JANSSENS  
M. Bernard JOMIER  
Mme Florence LASSARADE  
M. Ronan LE GLEUT  
M. Gérard LONGUET  
M. Rachel MAZUIR  
M. Pierre MÉDEVIELLE  
M. Pierre OUZOULIAS  
M. Stéphane PIEDNOIR  
Mme Angèle PRÉVILLE  
Mme Catherine PROCACCIA  
M. Bruno SIDO



## SOMMAIRE

---

|  | Pages      |
|--|------------|
| <b>INTRODUCTION.....</b>   | <b>7</b>   |
| <b>I. LES EXAMENS ET LE CONSEIL GÉNÉTIQUES .....</b>                                   | <b>9</b>   |
| <b>II. LE PRÉLÈVEMENT ET LA GREFFE D'ORGANES .....</b>                                 | <b>31</b>  |
| <b>III. L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION<br/>INTRACONJUGALE.....</b>             | <b>43</b>  |
| <b>IV. L'AUTOCONSERVATION DES GAMÈTES.....</b>   | <b>53</b>  |
| <b>V. L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION AVEC DON<br/>DE GAMÈTES.....</b>          | <b>57</b>  |
| <b>VI. L'EMBRYON HUMAIN <i>IN VITRO</i> .....</b>                                      | <b>71</b>  |
| <b>VII. LES CELLULES SOUCHES HUMAINES .....</b>  | <b>81</b>  |
| <b>VIII. LES NEUROSCIENCES.....</b>  | <b>95</b>  |
| <b>IX. LA LOI RELATIVE À LA BIOÉTHIQUE ET LES INNOVATIONS<br/>TECHNOLOGIQUES .....</b> | <b>103</b> |
| <b>RECOMMANDATIONS.....</b>  | <b>115</b> |
| <b>EXAMEN DU RAPPORT PAR L'OFFICE .....</b>  | <b>125</b> |
| <b>LISTE DES PERSONNES ENTENDUES PAR LES RAPPORTEURS .</b>                             | <b>127</b> |



## INTRODUCTION

Aux termes de son article 47, la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique fait l'objet d'une évaluation de son application par l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.

▪ Les principales dispositions de cette loi visent :

– l'examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale, notamment en ce qui concerne l'information de la parentèle du porteur d'une anomalie génétique grave ;

– les greffes d'organes, en particulier l'autorisation du don « croisé » en cas de greffes à partir de donneurs vivants ;

– l'unification du régime juridique applicable aux cellules souches hématopoïétiques, quelle que soit leur origine : moelle osseuse, sang périphérique ou sang de cordon, et l'interdiction de la conservation de cellules du sang de cordon à des fins autologues ;

– la possibilité d'une conservation d'ovocytes en vue de préserver la fertilité, mais assortie d'une condition de don ;

– la pérennisation du principe de l'interdiction de la recherche sur l'embryon assortie de dérogations et l'application de ce même principe aux recherches sur les lignées de cellules souches embryonnaires ;

– les neurosciences et l'imagerie médicale, essentiellement en confiant à l'Agence de la biomédecine une compétence d'information sur les évolutions en ce domaine.

▪ La loi du 7 juillet 2011 a également confirmé, après débat, plusieurs solutions de principe, retenues depuis les premières lois dites de bioéthique adoptées en 1994 et maintenues dans la loi du 6 août 2004 :

– l'anonymat du donneur de gamètes, la loi adoptée ne reprenant pas le dispositif prévu dans le projet initial du gouvernement, qui tendait à admettre une possibilité d'accéder à des informations non identifiantes ou même à l'identité du donneur, avec l'accord de ce dernier ;

– les indications du diagnostic préimplantatoire ;

– l'indication médicale de l'assistance à la procréation ;

– l'interdiction du transfert d'embryon *post mortem*.

▪ Plusieurs dispositions de la loi du 7 juillet 2011 ont d’ores et déjà fait l’objet d’une révision :

– la loi du 6 août 2013 a substitué un dispositif d’autorisation sous conditions au régime d’interdiction avec dérogations applicables à la recherche sur l’embryon et les cellules souches embryonnaires ;

– la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé a précisé les modalités de prise en compte du refus d’un prélèvement d’organes *post mortem*. Cette même loi a également défini un régime encadrant les recherches biomédicales au titre de l’assistance médicale à la procréation, par renvoi au dispositif protecteur des recherches impliquant la personne humaine.

Tel est le champ de loi du 7 juillet 2011, dont il convient aujourd’hui d’évaluer l’application.

▪ Il s’impose de garder à l’esprit que les interrogations bioéthiques sont la conséquence de l’avancée des connaissances et des réalisations techniques. Par exemple, pas de greffes d’organes sans la maîtrise des traitements immunosuppresseurs. Pas de questionnement sur le don et la conservation d’ovocytes sans la maîtrise de la vitrification de ceux-ci.

Ce constat ne doit être source ni d’un quelconque enthousiasme pour la technologie ni, à l’inverse, d’une diabolisation de l’esprit de recherche et des avancées de la connaissance. En revanche, aucune réflexion bioéthique désireuse d’avoir prise sur le réel ne peut ignorer l’état mouvant des connaissances et des technologies.

Bien sûr, cela ne signifie pas qu’il n’existe pas des principes intangibles. Ils sont au cœur même de l’exercice médical, qui ne se résume pas à un savoir scientifique et pratique. Au-delà de la progression inéluctable des connaissances et des technologies, demeure le respect de l’autonomie du patient, le respect de la bienfaisance à son égard et de son corollaire, la non-malfaisance, enfin le respect de la justice. Le colloque singulier entre le médecin et son patient, même avec l’impact de la pluridisciplinarité dans l’établissement du diagnostic et le choix de la thérapeutique, demeure bien la pierre de touche de l’exercice de la médecine à dimension humaine voire humaniste.

## I. LES EXAMENS ET LE CONSEIL GÉNÉTIQUES

### BREF RAPPEL DE GÉNÉTIQUE HUMAINE

• La génétique est, au sein de la biologie, la science qui étudie l'**hérédité** et les **gènes**. Elle analyse les caractères héréditaires des individus, leur transmission au fil des générations et leurs variations (ou mutations).

• La compréhension de la génétique humaine a progressé très rapidement : en 1944, l'**ADN\*** est identifié comme étant la molécule support de la transmission génétique héréditaire ; en 1953, la structure de la molécule d'ADN est découverte ; en 1956, le nombre des chromosomes de l'être humain est déterminé ; en 1959, les premières maladies chromosomiques sont décrites.

• La **cellule** est la plus petite unité fonctionnelle du monde vivant. Elle naît, elle vit, elle meurt. Le corps humain en comprend environ 10 000 milliards. Au terme du processus de différenciation qui assigne à chacune d'entre elles une fonction particulière, les cellules forment les organes et les tissus.

• Chaque cellule du corps humain comporte un **noyau**, qui contient son « programme génétique » et un **cytoplasme**, qui contient les éléments nutritifs nécessaires à la vie de la cellule.

• Le noyau de chaque cellule somatique renferme l'intégralité de l'information génétique héréditaire de la personne, quel que soit le tissu analysé. Cette information est répartie sur 46 chromosomes (23 paires) et constitue le **génom**e. Les cellules sexuelles ou germinales, ovocytes ou spermatozoïdes, ne contenant que 23 chromosomes fusionnent avec les cellules de l'autre parent biologique au moment de la conception et constituent ainsi une cellule à 46 chromosomes. L'enfant reçoit donc 23 chromosomes de son père et 23 chromosomes de sa mère.

• Chaque chromosome est formé d'une longue molécule complexe : l'ADN, composée d'un enchaînement de 4 séquences chimiques spécifiques, appelées bases ou nucléotides dont la combinaison donne lieu à des milliards de possibilités et qui constituent le support du **patrimoine génétique**.

• La **structure de l'ADN**, en double hélice, lui permet de se dupliquer en deux molécules filles, identiques entre elles et identiques à la molécule mère lors du phénomène de réplication qui précède la division cellulaire. Ainsi, l'information génétique n'est jamais perdue et peut se transmettre aux nouvelles générations de cellules somatiques ou germinales.

• La **molécule d'ADN** peut être comparée à un livre d'instructions écrit à partir de quatre nucléotides : l'adénine (A), la thymine (B), la cytosine (C) et la guanine (G). L'ADN humain est ainsi composé d'une suite de 3,3 milliards de bases, dont l'ordre d'enchaînement (la séquence) est essentiel parce qu'il constitue l'information génétique.

• Au sein de la molécule d'ADN se trouvent des segments particuliers, les **gènes**. Le génome humain en contient 35 000. Ils peuvent être considérés comme des séries de consignes codées, que la cellule peut lire afin de fabriquer des molécules actives : les protéines (par exemple, des anticorps, des hormones).

• Une **protéine** est constituée d'une suite d'acides aminés\* qui en sont les briques élémentaires. Cette suite est codée par le gène après des processus enzymatiques complexes. À une suite de lettres A, T, C, G de l'ADN correspond une suite d'acides aminés selon le

code génétique.

- **La séquence de l'ADN** constitue ainsi le « véhicule de l'hérédité » en ce sens que tout changement effectué dans sa composition (modification, incorporation ou suppression de nucléotides) a une incidence sur la séquence et donc la fonction de la protéine ainsi codée et, par là, sur l'ensemble de l'organisme. De même que pour l'ordre des lettres qui donne du sens aux mots et aux phrases, de très légères différences dans la séquence des bases de l'ADN peuvent avoir d'importantes conséquences.

- À côté de l'ADN du noyau (nucléaire), il existe, dans le cytoplasme des cellules, une autre catégorie d'ADN : l'ADN mitochondrial. Alors que le premier est transmis pour moitié par chacun des parents biologiques, l'ADN mitochondrial, lui, n'est transmis que par la mère (dans le cytoplasme de l'ovocyte), si bien que toutes les personnes nées d'une même mère disposent du même patrimoine génétique mitochondrial. L'ADN mitochondrial est beaucoup plus petit (37 gènes chez l'homme) et donc moins varié que l'ADN nucléaire, mais il a une grande résistance au temps et se trouve dans des tissus qui n'ont pas d'ADN nucléaire (par exemple, les cheveux).

- Les génomes des êtres humains sont identiques à près de 99 %, le 1 % restant correspondant à des variations génétiques, très importantes du fait de la grande taille de l'ADN et de la multiplicité des combinaisons possibles. On parle de « mutation génétique » dès qu'il y a modification irréversible de la composition de l'ADN d'une cellule, que ce soit à la suite d'une erreur de duplication de l'ADN ou de l'action d'un agent extérieur. Ces mutations peuvent se traduire par la modification ou l'arrêt de la production d'une protéine. Elles peuvent être sans incidence ou au contraire responsables d'une pathologie plus ou moins grave ou, enfin, dans de rares cas, être bénéfiques pour l'organisme. Elles peuvent être transmises aux enfants.

- Les **maladies génétiques** peuvent prendre plusieurs formes : certaines résultent de la mutation d'un seul gène (on parle de maladies monogéniques) ; d'autres, beaucoup plus fréquentes, sont liées à l'association de plusieurs anomalies génétiques et de facteurs environnementaux (par exemple, le diabète, l'épilepsie, l'asthme). L'altération d'un gène est généralement localisée, mais certaines maladies sont la conséquence de variations du nombre de chromosomes (par exemple, la trisomie 21). Enfin, certaines maladies s'expliquent par des gènes altérés par des substances chimiques toxiques, des rayonnements ou des virus.

- Les principes de la génétique valent pour toutes les formes de vie : virus, bactéries, espèces végétales et animales, dont l'homme. Les outils et les technologies sont plus ou moins facilement transposables d'une espèce à l'autre pour des raisons pratiques, techniques... et éthiques.

\* Acide aminé : molécule organique composant les protéines. Il en existe vingt différents.

\* ADN : molécule constituée d'un assemblage de nucléotides.

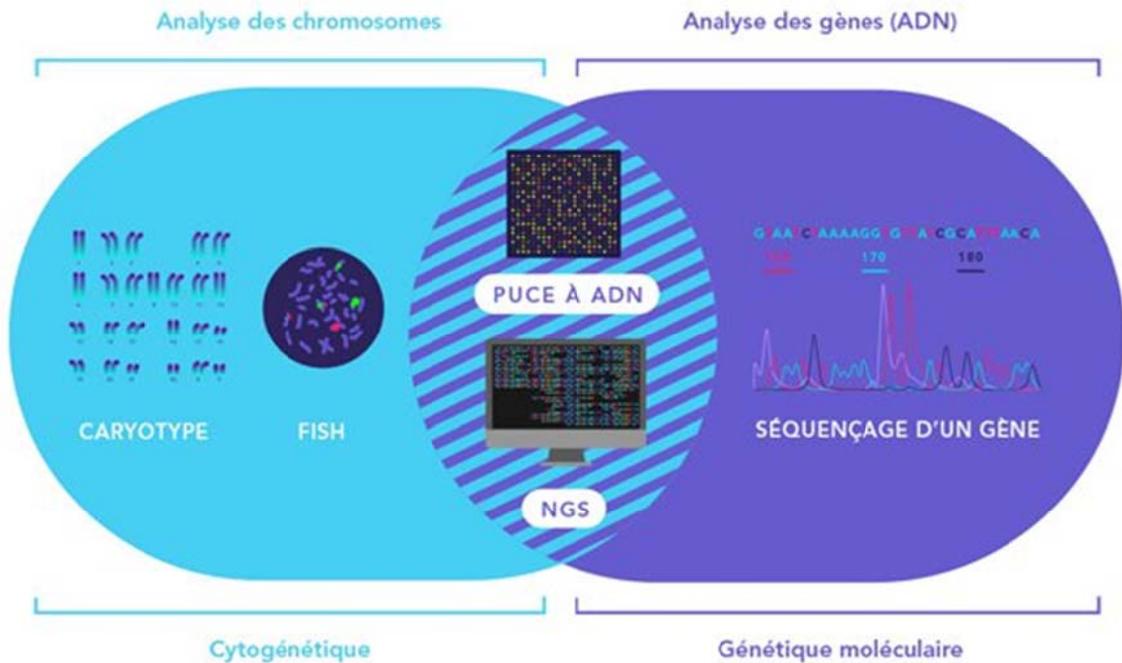
\* ARN : molécule chimiquement proche de l'ADN. Dans les cellules, on trouve des molécules d'ARN qui sont des copies partielles de l'ADN et qui servent de support à la synthèse des protéines.

\* Phénotype : ensemble des caractères observés chez un individu, par opposition à la composition génétique (le génotype). Le phénotype relève de traits morphologiques, physiologiques, voire comportementaux.

Source : CNIL, Les données génétiques, 2017 et OPECST.

- *L'évolution des outils d'examen génétique*

La caractéristique des techniques actuelles est de permettre les études sur une partie ou l'intégralité du génome.



Source : Agence de la biomédecine

L'analyse et la méthode utilisée varient selon la structure génétique à étudier et les éventuelles indications médicales.

– Le caryotype permet d'analyser et de quantifier les chromosomes du noyau cellulaire. Après culture des cellules, les chromosomes sont observés au moment de leur division (ou mitose) au microscope. Ils sont classés par paire, leur nombre est vérifié ainsi que leur forme et leur structure. Selon les données de l'Agence de la biomédecine, 62 255 examens de caryotype ont été pratiqués en 2017. La principale indication est celle des « troubles de la reproduction » (68 % des examens, parmi lesquels 96 % aboutissent au constat d'absence d'anomalies), suivie des indications de « déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement » (17 % des examens, parmi lesquels 86 % aboutissent au constat d'absence d'anomalies) ;

– L'hybridation *in situ* (*Fluorescent In Situ Hybridation FISH*) permet d'observer une zone spécifique d'un chromosome. Elle est réalisée lorsque les signes cliniques orientent l'examen vers un chromosome précis. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine fait état de 14 053 examens de ce type en 2017 pour les indications de « troubles de la reproduction » (44 % des examens, parmi lesquels 83 % concluent à l'absence d'anomalies) et pour des indications de « déficience intellectuelle, malformation, anomalies du développement » (34 % des examens, pour lesquels l'absence d'anomalies est constatée dans 77 % des cas).

En cas de suspicion de mutation d'un gène, le séquençage de l'ADN consiste à « lire » les bases pour repérer les mutations, après amplification de fragments d'ADN en plusieurs millions de copies identiques par la technique de *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Les séquenceurs dits de nouvelle génération (*New generation sequencing, NGS*) permettent une lecture beaucoup plus rapide et simultanée d'un grand nombre de fragments d'ADN différents amplifiés par PCR. Ainsi il est possible d'obtenir très rapidement la séquence des parties des gènes codants pour les protéines (exomes) des individus. En 2017, environ 65 736 examens par séquenceurs de nouvelles générations ont été réalisés, soit 15,8 % de l'ensemble des analyses du génome. Cette proportion était de 9,3 % en 2015. En 2013, 55 laboratoires utilisaient des séquenceurs de nouvelle génération ; on en comptait 94 en 2017.

En 2017, 388 300 patients ont bénéficié d'analyse de leur ADN, pour 3 133 maladies différentes. Les deux indications d'« hématochromatose de type 1 » et de « thrombophilie non rare » représentent près de 41 % des examens réalisés en 2017. L'Agence de la biomédecine relève que la liste des 50 indications les plus fréquemment réalisées en France le sont pour des maladies multifactorielles pour lesquelles l'analyse porte sur des gènes de susceptibilité et non sur des pathologies héréditaires directement causées par des mutations de gènes, et conclut qu'« *Une réflexion globale sur l'intérêt de tels examens devra être menée. À titre d'exemple, 72 224 examens (soit 17,3 % d'entre eux) ont porté sur les gènes HLA, qui sont des gènes de susceptibilité à certaines maladies multifactorielles, en 2017 (hors indication de greffe et de pharmacogénétique).* »

Des analyses mixtes des chromosomes et des gènes sont possibles au moyen :

– des puces à ADN (analyse chromosomique par puce à ADN, ACPA, aussi dénommée *CGH array*) qui permet de repérer des anomalies chromosomiques dix à cent fois plus petites que celles visibles sur un caryotype ou les délétions ou insertions de grands fragments d'ADN. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine fait état de 18 000 analyses de ce type en 2017, dont les principales indications sont relatives à la « déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique » (33 % des dossiers rendus dont 20,7 % d'entre eux positifs), la « déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés » (19 % des dossiers rendus, dont 16 % d'entre eux positifs) et les « troubles envahissants du développement/Autisme/Épilepsie » (17 % des dossiers rendus dont 12 % d'entre eux positifs) ;

– des séquenceurs de nouvelle génération. Ces analyses permettent de compter le nombre de chromosomes pour mettre en évidence les cas de monosomie (chromosome en moins) ou de trisomie (chromosome en plus). Le séquençage de première génération est le séquençage selon la méthode mise au point par Frederick Sanger, dont la limite est principalement son faible débit et sa lourdeur d'exécution. Le séquençage de nouvelle génération est, lui, réalisé en

parallèle et à haut débit. La troisième génération, qui est en développement, tend à permettre le séquençage direct d'une seule molécule d'ADN sans étape d'amplification par PCR.

### **Les trois étapes du séquençage dit de nouvelle génération**

Il est essentiel de distinguer trois étapes : l'acquisition, l'assemblage, l'annotation/interprétation de la séquence.

**Acquisition de la séquence :** il s'agit de purifier l'ADN de cellules puis de l'amplifier par PCR générant ainsi des fragments d'ADN de taille relativement importante (supérieure à 1 kilobases (kb) généralement). On détermine ensuite automatiquement la séquence de ces fragments d'ADN par des méthodes différant selon les machines et les firmes. L'avancée technique majeure de ces dernières années réside dans la possibilité d'analyser en même temps la séquence de millions de fragments (*massive parallel sequencing*) appartenant au génome d'un ou de plusieurs individus (chaque individu étant reconnu par un code barre spécifique), ce qui réduit considérablement le temps (et le coût) du séquençage.

**Assemblage :** cette étape consiste à aligner les séquences de ces fragments d'ADN pour déterminer leur enchaînement, et ainsi reconstruire le génome du ou des individus. On pourrait comparer cette étape à l'assemblage d'un puzzle. Elle est réalisée par des programmes informatiques d'alignement de séquences.

**Annotation/Interprétation :** il s'agit de rechercher des informations pertinentes dans la séquence obtenue. L'annotation du génome se déroule principalement en deux temps : l'annotation (bio-informatique) et un contrôle « humain » des résultats obtenus. En clinique, il s'agit de repérer les différences entre la séquence obtenue et une séquence de référence ou canonique, et de déterminer la signification de ces différences.

*Source : Comité consultatif national d'éthique, avis n° 124, Réflexion éthique sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit, 21 janvier 2016 et OPECST.*

L'utilisation de plus en plus répandue des techniques de séquençage haut débit, dont le coût a très fortement décru, a pour conséquence la création de masses de données considérables, qu'il faut gérer, stocker et interpréter. Cette partie la plus complexe et coûteuse de ces nouvelles approches nécessite l'implication permanente des bio-informaticiens et des informaticiens et l'utilisation de moyens informatiques, statistiques et mathématiques considérables.

- *L'impact de la génétique en médecine*

Les domaines d'utilisation de la génétique en médecine sont ceux de la pathologie et de la thérapeutique.

a) En pathologie, le champ ouvert à la génétique est celui :

– des maladies héréditaires pour lesquelles les anomalies d'un seul gène sont suffisantes pour provoquer un état pathologique. Sur environ 2 000 maladies dont le gène responsable a été identifié, plus d'une centaine peuvent être

reconnues en raison de leur relative fréquence au moyen de tests génotypiques courants ;

– et celui des maladies multifactorielles liées à l’interaction de plusieurs facteurs génétiques et de facteurs dits environnementaux. Il s’agit de maladies communes comme les maladies cardiovasculaires, les cancers, la maladie d’Alzheimer, la maladie de Crohn, la dégénérescence maculaire liée à l’âge.

*« La génomique des cellules cancéreuses a permis d’identifier des listes de gènes, dont il faut maintenant étudier précisément le rôle au niveau du fonctionnement global de la cellule et des tissus au sein desquels la cellule maligne prolifère.*

*La question centrale qui demeure est la compréhension des liens existant entre génotype et phénotype. Sur des informations génomiques, peut-on prédire l’agressivité de certaines cellules tumorales et leur résistance aux traitements ? Pourquoi différentes signatures moléculaires pour différents cancers ? Pourquoi des gènes d’expression ubiquitaire, comme APC ou BRCA 1, n’ont-ils des incidences que dans certains cancers, en l’occurrence, le cancer du côlon et le cancer du sein, respectivement ? Quelle est l’origine et quelles sont les conséquences de l’hétérogénéité intra-tumorale ? » (Bruno Goud, Daniel Louvard Mettre la cellule au cœur de la recherche contre le cancer, Médecine/science, janvier 2018.)*

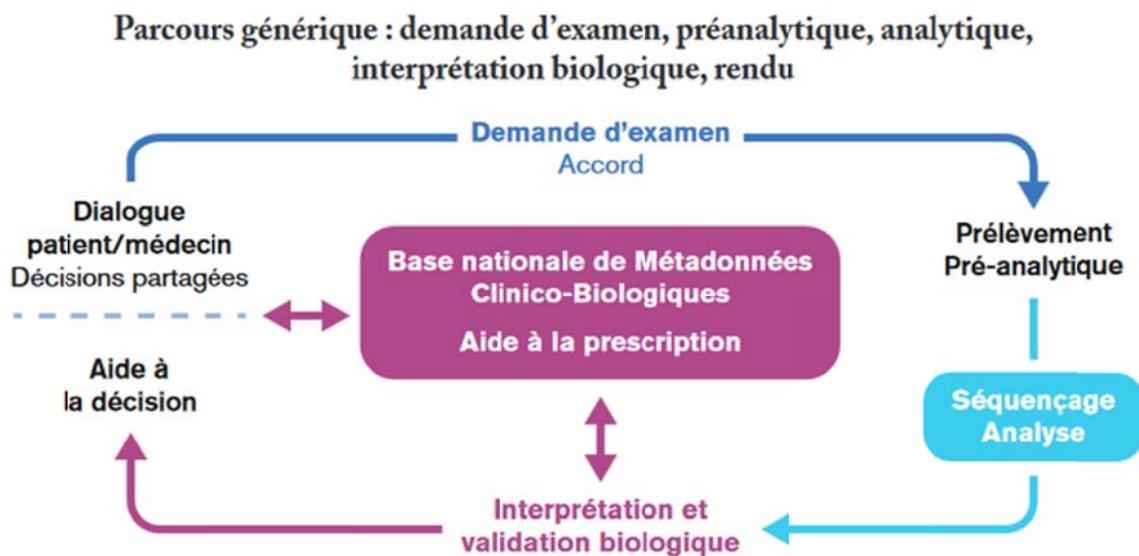
b) En thérapeutique, la pharmaco-génomique tend à utiliser les connaissances du génome pour la mise au point de nouveaux médicaments, tandis que la pharmacogénétique vise à prendre en compte la variabilité génétique de l’individu dans la réponse aux médicaments.

Dans l’organisme, la réponse du médicament suit trois étapes : le transport et le métabolisme, l’action sur la cible et la réponse de l’organisme. La réponse à certains médicaments varie selon les individus, se mesure et trouve sa base génétique dans le polymorphisme des gènes. Les études pharmacogénétiques peuvent permettre d’anticiper la réponse thérapeutique. Selon le rapport médical et scientifique de l’Agence de la biomédecine, 22 235 personnes ont bénéficié d’un examen de pharmacogénétique en 2017. L’examen le plus réalisé porte sur la toxicité de l’*abacavir*, médicament utilisé dans le traitement de l’infection par le VIH, la majorité des autres médicaments associés à un examen de pharmacogénétique correspondant à des anticancéreux.

Le Plan d’action France médecine génomique 2025 vise à mettre en œuvre un parcours de soins générique en médecine génomique, commun à tous les patients, quelle que soit leur pathologie (cancers, maladies rares et maladies communes). Le parcours de soins est conçu autour du couple patient/médecin depuis la demande d’examen jusqu’au rendu des conclusions :

▪ Étape 1 : prescription établie par le praticien après dialogue avec son patient et consentement écrit préalable de ce dernier ;

- Étape 2 : prélèvement des échantillons ;
- Étape 3 : traitement des échantillons pour le séquençage suivi d'une première exploitation fondée sur l'alignement et la comparaison des séquences d'ADN du patient sur un génome de référence pour identifier et qualifier d'éventuelles différences ;
- Étape 4 : analyse *in silico* des données issues des plateformes au moyen d'outils de classification, modélisation et interprétation avec l'intervention d'un expert biologiste qui valide leur signification biologique et physiopathologique ;
- Étape 5 : transmission du résultat au médecin prescripteur qui délivre les conclusions à son patient.



Source : Plan France génomique 2025

En ce qui concerne les maladies rares, dont 85 % d'entre elles sont d'origine génétique, l'identification de la mutation à l'origine de la maladie, par séquençage de l'ADN, permet une certitude évitant « l'errance diagnostique », la mise en place d'une prise en charge adaptée au patient ainsi que l'organisation du conseil génétique à la famille, qu'il s'agisse de détection précoce et de prévention pour les sujets porteurs ou qu'il s'agisse, au contraire, de permettre de lever l'inquiétude et la surveillance médicale inappropriée du sujet non porteur.

En ce qui concerne les cancers, l'impact médical le plus important des analyses génétiques tient aux thérapies ciblées : anticorps monoclonaux ou molécules pharmacologiques ciblant des voies biologiques anormalement activées dans les cellules cancéreuses. « *Le séquençage de très haut débit pourrait modifier le traitement du cancer, en particulier chez les patients métastatiques/réfractaires au traitement, en provoquant le passage d'une chimiothérapie standardisée spécifique d'une localisation tumorale à une chimiothérapie personnalisée trans-organe. L'autre apport (...) sera de pouvoir identifier, pour chaque cancer,*

*plusieurs mutations actionnables et d'envisager chez le patient une combinaison de thérapies ciblées pour réduire le risque de résistance secondaire » (Plan France génomique 2025).*

En ce qui concerne les maladies communes, il s'agit encore de procéder à une caractérisation de leur composant génétique éventuel dans des programmes de recherche qui n'en sont pas encore arrivés au stade de la pratique médicale.

- *La prescription des examens et le conseil génétique*

Aux termes de l'article R 1131-1 du code de la santé publique, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne consiste à analyser ses caractéristiques héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal. Cette analyse a pour objet :

- soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;

- soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;

- soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon les caractéristiques génétiques.

L'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 rappelle que l'individu doit rester au centre des préoccupations des acteurs du diagnostic des maladies génétiques. C'est pourquoi l'information, le consentement et les modalités de rendu d'un résultat doivent tenir une place centrale dans la conduite de l'étude génétique. Les examens de génétique ne doivent être prescrits que lorsqu'ils ont une utilité clinique et qu'ils sont souhaités par la personne. Le seul fait que l'examen soit disponible et réalisable ne justifie ni de sa prescription ni de sa réalisation.

Le prescripteur doit être capable de délivrer au demandeur une information préalable complète et compréhensible. Il vérifie notamment que la personne a compris les conséquences potentielles des résultats à la fois pour lui-même et pour sa famille. L'information doit être appropriée, adaptée au degré de maturité de la personne concernée et à son niveau de compréhension. Elle doit notamment porter sur :

- le cadre de l'examen (visée diagnostique, étude familiale, thérapeutique, conseil génétique) ;

- les spécificités de la maladie recherchée (caractéristiques, variabilité d'expression, évolution) ;

- les possibilités de prévention, de traitement, de diagnostic prénatal ;
- les limites des examens génétiques (limites techniques des connaissances et risque de n’obtenir aucun résultat) ;
- le risque éventuel d’identification de caractéristiques génétiques sans relation directe avec la prescription (découvertes incidentes) ;
- la liberté et le droit de chacun de recourir ou non à l’examen et d’en connaître ou non les résultats ;
- les conséquences familiales du résultat de l’examen génétique et l’information de la parentèle. Une information particulière doit être donnée sur le caractère familial des maladies génétiques et des risques pour la famille si le patient garde le silence sur ses propres résultats.

- *Le droit de ne pas savoir*

Le droit de ne pas savoir recouvre deux aspects : les découvertes incidentes et l’information de la parentèle.

a) Les découvertes incidentes

L’exploration large permise par les nouvelles techniques de séquençage augmente la probabilité de découvertes d’anomalies génétiques qui n’étaient pas recherchées.

Comme le rappelle le Comité consultatif national d’éthique : « *l’information génétique donne lieu à une série d’informations de nature et de pertinence différentes. Il y a les informations désirées, pour lesquelles l’examen a été prescrit et sollicité ; il y a les informations pertinentes, mais non sollicitées (incidentes et/ou secondaires) ; il y a les informations disponibles dont la pertinence et l’utilité cliniques ne sont pas encore établies mais qui le seront peut-être à terme. Or, le séquençage à haut-débit, qui lit l’ensemble du génome, générera nécessairement un nombre élevé d’informations non ciblées. Par ailleurs, parmi ces informations, il en est qui ne sont pas strictement individuelles mais familiales, et qui sont donc utiles à l’entourage familial du patient.* » (Avis n° 124 du 21 janvier 2016).

L’article 16-10 du code civil prévoit que la personne, informée sur la nature et la finalité de l’examen des caractéristiques génétiques, donne un consentement qui mentionne la finalité de l’examen. Ce consentement est donc exprimé en vue d’une question posée dans un contexte clinique et d’une réponse spécifiquement liée à ce contexte. C’est la raison pour laquelle l’article L. 1131-1-3 du code de la santé publique habilite logiquement le seul médecin prescripteur de l’examen génétique à communiquer ses résultats à la personne concernée.

Selon l'arrêté précité du 27 mai 2013 relatif aux bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales, il appartient au médecin, s'agissant du rendu des résultats au patient lorsque l'examen génétique conduit à révéler fortuitement d'autres informations que celles recherchées, de déterminer, au cas par cas et dans le cadre du colloque singulier avec son patient, la conduite à tenir, étant entendu que le droit en vigueur, pour protéger le patient d'informations inutiles, angoissantes ou dont la révélation n'est pas désirée, n'est pas en faveur de la transmission d'informations autres que celle initialement recherchée et pour laquelle le patient a consenti à la réalisation de l'examen.

La formalisation écrite du consentement est requise pour une analyse génétique constitutionnelle portant sur les caractéristiques héréditaires d'une personne. Elle ne l'est pas pour une analyse génétique somatique, par exemple portant sur les gènes des cellules tumorales en vue du diagnostic et de l'adaptation des traitements aux caractéristiques de la tumeur. Or, de la même façon, une analyse génétique somatique peut conduire à révéler incidemment la présence d'anomalie(s) génétique(s) ou de gène(s) de prédisposition présent(s) dans toutes les cellules saines de l'organisme du patient (donc de nature constitutionnelle) sans lien direct avec la pathologie ayant motivé la prescription et la réalisation de l'analyse.

La question se pose donc d'une adaptation éventuelle du régime du consentement en cas d'examen génétique somatique, dès lors que l'analyse tumorale peut apporter incidemment des informations de nature constitutionnelle.

Dans son avis n° 124 du 21 janvier 2016, le Comité consultatif national d'éthique doutait du sens que pourrait avoir la connaissance d'une prédiction ou d'un risque génétique qui ne conduit à aucune proposition thérapeutique.

Dans son étude du 28 juillet 2018, le Conseil d'État, fait également sienne la conclusion selon laquelle ne doivent en principe être communiquées aux patients que les informations ayant une valeur informative scientifiquement avérée et un intérêt médical. Le Conseil d'État considère qu'une telle approche ne nécessite pas de modification législative.

#### b) L'information de la parentèle

La loi du 7 juillet 2011 oblige à informer le patient des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique grave, dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, et de soins, est diagnostiquée. La personne est tenue d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés. Si la personne a demandé à être tenue dans l'ignorance du diagnostic, elle peut soit informer elle-même en remettant « *un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée* » aux personnes concernées ou bien en demandant au

médecin prescripteur de procéder à cette information (article L. 1131-1-2 du code de la santé publique).

Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine a fait état de difficultés rencontrées par les médecins 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.

\*  
\*      \*

### **Recommandations**

**Votre rapporteur fait siennes les conclusions de l'étude du Conseil d'État du 28 juin 2018 et des avis n° 124 du 21 janvier 2016 et n° 129 du 18 septembre 2018 du Comité national consultatif d'éthique. Ne devraient être communiquées aux patients que les informations portant sur les caractéristiques génétiques relevant du motif de la consultation et de l'objet de la prescription, ainsi que la réalisation de l'analyse génétique, qu'elle soit de nature constitutionnelle (ce qui est le cas actuellement) ou somatique (ce qui n'est pas le cas actuellement).**

**L'information délivrée au patient doit être particulièrement explicite quand l'analyse génétique porte sur plusieurs gènes pouvant participer à des degrés divers à la causalité de la pathologie considérée.**

**Votre rapporteur est réservé quant à la réalisation d'analyses des caractéristiques génétiques des personnes dans le but d'établir un « profil génétique » comportant un panel de gènes dont les mutations connues sont directement responsables de maladies monogéniques héréditaires. Ce type de pratique, d'une part, serait en désaccord avec le principe consistant à délivrer au patient uniquement les informations sur les caractéristiques génétiques en lien avec la pathologie ayant motivé la consultation médicale, d'autre part, pourrait instituer une inégalité si l'analyse de ce panel de mutations n'était pas autorisée pour la population générale.**

**Votre rapporteur est opposé à la réalisation d'analyses génétiques dans le but d'établir un « profil génétique de prédisposition (ou de prédiction) » portant sur une liste, d'ailleurs non exhaustive par nature, de gènes de susceptibilité ou de prédisposition associés à des maladies multifactorielles pour lesquelles le composant génétique joue un rôle partiel dans la survenue de la maladie. Un cas particulier qu'il est nécessaire de mettre à part est l'analyse des gènes BRCA 1 et BRCA 2 associés à une susceptibilité accrue à la survenue de cancers du sein et de l'ovaire chez les parentes des patientes porteuses de ces pathologies.**

**Votre rapporteure estime envisageable de réexaminer la notion de finalité de l'examen génétique pour permettre l'information du patient sur une anomalie génétique découverte incidemment, dès lors qu'elle pourrait faire l'objet de mesures de prévention ou de soins, tout en respectant le droit de ne pas savoir.**

**Vos rapporteurs insistent sur la nécessité que les analyses portant sur les caractéristiques génétiques des personnes soient prescrites par un médecin généticien agréé, que celles-ci soient réalisées dans des laboratoires et structures techniques accrédités et que les résultats de ces analyses soient communiqués aux patients, qui devront faire l'objet d'un suivi, dans le cadre d'un environnement pluridisciplinaire (médecin généticien, conseiller en génétique, psychologue, médecins spécialistes...).**

**Enfin, vos rapporteurs soulignent l'absolue nécessité de maintenir un encadrement très strict de l'accessibilité aux données génétiques, qu'elles soient de nature constitutionnelle ou somatique. Aucune discrimination d'une personne sur la base de ses caractéristiques génomiques ou génétiques ne saurait être tolérée notamment, mais pas seulement, dans les domaines de l'assurance ou de la vie professionnelle.**

- *Les examens génétiques à des fins diagnostiques sur une personne décédée*

Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine souligne que l'accès aux caractéristiques génétiques d'une personne après son décès n'est possible que si cette personne a donné préalablement son autorisation. Cela peut faire obstacle à des diagnostics *post mortem*, notamment dans le cas de maladies cardiaques génétiques, causes de mort subite de sujets jeunes.

Le Sénat a adopté, en première lecture, une proposition de loi permettant la réalisation de tels examens à la demande d'un membre de la famille potentiellement concerné, en l'absence d'opposition exprimée de son vivant par la personne décédée. Ces examens seraient effectués à des fins médicales dans l'intérêt des ascendants, descendants et collatéraux de cette personne et sur la prescription d'un médecin qualifié en génétique.

\*  
\*   \*  
\*

### **Recommandations**

**Votre rapporteure a approuvé la proposition de loi sénatoriale le prévoyant lors de son examen par le Sénat.**

**Votre rapporteur n'est pas défavorable à cette proposition de loi adoptée en première lecture par le Sénat et reprise par le Comité consultatif national d'éthique dans son avis n° 129 du 18 septembre 2018. La question de la source cellulaire à partir de laquelle l'ADN serait extrait pour la réalisation de l'analyse génétique reste posée : cellules stockées avant le décès de la personne ? Cellules prélevées lors d'une éventuelle autopsie ? Dans tous les cas, une réflexion sur l'éventualité d'une absence de consentement de la personne décédée doit être menée.**

- *Les tests à des fins de recherche scientifique*

Les chercheurs ont fait état d'interrogations quant à l'utilisation secondaire d'échantillons biologiques pour l'examen des caractéristiques génétiques à des fins de recherche scientifique.

L'article 16-10 du code civil, issu de la loi du 29 juillet 1994, a fixé le régime de l'examen en vue de l'étude génétique des caractéristiques d'une personne en retenant, comme il a été rappelé précédemment :

- une finalité restreinte : uniquement médicale ou de recherche scientifique ;

- et un régime de consentement exprès préalable à la réalisation de l'étude.

La loi du 1<sup>er</sup> juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé (l'une des lois dites de bioéthique de 1994) a complété la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 en créant un chapitre consacré aux traitements informatisés de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé. Au sein de ce nouveau chapitre, le dispositif prévoyait l'obligation de recueillir le consentement éclairé et exprès des personnes préalablement à la mise en œuvre d'un traitement automatisé de données ayant pour fin la recherche dans le domaine médical, dans le cas où cette recherche nécessite le recueil de prélèvements biologiques identifiants.

La loi du 6 août 2004 a complété le régime juridique des prélèvements d'éléments du corps humain ou de collecte de ses tissus (régime de consentement préalable) prévu à l'article L. 1211-2 du code de la santé publique, en encadrant juridiquement l'utilisation en vue d'une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle les éléments ou produits ont été prélevés ou collectés. Le régime juridique ainsi prévu est fondé non plus sur le principe de l'autorisation expresse mais sur la possible opposition exprimée par la personne préalablement informée de cette nouvelle finalité.

Dans son étude du 6 mai 2009 préparatoire à la révision de la loi de bioéthique de 2004, le Conseil d'État avait constaté que les dispositions précitées de l'article L. 1211-2 du code de la santé publique n'étaient pas applicables dans le cas d'une utilisation ultérieure portant sur les caractéristiques génétiques des éléments conservés, utilisation qui demeurerait soumise aux dispositions de l'article 16-10 du code civil, de l'article L. 1131-1 du code de la santé publique (régime du consentement exprès préalable) et à l'exigence particulière du consentement pour le traitement automatisé de données dans le cas d'utilisation de prélèvements biologiques identifiants (loi Informatique et libertés).

Eu égard aux conséquences dommageables d'une telle situation pour la recherche, le Conseil d'État avait alors suggéré d'instituer un régime propre à l'utilisation ultérieure des éléments portant sur les caractéristiques génétiques des éléments conservés : régime d'information avec possibilité d'opposition auquel il ne pourrait être dérogé qu'en cas d'impossibilité de retrouver les personnes concernées (décès par exemple), marqué par l'interdiction de recueillir des données génétiques permettant d'identifier les donneurs à leur insu, et fixation de modalités d'informations appropriées dans le cas où les résultats de la recherche devraient être portés à la connaissance des intéressés. Il s'agissait ainsi de transposer l'article L. 1211-2 du code de la santé publique. Concernant le traitement automatisé des données, le Conseil d'État recommandait de ne déroger à l'exigence de consentement exprès qu'en cas de recherche ne permettant pas d'obtenir des données à caractère identifiant sur les personnes concernées.

Cette suggestion du Conseil d'État n'a pas trouvé sa traduction juridique dans la loi du 7 juillet 2011, mais dans la loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite Loi Jardé). Cette loi a inséré dans le code de la santé publique l'article L. 1131-1-1 aux termes duquel : « *Par dérogation à l'article 16-10 du code civil et au premier alinéa de l'article L. 1131-1 [du code de la santé publique], l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins de recherche scientifique peut être réalisé à partir d'éléments du corps de cette personne à d'autres fins lorsque cette personne, dûment informée de ce projet de recherche, n'a pas exprimé son opposition. (...) Il peut être dérogé à l'obligation d'information (...) lorsque la personne concernée ne peut pas être retrouvée (...). Le présent article n'est pas applicable aux recherches dont les résultats sont susceptibles de permettre la levée de l'anonymat des personnes concernées* ».

La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) semble avoir considéré que l'interprétation selon laquelle le consentement ne serait désormais requis qu'en cas de recueil, à des fins de recherche, d'un nouvel échantillon ne va pas de soi et que les dispositions de l'article L. 1131-1-1 du code de la santé publique doivent être interprétées conformément à la Loi Informatique et libertés qui prévoit un consentement éclairé et exprès avant tout recueil de prélèvements biologiques identifiants (CNIL, Les données génétiques, La documentation française 2017, p. 115 et 116).

Une telle interprétation contredisait celle figurant dans les travaux préparatoires à la loi du 5 mars 2012 et celle du Conseil d'État dans son étude de 2009.

La loi du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles a expressément prévu que pour les recherches réalisées en application de l'article L. 1131-1-1 du code de la santé publique, le principe du consentement préalable ne s'applique plus.

En l'état, la Commission nationale de l'Informatique et des libertés ne disposerait plus du fondement juridique qu'elle retenait pour restreindre la portée du régime dérogatoire prévu à l'article L. 1311-1-1 du code de la santé publique, dans le cas des traitements automatisés de données ayant pour fin la recherche dans le domaine médical.

Une telle interprétation nécessaire à l'utilisation secondaire d'échantillons biologiques pour l'examen des caractéristiques génétiques à des fins de recherche scientifique nécessiterait, en tant que de besoin, d'être confirmée.

- *Les tests en accès libre*

Les tests en libre accès réalisés pour convenance personnelle (*direct to consumer genetic testing*), en particulier ceux accessibles au moyen d'Internet, peuvent être des tests généalogiques, des tests de paternité et des tests de susceptibilité d'être atteint d'une maladie particulière.

La loi du 4 août 2004 relative à la bioéthique prohibe le recours aux tests génétiques à des fins autres que médicales ou de recherche scientifique. La prohibition de principe figure à l'article 16-10 du code civil. La loi du 7 juillet 2011 n'a pas modifié cette interdiction de principe, ni la sanction pénale de sa méconnaissance.

Dès avant les travaux préparatoires de la loi du 7 juillet 2011, l'étude du Conseil d'État réalisée en 2009 appelait à un encadrement rigoureux des tests génétiques commercialisés sur Internet avec un régime d'autorisation de leur mise sur le marché similaire à celui applicable aux médicaments et l'élaboration d'un référentiel de qualité. Plus lucidement peut-être, l'Académie nationale de médecine constatait, dans le rapport de son groupe de travail sur la diffusion et la validation des tests génétiques en France, présenté le 8 décembre 2009, que : « *les progrès techniques en génétique, la diminution du coût des examens, les facilités de communication et le désir croissant des individus de mieux connaître leurs origines et leur avenir font qu'il est illusoire de s'opposer à la diffusion des tests génétiques et à un marché en pleine expansion.* »

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État, prenant acte d'une telle banalisation, retient l'alternative suivante :

– soit le maintien de l’interdit pour des motifs tenant à l’importance symbolique de l’interdit, « *plus que par son effectivité* », ainsi que pour empêcher les individus de se prévaloir d’éventuels droits fondés sur les résultats de ces tests ;

– soit la levée de l’interdit pour des motifs pratiques tenant à l’ineffectivité de celui-ci et à raison de l’autonomie de la personne d’où il ressort que : « *rien ne s’oppose à ce qu’un individu (...) puisse avoir accès à ses caractéristiques génétiques si tel est son souhait* ». Pour le Conseil d’État, une telle levée emporterait le caractère commercial du contrat conclu entre le client et le prestataire, l’application des règles de protection des données à caractère personnel du lieu de stockage des données, l’application du régime applicables aux dispositifs médicaux *in vitro* pour les tests à finalité médicale.

\*  
\*       \*

### **Recommandations**

**Vos rapporteurs sont favorables au maintien de l’interdit du libre accès aux analyses génétiques pour la population générale, tout en reconnaissant son manque d’effectivité et la facilité avec laquelle ces tests peuvent être réalisés. Ils soulignent également l’incohérence de telles pratiques, si elles étaient autorisées, eu égard à l’absence d’encadrement, de contrôle de la qualité des tests génétiques et de règles de protection des données personnelles, alors que ceux pratiqués dans le cadre médical ou scientifique exigent un encadrement strict et l’intervention de professionnels qualifiés.**

- *Le conseil génétique prénatal*

Les maladies chromosomiques ont pour origine des aberrations numériques (aussi appelées aneuploïdies) en raison d’une disjonction anormale des chromosomes durant la division des cellules germinales (méiose). La plupart du temps, les aneuploïdies entraînent la mort avant la naissance, sauf, par exemple, dans certains cas comme la trisomie 21, aneuploïdie non létale la plus connue.

Les anomalies chromosomiques structurales correspondent à des variations par rapport à la structure normale des chromosomes : la perte (délétion) ou le dédoublement (duplication) d’un segment de chromosome ; l’introduction (insertion) d’une séquence d’ADN dans un fragment de chromosome ; l’inversion d’un fragment de chromosome ; l’échange partiel de chromosomes non homologues (translocation).

Les maladies héréditaires monogéniques recouvrent :

– les maladies autosomiques récessives : les deux parents du couple sont hétérozygotes pour la maladie (ils possèdent un allèle<sup>1</sup> muté et un allèle normal). Le risque, pour l'enfant, d'hériter de deux allèles mutés et d'être atteint de la maladie est de 25 %. La mucoviscidose ou l'amyotrophie spinale infantile sont des maladies de ce type ;

– les maladies autosomiques dominantes : pour les porteurs, le risque de transmettre le gène muté à leurs enfants atteint 50 %. La dystrophie myotonique ou les maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington sont des exemples de ces maladies ;

– les maladies récessives liées au chromosome X : les mutations génétiques récessives localisées sur le chromosome X affectent les hommes et les jeunes garçons, les femmes et les jeunes filles étant des porteurs sains, parce qu'elles possèdent deux chromosomes X. Pour elles, le risque de transmettre la mutation à leurs enfants est de 50 %, les garçons étant atteints de la maladie et les filles « porteurs sains ». Les hommes atteints de maladie récessive liée au chromosome X ne peuvent transmettre la mutation qu'à leurs filles. Les jeunes garçons souffrant d'une maladie récessive létale liée au chromosome X meurent avant d'atteindre l'âge de se reproduire. Les maladies de ce type se transmettent par les femmes ou résultent de mutation spontanée. La dystrophie musculaire de Duchenne ou la myopathie myotubulaire sont des maladies de ce type.

Pour détecter une maladie héréditaire monogénique, il faut diagnostiquer la mutation du gène responsable chez les parents.

- *Le diagnostic préconceptionnel généralisé*

La diminution du coût et des délais de réalisation des examens génétiques conduit à envisager la possibilité pour des couples, avant de concevoir un enfant, de réaliser un test génétique pour rechercher si chacun des partenaires est porteur ou non d'une ou plusieurs mutations pathogènes sur un ou plusieurs gènes donnés et dont la combinaison entraînerait la transmission, selon un mode récessif, à la descendance, d'une maladie monogénique, grave et incurable au moment du diagnostic. La seule solution alternative serait alors l'interruption thérapeutique de grossesse.

Ce dépistage généralisé, réalisé *a priori*, n'est pas autorisé en France, restant prescrit, dans le cadre du conseil génétique, aux seuls couples pour lesquels une telle maladie a été diagnostiquée dans la famille.

---

<sup>(1)</sup> Un allèle (abréviation d'alléломorphe) est une version variable d'un même gène, c'est-à-dire une forme variée qui peut être distinguée par des variations de sa séquence nucléotidique.

Le Comité consultatif national d'éthique a évoqué à deux reprises, dans ses avis n° 120 du 25 avril 2013 et n° 124 du 21 janvier 2016, la perspective d'une telle généralisation.

Dans le deuxième avis précité, le Comité consultatif national d'éthique a donné des exemples d'offres de diagnostic préconceptionnel en accès direct au consommateur. Il concluait : « *dans l'état actuel des réflexions se pose donc non plus la possibilité de proposer des tests préconceptionnels car ils sont déjà pratiqués, mais plutôt la question des conditions de leur réalisation* ».

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État, s'il n'a pas identifié d'obstacle conventionnel ou constitutionnel de principe à l'instauration d'un tel diagnostic, estime son déploiement injustifié au regard des risques potentiels de catégorisation des parents y ayant recours ou de stigmatisation de ceux qui n'y auraient pas recours. En outre, les couples ont la possibilité de réaliser des tests génétiques en présence de signes d'appel.

\*  
\*      \*

### **Recommandations**

**Vos rapporteurs ne sont pas favorables à un tel diagnostic, reprenant à leur compte l'avis du Conseil d'État, dans son étude du 28 juin 2018.**

**Ils posent également la question du nombre de gènes étudiés : ceux responsables des pathologies héréditaires les plus fréquentes ? Ou bien l'ensemble des gènes connus pour lesquels une mutation pathogène a été démontrée (alors que plus de 2 000 maladies monogéniques sont recensées) ?**

**Se pose également les questions de la prise en charge financière, des conditions de réalisation de ces analyses et de l'encadrement médical indispensable exigeant des ressources importantes.**

- *Le diagnostic préimplantatoire*

Le diagnostic préimplantatoire consiste à analyser les cellules d'un embryon *in vitro* (donc à un stade très précoce), conçu après fécondation *in vitro* afin de sélectionner, parce qu'il ne présente pas la maladie héréditaire préalablement recherchée, l'embryon destiné à être implanté.

Autorisé, à titre exceptionnel, depuis la loi du 29 juillet 1994, sa finalité est strictement définie :

– soit 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 ; soit il a déjà donné naissance à un enfant

porteur de ce type de pathologie. Dans ce cas, le diagnostic préimplantatoire permet aux parents d'éviter de recourir au diagnostic prénatal conduisant à une interruption thérapeutique de grossesse. En 2015, 582 prescriptions ont été réalisées sur 766 demandes ;

– le couple a donné naissance à un enfant atteint d'une maladie d'une particulière gravité pour laquelle l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constitue une thérapeutique curative. Dans ce cas, la sélection des embryons permet de retenir et d'implanter celui qui présente avec l'enfant malade une compatibilité HLA totale et dont les cellules souches hématopoïétiques, prélevées à partir soit du sang placentaire, soit de la moelle osseuse après la naissance de l'enfant, donneront la possibilité de soigner de façon définitive l'enfant du couple atteint de la maladie. Cette pratique du DPI-HLA, dit également du « bébé médicament » ou plus élégamment « bébé double espoir » est autorisée, après une expérimentation prévue dans la loi du 6 août 2014, par la loi du 7 juillet 2011. Dans les faits, elle n'est plus réalisée en France depuis 2014.

Pour la femme, le diagnostic préimplantatoire impose toutes les contraintes de la fécondation *in vitro*, dont la stimulation ovarienne.

La réalisation du diagnostic préimplantatoire consiste, trois jours après la fécondation, à perforer l'embryon composé de six à dix cellules pour en prélever une ou deux. Cela n'affecte pas la suite du développement de l'embryon en l'état des connaissances. L'examen des mutations génétiques se fait nécessairement dans un temps très court, sur un matériau en très faible quantité, avant d'implanter l'embryon indemne.

En 2016, les centres autorisés à pratiquer le diagnostic préimplantatoire ont accepté 694 demandes sur les 918 présentées. Les motifs de refus sont d'abord la difficulté ou l'impossibilité de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation (50,4 % des refus), suivis par l'absence d'indication du diagnostic (22,8 %). 199 enfants sont nés vivants, issus de 180 accouchements après un diagnostic préimplantatoire.

Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine mentionne la demande de certains professionnels d'étendre les indications du diagnostic préimplantatoire à la recherche concomitante de certaines aneuploïdies (DPI-A) chez l'embryon, responsables d'échecs d'implantation utérine ou d'anomalies du développement embryonnaire et de fausses couches. Pour d'autres professionnels, l'absence de données scientifiques suffisamment fortes pour démontrer l'intérêt médical d'une telle extension, quelle qu'en soit l'indication, ne la justifie aucunement.

Une autre approche pourrait consister à mener une étude biomédicale pour apprécier les effets du diagnostic des aneuploïdies rendant l'embryon non viable, afin d'éviter les échecs répétés d'implantation de l'embryon.

\*  
\*     \*

## **Recommandations**

**Votre rapporteur est favorable à la réalisation d'études biomédicales préalablement à une éventuelle modification législative. Au cours de celles-ci, certains paramètres devraient être pris en considération tels que l'innocuité pour l'embryon de l'élargissement du DPI au DPI-A (besoin d'un nombre de cellules garantissant l'obtention de résultats informatifs incompatible avec la survie de l'embryon ; durée de réalisation de la recherche de mutations concomitamment à celle d'aneuploïdies risquant d'imposer une vitrification de l'embryon et ses risques inhérents d'échec de grossesse ultérieure) et médico-économique.**

**Votre rapporteure est favorable à l'élargissement du DPI au DPI-A.**

**Vos rapporteurs sont défavorables au maintien dans la loi du DPI-HLA compte tenu du questionnement éthique qu'il pose, des difficultés techniques qu'il sous-tend. En tout état de cause, cette pratique n'existe plus en France depuis 2014.**

- *Le diagnostic prénatal non invasif*

Aux termes de l'article L. 2131-1 du code de la santé publique, le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité.

Toute femme enceinte reçoit, lors d'une consultation médicale, une information loyale, claire et adaptée à sa situation sur la possibilité de recourir, à sa demande, à des examens de biologie médicale et d'imagerie permettant d'évaluer le risque que l'embryon ou le fœtus présente une affection susceptible de modifier le déroulement de sa grossesse ou soit porteur d'une maladie grave et incurable au moment du diagnostic.

À compter des années 1970, les femmes enceintes ont eu la possibilité d'un dépistage génétique prénatal. L'indication pour un test diagnostique génétique invasif (amniocentèse) était un âge supérieur à 35 ans, en relation avec l'augmentation, à partir de cet âge, du risque de naissance d'un enfant atteint de trisomie 21.

Depuis le début des années 1990, le test du premier trimestre non invasif de la morphologie du fœtus et l'analyse de marqueurs biochimiques dans le sang de la mère permettent d'augmenter le taux de détection des anomalies en réduisant le nombre de tests diagnostiques invasifs (amniocentèse, choriocentèse). En outre, les malformations fœtales graves peuvent être dépistées au premier trimestre, une

échographie faisant partie de ce test. La valeur prédictive du test du premier trimestre restant assez faible, un grand nombre de tests diagnostiques génétiques invasifs demeurent cependant nécessaires.

Depuis 2010, l'évolution des techniques a offert la possibilité de pratiquer un examen génétique non invasif, pour le dépistage prénatal des aneuploïdies (par exemple, la trisomie 21).

Environ 10 % de l'ADN libre circulant dans le plasma maternel est d'origine fœtale. Le test génétique fœtal sur le sang maternel, basé sur le séquençage de l'ADN fœtal, rend possible un test pouvant être effectué à partir de la dixième semaine de grossesse.

Si ce test ne peut être considéré comme un test diagnostique, en raison de ses faux positifs structurels, il ne rend plus nécessaire, comme deuxième test de dépistage, les tests diagnostiques génétiques invasifs chez les femmes avec un résultat normal au test non invasif. En revanche, si ce test non invasif montre la présence d'aneuploïdie, il devra être confirmé par une amniocentèse ou une choriocentèse.

Par la combinaison du test du premier trimestre et du test non invasif, une valeur prédictive positive d'environ 99 % peut être atteinte : il s'agira dans 99 cas sur 100 réellement d'un diagnostic de trisomie 21 chez le fœtus.

La fiabilité de la détection prénatale des trisomies 21, 18 et 13 est donc améliorée, ce qui permet de réduire le nombre de tests génétiques invasifs, et en conséquence le nombre de fausses couches.

Le décret du 5 mai 2017 a ajouté ce test à la liste des examens de diagnostic prénatal. La Haute autorité de santé a recommandé qu'il soit proposé à toutes les femmes dont la probabilité d'attendre un enfant trisomique est comprise entre 1/51 et 1/1000.

S'agissant de sa généralisation, dans son avis du n° 120 du 25 avril 2013, le Comité consultatif national d'éthique recommande d'autoriser le dépistage des seules maladies d'une particulière gravité. Plus on augmenterait le nombre de tests à partir d'un prélèvement, plus on risquerait une augmentation proportionnelle du nombre de faux positifs. En conséquence, un grand nombre de femmes enceintes devraient subir un examen invasif afin de vérifier le résultat obtenu sur le sang maternel, au rebours de la justification initiale insistant sur la possibilité d'éviter les tests diagnostiques invasifs.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État considère que l'utilisation du diagnostic prénatal pour dépister les anomalies d'ores et déjà recherchées avec les techniques existantes apparaît légitime, la liberté du couple de choisir de recourir ou non à ce diagnostic devant cependant être garantie.

\* \*

## **Recommandations**

**Vos rapporteurs n'émettent aucun commentaire particulier.**

## II. LE PRÉLÈVEMENT ET LA GREFFE D'ORGANES

Jusqu'à une période encore proche, le cadavre humain, hormis les impératifs de respect dû aux morts, n'avait pas en médecine d'usage légitimant sa sauvegarde, sauf dans les cas, assez peu nombreux, de la dissection comme élément de formation des médecins et chirurgiens.

Première innovation : les médicaments immunosuppresseurs, qui bloquent le rejet, par le corps, des organes et tissus transplantés, ont permis de faire des greffes un traitement efficace pour certains malades. Les phénomènes de rejet de l'organe transplanté sont de mieux en mieux maîtrisés. En 2016, plus de 59 000 personnes étaient, en France, porteuses d'un greffon fonctionnel.

Deuxième innovation : les progrès techniques ont permis le prélèvement d'organes à cœur arrêté. Longtemps, les organes n'ont été prélevés que sur des personnes dont la fonction hémodynamique avait pu être artificiellement conservée. L'arrêt du cœur, stoppant l'irrigation des organes par le sang et les privant d'un apport en oxygène et en nutriments, rendait toute greffe impossible. Aujourd'hui, des procédés de sauvegarde des organes sont mis en œuvre dans les minutes qui suivent le décès.

### **Les innovations techniques : les machines à perfusion**

D'excellents résultats français ont été rapportés avec des machines à perfusion où le rein, au lieu d'être simplement conservé dans le froid, est perfusé et irrigué par une solution protectrice.

L'industrialisation et le transport possible de ces machines ont relancé leur utilisation et la France est pour le rein plutôt leader, grâce à un programme national définissant les indications du recours à ces machines et dont les premiers résultats publiés sont encourageants.

Il est désormais démontré que la machine à perfusion permet d'améliorer la reprise de la fonction et la survie à un an des greffons sur donneur décédé (mort encéphalique ou décédé après arrêt cardiaque), par rapport à une simple conservation à froid. Par ailleurs, la machine à perfusion paraît être le seul outil qui permette la sélection des greffons et l'évaluation de leur viabilité à partir des paramètres de perfusion (débit, pression de perfusion, index de résistance et pH de l'effluent veineux, biomarqueurs ou taux de lactate), permettant ainsi d'écarter précocement de la greffe des organes destinés à ne pas fonctionner. À l'inverse, en cas de greffons prélevés sur des donneurs jugés non optimaux, le recours à la machine à perfusion permet d'augmenter le taux de greffons prélevés et finalement greffés, grâce aux effets bénéfiques de la perfusion dynamique, mais aussi grâce à la présence d'indicateurs de viabilité rassurants pour l'équipe médicale.

Le concept de perfusion *ex vivo*, désormais établi comme efficace en greffe rénale, est en train d'être développé pour les organes thoraciques, en particuliers pour les poumons.

*Source : Agence de la biomédecine, rapport d'information sur le développement des connaissances et des techniques, décembre 2017.*

Comme le rappelle le plan 2017-2021 pour la greffe d'organes et de tissus, la greffe d'organes reste le traitement de dernier recours en cas de défaillance terminale d'un organe vital (poumon, foie, cœur, intestin, pancréas). Par exemple, la greffe constitue, en termes de coût/efficacité, le traitement de suppléance procurant la meilleure qualité de vie pour un patient en insuffisance rénale chronique terminale.

Créée par la loi du 6 août 2004, l'Agence de la biomédecine a succédé à l'Établissement français des greffes en tant qu'opérateur du circuit de la greffe. À ce titre, ses missions consistent à :

- gérer la liste nationale d'attente de greffe et le registre national des refus ;

- coordonner les prélèvements d'organes, les répartir et attribuer les greffons en France et à l'international ;

- gérer le registre des dons croisés d'organes entre personnes vivantes ;

- garantir l'attribution des greffons prélevés aux personnes en attente de greffe dans le respect de règles qui prennent en compte des critères médicaux et des principes d'équité.

En outre, l'Agence de la biomédecine organise le travail des comités d'experts autorisant le prélèvement sur donneur vivant, assure le suivi de la santé des donneurs vivants d'organes, évalue les activités médicales qu'elle encadre.

Enfin, elle a en charge la promotion et le développement de l'information sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules.

Le prélèvement et la transplantation des organes nécessitent une organisation complexe : coordination des équipes hospitalières, transport des greffons, accueil des donneurs et des receveurs. Il s'agit donc d'une chaîne dont tous les maillons sont importants : l'équipe qui en a posé l'indication et qui assurera le suivi du patient greffé ; l'équipe de coordination des greffes, l'équipe du prélèvement, l'équipe de transplantation, le tout dans les conditions de sécurité, notamment sanitaire, propres à l'activité médicale.

Cette maîtrise du processus des greffes et leur succès ont pour conséquence une augmentation de la demande de greffes. Le nombre d'organes prélevés et pouvant être transplantés demeure très inférieur au nombre annuel des patients inscrits sur les listes d'attente de greffon, qui cumulent le nombre des inscrits des années antérieures qui n'ont pas bénéficié d'une greffe et celui des nouveaux inscrits.

**DEMANDES DE GREFFES À LA FIN DE L'ANNÉE 2017**

|                     | <b>Greffes</b> | <b>Malades en attente*</b> | <b>Malades décédés en attente</b> |
|---------------------|----------------|----------------------------|-----------------------------------|
| <b>Cœur</b>         | 467            | 874                        | 43                                |
| <b>Cœur-Poumons</b> | 6              | 17                         | 1                                 |
| <b>Poumons</b>      | 378            | 535                        | 16                                |
| <b>Foie</b>         | 1 374 (25)     | 3 245                      | 176                               |
| <b>Rein</b>         | 3 782 (611)    | 18 793                     | 352                               |
| <b>Pancréas</b>     | 96             | 358                        | 2                                 |
| <b>Intestin</b>     | 2              | 6                          | 0                                 |
| <b>Total</b>        | 6 105          | 23 828                     | 590                               |

() dont donneurs vivants

\*inscrits au 1er janvier + inscrits de l'année

Source : Agence de la Biomédecine, rapport médical et scientifique 2017

● *Le prélèvement d'organes post mortem*

Le code de la santé publique (article R 1232-1 et suivants) fixe le critère de la mort encéphalique comme étant la cessation irréversible de l'activité cérébrale. Il s'agit de l'unique critère, que la mort encéphalique précède ou suive l'arrêt cardiaque.

Le constat de la mort résulte de l'absence totale et simultanée de conscience et d'activité motrice spontanée, de tous réflexes du tronc cérébral et de ventilation spontanée. Des explorations paracliniques sont de surcroît obligatoires pour attester de la mort encéphalique : deux électro-encéphalogrammes réalisés à distance ou une angiographie. <sup>(1)</sup>

Jusqu'en 2005, les prélèvements intervenaient seulement sur les personnes en mort encéphalique à hémodynamique conservée, c'est-à-dire à cœur battant. Compte tenu de l'effet conjugué de la réduction du nombre des accidents de voiture et des morts encéphaliques d'origine traumatique, le prélèvement d'organes et de tissus à cœur arrêté a été autorisé (décret n° 2005-949 du 2 août 2005) pour le rein et le foie.

L'arrêt cardiaque peut être classé, selon les circonstances de survenues, en quatre catégories appelées critères de Maastricht :

– catégorie I : arrêt cardiaque survenant en dehors de tout secours médical et s'avérant immédiatement ou secondairement irréversible,

---

(1) Angiographie : examen radiologique permettant d'étudier les vaisseaux sanguins non visibles sur des radiographies classiques.

– catégorie II : arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés et immédiats, dont la réanimation après massage cardiaque et respiration artificielle est vouée à l'échec,

– catégorie III : arrêt cardiaque d'une personne hospitalisée faisant suite à la décision d'arrêt des traitements ;

– catégorie IV : arrêt cardiaque irréversible survenant au cours d'un état de mort encéphalique primitive pendant la prise en charge en réanimation de la personne hospitalisée.

En 2017, 186 sites ont une activité de prélèvement d'organes sur personne décédée en état de mort encéphalique. Le nombre de sujets en état de mort encéphalique déclarés à l'Agence de la biomédecine s'est élevé à 3 959, soit un taux national de 52,7 donneurs recensés par million d'habitants. 1 796 donneurs ont été prélevés, soit une augmentation de 2,5 % par rapport à 2016. Selon l'Agence de la biomédecine, l'augmentation du nombre de greffes est en rapport avec la baisse du taux d'opposition et avec, conjointement, l'augmentation du nombre de donneurs et celle, minime, du nombre d'organes prélevés par donneur. Les causes de décès des donneurs sont principalement les causes vasculaires, essentiellement les accidents vasculaires cérébraux (57,6 %), puis les causes traumatiques (21,2 %), en baisse régulière depuis le début des années 2000. En 2017, le taux national brut d'opposition parmi les sujets en état de mort encéphalique s'est élevé à 33,7 %, soit 1 081 donneurs non prélevés pour ce motif.

#### RECENSEMENT ET PRÉLÈVEMENT DES SUJETS EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE

|  | 2012  | 2013  | 2014  | 2015  | 2016  | 2017  |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Nombre de sujets recensés</b>   | 3 301 | 3 336 | 3 547 | 3 579 | 3 676 | 3 959 |
| <b>Nombre de donneurs prélevés</b>   | 1 589 | 1 627 | 1 655 | 1 769 | 1 770 | 1 796 |
| <b>Nombre de prélèvements multi-organes (au moins deux organes prélevés)</b> | 1 474 | 1 501 | 1 536 | 1 622 | 1 639 | 1 660 |

Source : Agence de la biomédecine, rapport médical et scientifique 2017

En 2017, 10 sites hospitaliers ont procédé effectivement à des prélèvements sur les quinze ayant déclaré l'activité de prélèvement sur donneur décédé après arrêt circulatoire suite à un arrêt cardiaque inopiné. Sur les 89 donneurs recensés, 38 ont fait l'objet de prélèvements de reins. L'extension au prélèvement du foie a été suspendue provisoirement à la suite d'une décision du comité médical et scientifique de l'Agence : les résultats post-greffe sont marqués par un taux d'échec précoce comparé aux greffes hépatiques issues de donneurs en état de mort encéphalique ou de donneurs de la catégorie III de Maastricht.

Seule la catégorie III se rapporte à une situation d'arrêt cardiaque contrôlé. Bien que cette situation ait déjà représenté, dans certains pays, la source de

prélèvements la plus importante et la plus facile à organiser, les prélèvements à ce titre n'étaient pas autorisés en France pour éviter toute confusion entre une décision d'arrêt de soins et l'intention de prélèvement d'organes.

Les prélèvements sur les personnes décédées après un arrêt circulatoire consécutif à la limitation ou à l'arrêt des thérapeutiques soulèvent le problème éthique majeur de l'interrogation sur l'influence de la possibilité de prélèvement d'organes dans la décision d'arrêter le traitement de suppléance. La décision de limitation ou d'arrêt de ce traitement « *doit être irréprochable pour couper court à toute possibilité de conflits d'intérêt* » (Agence de la biomédecine, protocole sur le prélèvement d'organes Maastricht III).

Le pas a été franchi en décembre 2014, sur la base du protocole établi par l'Agence de la biomédecine en application de l'article R. 1232-6 du code de la santé publique, disposition lui donnant compétence pour édicter les protocoles afférents aux prélèvements sur les personnes présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant. Les personnes qui entrent potentiellement dans le champ du protocole sont des patients en réanimation pour lesquels une limitation ou un arrêt des thérapeutiques a été décidé du fait de la gravité de leur pronostic vital, en conformité avec les recommandations des sociétés savantes et qui ne réunissent pas les critères de la mort encéphalique. Des conditions d'âge (pas plus de 65 ans), d'antécédents médicaux et de résultats du bilan d'évaluation permettent d'apprécier la compatibilité avec le don d'organes. Le décès par arrêt cardio-circulatoire est considéré comme imminent après l'arrêt des supports. Ces personnes ne doivent pas avoir exprimé une opposition au prélèvement auprès de leurs proches et n'être évidemment pas inscrites sur le registre des refus. Les patients en état végétatif chronique ne sont pas concernés.

Ce programme a démarré en novembre 2014 au centre hospitalier d'Annecy. Dans son rapport précité de janvier 2018, l'Agence de la biomédecine souligne que les très bons résultats de ce type de prélèvements et de greffes ont conduit à l'extension progressive du programme, 18 centres étant autorisés à la fin de 2017. Aujourd'hui, la majorité des prélèvements sur donneurs décédés par arrêt cardiaque appartiennent à la catégorie Maastricht III.

**PRÉLÈVEMENTS SUR DES PERSONNES DÉCÉDÉES ENTRANT DANS LES CATÉGORIES  
DE MAASTRICHT II ET DE MAASTRICHT III**

|                          | 2011          | 2012 | 2013 | 2014  |          | 2015  |           | 2016  |           | 2017  |            |
|--------------------------|---------------|------|------|-------|----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|------------|
|                          | Maastricht II |      |      | M. II | M. III   | M. II | M. III    | M. II | M. III    | M. II | M. III     |
| <b>Recensées</b>         | 112           | 119  | 115  | 110   | <b>1</b> | 113   | <b>30</b> | 111   | <b>88</b> | 78    | <b>199</b> |
| <b>Prélevées</b>         | 58            | 53   | 53   | 40    |          | 40    | <b>15</b> | 42    | <b>47</b> | 34    | <b>99</b>  |
| <b>Greffes de rein</b>   | 65            | 81   | 78   | 54    |          | 62    | <b>27</b> | 59    | <b>86</b> | 57    | <b>178</b> |
| <b>Greffes de foie</b>   | 5             | 3    | 2    | 4     |          | 2     | <b>6</b>  | 1     | <b>22</b> | 0     | <b>47</b>  |
| <b>Greffes de poumon</b> | -             | -    | -    | -     |          | -     | <b>0</b>  | -     | <b>6</b>  | -     | <b>17</b>  |

Source : Agence de la biomédecine, rapport médical et scientifique 2017

**Comparaison avec les pays voisins**

Le prélèvement sur des personnes décédées après arrêt circulatoire est autorisé en Belgique, en Espagne, aux Pays-Bas, au Portugal, au Royaume Uni et en Suisse.

L'Allemagne ne l'autorise pas.

Source : Agence de la biomédecine, Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018

En 2016 et 2017, le nombre d'organes non greffés est stable à 298. La raison la plus fréquente reste la mauvaise qualité du greffon. En 2017, le nombre d'organes prélevés par donneur s'est très légèrement accru (+0,03 %). Pour l'Agence de la biomédecine, « *il est difficile de savoir qui, de l'amélioration de l'évaluation, de l'amélioration des techniques de conservation (machines), de la baisse constante des durées d'ischémie, et/ou des modifications des pratiques des équipes de greffe (élargissement des indications, aide à la décision) est responsable de cette évolution. Pour certains organes (reins, poumons), les techniques de réhabilitation sont probablement la cause de cette évolution favorable* ».

● *Le consentement présumé au prélèvement post mortem*

Le principe du consentement présumé au prélèvement d'organes et de tissus *post mortem* a été réaffirmé par les lois de bioéthique en 1994, 2004 et 2011. À l'occasion des débats préparatoires à la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, les modalités concrètes d'application du consentement présumé ont été critiquées en tant qu'elles conduisaient à laisser entendre aux proches de la personne décédée qu'elles devaient être consultées sur le projet de prélèvement. Une proposition de clarification tendait à faire de l'inscription au registre du refus la seule possibilité de s'opposer au prélèvement d'organes. Elle a suscité l'émotion, en particulier des personnels des coordinations hospitalières de prélèvement et des associations en faveur de la greffe. Le

dispositif définitivement adopté tend à faire de l'inscription au registre national des refus le moyen principal d'expression de l'opposition au prélèvement.

Le décret n° 2016-1118 du 11 août 2016 précise donc que le refus s'exprime principalement par l'inscription sur le registre national des refus géré par l'Agence de la biomédecine, qu'il peut toutefois être exprimé par un écrit de la personne concernée, rédigé de son vivant et confié à un ou plusieurs de ses proches et qu'un proche de la personne décédée peut faire valoir le refus de prélèvement que la personne a manifesté expressément de son vivant, un tel refus étant alors transcrit avec la mention précise du contexte et des circonstances de son expression.

Ce dispositif s'applique depuis 2017, après qu'un arrêté du 16 août 2016 a homologué les bonnes pratiques relatives à l'entretien des proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus. L'accueil des proches constitue le premier temps de l'entretien. La compréhension et l'acceptation de la réalité du décès sont un préalable à la suite de l'entretien. L'annonce du décès vient après l'annonce de la gravité précédemment faite par l'équipe de réanimation. Elle est assurée par le médecin en charge du défunt en présence autant que possible de la coordination hospitalière de prélèvement. En l'absence d'expression connue du refus, l'information sur la nature, la finalité et les modalités des prélèvements constitue le troisième temps de l'entretien. L'équipe de coordination reste à la disposition des proches jusqu'à la restitution du corps et après, si telle est leur attente. Aux termes des règles de bonnes pratiques : *« le prélèvement constitue une possibilité ouverte par la loi ; toute décision de prélèvement comme de non-prélèvement doit tenir compte du contexte dans lequel il est envisagé et doit être analysée tant qualitativement que quantitativement »*.

Dans son étude, le Conseil d'État considère que la prise en compte du contexte – les considérations d'opportunité et le principe de solidarité – permet, même s'il ne figure pas dans la loi, d'atteindre un équilibre et laisse une marge d'appréciation aux équipes de transplantation.

#### **Comparaison avec les pays voisins**

Le consentement présumé a été choisi en Espagne (1979), en Italie (1999), au Luxembourg (1982), aux Pays-Bas (2018) et au Portugal (1994).

Le consentement explicite a été choisi en Allemagne (1987), en Irlande, au Royaume-Uni (2006) et en Suisse (2007).

*Source : Agence de la biomédecine, Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018*

\*  
\*      \*

## Recommandations

**L'équilibre atteint apparaît satisfaisant.**

**Vos rapporteurs insistent sur l'importance de l'information et de la sensibilisation au don d'organes. Ils préconisent, à côté des campagnes de communication déjà réalisées et à renforcer, notamment dans les régions où le taux de refus est important, d'informer sur le don d'organes au collège et au lycée.**

- *Les greffes pratiquées à partir de donneurs vivants*

Le pronostic à court, moyen et long terme des greffes pratiquées à partir de donneurs vivants est meilleur que celui des greffes avec prélèvement sur sujet décédé. Pour le rein, pour l'ensemble de la cohorte (1993-2016), le taux de survie à dix ans du greffon est de 76,3 % contre 61,4 % pour un greffon prélevé *post mortem*.

La France a traditionnellement privilégié le prélèvement *post mortem*, après l'Espagne et se situe très en retrait en comparaison de certains pays nordiques, des Pays-Bas et du Royaume-Uni en ce qui concerne les greffes de rein à partir de donneurs vivants.

### LA GREFFE À PARTIR DE DONNEURS VIVANTS

|  | 2012    | 2013   | 2014    | 2015    | 2016    | 2017    |
|--|---------|--------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Foie</b>                            | 17      | 16     | 12      | 15      | 5       | 25      |
| <b>En % du nombre total de greffes</b> | 1,46 %  | 1,29 % | 0,94 %  | 1,11 %  | 0,38 %  | 4,09 %  |
| <b>Rein</b>                            | 357     | 401    | 514     | 547     | 576     | 611     |
| <b>En % du nombre total de greffes</b> | 11,73 % | 13 %   | 15,90 % | 15,69 % | 15,93 % | 16,15 % |

Source : Agence de la biomédecine, Rapport médical et scientifiques 2017

En 2016, 11 029 nouveaux patients ont été traités pour insuffisance rénale chronique terminale, 10 590 en dialyse et 439 par une greffe de rein. Sur les 84 683 patients traités pour insuffisance rénale chronique terminale en 2016, 46 872 étaient en dialyse, leur âge médian étant de 70,7 ans et 37 811 étant porteurs d'un greffon (dont 11 % d'un donneur vivant), avec un âge médian de 57,5 ans.

Le déséquilibre entre les besoins exprimés par la liste d'attente et les greffons disponibles, de même que le désir des proches souhaitant, en pleine autonomie de décision, donner un rein à la personne qui leur est chère, ont conduit à élargir les possibilités de don dans les lois relatives à la bioéthique successives.

La loi du 29 juillet 1994 limitait la possibilité de don aux membres de la famille au premier degré du receveur et, en cas d'urgence, au conjoint.

La loi du 6 août 2004 a défini le périmètre autorisé, outre le père et la mère du receveur, par dérogation son conjoint, ses frères et sœurs, ses fils et filles, ses grands-parents, ses oncles et tantes, ses cousins germains et cousines germaines, le conjoint de son père ou de sa mère et toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur. La durée de deux ans a pour but d'empêcher toute fraude consistant à recruter des donneurs rémunérés se présentant comme des proches du receveur.

- *Le don dit « croisé »*

La principale innovation de la loi du 7 juillet 2011 est l'autorisation, entre couples de donneurs/receveurs présentant des incompatibilités génétiques importantes difficilement traitables par des immunosuppresseurs, du don dit « croisé » destiné à améliorer la compatibilité entre donneurs et receveurs de chaque couple. Ainsi, dans le cas où le donneur D1 ne peut donner à son proche, le receveur R1, mais qu'il est compatible avec le receveur D2, et que le donneur D2 est compatible avec le receveur R1, le don croisé est réalisé de D1 à R2 et de D2 à R1. Le don n'est autorisé qu'entre deux paires donneur vivant-receveur potentiel, les deux greffes rénales étant réalisées de façon rigoureusement simultanée et l'anonymat respecté entre les couples concernés.

Le programme du don croisé a débuté en octobre 2013 mais n'a permis qu'un faible nombre de greffes rénales : 4 en 2014, 2 en 2015 et 4 en 2016. Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine insiste sur la nécessité de disposer d'au moins cinquante paires de donneur/receveur pour des appariements efficaces, comme le prédit la modélisation mathématique et comme le corrobore la pratique dans d'autres pays. De même, le rapport souligne qu'étendre la transplantation simultanée à plus de deux paires augmenterait les taux de compatibilité.

Aux États-Unis, la pratique a consisté à passer de deux à un plus grand nombre de couples, ce qui rompt la parfaite simultanéité de la pratique des greffes mais facilite l'appariement donneur/receveur. Il a ainsi été proposé de désynchroniser les opérations de prélèvement et de greffe, voire de faire intervenir, en début de « chaîne », un donneur supplémentaire, spontanément volontaire : « *le bon samaritain* ».

L'expérience française de don croisé *stricto sensu* entre deux couples compatibles n'ayant pas donné les résultats attendus, le souhait est apparu de transposer la pratique américaine : allonger la chaîne des couples et desserrer la contrainte de la simultanéité des greffes rénales en faisant intervenir un donneur supplémentaire, qu'il s'agisse d'un « *bon samaritain* » ou plutôt d'un prélèvement d'organe *post mortem*.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État a formulé un avis réservé sur cette proposition d'autoriser un « don solidaire » sans aucun lien affectif y compris pour induire une « chaîne de dons » sous la forme de dons croisés. Selon lui, permettre l'initiation d'une chaîne de dons par un prélèvement *post mortem* soulève moins d'objections de principe que l'introduction d'un donneur vivant solidaire dépourvu de tout lien affectif avec l'un des receveurs.

### Comparaison avec les pays voisins

La pratique des dons croisés a été développée en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en Italie, aux Pays-Bas, au Portugal, au Royaume-Uni et en Suisse.

Le don altruiste et le don du « bon samaritain » sont possibles en Espagne, au Luxembourg, en Irlande, en Italie, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni.

Source : Agence de la biomédecine, *Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique*, 2018

\*  
\*   \*   \*

### Recommandations

**Vos rapporteurs sont favorables à l'extension de la chaîne de dons croisés à titre expérimental, par exemple sur trois ans, avec une organisation et une évaluation confiées à l'Agence de la biomédecine. Au cours de cette période d'expérimentation, il serait souhaitable que soient évaluées : l'efficacité globale de l'approche en termes de greffes réalisées, mais également la comparaison des résultats en fonction de l'ajout ou non, en début de chaîne, d'un don à partir d'un prélèvement *post mortem*. Bien entendu, ce type de don concerne uniquement le rein. Enfin, vos rapporteurs ne sont pas favorables à l'intervention, en début de chaîne, d'un donneur vivant qu'il soit apparenté à un des couples donneur-receveur de la chaîne ou non.**

- *L'expression du consentement*

Le don d'organes entre vivants peut aisément donner prise au soupçon de possibles pressions exercées sur le donneur. C'est la raison pour laquelle une

procédure spécifique donne les moyens de vérifier l'autonomie de décision du donneur (consentement libre et éclairé).

Il est ainsi prévu qu'un comité d'experts reçoive le donneur pour s'assurer du caractère complet et pertinent de l'information qu'il a reçue de la part des équipes médicales : risques et conséquences du don sur sa santé, taux de succès et d'échec du type de transplantation envisagée, évolution de l'état de santé du receveur en l'absence de greffe. Le comité d'experts s'assure de la bonne compréhension de cette information par le donneur.

Le consentement est ensuite exprimé devant un magistrat du tribunal de grande instance, l'autorité judiciaire vérifiant la réalité du consentement libre et éclairé et le respect des conditions légales mises au don.

Enfin, saisi de la demande d'autorisation du donneur, le comité d'experts prend, collégalement, la décision d'autoriser ou non le prélèvement. Cette décision n'est pas motivée.

Jusqu'au moment du prélèvement, le donneur peut revenir sur le consentement qu'il a donné.

L'Agence de la biomédecine assume le secrétariat des neuf comités d'experts répartis sur le territoire et organise des échanges de bonnes pratiques entre eux. Dans son rapport, l'Agence de la biomédecine considère que, nonobstant la charge importante de travail, pour elle, d'une telle organisation, *« 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. »*

Les professionnels de la greffe et les associations souhaiteraient un allègement de la procédure.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État préconise de maintenir l'intervention du magistrat du tribunal de grande instance.

\*  
\*   \*  
\*

### **Recommandations**

**Vos rapporteurs considèrent qu'en raison de l'absence de fait de l'anonymat entre le donneur vivant et le receveur, anonymat qui garantirait l'absence de toute possibilité de pression, il est indispensable, malgré la lourdeur possible de la procédure, que le consentement libre et éclairé du donneur soit exprimé devant le président ou un magistrat du tribunal de grande instance.**

● *La mise en œuvre des plans greffes*

Le plan greffe 2 (2012-2016), lancé en mars 2012, est arrivé à échéance en décembre 2016. Il visait à :

- augmenter le nombre de greffes d’organes et de tissus réalisées à partir de prélèvements *post mortem* ;
- favoriser le développement de la greffe de rein à partir de donneurs vivants ;
- améliorer dans le long terme le suivi des patients greffés et des donneurs vivants.

Un objectif de 5 700 greffes annuelles à la fin de 2016 était fixé. Il a été atteint dès 2015, avec 5 746 organes greffés.

Le plan greffe 3 (2017-2021) vise à nouveau à augmenter le nombre de greffes d’organes et de tissus réalisés à partir de prélèvements *post mortem*. Un objectif global de 6 800 greffes en 2021 est retenu, dont 500 greffes à partir de prélèvements dans les catégories II et III de la classification de Maastricht. À la même date, le plan retient l’objectif de recenser 4 000 donneurs éligibles par an et de ramener le taux de refus à 25 % (ce taux était de 32 % en 2015).

En ce qui concerne la greffe de rein à partir de donneurs vivants, l’objectif retenu est de 1 000 greffes en 2021, soit 14,7 par million d’habitants. Ce taux était de 8,9 par million d’habitants en 2016.

**Comparaison avec les pays européens**

En 2016, pour les prélèvements *post mortem*, la France était en sixième position (28,7 pmh) après l’Espagne (43,8 pmh), la Croatie (39,5 pmh), le Portugal (32,7 pmh), la Belgique (30,8 pmh), l’Islande (30 pmh).

Pour la greffe de rein à partir d’un prélèvement *post mortem*, la France (47 pmh) suivait l’Espagne (57,6 pmh).

Pour la greffe de rein à partir de donneur vivant, la France se trouvait en huitième position (8,9 pmh) après les Pays-Bas (33,2 pmh), le Danemark (19,1 pmh), l’Islande (16,7 pmh), le Royaume-Uni (15,6 pmh), la Suisse (14,3 pmh), la Suède (13,6 pmh), l’Irlande (10,6 pmh).

pmh : par million d’habitants

### III. L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION INTRA CONJUGALE

L'assistance médicale à la procréation recouvre les méthodes permettant d'induire une grossesse en dehors de l'union naturelle de l'homme et de la femme. Elle dissocie, comme la contraception, la sexualité de la procréation.

Le processus de « médicalisation » de l'infertilité a été rendu possible par les développements scientifiques et techniques : l'amélioration des explorations et interventions peu ou pas invasives (échographie et laparoscopie)<sup>(1)</sup>, la production industrielle des hormones sexuelles, la compréhension des mécanismes biologiques de la reproduction ainsi que la génétique.

Aux termes de l'article L.2141-1 du code de la santé publique :  
« *L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel.* »

L'assistance médicale à la procréation recouvre l'ensemble des techniques d'aide à la procréation qui nécessitent la manipulation d'au moins l'un des deux gamètes<sup>(2)</sup> :

- la manipulation des spermatozoïdes pour l'insémination artificielle ;
- la manipulation des spermatozoïdes et des ovocytes pour la fécondation *in vitro*.

Dans la fécondation *in vitro* classique, les ovules sont mis en présence des spermatozoïdes dans le milieu de culture. Avec la technique d'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (*Intracytoplasmic sperm injection ICSI*), un seul spermatozoïde est injecté directement dans l'ovule. Cette technique permet d'obtenir des embryons, des grossesses et des naissances d'enfants quand les spermatozoïdes sont très peu nombreux, immatures ou anormaux. Elle a pris une importance croissante car, outre qu'elle rend l'évaluation de la santé reproductive de l'homme moins urgente, elle permet au couple dont la difficulté à procréer tient à l'infertilité de l'homme de ne plus recourir au don. Pour la femme, cette technique impose néanmoins la stimulation ovarienne avec ses contraintes et ses risques.

Pour 97 %, les tentatives d'assistance médicale à la procréation sont réalisées avec les gamètes des deux membres du couple. 95 % des enfants nés d'assistance médicale à la procréation le sont d'assistance médicale intraconjugale.

---

(1) *Laparoscopie (ou cœlioscopie) : examen permettant de visualiser la cavité abdominale, l'utérus, les ovaires et les trompes de Fallope en utilisant un endoscope.*

(2) *Gamète : cellule sexuelle, mâle ou femelle, permettant la reproduction sexuée.*

**ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ D'ASSISTANCE MÉDICALE  
À LA PROCRÉATION INTRA CONJUGALE**

|                                     | 2012   | 2013   | 2014   | 2015   | 2016   |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Inséminations artificielles</b>  |        |        |        |        |        |
| <b>Nombre</b>                       | 54 390 | 53 555 | 52 731 | 50 714 | 49 498 |
| <b>Nombre d'enfants nés vivants</b> | 5 952  | 5 875  | 5 838  | 5 544  | 5 688  |
| <b>Fécondation <i>in vitro</i></b>  |        |        |        |        |        |
| <b>Nombre de tentatives</b>         | 81 304 | 82 474 | 84 310 | 88 112 | 92 328 |
| <b>Nombre d'enfants nés vivants</b> | 16 734 | 13 084 | 17 998 | 18 041 | 17 330 |

Source : Agence de la biomédecine, rapport médical et scientifique 2016 et 2017

N'entrent pas dans le champ des pratiques d'assistance médicale à la procréation, au sens de la loi, et donc dans le champ du contrôle de l'Agence de la biomédecine, les traitements destinés à corriger un trouble de l'ovulation sans autre intervention.

L'article L. 2142-2 du code de la santé publique prévoit que la réalisation du désir d'enfant puisse trouver une assistance médicale dans deux cas :

- pour remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été diagnostiqué ;
- pour éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité.

Dans ce dernier cas, il s'agit, soit de permettre le dépistage d'un risque génétique de l'embryon qui conduira à éliminer les embryons porteurs d'anomalies, soit d'une assistance médicale à la procréation dans un contexte viral. Dans son rapport médical et scientifique pour 2017, l'Agence de la biomédecine fait état d'une activité d'autoconservation de gamètes à raison des risques liés au virus Zika (185 autoconservations ovocytaires et 102 autoconservations spermatiques). Pour sa part, l'activité dans un contexte de VIH diminue progressivement, en lien avec les nouvelles thérapeutiques et répond plus souvent à un problème d'infertilité qu'au risque de transmission du virus au conjoint ou à l'enfant (209 tentatives de fécondation *in vitro* déclarées en 2016).

**Comparaison avec les pays voisins**

L'Allemagne, l'Italie et la Suisse limitent l'assistance médicale à la procréation aux couples de personnes de sexe différent pour lutter contre l'infertilité.

Source : Agence de la biomédecine, Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018.

- *L'infertilité*

L'infertilité se définit par l'incapacité, pour un homme, une femme ou un couple, d'obtenir une naissance vivante souhaitée.

La définition médicale la plus fréquente de l'infertilité est le fait de n'avoir pas obtenu de conception après douze, voire vingt-quatre mois de tentative. Cette définition recouvre les situations de stérilité totale, sans espoir de conception naturelle, et une majorité de cas d'hypofertilité, c'est-à-dire la situation des couples ayant des chances réduites, mais non nulles, d'obtenir une grossesse.

Parfois l'infertilité résulte non de difficultés à concevoir mais de l'impossibilité de mener une grossesse à terme. La mortalité fœtale (ou mortalité intra-utérine) affecte 10 % à 15 % des grossesses cliniquement décelables. Le taux augmente fortement avec l'âge, au point d'être considéré comme la cause principale de hausse de la stérilité avec l'âge.

Dans son rapport remis au Parlement le 18 décembre 2012 en application de l'article 51 de la loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, le groupe de travail de l'INSERM et de l'Agence de la biomédecine sur les troubles de la fertilité relevait que : *« les couples sont peu informés sur le fait que, même avec une fertilité normale, il faut en moyenne plusieurs mois pour obtenir une conception ; le sentiment d'échec dépend donc fortement du degré d'impatience des couples. »*

Le même rapport a analysé les causes avérées ou suspectées de l'infertilité.

Dans le cas des femmes, l'insuffisance ovarienne débutante se définit par une diminution du nombre de follicules ovariens. Au cours de sa vie, la réserve de follicules d'une femme est constituée dès le cinquième mois de la vie intra-utérine et atteint environ 6 millions. Cette réserve diminue progressivement au cours de la vie. À l'âge de cinquante ans, il existe en moyenne moins de 1 000 follicules ovariens. La perte de fertilité est la conséquence d'un processus de mort cellulaire programmée (apoptose). La fertilité est optimale entre 18 ans et 31 ans, la moitié des femmes ne peuvent concevoir au-delà de 40 ans et la fonction de reproduction est quasi nulle après 45 ans. L'âge de la conception reculant, de plus en plus de femmes se trouvent dans une situation de diminution physiologique de la réserve en follicules. Cette diminution s'accompagne le plus souvent d'une altération de la qualité ovocytaire avec une augmentation du taux de fausses couches spontanées et d'anomalies chromosomiques fœtales. L'insuffisance ovarienne débutante est la première cause d'infertilité après l'âge de 35 ans. L'impact sur la fécondité du recul de l'âge de la première maternité est reconnu comme l'une des causes de recours à l'assistance médicale à la procréation.

Dans le cas des hommes, les perturbations de la spermatogénèse sont les causes les plus fréquentes d'infertilité masculine : azoospermie, perturbations du

nombre, de la mobilité, de la morphologie, des aptitudes fonctionnelles des spermatozoïdes.

Parmi les causes majeures des altérations de la fertilité se trouvent les pathologies infectieuses, essentiellement les infections sexuellement transmissibles.

L'exposition à certains facteurs environnementaux physiques ou chimiques a un impact avéré sur la fertilité humaine (métaux lourds, solvants, polluants organiques persistants comme le PCB<sup>(1)</sup> et pesticides organochlorés, solvants). Pour d'autres (phtalates, composés perfluorés), cet effet est suspecté en raison d'éléments issus de l'expérimentation animale. Les données sur l'exposition aux facteurs environnementaux en population générale et sur leur impact sont trop limitées pour quantifier précisément la proportion des cas de trouble de la fertilité liés aux facteurs environnementaux.

- *Les progrès attendus des techniques*

Dans son rapport sur le développement des connaissances et des techniques, l'Agence de la biomédecine souligne la substitution progressive de la vitrification aux techniques classiques de la congélation. La vitrification, technique de congélation ultrarapide, diminue le temps d'exposition à une variation de température traumatisante pour l'ovocyte. Elle consiste à plonger en quelques secondes les ovocytes dans l'azote liquide à -196 °C, ce qui évite la formation de cristaux intra-ovocytaires. Développée depuis 1995 en recherche fondamentale pour la conservation des ovocytes, elle est entrée dans la pratique de l'assistance médicale à la procréation au milieu des années 2000 dans de nombreux pays.

La loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique a permis son déploiement en France. Elle offre plusieurs intérêts :

- dans l'activité du don d'ovocytes, l'intérêt de permettre de dissocier l'acte de don et celui de l'utilisation de tout ou partie des ovocytes, grâce aux bonnes conditions de conservation ;

- dans la préservation de la fertilité, l'intérêt de permettre la cryoconservation des ovocytes si la stimulation ovarienne est possible. Il s'agit d'une nouvelle possibilité de cryoconservation à côté de celle du tissu ovarien ou de la congélation embryonnaire ;

- dans la réalisation de la fécondation *in vitro*, la vitrification d'une partie des ovocytes permettrait de limiter le nombre des embryons surnuméraires conservés.

---

(1) PCB : polychlorobiphényles.

- *Les résultats de l'assistance médicale à la procréation*

Les données figurant dans le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine font apparaître, pour un volume global d'activité maintenu depuis 2013, une augmentation du nombre des transferts d'embryons congelés, passant de 22 133 en 2013 à 31 693 en 2016 (+ 43 %). L'Agence y voit l'effort engagé pour faire évoluer les pratiques avec le développement du transfert mono-embryonnaire et la technique de la vitrification embryonnaire. Le taux d'accouchement par transfert d'embryons décongelés est de 19,2 %. L'objectif est de limiter le nombre de grossesses multiples. Le taux de transferts mono-embryonnaires <sup>(1)</sup> est plus important après fécondation *in vitro* ou ICSI.

Les inséminations artificielles diminuent, passant de 53 555 cycles en 2013 à 49 498 en 2016 (- 7,6 %). Elles gardent une large place dans l'assistance médicale à la procréation intra-conjugale. Le recours à l'ICSI est stable.

Le nombre total d'enfants nés par assistance médicale à la procréation oscille autour de 23 000 par an, soit environ 18,5 % de l'ensemble des tentatives (inséminations et fécondation *in vitro*). Le pourcentage d'enfants vivants nés par insémination est d'environ 11 % du nombre des tentatives. Il varie entre 22 % et 25 % après fécondation *in vitro* sur la période 2012-2016. Ces résultats sont relativement faibles par rapport à ceux observés dans certains pays voisins ; en ce qui concerne la FIV, en 2015, le taux de grossesse par prélèvement ovocytaire s'élevait à 30,9 % aux Pays-Bas, 28 % en Espagne, 26,4 % en Allemagne et 22,9 % en France.

- *Le suivi des femmes et des enfants*

Aux termes de l'article L. 1418-1 du code de la santé publique, l'Agence de la biomédecine doit évaluer les conséquences éventuelles de l'assistance médicale à la procréation sur la santé des personnes qui y ont recours et sur celle des enfants qui en sont issus.

Dans ses rapports sur le développement des connaissances et des techniques de décembre 2017 et sur l'application de la loi de bioéthique de janvier 2018, l'Agence de la biomédecine indique avoir validé la possibilité d'utiliser le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour mener des études épidémiologiques de suivi de cohortes de femmes ayant eu accès à la fécondation *in vitro*. L'autorisation d'accéder aux données du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) accordée en 2017 permettra de compléter l'analyse avec les femmes ayant eu recours à l'insémination, de décrire le parcours des femmes et le suivi à long terme des

---

(1) *Transfert mono-embryonnaire : transfert d'un seul embryon.*

donneuses d'ovocytes. L'Agence précise que « *les premières analyses ont confirmé les données de la littérature qui montrent que la morbidité maternelle et infantile sont augmentées dans cette cohorte par rapport aux femmes n'ayant pas eu recours à la FIV. L'interprétation de ces résultats fait l'objet de discussions pour ce qui concerne le lien avec le statut d'infertilité des patients ou la pratique d'AMP par elle-même. L'accès aux données du SNIIRAM devrait permettre d'identifier un groupe de femmes infertiles n'ayant pas eu recours à l'AMP et de quantifier leurs risques de morbidités.* »

L'Agence de la biomédecine a engagé une réflexion sur la prise en compte des données individuelles du registre national de l'assistance médicale à la procréation, dont elle a la responsabilité, qui a pris le relais du registre FIVNAT<sup>(1)</sup>, conjointement avec les données du programme de médicalisation des systèmes d'information et du Système national des données de santé.

• *La condition d'âge pour accéder à l'assistance médicale à la procréation*

Dès la loi du 29 juillet 1994, une condition d'âge a été mise à l'accès à l'assistance médicale à la procréation. Sa formulation n'a pas été modifiée par les lois du 6 août 2004 ou du 7 juillet 2011 : le couple doit être « *en âge de procréer* ». Le législateur n'a pas fixé précisément d'âge limite.

Dans son avis du 8 juin 2017 relatif à l'âge de procréer, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine indique qu'en majorité, les centres d'assistance médicale à la procréation ont inscrit dans leur référentiel de fonctionnement une limite concernant l'âge maximum de l'homme et que leur pratique montre une limite de prise en charge à 43 ans pour la femme et à 60 ans pour l'homme.

Comme il a été rappelé précédemment, la femme a une réserve définitive d'ovocytes à la naissance et ses capacités reproductives diminuent avec l'âge à partir de 35 ans et drastiquement à partir de 40 ans. Le pourcentage de grossesses non menées à terme s'accroît avec l'âge (12 % vers 25 ans, 20 % à 37 ans et 30 % à 43 ans). Les grossesses tardives sont causes de morbidité et le risque de naissances multiples augmente avec l'âge, le risque de mort fœtale *in utero* est multiplié par 2 pour la tranche d'âge 40-44 ans, comparée à celle des 20-29 ans et le risque de prématurité sévère est augmenté d'un facteur de 1,5 à 4.

La gamétogénèse est continue chez l'homme en bonne santé, mais de nombreux travaux montrent une atteinte quantitative et qualitative de la spermatogénèse chez l'homme âgé.

---

(1) FIVNAT : association des centres pratiquant les activités d'assistance médicale à la procréation en vue de rassembler et analyser les données relatives à ces activités.

Pour la femme, une limite d'âge pour procréer avec ses propres gamètes résulte du constat qu'au-delà de 42 ans, les méthodes d'assistance médicale à la procréation ne sont pas efficaces. L'ouverture d'une possibilité de conserver ses ovocytes aux fins de prévention de l'infertilité liée à l'âge permettrait de s'affranchir des risques liés à l'âge du gamète, mais demeurerait les risques maternels des grossesses tardives (fausse-couche, hypertension artérielle, diabète gestationnel, troubles cardiaques et dysfonctionnement thyroïdien).

Pour l'homme, la majorité des centres d'assistance médicale à la procréation ont posé une limite d'âge à 60 ans.

Au total, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine insiste sur la nécessité d'explicitier aux couples, en amont de leur prise en charge, une limite d'âge de 43 ans pour les femmes, portée à 45 ans dans le cas d'utilisation d'ovocytes préalablement conservés, et à 60 ans pour les hommes.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État ne préconise pas de faire figurer ces limites d'âge dans la loi, mais suggère qu'une recommandation de l'Agence de la biomédecine puisse les reprendre et insiste sur l'importance d'une application homogène sur l'ensemble du territoire.

### **Comparaison avec les pays voisins**

L'âge maximum de prise en charge de la femme est fixé dans la loi à 50 ans en Espagne, à 45 ans en Belgique et en Irlande, 43 ans au Luxembourg et à 40 ans aux Pays-Bas.

La loi vise l'âge naturel de procréation de la femme sans précision d'âge maximum en Allemagne, au Portugal et au Royaume-Uni.

Aucune limite d'âge n'est fixée en Italie.

*Source : Agence de la biomédecine, Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018.*

\*  
\*      \*

### **Recommandations**

**Vos rapporteurs estiment qu'il n'y a pas lieu d'indiquer dans la loi une limite d'âge pour la femme et pour l'homme à la réalisation de l'AMP, les bonnes pratiques édictées par l'Agence de la biomédecine étant suffisantes. En revanche, ils insistent sur la nécessité d'une information précise donnée aux couples en amont de la prise en charge sur la probabilité de grossesse et les risques materno-fœtaux des grossesses tardives et ce, de manière homogène sur tout le territoire.**

- *L'insémination et le transfert d'embryon post mortem*

Aux termes de l'article L. 2141-2 du code de la santé publique, le décès d'un des membres du couple fait obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons.

Dans l'étude publiée par le Conseil d'État en 1988, souvent dénommée « rapport Braibant », étude de laquelle l'équilibre consacré par les lois de bioéthique de 1994 est en grande partie issu, l'opposition au transfert d'embryon *post mortem* ne se fonde pas sur l'opposition au modèle familial qu'il suggère de retenir comme fondateur de l'assistance médicale à la procréation – celui d'une famille plénière suivant le principe : « *deux parents, pas un de plus, deux parents, pas un de moins* » — mais sur le rejet d'un absolutisme de la volonté individuelle qualifiée de patriarcale. Selon ses termes mêmes : « *À la racine, on peut douter qu'il soit sain d'offrir à des parents le pouvoir de programmer la naissance, à titre posthume, d'un orphelin de père. Le désir de se perpétuer est un sentiment infiniment respectable, mais il l'est surtout de la part de celui qui peut espérer assumer ses responsabilités. L'est-il encore de la part de celui qui sait à coup sûr ne pouvoir y faire face ? La paternité devient alors comme un legs avec charge, et même si la femme l'accepte (condition évidente), on peut se demander s'il est de l'intérêt de l'enfant d'être par avance voué à être élevé sans père. Refermé sur lui-même, le désir de postérité n'est pas un projet parental, mais un fantasme patriarcal.* »

Pour sa part, le Comité consultatif national d'éthique a continûment estimé, dans quatre avis successifs de 1993, 1998, 2001 et 2011, que :

– l'utilisation *post mortem* du sperme cryoconservé n'apparaissait pas opportune, en raison du caractère difficilement vérifiable du consentement du père au moment même de la procréation et de l'absence d'embryon issu des deux membres du couple et concrétisant le projet parental ;

– mais que le transfert d'embryon *post mortem* devrait être, lui, autorisé, la loi ne laissant à la femme que le choix de détruire l'embryon, le donner à la recherche, ce qui signifie également sa destruction, ou de consentir à son accueil par un autre couple. Selon les termes mêmes du Comité : « *cette éventualité peut paraître particulièrement cruelle si le transfert de l'embryon est son ultime chance d'être mère, notamment en raison de son âge ou de son infertilité* » (avis n° 113 du 10 février 2011).

Le Comité suggérait de subordonner la possibilité de transfert d'embryons *post-mortem* au respect de plusieurs conditions : l'homme aura dû, de son vivant, exprimer sa volonté en donnant son consentement exprès au transfert après son décès d'un embryon cryoconservé ; un délai de réflexion devra être laissé après le décès sans qu'il ait pour conséquence de rendre la naissance éventuelle d'un enfant trop éloignée du décès du père ; la filiation paternelle de l'enfant devra être assurée.

Les différentes tentatives d'ouvrir la possibilité d'un transfert d'embryon *post mortem* qui ont été faites lors des travaux préparatoires à l'adoption des lois du 6 août 2004 et du 7 juillet 2011 n'ont jamais abouti.

En formation contentieuse, le Conseil d'État a commencé d'évoluer. Par une décision d'assemblée du 31 mai 2016, tout en considérant que la législation française ne méconnaissait pas l'article 8 de la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales, en tant qu'elle interdit de pouvoir réaliser une insémination *post mortem* ou d'exporter des gamètes pour y procéder dans un autre pays, la haute juridiction a accepté d'exercer un contrôle *in concreto* pour déterminer si, dans la situation indiquée ci-dessous, la mise en œuvre de la loi française ne constituerait pas une atteinte excessive aux droits garantis par la convention précitée. Il a considéré que tel était le cas en l'espèce et autorisé l'exportation de gamètes vers l'Espagne aux fins d'insémination *post mortem*, la requérante étant de nationalité espagnole, vivant en Espagne, pays qui autorise l'insémination *post mortem*.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État considère que sur la question de l'assistance médicale à la procréation *post mortem* – c'est-à-dire l'insémination ou le transfert d'embryon – aucun argument juridique n'oriente le législateur, qui devra se prononcer en opportunité et en cohérence avec l'ensemble des règles applicables à l'assistance médicale à la procréation, en ce sens que : *« l'ouverture de l'AMP aux femmes seules, rendrait difficilement justifiable de refuser une AMP post mortem à celle dont le conjoint vient de décéder alors que les embryons ou les gamètes du couple ont été conservés. (...) Si la conception d'un enfant sans père est autorisée, il paraîtrait difficile de refuser l'utilisation des embryons du couple, ou des gamètes de l'homme, alors qu'ils ont été conservés dans le cadre d'un projet parental »*.

Ce cheminement de 1988 à 2018 montre donc le glissement d'une appréciation fondée sur un point de vue originellement masculin, à une appréciation mettant en avant le choix de la femme, lequel doit être pris en compte par référence au modèle, non plus d'une famille plénière au sens de l'étude de 1988, mais d'une famille telle qu'elle ressort des choix actuels de société.

### **Comparaison avec les pays voisins**

L'assistance médicale à la procréation *post mortem* est interdite en Allemagne, en Italie et au Portugal. Elle est autorisée en Belgique, en Irlande, aux Pays-Bas, au Royaume Uni et en Suisse.

*Source : Agence de la biomédecine, Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018*

\*

\*       \*

### **Recommandations**

**Sur la possibilité d'AMP post-mortem, que ce soit par insémination ou par transfert d'embryon, le législateur devra se prononcer en cohérence avec l'ensemble des dispositions qui seront prises lors de la révision des lois de bioéthique et, notamment, avec le choix qui sera fait d'ouvrir ou non l'AMP aux femmes seules.**

**Si la décision était prise d'autoriser l'AMP aux femmes seules, alors, pour ce qui concerne l'AMP *post-mortem* il conviendrait de prendre en compte le délai entre le décès du conjoint et la réalisation de l'AMP et de de conserver la filiation paternelle, ainsi que de s'assurer qu'avant son décès, le conjoint décédé avait exprimé sa volonté de voir poursuivre le projet parental.**

#### IV. L'AUTOCONSERVATION DES GAMÈTES

On peut relever trois types d'indications pour l'autoconservation des gamètes :

- Les autoconservations de gamètes au cours d'une prise en charge d'assistance médicale à la procréation répondent à différentes situations médicales, distinctes ou non de la préservation de la fertilité. Cette activité est stable au cours des dernières années. En 2016, 5 507 patients ont bénéficié d'une autoconservation de spermatozoïdes, 812 patientes d'une autoconservation d'ovocytes et 818 enfants sont issus d'une assistance médicale à la procréation intraconjugale réalisée avec des gamètes ou des tissus germinaux conservés en cours de prise en charge.

- Toute personne dont la fertilité risque d'être altérée prématurément ou par un traitement médical 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 assistance médicale à la procréation, soit en vue de la préservation ou de la restauration de sa fertilité. Au 31 décembre 2016, 53 545 patients bénéficiaient d'une conservation de spermatozoïdes 3 292 patientes d'une conservation d'ovocytes, 637 patients d'une conservation des tissus testiculaires et 2 845 patientes d'une conservation de tissus ovariens. En 2016, 192 enfants sont issus d'une assistance médicale à la procréation intraconjugale avec des gamètes ou des tissus germinaux conservés en vue de préserver la fertilité.

- La possibilité technique de vitrifier des ovocytes sans dommage pour ceux-ci – les ovocytes vitrifiés ayant une qualité semblable aux ovocytes frais, même si des études divergent sur le taux de survie ovocytaire après réchauffement – a conduit à soulever la question d'une autorisation d'autoconservation aux fins de se prémunir contre l'infertilité liée à l'âge. Cette pratique est acceptée dans de nombreux pays européens, notamment en Espagne, au Royaume-Uni, en Belgique.

La loi du 7 juillet 2011 a permis l'autoconservation des gamètes du donneur n'ayant pas procréé (article L. 1244-2 du code de la santé publique). En pratique, l'intérêt de la mesure concerne les ovocytes : une femme majeure n'ayant pas procréé peut conserver pour elle-même une partie des ovocytes destinés à un don, si leur nombre le permet. Aux termes de l'arrêté du 24 décembre 2015, jusqu'à cinq ovocytes matures obtenus, la totalité est destinée au don intégral ; de six à dix ovocytes matures obtenus, cinq sont destinés au don. Pour plus de dix ovocytes matures obtenus, au moins la moitié d'entre eux seront donnés. Ce don est actuellement autorisé entre dix-huit et trente-huit ans. La loi actuelle favorise donc le don aux dépens de l'autoconservation, la donneuse étant informée de l'éventualité d'une impossibilité de conservation d'ovocytes à son bénéfice en cas d'obtention d'un nombre insuffisant de gamètes.

Il est important de noter que, bien qu'il n'y ait pas de corrélation absolue, la probabilité de grossesse dépend du nombre d'ovocytes fécondés après réchauffement.

Dans son rapport du 13 juin 2017, l'Académie nationale de médecine porte un jugement sévère sur ce dispositif, considérant qu'il peut être perçu *« comme un chantage ou un leurre au détriment des donneuses motivées prioritairement par le projet de conserver des ovocytes pour elles-mêmes »*. Il constate que la loi oblige *« les femmes qui souhaitent conserver des ovocytes pour elles-mêmes à subir, à cause du don obligé, deux, trois, voire quatre cycles d'hyperstimulation ovarienne, là où un cycle devrait normalement suffire. »*.

L'Académie nationale de médecine a donc recommandé que l'autorisation de conserver des ovocytes soit accordée dans trois circonstances : la préservation de la fertilité pour raison médicale, le don d'ovocytes et la prévention de l'infertilité liée à l'âge.

Dans son avis n° 126 du 15 juin 2017, le Comité consultatif national d'éthique a émis un avis défavorable à la proposition d'autoconservation ovocytaire des femmes pour toutes les femmes jeunes qui le demandent. Il craint de voir l'autoconservation ovocytaire présentée comme une *« solution magique »* au décalage de l'âge de la grossesse, c'est-à-dire comme une garantie de maternité une fois le déclin de la fertilité installé. Il souligne que, parmi les femmes jeunes, seules concernées par cette proposition, une infime minorité, celles qui n'auraient pas procréé spontanément, aura finalement besoin des ovocytes cryoconservés.

Plusieurs membres du Comité ont porté une appréciation différente de celle retenue par la majorité des membres en soulignant que la proposition d'autoconservation pourrait ne pas concerner toutes les femmes, mais seulement une minorité de femmes de plus de 35 ans ayant un désir d'enfant qu'elles ne peuvent réaliser dans un avenir proche.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État recommande en toute hypothèse de supprimer l'autoconservation liée au don, instituée par la loi du 7 juillet 2011, et de traiter la question de l'autoconservation ovocytaire indépendamment de la question du don.

Dans son avis n° 129 du 18 septembre 2018, le Comité consultatif national d'éthique a une position moins tranchée que celle exprimée dans son avis n° 126. Après les résultats des États généraux de la Bioéthique, il considère que, dans les conditions actuelles, la notion de « don gratuit » et uniquement altruiste n'existe pas, puisqu'il s'accompagne, d'une part, de la possibilité d'une autoconservation des ovocytes de la donneuse, d'autre part, qu'il n'est pas possible d'estimer à l'avance le nombre et la qualité (ovocytes capables d'être fécondés) des ovocytes. C'est la raison pour laquelle le Comité, dans son avis n° 129, préconise de *« séparer les deux démarches : un don gratuit et la prise en charge d'une conservation ovocytaire de précaution sous conditions. »*

\*  
\*      \*

## **Recommandations**

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le désir tardif de grossesse : la volonté de privilégier une vie personnelle et/ou professionnelle sans charge de famille ; le fait de pas avoir trouvé le compagnon qui soit également père ; d'éventuelles difficultés financières ou matérielles chez les femmes jeunes ; une organisation inadéquate de la société en termes de charge de travail, de possibilité de garderie ou de crèches, etc.

On peut considérer que la législation actuelle incite les femmes jeunes n'ayant pas eu d'enfant, pour lesquelles la probabilité d'obtenir des ovocytes fécondables est élevée, à faire un don avec autoconservation alors qu'elles ont des chances non négligeables de pouvoir procréer naturellement. Ainsi deux facteurs poussent les femmes jeunes vers le don d'ovocytes : d'une part, l'âge qui est un critère déterminant de la qualité de leurs ovocytes et de la possibilité d'obtenir des embryons implantables, d'autre part, des raisons de carrière professionnelle ou de difficultés matérielles momentanées.

Toutes ces raisons poussent vos rapporteurs à suggérer de bien distinguer le don altruiste et gratuit d'ovocytes de la possibilité d'autoconservation d'ovocytes chez la femme n'ayant pas eu d'enfant.

Vos rapporteurs insistent également sur l'absolue nécessité d'encadrer la pratique de l'autoconservation ovocytaire par certaines conditions : l'âge de la femme au moment de l'autoconservation ; ses motivations en termes de projet parental ; le risque lié à la pratique du recueil d'ovocytes ; la chance relativement faible à l'heure actuelle d'obtenir une grossesse après réchauffement des ovocytes et fécondation par ICSI ; le risque des grossesses tardives pour la mère et l'enfant. En outre, le consentement à poursuivre l'autoconservation des ovocytes devrait faire l'objet d'une confirmation périodique.

Enfin, vos rapporteurs considèrent qu'une information précise, et ceci dès l'école, sur la physiologie de la reproduction humaine et la fertilité de la femme est indispensable, car celles-ci sont trop souvent méconnues.



## V. L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION AVEC DON DE GAMÈTES

L'assistance médicale à la procréation avec don de gamètes dissocie la sexualité de la procréation et la procréation de la filiation biologique.

En l'état actuel de la législation, elle n'est accessible qu'aux couples composés d'une femme et d'un homme.

Comme l'assistance médicale à la procréation intraconjugale, elle a pour objet :

– soit de remédier à une infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement constaté ;

– soit d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité.

L'insémination artificielle et la fécondation *in vitro* demandées par un couple consistent en un don unique de gamètes : spermatozoïdes dans le premier cas, spermatozoïdes ou ovocytes dans le second. Dans le cas d'accueil d'un embryon, en revanche, la conception est réalisée sans aucun gamète du couple receveur, car il s'agit des embryons surnuméraires produits dans le cadre des fécondations *in vitro* demandées par un autre couple.

5 % des naissances après une assistance médicale à la procréation sont obtenues avec un don de gamètes, soit de l'ordre de 1 000 à 1 300 enfants chaque année. Près de 80 % de ces naissances interviennent après un don de spermatozoïdes.

### ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION AVEC DON

|   | 2012  | 2013  | 2014  | 2015  | 2016  |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Nombre d'inséminations artificielles</b> | 4 088 | 3 797 | 3 737 | 3 453 | 2 870 |
| <i>Nombre d'enfants nés vivants</i>         | 789   | 737   | 748   | 644   | 590   |
| <b>Fécondation <i>in vitro</i></b>          |       |       |       |       |       |
| <b>Nombre de transferts :</b>               |       |       |       |       |       |
| <b>Avec don de spermatozoïdes</b>           | 1 641 | 1 399 | 1 396 | 1 339 | 1 269 |
| <i>Nombre d'enfants nés vivants</i>         | 352   | 330   | 359   | 327   | 345   |
| <b>Avec don d'ovocytes</b>                  | 1 060 | 1 099 | 1 216 | 1 176 | 1 276 |
| <i>Nombre d'enfants nés vivants</i>         | 164   | 212   | 239   | 256   | 231   |
| <b>Avec accueil d'embryons</b>              | 135   | 199   | 141   | 145   | 154   |
| <i>Nombre d'enfants nés vivants</i>         | 29    | 45    | 26    | 27    | 25    |

Source : Agence de la biomédecine, rapport médical et scientifique 2016 et 2017

- *Le don de gamètes*

Le don est anonyme et gratuit. Ces principes repris de la pratique des centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (Cecos) n'ont pas été remis en cause depuis 1994.

La loi du 7 juillet 2011 a permis le don de gamètes d'une personne n'ayant pas procréé. Aux termes de l'article L. 1244-2 du code de la santé publique, tel qu'il résulte de l'article 29 de la loi du 7 juillet 2011, il est proposé à cette personne de conserver une partie de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue d'une éventuelle assistance médicale à la procréation.

Si le donneur fait partie d'un couple, le consentement de l'autre membre du couple est recueilli par écrit avec celui du candidat au don. Le consentement de l'un ou l'autre peut être révoqué à tout moment jusqu'à l'utilisation des gamètes.

L'arrêté du 30 juin 2017, pris sur proposition de l'Agence de la biomédecine en application de l'article L. 2141-1 du code de la santé publique dans ses termes résultant de l'article 28 de la loi du 7 juillet 2011, a fixé les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. Les critères médicaux d'acceptabilité des donneurs de gamètes comprennent notamment :

- l'âge au moment du recueil des gamètes : de dix-huit ans à moins de trente-huit ans, s'il s'agit d'une donneuse et à moins de quarante-cinq ans s'il s'agit d'un donneur ;

- un bon état de santé général évalué par l'équipe médicale, ainsi qu'un contexte personnel compatible avec la démarche de don ;

- l'absence de risque connu de transmission de pathologies liées à des antécédents personnels ou familiaux dont la gravité fait récuser le don ;

- les conclusions satisfaisantes de l'examen clinique ;

- les résultats satisfaisants des marqueurs d'infection ;

- pour les donneurs, les caractéristiques spermatiques, initiales et après préparation spermatique et congélation, jugées satisfaisantes ;

- pour les donneuses, les résultats du bilan gynécologique avec au minimum une évaluation de la fonction ovarienne dont les résultats permettent d'envisager le don dans de bonnes conditions et l'absence d'éléments de contre-indication à la stimulation ovarienne et au prélèvement ovocytaire.

Aux donneurs n'ayant pas encore procréé, une proposition est systématiquement faite d'un entretien avec un psychiatre ou un psychologue.

La donneuse d'ovocytes est particulièrement informée des contraintes, des effets secondaires et des risques liés à la stimulation ovarienne et au prélèvement ovocytaire.

En application de l'article L. 1244-4 du code de la santé publique, il ne peut délibérément naître plus de dix enfants issus du don d'un même donneur ou d'une même donneuse.

#### DONS DE GAMÈTES DE 2012 À 2016

|  | 2012   | 2013    | 2014   | 2015   | 2016   |
|--|--------|---------|--------|--------|--------|
| <b>Don de spermatozoïdes</b>   |        |         |        |        |        |
| <b>Nombre de donneurs acceptés dont le sperme a été congelé</b>  | 244    | 268     | 242    | 255    | 363    |
| <b>Nombre de paillettes (**) congelées issues de donneurs acceptés dans l'année</b>                                    | 13 490 | 11 837  | 11 316 | 12 038 | 17 841 |
| <b>Nombre de paillettes utilisées dans l'année</b>   | 8 796  | 8 142   | 8 409  | 7 554  | 6 710  |
| <b>Nombre de paillettes en stock au 31 décembre de l'année</b>   | 92 138 | 113 219 | 90 363 | 87 660 | 89 896 |
| <b>Couples receveurs</b>   |        |         |        |        |        |
| <b>Nombre de demandes d'AMP avec spermatozoïdes dans l'année</b>   | 2 381  | 2 427   | 2 278  | 2 530  | 2 209  |
| <b>Nombre de couples ayant effectué au moins une tentative d'AMP avec les spermatozoïdes d'un donneur dans l'année</b> | 2 636  | 2 459   | 2 450  | 2 382  | 1 760  |
| <b>Don d'ovocytes</b>  |        |         |        |        |        |
| <b>Donneuses</b>   |        |         |        |        |        |
| <b>Ponctions réalisées dans l'année</b>  | 420    | 454     | 500    | 540    | 746*   |
| <b>Couples receveurs</b>   |        |         |        |        |        |
| <b>Nouvelles demandes acceptées</b>  | 897    | 1 035   | 871    | 801    | 931    |
| <b>Couples ayant bénéficié d'une AMP avec dons d'ovocytes</b>  | 712    | 756     | 861    | 818    | 968    |
| <b>Couples en attente de don d'ovocytes au 31 décembre de l'année</b>  | 2 110  | 2 673   | 2 452  | 2 516  | 2 152  |

(\*) En 2016, parmi les 746 ponctions en vue de don, 32 ont été faites dans le cadre d'une fécondation in vitro associée à un don.

(\*\*) Les paillettes sont de petits tubes fins dans lesquels sont conservés les échantillons de sperme après congélation.

Source : Agence de la biomédecine, rapport médical et scientifique 2016 et 2017

Le Plan 2017-2021 pour la procréation, l'embryologie et la génétique humaine retient l'objectif d'adapter l'activité de don de gamètes pour atteindre l'autosuffisance nationale à sa date d'échéance. Parmi les actions prévues à cette fin, figurent l'évaluation des conséquences de l'ouverture du don aux personnes n'ayant pas procréé sur le recrutement des donneurs ainsi que la poursuite, le développement et l'évaluation de l'information du public sur le don de gamètes.

Les activités cliniques et biologiques relatives aux gamètes en vue de don, à la conservation d'embryons destinés à être accueillis et à la mise en œuvre de la

procédure d'accueil d'embryons ne peuvent être pratiquées que dans des organismes et établissements de santé publics ou privés à but non lucratif. 29 Cecos, implantés dans des centres hospitaliers universitaires, sont répartis sur tout le territoire.

- *Le consentement au don de la part de l'autre membre du couple*

Comme il a été rappelé, le consentement du partenaire de vie doit être recueilli par écrit pour permettre le don de gamètes d'une personne vivant en couple. Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine considère que « *cette condition ne paraît plus d'actualité.* »

L'insuffisance de gamètes issus de dons en regard du nombre des couples en attente d'une assistance médicale à la procréation avec don ne peut manquer de conduire à considérer tout formalisme comme une source d'inefficacité et à le juger « d'un autre âge ».

Toutefois, l'efficacité de tout dispositif de prélèvement ou de don d'éléments ou produits du corps humain tient pour une part au caractère irréprochable de la démarche suivie, afin d'éviter tout incident de nature à affecter son image éthique dans l'opinion. On peut penser que le don de gamètes n'y fait pas exception.

Que la personne ait procréé ou non, un donneur célibataire et un donneur vivant en couple ne se trouvent pas dans la même situation. En n'imposant plus de recueillir l'accord de l'autre membre du couple, quel surcroît d'efficacité viserait-on ? S'agirait-il de retenir le candidat au don dont le partenaire s'opposerait à sa démarche ? Si, lors de son entretien préalable au don, le candidat demande conseil sur la démarche à tenir vis-à-vis de l'information et du consentement de son partenaire, on n'imagine pas qu'il lui soit répondu, soit de taire son intention à son partenaire de vie, soit de ne pas tenir compte de son désaccord. En éludant cette question au moment de la sélection des candidats, ne risque-t-on pas de la voir surgir plus tardivement dans le processus de don, le consentement à ce dernier étant révocable à tout moment jusqu'à l'utilisation des gamètes ? Il reste sans doute de meilleure pratique de rechercher l'accord du partenaire de vie en tant que critère d'éligibilité du donneur vivant en couple.

\*

\*      \*

## **Recommandations**

**Vos rapporteurs sont favorables au maintien du consentement du conjoint ou du partenaire de vie comme préalable au don de gamètes d'une personne vivant en couple. En revanche, ce consentement ne saurait être révocable quel que soit le devenir de ce couple.**

**Vos rapporteurs sont également favorables à permettre, le cas échéant et sous le contrôle de l'Agence de la biomédecine, d'habiliter les centres privés à recueillir et stocker les gamètes à condition que ce soit dans les mêmes conditions matérielles, de qualité, et financières que pour les centres publics.**

**Vos rapporteurs estiment indispensable l'établissement d'un registre national des donneurs, voire des receveurs de gamètes. Ce registre pourrait être géré par l'Agence de la biomédecine.**

**Dans la mesure où des couples infertiles peuvent accueillir des embryons surnuméraires conçus par d'autres couples dans le cadre d'un projet parental avec leur consentement, il apparaît difficile et incohérent à votre rapporteur de maintenir dans la loi l'interdiction du double don de gamètes (ovocytes et spermatozoïdes).**

• *L'anonymat du don et l'accès de l'enfant aux informations relatives à la part de ses origines génétiques liée au don de gamètes*

Aux termes de l'article 16-8 du code civil, issu de la loi du 29 juillet 1994, « *Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait un don d'un élément ou d'un produit de son corps et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée. Le donneur ne peut connaître l'identité du receveur ni le receveur celui du donneur. En cas de nécessité thérapeutique, seuls les médecins du donneur et du receveur peuvent avoir accès aux informations permettant l'identification de ceux-ci.* »

Des dispositions similaires figurent à l'article L. 1 211-5 du code de la santé publique.

Les gamètes entrent dans le champ de cette prohibition et de son exception pour nécessité thérapeutique.

Avant l'intervention du législateur – loi du 27 juillet 1994, pour les dispositions figurant dans le code civil, et loi du 29 juillet 1994 pour celles insérées dans le code de la santé publique – l'encadrement et l'organisation de l'activité de recueil et de don de gamètes ont été le fait des Cecos. Ces centres avaient transposé les règles suivies pour la collecte et le don du sang : anonymat et gratuité. En outre, l'anonymat garantissait au couple bénéficiaire du don de gamètes son libre choix de révéler ou non à l'enfant les conditions de sa conception.

Dans son étude de 1988 « De l'éthique au droit », le Conseil d'État considérait que : « *Le don de forces génétiques est doublement marqué par le fait – positif – qu'il est destiné à contribuer au projet parental d'un autre et par le fait – négatif – que le donneur n'a pas, à leur sujet, de projet parental personnel. Il*

*devient alors essentiel de poser que le don de gamètes n'a pas, pour son auteur, de conséquences parentales relativement à l'enfant qui en est issu. L'établissement de telles relations serait l'effet d'un double contresens sur le don et, à certains égards, un double abus de confiance : la négation du projet parental auquel le don entend contribuer ; la violation de l'absence de projet parental de la part du donneur ; le don est abandon à autrui sans repentir ni risque de retour. Cette considération est le fondement de l'exclusion de l'établissement de tout lien de filiation entre le donneur et l'enfant issu de la procréation et, jointe à d'autres considérations, la justification du principe d'anonymat. L'anonymat est donc tout à la fois le gage de l'autonomie et de l'épanouissement de la famille qui se fonde et la protection loyale du désintéressement qui y contribue. La convergence de ces deux considérations, dont la première joue également en faveur de l'enfant, explique que, dans la hiérarchie des valeurs, elles l'emportent ensemble sur le prétendu droit à la connaissance de ses origines. »*

En 1988, l'étude précitée reprenait donc à son compte les modalités retenues par les Cecos. Celles-ci visent :

– à l'égard du donneur : sa protection en tant que tel, son comportement altruiste ne devant induire aucune conséquence négative pour lui, ce que consacre l'article 311-19 du code civil aux termes duquel aucun lien de filiation ne peut être établi entre l'auteur du don et l'enfant issu de la procréation et aucune action en responsabilité ne peut être exercée à l'encontre du donneur ;

– à l'égard du couple : son autonomie. Il s'agit de préserver son choix de révéler ou non « *un secret de famille* », choix qui relève de sa vie privée ;

– à l'égard de l'enfant : son intérêt, alors compris comme résultant du bon épanouissement de sa famille – c'est-à-dire de lui-même et de ses parents et non de lui seul – sans admettre un droit propre à obtenir des informations sur la part de ses origines biologiques liée au don de gamètes qui a permis sa naissance.

Ce choix fut aussi celui du législateur, même si des critiques soulignaient le caractère pathogène, à l'égard de l'enfant, du secret relatif aux conditions de sa conception et le choix d'autorité opposant d'office une fin de non-recevoir au souhait éventuel de l'enfant d'éclairer une part de son histoire génétique.

Ce choix fut discuté lors des travaux préparatoires de la loi du 7 juillet 2011. Le projet de loi reprenait, en l'adaptant, la préconisation de l'étude du Conseil d'État intitulée « La révision des lois de bioéthique » et adoptée le 9 avril 2009. Le projet de loi tendait à permettre, à la majorité de l'enfant, l'accès, sur sa demande :

– à un premier ensemble de données non identifiantes (l'âge, l'état de santé, les caractéristiques physiques du donneur) ;

– et, sous réserve de l'accord de ce dernier, à une deuxième catégorie de données non identifiantes (sa situation familiale, sa catégorie socioprofessionnelle, sa nationalité, la motivation de son don) ou bien à des données identifiantes.

Si l'étude du Conseil d'État prévoyait une application de ce régime aux seuls dons effectués à compter de la promulgation de la loi, le projet de loi permettait, de plein droit, l'application rétroactive pour l'accès aux données non identifiantes ne requérant pas l'accord du donneur et la possibilité d'accéder, avec l'accord de celui-ci, aux données non identifiantes de la deuxième catégorie ou aux données identifiantes.

Au cours des débats, cette proposition a été supprimée et maintenu le régime d'anonymat absolu à l'égard, tant du couple ayant bénéficié du don que de l'enfant. La possibilité de lever l'anonymat à l'égard du médecin pour nécessité thérapeutique a également été maintenue.

Diverses considérations ont été avancées à l'appui de ce rejet. Il s'agissait de considérations :

– de nature éthique : le refus d'un primat donné à la dimension génétique de la filiation, « *les parents ne sont pas des gamètes* » ;

– et d'efficacité pratique : un risque de diminution du nombre des donneurs pouvant résulter d'une telle remise en cause des principes régissant le don.

Dans quelle mesure cette solution devrait-elle être reconsidérée aujourd'hui et pour quelles raisons ?

En premier lieu, il est techniquement possible de contourner la protection de l'anonymat du donneur, en raison de l'existence des tests génétiques en libre accès, basés sur le séquençage partiel ou complet du génome, réalisés pour convenance personnelle, notamment les tests récréatifs à visée généalogique. Ces analyses génétiques sont réalisées dans plusieurs pays, notamment aux États-Unis. Même si la pratique est interdite en France, en l'état actuel de la législation, la possibilité de séquencer le génome d'un individu à partir de l'ADN de ses cellules buccales rend ces tests très faciles à réaliser et peu coûteux.

Ainsi, paradoxalement, l'interdit contribue à récompenser ceux qui méconnaissent la loi protégeant l'anonymat du donneur et interdisant l'utilisation de tests génétiques hors du cadre qu'elle a fixé. Devant une même aspiration à disposer d'informations sur la part de ses origines génétiques liée au don de gamètes, celui qui respecte la loi ne pourra obtenir de réponse, à l'inverse de celui qui s'en affranchira.

En second lieu, on ne peut exclure une évolution du contexte juridique dans lequel s'inscrit cette question. Cette incertitude tient moins aux conséquences des stipulations de la Convention relative aux droits de l'enfant qu'à celles de

l'article 8 de la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales, qui consacre le droit de toute personne au respect de sa vie privée et familiale.

Dans sa formation contentieuse, contrairement à ce qu'il avait admis pour la conception d'un embryon avec les gamètes de l'homme décédé, le Conseil d'État a refusé, par un arrêt du 28 décembre 2017, d'examiner *in concreto* les conséquences pour le demandeur du refus de lui communiquer des informations relatives au donneur de gamètes à l'origine de sa conception. Même si cet arrêt justifie un tel refus par l'éthique qui s'attache à toute démarche de don d'éléments ou de produits du corps et qui traduit la conception française de respect du corps humain, l'interprétation qu'a donné le Conseil d'État lui-même de cette décision n'exclut pas « *la possibilité de faire valoir des circonstances particulières, propres à la situation du demandeur, qui conduiraient à regarder la mise en œuvre des dispositions législatives interdisant d'accéder à ses origines comme portant une atteinte excessive aux droits protégés par la Convention* ». (Conseil d'État, étude du 28 juin 2018, page 97).

On peut donc légitimement s'interroger sur la solidité désormais du régime d'anonymat absolu face aux évolutions techniques et juridiques.

Quels pourraient être les paramètres de la révision d'un tel régime et de son application aux dons (postérieurs à son entrée en vigueur) ?

La première considération tient à l'effectivité de la garantie apportée au donneur et au respect qui lui est dû. Il n'apparaît pas équitable de faire peser sur le seul donneur la charge psychologique de la réponse qu'appelle une demande de l'enfant, devenu majeur, né grâce au don de gamètes ayant permis sa conception. Seul le donneur « *aurait le mauvais rôle* » en cas de refus. L'accord exprès à la fourniture d'informations identifiantes à la demande de l'enfant issu du don devrait donc figurer parmi les conditions mises à la sélection des donneurs, un refus sur ce point devant entraîner la possibilité, toujours maintenue, d'une communication des données non identifiantes. Ce n'est qu'en cas de refus de celles-ci que la candidature au don serait rejetée. En cas de donneur appartenant à un couple, cet accord figurerait parmi les conditions soumises aux deux partenaires de vie.

La deuxième considération tient au respect de l'autonomie du couple bénéficiaire du don dans ses choix de vie privée. Leur décision de recourir à une assistance médicale à la procréation avec don de gamètes ne doit pas les priver de leur liberté de révéler ou non les conditions de sa conception à leur enfant. Les couples qui ont recours à l'assistance médicale à la procréation souhaitent une naissance, et, celle-ci obtenue, la liberté d'être des parents « *comme les autres* », assumant leur devoir mais aussi leur libre choix de déterminer ce qui est nécessaire au bon épanouissement de leur enfant et non celui de la médecine ou de la science. En ce domaine, il ne saurait exister un impératif d'ordre public sanitaire (obligation de vaccination, par exemple) ou éducatif (obligation de scolarité).

La troisième considération tient à l'enfant qui, ayant eu connaissance des conditions dans lesquelles sa conception a été rendue possible, souhaiterait accéder aux informations disponibles sur la part de son histoire génétique liée au don de gamètes. Cet accès ne pourrait intervenir qu'à sa majorité pour ne pas fragiliser et la famille de l'enfant, et la famille du donneur et l'image dans le public de l'assistance médicale à la procréation avec don de gamètes.

Un tel régime ne vaudrait que pour l'avenir.

Du point de vue éthique, la difficulté tient, en revanche, à la situation faite aux donneurs et aux couples qui avaient reçu l'assurance de l'anonymat absolu et définitif. La moins mauvaise solution serait vraisemblablement d'interroger le donneur, et son partenaire au sein du couple, pour obtenir l'autorisation de répondre à la demande d'information. Comme le souligne le Conseil d'État dans son étude du 28 juin 2018 : « *Même le simple fait de réinterroger les anciens donneurs – et ainsi de les informer que leur don a permis la naissance d'un enfant devenu majeur – n'est pas dénué d'impact, alors qu'il leur avait été garanti que leur don n'emporterait aucune conséquence pour eux.* »

Une telle évolution mettrait nécessairement l'accent sur une part irréductible de la dimension génétique ou biologique de la filiation. N'est-il d'ailleurs pas prévu dans les bonnes pratiques relative à l'assistance médicale à la procréation qu'« *outre l'appariement résultant d'un facteur de risque relatif présent chez le donneur et le receveur, un appariement entre le couple receveur et le donneur ou la donneuse de gamètes prenant en compte les caractéristiques physiques et les groupes sanguins du couple receveur est proposé, dans la mesure du possible et si le couple le souhaite* » ? Cette proposition diminue d'ailleurs *de facto* la probabilité de trouver parmi les donneuses et donneurs de gamètes, dont le nombre n'est pas suffisant pour satisfaire toutes les demandes, celle ou celui présentant un appariement phénotypique avec le couple receveur.

Enfin, on peut s'interroger sur les conséquences d'un tel accès aux informations identifiantes relatives aux origines génétiques quant à la possibilité même de l'accueil d'embryon. Aux termes de l'article L. 2141-5 du code de la santé publique, les couples dont les embryons sont conservés peuvent consentir à ce que ces derniers soient accueillis par un autre couple.

En 2016, les données de l'Agence de la biomédecine font état de 154 transferts d'embryons réalisés pour 138 couples receveurs ayant conduit à la naissance de 25 enfants. Dans son rapport médical et scientifique 2017, l'Agence de la biomédecine souligne que l'activité d'accueil d'embryon reste modeste, en raison notamment de « *la difficulté de la démarche pour les couples concernés, au plan psychologique, à la hauteur de la représentation qu'ils ont de ces embryons conservés, qu'ils soient en situation de donner comme d'accueillir des embryons, et au plan des démarches administratives imposées au couple.* »

S'agissant de frères ou sœurs génétiques de l'enfant ou des enfants du couple, issus des embryons créés pour l'assistance médicale à la procréation et ayant permis la naissance d'un ou de plusieurs enfants, « recueillis » par un autre couple, quel pourrait être le « ressenti » psychologique des parents génétiques auxquels l'un de ceux-ci, devenu majeur, issu de l'un de ces embryons « abandonnés », demanderait l'accès aux données identifiantes ?

### Comparaison avec les pays voisins

En Belgique, en Espagne, au Portugal et en Italie, l'anonymat du don est opposable à l'enfant et l'accès aux données identifiantes est refusé.

En Allemagne, au Royaume-Uni et en Suisse, l'anonymat n'est pas opposable à l'enfant et l'accès aux données identifiantes est accordé.

*Source : Agence de la biomédecine, encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018*

\*  
\*      \*

### Recommandations

**Votre rapporteur est favorable au principe d'anonymat de la donneuse ou du donneur au moment du don MAIS avec deux possibilités :**

**– soit la donneuse ou le donneur accepte que toute son identité soit révélée à la majorité de l'enfant à naître, si celui-ci a été averti par ses parents et s'il en formule la demande ;**

**– soit la donneuse ou le donneur refuse et l'enfant à naître au moment de sa majorité, ayant été averti par ses parents et s'il le demande, pourra avoir uniquement accès aux données non identifiantes (couleur des yeux, des cheveux, antécédents médicaux...) de la donneuse ou du donneur.**

**Votre rapporteure estime nécessaire de conditionner la recevabilité de la candidature d'un donneur à son acceptation d'une communication des données identifiantes à la majorité de l'enfant né grâce au don.**

**Vos rapporteurs insistent également sur la nécessité d'accompagner de façon opérationnelle les dispositions législatives si elles devaient être modifiées dans le sens indiqué ci-dessus. Dans ce cadre, il pourrait être proposé de mettre en place un registre national qui serait l'outil permettant la coordination et la gestion des donneurs de gamètes et qui pourrait contenir également les données identifiantes et non identifiantes de ces donneurs. C'est vers ce registre, géré par une structure publique nationale, que se tourneraient les personnes nées d'un don de gamètes pour obtenir les informations identifiantes ou non identifiantes de leur parent biologique en fonction du choix du donneur.**

**Une préoccupation importante est le suivi ou plutôt la quasi-absence de suivi, notamment médical, des donneurs. À l'heure actuelle, le signalement d'une pathologie survenant après le don au cours de la vie du donneur est fondé sur sa seule volonté de délivrer l'information. Ce sont les Cecos qui recueillent et qui collectent ce type d'information, à charge pour eux d'avertir les enfants issus de ce donneur. Cette situation n'est pas satisfaisante, notamment en termes de santé publique et un suivi médical des donneurs devrait être la règle, sans pour autant accroître la charge des Cecos et donc sans nécessiter de moyens supplémentaires.**

• *L'extension du champ de l'assistance médicale à la procréation avec don de gamètes*

Cet aspect peut être considéré comme étant hors du champ de la mission de l'OPECST, tel que prévu à l'article 47 de la loi relative à la bioéthique du 7 juillet 2011. Cependant, il a semblé important à vos rapporteurs de l'aborder rapidement, sans entrer dans le cœur des débats sociétaux, mais en restant sur une approche scientifique ou médicale.

Dans son étude de 1986, « De l'éthique au droit », le Conseil d'État avait proposé de retenir le modèle d'une famille plénière comme représentation de l'objectif au service duquel l'assistance médicale à la procréation devait être mise en œuvre pour contourner les obstacles résultant de l'infertilité médicalement constatée : « *deux parents et pas un de plus, deux parents et pas un de moins.* »

Cependant, cette même étude qui retenait l'assistance médicale à la procréation, par mesure de prudence eu égard à sa nouveauté, comme un remède à la stérilité d'un couple, n'excluait pas que, dans un avenir non nécessairement éloigné, la possibilité d'accéder à l'assistance médicale à la procréation puisse être étendue aux femmes seules. « *Dans une période d'apparition d'une institution nouvelle, sans doute est-il plus raisonnable d'adopter la philosophie d'une procréation médicalement assistée réservée aux couples stériles. La solution contraire serait irréversible. La solution conservatoire ménage l'avenir et n'exclut pas le changement qu'une autre génération pourrait, un jour, préférer.* »

Après trente ans, ce que les rédacteurs de l'étude de 1986 considéraient comme le futur est devenu, pour nous, le présent.

Sur le plan pratique, il est question d'une extension de l'assistance médicale à la procréation réalisée essentiellement par insémination artificielle. Il n'apparaît donc aucune difficulté particulière, dès lors que les gamètes offerts au don seraient disponibles en quantité suffisante, sauf un possible effet d'allongement de la liste d'attente pour bénéficier du don.

Sur le plan juridique, dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État constate que : « *le droit ne commande (...) a priori aucune réponse à la question*

*de la modification des critères d'accès à l'assistance médicale à la procréation ; les choix en la matière relèvent de l'appréciation souveraine du législateur. »*

Quelle démarche adopter ?

Une première considération pourrait tenir à la nécessité de s'affranchir d'une démarche *a priori*, cherchant à catégoriser, pour s'attacher à la traduction concrète d'un tel élargissement. Il s'agira toujours d'une décision individuelle, prise dans un contexte personnel, irréductible à tout autre. Dans le colloque singulier, le praticien n'aura pas affaire aux « *femmes seules voulant accéder à l'assistance médicale à la procréation* », mais bien, dans chaque cas particulier, à une femme avec un contexte et une histoire, qui lui sont propres. Toute décision de recourir à l'assistance médicale à la procréation est prise dans le respect de l'autonomie du patient, c'est-à-dire après que le praticien a pu jouer pleinement son rôle d'information et de conseil. Il n'en irait pas différemment dans un champ élargi de l'assistance médicale à la procréation.

Une deuxième considération pourrait tenir à l'impossibilité de hiérarchiser les souffrances tenant au désir d'enfant non réalisé. S'il résulte d'une infertilité de caractère pathologique, l'assistance médicale à la procréation ne soignera pas, mais tendra à permettre de contourner le « blocage » physiologique, en utilisant le procédé le mieux adapté à la situation. S'il tient aux choix de vie, le « blocage » pourrait être également contourné en utilisant le procédé le mieux adapté, qui serait utilisé d'une façon identique à ce que son utilisation aurait été dans le cas d'une infertilité pathologique.

Une troisième considération pourrait tenir à la difficulté qu'il y aurait à prétendre catégoriser l'accès à l'assistance médicale à la procréation en se fondant sur l'opposition entre le désir d'enfant des parents et le bien-être de l'enfant, selon une plus ou moins grande proximité avec une norme de parenté présentée comme idéale. Il s'agit ici du « curseur » tenant aux conceptions de la vie en société, dont les auteurs de l'étude du Conseil d'État de 1986 anticipaient qu'elles évolueraient.

Ces considérations conduiraient donc à poser la question dans les termes suivants : faut-il intégrer dans le champ de l'assistance médicale à la procréation réalisée en France, une pratique d'insémination artificielle, qui peut s'exercer aujourd'hui de façon « officieuse » ou pour celles qui en ont les moyens en se rendant dans un pays limitrophe dont le régime applicable à l'assistance médicale à la procréation le permet officiellement ?

Au Royaume-Uni, selon les données de la *Human Fertilisation and Embryology Authority*, l'assistance médicale à la procréation pour les femmes seules et les couples de femmes au moyen de l'insémination artificielle représente 58 % de l'ensemble des cycles de traitement selon cette méthode : 41 % pour des femmes vivant en couple avec une autre femme, permettant 318 naissances (44 % de l'ensemble des naissances à la suite d'une insémination artificielle) et 17 % pour des femmes sans partenaire, permettant la naissance de 80 enfants (11 % de

l'ensemble des naissances à la suite d'une insémination artificielle). En revanche, s'agissant de la fécondation *in vitro*, 2,5 % de l'ensemble des cycles de traitements ont bénéficié à des femmes déclarant une partenaire de vie féminine et 1,9 % pour des femmes sans partenaire.

### Comparaison avec les pays voisins

L'Allemagne et la Suisse limitent l'accès à l'assistance médicale à la procréation aux couples de personnes de sexes différents pour cause d'infertilité diagnostiquée. En Italie, les célibataires n'ont pas accès à l'assistance médicale à la procréation avec don de gamètes.

Au Royaume-Uni et en Belgique, il n'existe pas de limitation légale au recours à l'assistance médicale à la procréation, les centres élaborant leurs propres critères d'accès.

L'Espagne, le Portugal et les Pays-Bas ouvrent l'assistance médicale à la procréation aux femmes célibataires ou aux couples de femmes.

*Source : Agence de la biomédecine, encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique, 2018*

\*

\* \*

### Recommandations

**Parce qu'elle est essentiellement de motivation sociétale et non principalement scientifique, cette question sort du cadre spécifique des objectifs du présent rapport, tel que le prévoit l'article 47 de la loi relative à la bioéthique du 7 juillet 2011. Cependant, vos rapporteurs ne peuvent ignorer le contexte actuel des débats dans la société autour de ce sujet et ont relevé certains points qui leur paraissent, à ce stade, mériter l'attention du législateur.**

**Si l'accès de l'AMP est élargi par la loi aux couples de femmes, voire aux femmes seules, il sera nécessaire d'anticiper puis de prendre en compte un certain nombre de conséquences sur les plans législatif et juridique (secret entourant la conception de l'enfant, anonymat ou non du donneur ou de la donneuse, filiation, etc.) mais également médical et sociétal (accompagnement de la mère ou des mères d'intention, gratuité ou non de l'AMP et prise en charge par l'Assurance maladie, risque de pénurie ou non des donneurs de gamètes avec allongement de la liste d'attente, gestion de cette liste entre couples hétérosexuels infertiles, femmes seules ou en couple, etc.).**

**En tout état de cause, se posera la question de l'accès à l'AMP pour les couples de femmes dont l'une des partenaires est stérile, comme l'illustre le débat sur le refus par le Conseil d'État, par son arrêt du 28 septembre 2018, de renvoyer au Conseil constitutionnel une question prioritaire de constitutionnalité sur le fondement de l'atteinte à l'égalité résultant de la différence de traitement entre un couple formé d'un homme et d'une femme**

**et un couple de personnes du même sexe au regard de l'accès à l'assistance médicale à la procréation.**

**Pour toute demande d'AMP avec don de gamètes ou d'embryons, votre rapporteure insiste sur la nécessité de prévoir un entretien préalable avec une équipe pluridisciplinaire, comprenant des psychologues et pédopsychiatres, en vue de prendre en considération l'intérêt de l'enfant dont la naissance est souhaitée, de la même façon qu'en vue d'obtenir l'agrément dans la procédure d'adoption plénière.**

## VI. L'EMBRYON HUMAIN *IN VITRO*

La fécondation, c'est-à-dire la rencontre d'un spermatozoïde avec l'ovocyte (ovule), donne lieu au zygote, cellule qui comprend le patrimoine génétique des deux parents. À partir de cet état cellulaire, l'embryon est soumis à une série de divisions cellulaires donnant lieu à un doublement de la quantité de cellules ; leur nombre augmente ainsi de façon exponentielle.

L'embryogénèse est décrite par plusieurs stades majeurs :

– le stade zygote unicellulaire ;

– l'embryon devient multicellulaire par division : il est composé de deux, quatre, huit, puis seize blastomères <sup>(1)</sup>, et est appelé morula au stade de seize cellules, quatre jours après la fécondation. Le diagnostic préimplantatoire, en cas de fécondation *in vitro*, est réalisé sur un embryon de six à dix cellules. Jusqu'au stade de huit cellules, chaque cellule est totipotente, c'est-à-dire qu'elle peut se développer, si elle est isolée, en un organisme entier. Les blastomères sont de taille similaire et occupent tout le volume initial du zygote (l'embryon ne croît pas pendant ces stades) ;

– au stade de la morula, au quatrième jour suivant la fécondation, il existe au moins seize cellules ;

– le blastocyste, au cinquième jour suivant la fécondation, a vu apparaître une couche cellulaire externe et une masse cellulaire interne. Les cellules prélevées sur cette dernière peuvent produire presque tous les types de cellules : ce sont des cellules souches pluripotentes. Leur prélèvement conduit à la destruction de l'embryon ;

– la nidation dans la muqueuse utérine intervient au septième jour après la fécondation. En son absence, l'embryon meurt ;

– la différenciation des feuilletts <sup>(2)</sup> embryonnaires commence quinze jours après la fécondation, les trois types de cellules dont est constitué l'organisme humain sont présents, parmi lesquels l'ectoderme qui donnera le système nerveux central et périphérique. Le système cardio-vasculaire apparaît autour de la troisième semaine après la fécondation et se constitue à partir d'un des trois feuilletts : l'ectoderme.

Ces phénomènes ne constituent pas, à proprement parler, des critères scientifiques marqueurs du « commencement de la personne humaine ».

---

(1) Blastomères : cellules résultant des divisions successives de l'œuf fécondé.

(2) Feuillet embryonnaire : ensemble de cellules formées au cours du développement embryonnaire.

Dans le premier avis qu'il a rendu, le 22 mai 1984, le Comité consultatif national d'éthique, a constaté que : « *l'utilisation des embryons humains à des fins thérapeutiques ou scientifiques suscite de profondes et graves divergences éthiques.* »

Une première conception proscritra toute intervention sur l'embryon, au nom du respect dû au processus naturel, le propre d'un embryon étant de se développer jusqu'à l'état d'être humain. Sa dignité devra donc être reconnue dès la fécondation. Pour le Comité consultatif national d'éthique, si cette conception doit être respectée, elle ne saurait justifier une interdiction générale et absolue de toute utilisation de l'embryon. En revanche, elle rend légitime l'invocation d'une clause de conscience de la part de ceux qui auraient à manipuler des embryons humains. L'article 53 de la loi du 7 juillet 2011 a ainsi institué une clause de conscience spécifique à la recherche sur l'embryon aux termes de laquelle : « *Aucun chercheur, aucun ingénieur, technicien ou auxiliaire de recherche quel qu'il soit, aucun médecin ou auxiliaire médical n'est tenu de participer à quelque titre que ce soit aux recherches sur des embryons humains (...).* »

À l'inverse, une deuxième conception considérera l'embryon comme « un amas cellulaire » offrant un champ d'utilisations scientifiques et thérapeutiques. Pour le Comité consultatif national d'éthique, une telle approche « maximaliste » heurterait certaines convictions représentatives du désaccord éthique persistant dans l'opinion publique, lequel ne doit pas être ignoré. C'est la raison pour laquelle il est indispensable d'encadrer l'utilisation des embryons selon les finalités poursuivies. Pour l'embryon vivant, l'expérimentation *in utero* sera interdite, seules des actions thérapeutiques destinées à favoriser le développement et la naissance de l'enfant seront légitimes. La mort de l'embryon ne rendra pas pour autant légitimes des utilisations industrielles ou de commerce. Seules des finalités scientifiques ou thérapeutiques seront admissibles.

Suivant une troisième conception, le régime applicable à l'embryon devra se fonder sur la reconnaissance de son caractère humain : l'embryon est ou a été une personne humaine potentielle, ce qui impose de le respecter, selon des modalités qui peuvent varier en fonction des fins poursuivies : « *l'embryon ou le fœtus doit être reconnu comme une personne humaine potentielle qui est ou a été vivante et dont le respect s'impose à tous* » (Comité consultatif national d'éthique, avis du 22 mai 1984).

- *L'encadrement législatif*

Le législateur ne s'est jamais attaché à définir juridiquement l'embryon. Il n'a jamais inscrit dans le droit positif la qualification de personne humaine potentielle.

La législation relative à l'embryon résulte d'une conciliation entre le respect dû à la dignité humaine et celui dû à la liberté individuelle, qui comprend

la liberté de la recherche, compte tenu d'un état donné de la connaissance scientifique et des techniques.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État a récapitulé l'évolution de l'encadrement législatif de la recherche sur l'embryon extracorporel. Cette évolution est à mettre en relation avec l'avancée des connaissances sur le développement embryonnaire.

En premier lieu, la loi du 29 juillet 1994 a interdit la recherche sur l'embryon sans aucune dérogation.

La mise en évidence des propriétés des cellules souches embryonnaires humaines puis des possibilités offertes par les cellules souches pluripotentes induites (*iPSC*), considérées, en l'état des connaissances, comme n'appelant pas la charge éthique liée à l'embryon, a conduit à poser la question de la réalisation de ce type de recherche en France.

Si la loi du 6 août 2004 a autorisé, à titre dérogatoire et temporaire, les recherches sur l'embryon surnuméraire conçu dans le processus de réalisation de l'assistance médicale à la procréation et donné à la recherche par le couple à l'origine de sa conception, elle l'a soumise à des conditions strictes : la possibilité de progrès thérapeutiques majeurs et l'impossibilité de les mener par une autre méthode d'efficacité comparable en l'état des connaissances scientifiques.

La loi du 7 juillet 2011 a pérennisé la dérogation autorisant les recherches sur l'embryon. La finalité de ces recherches a été étendue aux progrès médicaux majeurs et non plus seulement thérapeutiques. L'impossibilité de parvenir au résultat escompté par une recherche ne recourant pas aux embryons doit être établie.

En raison de contentieux apparus sur l'appréciation de la pertinence des méthodes alternatives permettant de ne pas avoir recours à l'embryon, la loi du 6 juillet 2013 a institué un régime d'autorisation encadrée de la recherche sur les embryons non transférables. À ce titre, il revient à l'Agence de la biomédecine d'autoriser les protocoles de recherche qui répondent à quatre conditions :

– la pertinence scientifique ;

– la finalité médicale, le critère des progrès médicaux majeurs ayant été abandonné. Dans son avis n° 112 du 21 octobre 2010, le Comité consultatif national d'éthique avait relevé que sur le plan scientifique et médical, une telle restriction risquait d'avoir paradoxalement pour effet de freiner les avancées de la recherche : « *Une recherche en génétique qu'on aurait décidé de limiter durant les cinquante dernières années qui ont suivi la découverte de l'ADN aux seules approches présumées prévisibles et utiles de thérapie génique, n'aurait probablement pas pu donner naissance aux bouleversements en matière de connaissances et d'applications imprévisibles que nous avons connus* » ;

- l’absence d’alternative en l’état des connaissances ;
- le respect des principes éthiques protégeant l’embryon.

L’Agence de la biomédecine a donc la responsabilité d’autoriser les protocoles de recherche après vérification du respect des conditions scientifiques et éthiques. Elle a créé un collège d’experts scientifiques en charge d’évaluer les aspects scientifiques des dossiers de demandes d’autorisation, en particulier au regard des conditions posées par le législateur.

Parallèlement à l’expertise scientifique, la mission d’inspection de l’Agence de la biomédecine établit un rapport sur les conditions matérielles et techniques de la recherche envisagée : qualification du personnel, conditions de transport, modalités de conditionnement et sécurité des personnes.

Le conseil d’orientation de l’Agence de la biomédecine donne son avis sur la demande d’autorisation.

Les autorisations sont publiées au Journal Officiel.

S’agissant de l’objet, de la pertinence et de la finalité de la recherche, le dossier de demande d’autorisation impose au candidat de préciser :

- l’existence d’autorisations délivrées préalablement à la demande en cause ;
- le positionnement de la recherche par rapport à l’état des connaissances scientifiques, son originalité, sa valeur ajoutée ;
- le programme dans lequel s’inscrit le protocole de recherche ;
- la méthodologie et les techniques envisagées, en précisant notamment le nombre et les caractéristiques des embryons utilisés ;
- les objectifs fixés et les résultats attendus ;
- les échéances prévues, la durée envisagée et les principales étapes ;
- la faisabilité compte tenu de la durée, des ressources techniques et humaines, et également compte tenu de la pérennité de l’organisme et de l’équipe de recherche et de son financement ;
- la bibliographie relative au projet ;
- le devenir envisagé des embryons au terme de la recherche.

Le dossier de demande d’autorisation doit comporter en outre tout élément permettant de justifier que la recherche s’inscrit dans une finalité médicale et qu’en l’état des connaissances scientifiques elle ne peut être menée sans recourir à des embryons.

L'Agence de la biomédecine assure la tenue d'un registre des embryons utilisés à des fins de recherche : tous les embryons utilisés sont identifiés.

Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine indique avoir autorisé 18 protocoles de recherche sur l'embryon depuis la fin de leur interdiction en 2004. Parmi ces recherches, certaines avaient notamment pour objet :

– l'établissement de modèles d'études physiopathologiques des hémopathies malignes liées à des déséquilibres et instabilités génétiques constitutionnelles (recherche de 2006 à 2012) ;

– l'étude des relations entre l'épigénome et la qualité embryonnaire et le milieu environnemental (recherche autorisée en 2016) ;

– l'identification des biomarqueurs moléculaires impliqués dans la régulation des embryons préimplantatoires humains : approche transcriptomique (recherche achevée) ;

– les caractéristiques génétiques de l'embryon humain préimplantatoire : analyse du profil de méthylation de gènes soumis à empreinte parentale (recherche de 2008 à 2011) ;

– l'étude de la dynamique des changements épigénétiques au cours du développement préimplantatoire de l'embryon humain en utilisant l'inactivation du chromosome X comme processus modèle (recherche de 2007 à 2011) ;

– l'étude de la compensation de dose entre les sexes au cours du développement embryonnaire humain dans des contextes physiologiques et pathologiques (recherche autorisée en 2017) ;

– l'investigation des conséquences d'un dysfonctionnement mitochondrial sur le développement embryo-fœtal humain, les moyens de les prévenir et de les traiter (recherche autorisée en 2016) ;

– l'analyse des effets du peptide FEE cyclique sur le développement préimplantatoire des embryons dans l'espèce humaine (recherche autorisée en 2017).

● *La limite temporelle pour la culture de l'embryon in vitro*

Dans son avis n° 112 du 21 octobre 2010, le Comité consultatif national d'éthique avait regretté à nouveau l'absence de fixation, par le législateur, d'une quelconque limite temporelle à la culture de l'embryon *in vitro* aux fins de recherche. Il relevait qu'au Royaume-Uni, pays ouvert aux possibilités de recherches sur l'embryon, la loi a fixé le délai maximum de quinze jours de

développement *in vitro*, stade auquel apparaissent les premiers phénomènes de différenciation cellulaire qui vont conduire à l'émergence du système nerveux.

Dès 2001, le Comité consultatif national d'éthique avait proposé de retenir le délai maximal de sept jours, stade auquel l'embryon est devenu capable, s'il est transféré, de s'implanter dans le corps de la mère. Il concevait la fixation d'une telle limite comme une marque de respect pour l'embryon en tant que personne humaine potentielle. Il appelait le législateur à retenir cette limite.

Du point de vue technique, les recherches récentes menées au Royaume-Uni ont démontré la possibilité de cultiver l'embryon *in vitro* pour une durée d'au moins treize jours, à l'occasion de recherches relatives à la dynamique de l'embryogénèse et aux pathologies de l'implantation.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État suggère de fixer une durée maximale de culture *in vitro* et considère qu'il serait plus efficient que le législateur s'en saisisse plutôt que l'Agence de la biomédecine sous le contrôle, *in fine*, du juge administratif.

Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine estime que « *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* ».

\*  
\*      \*

### **Recommandations**

**Vos rapporteurs sont favorables à élargir dans la loi le délai de culture *in vitro* des embryons destinés à la recherche à 14 jours, correspondant approximativement au début de la différenciation du système nerveux central et périphérique à partir de l'ectoderme.**

**La recherche ne devra pouvoir être entreprise et réalisée que sur des embryons surnuméraires conçus par AMP dans le cadre d'un projet parental puis cédés, à la suite d'un renoncement de celui-ci, par les parents dans un but de recherche.**

**Ces embryons destinés à la recherche ne pourront aucunement être réimplantés et seront donc détruits une fois atteint le délai autorisé.**

#### **Situation dans les pays voisins**

Au Royaume-Uni, les recherches sur les embryons surnuméraires jusqu'à quatorze jours de développement sont autorisées ainsi que la création d'embryons pour la recherche ne pouvant être réalisée avec des embryons surnuméraires.

En Belgique, la recherche ne peut intervenir que sur des embryons de moins de quatorze jours de développement. La création d'embryons pour la recherche est permise lorsque l'objectif poursuivi ne peut être atteint avec des embryons surnuméraires.

Aux Pays-Bas, la recherche sur l'embryon permet leur développement *in vitro* jusqu'à quatorze jours. La création d'embryon pour la recherche sur l'infertilité, l'assistance médicale à la procréation ou les maladies héréditaire est admise.

En Espagne, la recherche sur l'embryon est possible jusqu'à quatorze jours, la création d'embryon pour la recherche étant interdite.

En Allemagne, en Suisse, en Irlande, la recherche sur l'embryon est interdite. Elle est autorisée au bénéfice de l'embryon au Portugal et en Italie.

Source : Agence de la biomédecine, *Encadrement juridique international dans les différents domaines de la bioéthique*, 2018

### ● *Les embryons surnuméraires*

La mise au point de la cryoconservation a permis un transfert différé de l'embryon dans le corps de la mère. Cela a répondu au souhait de ne pas imposer une hyperstimulation ovarienne avant un nouveau transfert d'embryon suite à l'échec d'une grossesse, compte tenu des taux de réussite de la fécondation *in vitro*, qui demeurent faibles.

Les embryons congelés sont :

– soit des embryons en attente d'un transfert ultérieur pour un nouveau recours à l'assistance médicale à la procréation, en cas d'échec de la première grossesse ou afin de répondre au souhait d'un autre enfant ;

– soit des embryons « surnuméraires » au sens strict, les membres du couple ne manifestant plus de désir d'enfant ou ne remplissant plus les conditions mises au bénéfice de la fécondation *in vitro*.

Quant à leur devenir, les embryons en attente d'un transfert ultérieur seront :

– après décongélation : soit développés *in vitro* et implantés dans l'utérus, soit détruits avant l'implantation, dans l'hypothèse où une anomalie grave apparaîtrait ou en cas d'interruption de développement *in vitro*, soit détruits après un diagnostic préimplantatoire révélant la présence des mutations génétiques justifiant la réalisation de ce diagnostic ;

– ou bien deviendront des embryons surnuméraires.

La loi autorise la cessation de la conservation des embryons qui ne sont pas transférés.

La responsabilité de décider du sort des embryons surnuméraires appartient aux deux membres du couple génétiquement à leur origine.

Ils peuvent accepter d'offrir les embryons surnuméraires ou une partie d'entre eux pour la réalisation d'une fécondation *in vitro* au bénéfice d'un autre couple. Si ces embryons n'ont pas été accueillis dans un délai de cinq ans, il est mis fin à leur conservation.

S'ils ne sont pas donnés en vue de leur accueil par un autre couple, il est mis fin à la conservation des embryons :

- soit à la suite de la volonté expresse des deux membres du couple ;
- soit après une demande en ce sens en réponse à l'interrogation annuelle du centre ayant réalisé la fécondation *in vitro* ;
- soit à la suite d'un don d'embryons à la recherche, ce qui entraînera nécessairement leur destruction au terme de la recherche et, en tout état de cause, du délai légal.

En pratique, les membres du couple peuvent choisir de ne pas prendre une position expresse en ne répondant pas au questionnaire annuel. Ce silence entraînera la cessation de la conservation des embryons par le centre en charge de celle-ci après une durée de conservation d'au moins cinq ans. La cessation de la conservation interviendra également si le couple se sépare ou si l'un de ses membres décède, les conditions mises à la réalisation d'une assistance médicale à la procréation n'étant plus remplies.

Au 31 décembre 2016, 223 836 embryons congelés étaient conservés dans les centres d'assistance médicale à la procréation en France. 72,5 % des couples avaient alors confirmé par écrit leur projet parental.

#### CONSERVATION D'EMBRYONS AU 31 DÉCEMBRE 2016

|  | Total   | Dont projet parental en cours | Dont abandon du projet parental | Dont défaut de réponse ou désaccord du couple |
|--|---------|-------------------------------|---------------------------------|---|
| <b>Embryons conservés</b>                                | 223 836 | 160 442                       | 29 620                          | 33 774  |
| <b>Couples dont les embryons étaient en conservation</b> | 74 387  | 53 947                        | 9 447                           | 10 993  |

Source : Agence de la biomédecine, rapport médical et scientifique 2017

Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine souligne l'absence de disposition législative relative à la cessation de la conservation des embryons proposés à la recherche, lorsqu'ils n'ont pas été inscrits ou utilisés dans un protocole à cette fin. Moins de 10 % des

20 000 embryons proposés à la recherche et conservés dans les centres d'assistance médicale à la procréation sont effectivement utilisés.

Les centres d'assistance médicale à la procréation souhaiteraient pouvoir mettre fin à leur conservation, passé un délai de cinq ans, comme il est prévu pour les embryons ne s'inscrivant plus dans un projet parental ou destinés à l'accueil sans avoir pu être accueillis.

\*  
\*      \*

### **Recommandations**

**Il apparaît nécessaire à vos rapporteurs de se préoccuper dans le cadre de la loi du devenir des embryons congelés qui n'ont pas été réimplantés au cours d'un projet parental et, en particulier, de fixer un délai maximal de conservation de ces embryons.**

• *Les recherches biomédicales au titre de l'assistance médicale à la procréation*

L'article 155 de 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'assistance médicale à la procréation : « *des recherches biomédicales menées dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation peuvent être réalisées sur des gamètes destinés à constituer un embryon ou sur l'embryon in vitro vivant ou après son transfert à des fins de gestation, si chaque membre du couple y consent* ». Ces recherches sont régies par les dispositions relatives aux recherches impliquant la personne humaine prévues aux articles L. 1121-1 et suivants du code de la santé publique.

Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine indique qu'aucune recherche n'a encore été autorisée à ce titre.

Cependant des explorations préimplantatoires réalisées aux fins d'amélioration de l'implantation des embryons pourraient être envisagées au regard de ce dispositif.

En effet, le taux d'anomalies chromosomiques prédictives d'échec de la fécondation *in vitro* augmente également avec l'âge maternel : faible de vingt-six à trente ans, il est multiplié par 3 entre trente et un ans et trente-quatre ans, par 4 entre trente-cinq et trente-sept ans, par 5 de trente-huit ans à quarante ans et par 10 de quarante et un ans à quarante-deux ans.

La possibilité de réaliser un caryotype (comptage des chromosomes) préimplantatoire, afin d'écartier de l'implantation ou de la conservation les embryons comptant plus ou moins de quarante-six chromosomes, permettrait de

réduire les échecs de la fécondation *in vitro*. Les modalités de celle-ci ne seraient pas changées, sauf le prélèvement cellulaire sur l'embryon pour analyse au troisième ou au cinquième jour.

Cet élargissement de l'indication du diagnostic préimplantatoire à la détection des aneuploïdies (nombre supérieur ou inférieur à 46 chromosomes) pourrait être soumis à des conditions d'âge de la femme, ou d'antécédents de fausses couches ou d'échecs d'implantation.

Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine suggère qu'une évaluation scientifique de l'efficacité de ce type de diagnostic et de son innocuité devrait guider la réflexion.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État estime nécessaire de conduire une étude biomédicale aux fins d'apprécier l'opportunité médicale d'une extension du champ du diagnostic préimplantatoire, faute de travaux suffisamment randomisés.

Une telle étude pourrait porter sur le diagnostic des seules aneuploïdies affectant la viabilité de l'embryon, afin d'éviter les échecs répétés d'implantation.

### **Recommandations**

**Dans l'attente des résultats des études biomédicales menées actuellement, votre rapporteur ne voit aucune raison de légiférer immédiatement.**

## VII. LES CELLULES SOUCHES HUMAINES

Une cellule totipotente permet le développement d'un individu complet et de ses annexes (placenta et membranes) indispensables à la survie intra-utérine. Ainsi en est-il de l'œuf fécondé (zygote) et des cellules de l'embryon jusqu'au stade de huit cellules. Au-delà, la totipotence disparaît.

Une cellule souche est une cellule indifférenciée, issue de l'embryon, du fœtus ou de l'adulte. Elle est capable :

– dans certaines conditions, de se différencier en cellules plus spécialisées ;

– et d'autre part, de se multiplier à l'identique (auto-renouvellement), capacité qui permet de maintenir en permanence une réserve de cellules de même type.

Les différents types de cellules souches sont caractérisés par les types cellulaires auxquels elles peuvent donner naissance :

– les cellules souches pluripotentes permettent de former tous les tissus de l'organisme. Il s'agit des cellules souches embryonnaires (*Embryonic Stem Cells ESC*) présentes dans la masse cellulaire interne de l'embryon au stade blastocyste (du cinquième au septième jour après la fécondation) ;

– les cellules souches pluripotentes induites (*Induced Pluripotent Stem Cells iPSC*) sont obtenues en reprogrammant une cellule somatique (c'est-à-dire non germinale) différenciée vers un état de pluripotence. Les lignées cellulaires ainsi obtenues présentent des propriétés très proches de celles des cellules souches embryonnaires et sont capables de se différencier *in vitro* en tout type cellulaire ;

– les cellules souches multipotentes, dans les tissus fœtaux ou adultes, peuvent donner naissance à plusieurs types de cellules, mais sont déjà engagées dans un programme tissulaire spécifique. Par exemple, les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse adulte et du sang de cordon fœtal sont à l'origine des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) ;

– les cellules unipotentes forment un seul type de cellules différenciées, par exemple les kératocytes de la peau ou les hépatocytes du foie.

### ● *Les cellules souches embryonnaires*

Ces cellules peuvent s'auto-renouveler indéfiniment et donner naissance à l'ensemble des types cellulaires de l'organisme. Elles proviennent d'embryons

congelés obtenus au cours d'une fécondation *in vitro*, puisqu'il est interdit de créer un embryon aux fins de recherche (article L. 2151-2 du code de la santé publique).

Dans son avis n° 112 du 21 octobre 2010, le Comité consultatif national d'éthique relevait : « *À ce jour, la plupart des recherches sur les cellules souches d'origine embryonnaire menées en France dans le cadre de la loi de 2004 n'ont pas été réalisées sur des cellules isolées d'embryons surnuméraires détruits dans notre pays après échec de l'AMP. Elles ont été menées – en vertu de la dérogation d'importation apportée par le législateur – sur des lignées de cellules en culture, isolées à partir d'embryons détruits plusieurs années auparavant dans d'autres pays, dans des conditions correspondant aux conditions requises en France pour la destruction d'embryons conçus dans le cadre de l'AMP, et pour lesquelles le couple a donné son consentement libre et informé à une utilisation des cellules pour la recherche.* »

Il est donc possible d'explorer les caractéristiques des cellules embryonnaires et de les utiliser pour les recherches scientifiques sans être obligé de les extraire de nouveaux embryons.

Cette possibilité ne trouve pas de traduction dans le régime encadrant la recherche sur les cellules souches embryonnaires, laquelle relève expressément depuis la loi du 7 juillet 2011, d'un régime unique des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.

Comme dans le cas de la recherche sur l'embryon, les protocoles de recherche sont autorisés par l'Agence de la biomédecine après vérification du respect des conditions posées par la loi. Ainsi qu'il a été indiqué précédemment, depuis la loi du 6 août 2013, ces conditions visent :

- la pertinence scientifique de la recherche ;
- la finalité médicale de la recherche fondamentale ou appliquée ;
- en l'état des connaissances scientifiques, l'impossibilité de mener la recherche sans recourir aux cellules souches embryonnaires ;
- le respect des principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon.

Pour être importées, les lignées de cellules souches embryonnaires doivent avoir été obtenues dans le respect des principes éthiques fondamentaux prévus aux articles 16 à 16-8 du code civil, relatifs à la primauté de la personne et à l'interdiction de toute atteinte à sa dignité, à l'inviolabilité du corps humain, au consentement de la personne, à l'interdiction de toute atteinte à l'intégrité de l'espèce humaine, à la non-patrimonialité du corps humain, à la gratuité du don, à l'interdiction de la maternité de substitution, au respect de l'anonymat.

Le dossier de demande d'autorisation d'importation à des fins de recherche impose au demandeur de répondre à plusieurs questions relatives aux

aspects éthiques : à sa connaissance, les cellules souches embryonnaires humaines, pour lesquelles la demande d'importation est faite, ont-elles été obtenues dans le respect des principes éthiques fondamentaux des articles 16 à 16-8 du code civil ? Le don de ces cellules à la recherche est-il gratuit ? Est-il anonyme ? Le pays qui exporte les cellules importées en France dispose-t-il d'une législation encadrant l'assistance médicale à la procréation ? Dans l'affirmative, ce pays permet-il le don à des fins de recherche de cellules souches embryonnaires humaines issues d'une assistance médicale à la procréation et ne faisant plus l'objet d'un projet parental ? Les lignées de cellules souches embryonnaires objet de la demande d'importation sont-elles issues d'embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation ? Le consentement du couple ou du membre survivant de ce couple à ce que l'embryon, dont sont issues les cellules, fasse l'objet de recherches a-t-il été obtenu au préalable ? Les lignées objet de la demande d'importation sont-elles inscrites au registre des *National Institutes of Health (NIH)* ou *UK Stem Cells Bank* ?

Les autorisations sont publiées au Journal Officiel.

Dans son avis du 16 février 2016 relatif aux cellules souches pluripotentes induites, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine indiquait qu'à cette date, 65 protocoles de recherche avaient été autorisés à partir de lignées cellulaires issues de cellules souches embryonnaires humaines produites en France ou importées.

Ces recherches visent à caractériser les cellules souches embryonnaires normales, à comprendre les mécanismes de l'acquisition ou de la perte de la pluripotence cellulaire, à modéliser des pathologies en comparant des cellules souches embryonnaires issues d'embryons malades et des cellules souches embryonnaires issues d'embryons sains, à proposer des stratégies de « criblage médicamenteux » et à améliorer les techniques de cultures cellulaires.

**Exemples de recherches autorisées par l'Agence de la biomédecine actuellement en cours sur les cellules souches embryonnaires humaines**

- L'étude de la différenciation hématopoïétique avec modélisation *in vitro* d'hémopathies malignes à partir de cellules souches embryonnaires humaines.
- L'étude des potentialités des cellules épithéliales respiratoires issues de cellules souches embryonnaires humaines dans le traitement de la mucoviscidose.
- L'étude des anomalies génétiques des cellules souches embryonnaires humaines (inventaire, marqueurs et facteurs favorisants).
- La différenciation de la lignée de cellules souches embryonnaires humaines H9 pour l'étude de la perméabilité des hépatites humaines.
- La maîtrise de la différenciation des cellules souches embryonnaires humaines en cellules souches hémangioblastiques et l'étude de leurs potentialités dans le cadre des greffes et à des fins transfusionnelles.
- La spécification cardiaque des cellules souches embryonnaires humaines : vers une thérapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque.

- L'étude de la reprogrammation des cellules sénescents vers la pluripotente.
- La signature des origines de réplication et la compétence à la réplication des cellules souches embryonnaires humaines en auto-renouvellement ou induites en différenciation.
  - La thérapie cellulaire des maladies du foie avec des hépatocytes générés à partir de cellules souches embryonnaires humaines de grade GMP <sup>(1)</sup>.
  - L'étude des mécanismes impliqués dans la dystrophie myotonique de type 1 (ou maladie de Steinert) et l'identification de composés permettant un intérêt thérapeutique potentiel pour cette maladie.
  - La modélisation *in vitro* de la neurofibromatose de type 1 à des fins d'études physiopathologiques et thérapeutiques.
  - L'étude de l'utilisation de la progénie neurale des cellules souches embryonnaires humaines pour la compréhension et le traitement des troubles neuro-développementaux de l'enfant et de l'adolescent.
  - Les cellules souches embryonnaires humaines pour l'exploration des mécanismes de toxicité chronique : application aux lignages musculaires et neuraux.
  - L'étude de la thérapie cellulaire de l'épiderme à partir de kératinocytes dérivés de cellules souches embryonnaires humaines.
  - L'étude de la dérivation de cellules souches embryonnaires humaines en photorécepteurs : applications thérapeutiques pour les pathologies rétinienne.
  - L'étude des rôles physiopathologiques de la protéine APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) à l'aide de cellules souches embryonnaires humaines.
  - La translation vers l'application clinique de la thérapie cellulaire de la maladie de Huntington à partir de cellules striales dérivées de cellules souches embryonnaires humaines.
  - L'étude des mécanismes physiopathologiques de la maladie de Huntington et de vecteurs de thérapie génique ou composés présentant un intérêt thérapeutique potentiel pour cette maladie.
  - L'étude des cellules musculaires précurseurs dérivées de cellules souches embryonnaires humaines pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les pathologies musculaires génétiques et acquises.
  - Les mécanismes génétiques de la spécification cardiaque des cellules souches embryonnaires humaines : étude de l'inactivation du chromosome X.
  - L'étude comparative des mécanismes de régulation de la pluripotente naïve dans les cellules souches embryonnaires humaines et les iPSC.
  - L'identification de cellules souches mésodermiques, produites à partir de cellules souches embryonnaires humaines, capables de générer des cellules endothéliales et mésenchymateuses fonctionnelles.
  - L'étude de l'industrialisation de la bio-production et de la qualification de cellules souches embryonnaires humaines pour la création de médicaments de thérapie cellulaire.

Source : Agence de la biomédecine, 2018

---

(1) GMP : normes de bonnes pratiques de production (Good Manufacturing Practices, GMP).

Des essais de thérapies cellulaires à partir de cellules souches embryonnaires humaines différenciées en d'autres types cellulaires sont en cours en ce qui concerne :

– les cellules de la rétine pour lutter contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge (essais aux États-Unis et au Royaume uni) et les cellules épithéliales pigmentaires de la rétine pour lutter contre la dystrophie maculaire de Stargardt ;

– les kératinocytes pour traiter les ulcères cutanés associés à la dépranocytose (travaux précliniques en France) ;

– les cellules cardiaques : une greffe de ce type de cellules a été réalisée en France en 2014 ;

– les cellules du pancréas pour restaurer la production d'insuline à long terme.

Il est cependant difficile, même après plus de quinze ans d'efforts de recherche, d'obtenir à partir de cellules souches embryonnaires humaines des cellules différenciées de type « adulte » fonctionnelles.

Certaines publications récentes dans des journaux à fort point d'impact rapportent des résultats d'intérêts thérapeutiques majeurs :

– démonstration que des cardiomyocytes issus de cellules souches embryonnaires humaines sont fonctionnels *in vivo* (activité électrique), succès de la différenciation de cellules souches embryonnaires humaines en neurones auditifs (surdité), premiers résultats de différenciation en cellules épithéliales respiratoires ;

– confirmation de l'obtention de neurones moteurs capables d'envoyer des prolongements axonaux sur de très longues distances et de s'intégrer dans un réseau fonctionnel (un espoir pour les lésions de la moelle épinière). Il faut noter que trois de ces quatre études ont utilisé exclusivement des cellules souches embryonnaires humaines et non des iPSC.

Insistons sur le fait qu'il s'agit là d'études pré-cliniques et que plusieurs étapes de faisabilité et de tests seront nécessaires avant l'utilisation de ces produits cellulaires en clinique.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État admet la préoccupation tendant à distinguer le régime applicable aux recherches conduites sur l'embryon surnuméraire et, en vue de son assouplissement, celui encadrant les recherches conduites sur les lignées de cellules souches embryonnaires humaines déjà existantes « *qui résultent de dérivations successives et sont souvent communes à de nombreux laboratoires dans le monde afin de faciliter la comparabilité des résultats* ».

Un assouplissement vers un régime déclaratif, assorti de la traçabilité des lignées de cellules souches embryonnaires et des cellules différenciées qui en sont dérivées, ainsi que de la transparence garantie par une publication au Journal Officiel permettrait de tenir compte de la différence entre, d'une part, la recherche sur l'embryon ou la création de nouvelles lignées de cellules souches embryonnaires, qui conduisent à la destruction de l'embryon et d'autre part, les recherches menées à partir de lignées de cellules souches embryonnaires existantes et établies ne disposant pas des propriétés leur permettant de reproduire un nouvel organisme.

\*  
\*      \*

### **Recommandations**

**Vos rapporteurs rejoignent les conclusions de l'étude menée par le Conseil d'État sur le sujet à savoir la distinction nette entre :**

**– d'une part, la recherche sur l'embryon vivant ou l'obtention de lignées cellulaires à partir des embryons surnuméraires, conçus dans le cadre d'un projet parental et proposés par les parents avec une visée de recherche, pour laquelle un encadrement strict est indispensable ;**

**– d'autre part, la recherche sur des lignées embryonnaires connues et établies, pour laquelle un assouplissement des procédures de contrôle serait bienvenu.**

**Même si des retards ont été accumulés ces dernières années par la France dans le domaine de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, il semble actuellement crucial, étant donné les enjeux en termes de connaissances scientifiques mais également de potentiel thérapeutique, d'établir les conditions promouvant ce type de recherche dans notre pays. Bien entendu les protocoles de recherche, toujours encadrés, devront être soumis aux principes bioéthiques du respect de la dignité humaine et n'auront en aucun cas une finalité reproductive ou de clonage.**

● *Les cellules souches pluripotentes induites* (Induced Pluripotent Stem Cells iPSC)

Selon le rapport de l'Agence de la biomédecine et de l'Académie des technologies sur la production de cellules souches à usage thérapeutique du 5 décembre 2017, trois domaines d'utilisation apparaissent prometteurs :

– la création de modèles *in vitro* de maladies humaines pour de nouveaux médicaments. L'utilisation de cellules iPSC obtenues à partir de cellules facilement accessibles (peau, sang), dont les tissus sont capables de s'auto-

renouveler, ouvre deux voies nouvelles : la médecine personnalisée, les cellules d'un malade donné pouvant être étudiées, et l'obtention de modèles *in vitro* des maladies génétiques ;

– la production d'organoïdes en trois dimensions pour modéliser les interactions entre différents types cellulaires ;

– la thérapie régénératrice. Une utilisation à titre autologue évite toute réponse immunitaire de rejet. Elle permet donc de faire l'impasse sur le traitement par les immunosuppresseurs. Les risques potentiels tiennent aux possibles altérations génétiques en rapport avec la reprogrammation et la longue période de mise en culture. Le champ principal d'application concerne les maladies génétiques, comme alternative à la thérapie génique. En médecine régénératrice à titre allogénique, l'avantage principal tient également à la possibilité d'une source illimitée de cellules « réparatrices ». Les risques d'altération génétique et de mutation tenant à la durée de culture sont identiques à ceux rencontrés dans l'utilisation des cellules iPSC autologues. Cependant, le caractère allogénique entraînant cette fois une réponse immunitaire nécessite l'apport d'immunosuppresseurs.

En 2014, un essai clinique autologue a été engagé au Japon, puis arrêté en raison de mutations génétiques, dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, des cellules prélevées chez le patient étant reprogrammées, redifférenciées en cellules de la rétine avant de lui être réinjectées. Cet essai a repris en 2016 en utilisant des cellules iPSC allogéniques.

En France, l'infrastructure nationale d'ingénierie des cellules souches et des tissus INGESTEM, coordonnée par l'INSERM, réunit cinq équipes de chercheurs dont l'objectif est d'utiliser les techniques de reprogrammation cellulaire pour construire des modèles de pathologies humaines et de médecine régénérative. Deux axes sont développés :

– les études physiopathologiques et pharmaco-génomiques pour tester les nouvelles thérapies ;

– le potentiel thérapeutique des iPSC en immuno-oncologie et en médecine régénératrice *via* la greffe de cellules, de tissus ou d'organes construits par bio-ingénierie.

Le régime juridique applicable aux cellules iPSC est celui des cellules issues du corps humain. La recherche fondamentale relève d'un régime déclaratif, les prélèvements doivent avoir été consentis préalablement et leur finalité de recherche n'avoir suscité aucune opposition après information. La recherche clinique relève évidemment du régime des recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Ce régime repose sur le respect des principes éthiques, dont la primauté de l'intérêt des personnes qui se prêtent à la recherche, sur des conditions d'expérience du médecin assurant la direction de la recherche, après avis favorable

du comité de protection des personnes et une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

- *Les cellules multipotentes*

Les cellules souches utilisées en thérapeutique sont les cellules de la moelle osseuse. Ces cellules sont de deux types :

- les cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui se différencient en chacune des variétés de cellules sanguines ;

- les cellules souches stromales mésenchymateuses (*Mesenchymal Stem Cells MSC*), capables de se différencier en d'autres types cellulaires que les cellules du sang.

Les CSH ont été également retrouvées dans le sang périphérique, dans le sang de cordon ombilical et dans le sang placentaire. Dans le sang périphérique, les CSH sont mobilisables pour une utilisation thérapeutique après induction par des facteurs de croissance hématopoïétique.

a) Les CSH

Les CSH peuvent produire les cellules sanguines : globules rouges, globules blancs et plaquettes et sont capables d'auto-renouvellement.

Les principales indications de la greffe des CSH sont les leucémies, les myélomes et les lymphomes non hodgkiniens.

Les greffes autologues, pour lesquelles les cellules du patient sont prélevées avant son traitement anti-cancéreux et lui sont réinjectées après celui-ci, n'entrent pas dans le champ de compétence de l'Agence de la biomédecine. Malgré l'absence d'exhaustivité du recueil des données d'activité de greffe autologue – un quart des activités ne sont pas saisies – il apparaît qu'en 2016, 3 322 greffes réalisées ont été déclarées pour 3 198 patients. Dans la presque totalité des cas, le greffon a été constitué de cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique. L'âge moyen des patients est de 53 ans, les myélomes et les lymphomes demeurant les indications majeures d'autogreffes.

L'allogreffe de CSH obtenues à partir d'un donneur sain HLA<sup>(1)</sup> - compatible avec le patient receveur vise deux objectifs :

- le remplacement du système hématopoïétique et du système immunitaire du patient ;

- un effet anti-tumoral.

---

(1) HLA : *Human Leukocyte Antigen*, ou antigène des leucocytes humains.

Le donneur HLA compatible est d'abord recherché dans la fratrie. La probabilité de le trouver est d'une chance sur quatre.

En l'absence d'un tel donneur, l'équipe médicale de greffe peut choisir un donneur non apparenté parmi ceux inscrits sur le registre international de volontaires au don de CSH géré par l'Agence de la biomédecine pour la France. La probabilité d'y trouver un donneur HLA totalement compatible avec le receveur est très variable, allant de 1 sur 10 000 à 1 sur plusieurs dizaines de millions en fonction du génotype HLA du patient receveur.

Moins de 27 000 donneurs étaient inscrits sur le registre français des donneurs volontaires de CSH fin 2016 alors que l'Allemagne en comptait près de 3,5 millions et que le nombre total de donneurs volontaires inscrits sur les registres internationaux est de près de 31 millions.

Si un donneur volontaire de CSH non apparenté totalement HLA compatible avec le patient receveur n'est pas disponible sur les registres internationaux, il est possible de s'orienter, en fonction de l'âge du patient et de sa pathologie, vers :

– soit un donneur volontaire avec un taux de compatibilité plus faible avec le receveur ;

– soit une allogreffe de sang placentaire, dont la naïveté immunologique autorise un certain degré d'incompatibilité HLA entre le donneur et le receveur ;

– soit enfin une allogreffe à partir d'un donneur familial à moitié compatible (greffe haplo-compatible) assortie d'un traitement post-greffe particulier pour détruire les lymphocytes les plus agressifs du greffon. Le prélèvement est effectué chez un membre de la famille présentant au moins un des deux haplotypes HLA du patient (frères ou sœurs non HLA identiques, parents, oncles ou tantes, cousins ou cousines germains).

### **L'activité d'allogreffe en 2017**

En 2017, 1 902 greffes de cellules souches hématopoïétiques (moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire) ont été réalisées chez 1 872 patients : 904 greffes avec un donneur apparenté et 998 greffes avec un donneur non apparenté.

Les greffes non apparentées, majoritaires depuis 2007, sont passées de 58,2 % à 52,5 % des allogreffes réalisées entre 2013 et 2017. Le développement des greffes haplo-identiques (375 greffes en 2017, soit 41,5 % des greffes apparentées) explique l'augmentation progressive du nombre total des greffes apparentées.

Le nombre de greffes dites géno-identiques (donneur identique de la fratrie du patient) est en baisse constante (de 700 en 2014 à 522 en 2017), probablement en partie en raison du vieillissement des patients greffés, et donc de leur fratrie, dans lesquelles les contre-indications au don sont plus fréquentes.

Parmi les greffes non apparentées, la proportion de greffes réalisées à partir d'un

donneur adulte volontaire est en progression depuis 2009, tandis que la proportion de greffes réalisées à partir de sang placentaire diminue.

Depuis dix ans, la source principale de greffons allogéniques reste le sang périphérique : 71,8 % en 2017 contre 53,6 % en 2008.

L'âge moyen des patients est en augmentation (52 ans en 2017 contre 48 ans en 2012, hors prise en compte des patients de moins de dix-huit ans). 51,2 % des patients adultes allogreffés en 2017 ont plus de 55 ans, contre 40,1 % en 2012.

Les indications d'allogreffes sont globalement identiques, que le donneur soit apparenté ou non. Les hémopathies malignes représentent 91,9 % des indications de greffe familiale et 94,4 % des indications de greffe non apparentée. Les quatre principales indications restent la leucémie aiguë myéloblastique (41,3 %), la leucémie aiguë lymphoblastique (14,5 %), la myélodysplasie (10 %) et les lymphomes non hodgkiniens (8,3 %)

*Source : Agence de la biomédecine, rapport médical et scientifique 2017*

En France, le traitement par CSH est placé sous le contrôle de l'Agence de la biomédecine. L'Agence de la biomédecine gère le registre France Greffe de Moelle.

Ce registre comprend trois fichiers :

- le fichier des donneurs volontaires de cellules souches hématopoïétiques et de cellules mononucléées du sang périphérique ;
- le fichier des unités de sang placentaire ;
- le fichier des patients en attente d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques sur le territoire français ou à l'étranger.

**LE REGISTRE NATIONAL FRANCE GREFFE DE MOELLE**

|   | <b>2012</b> | <b>2013</b> | <b>2014</b> | <b>2015</b> | <b>2016</b> | <b>2017</b> |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Donneurs inscrits</b>  | 206 471     | 221 460     | 235 486     | 248 671     | 263 343     | 278 125     |
| <i>dont nouveaux donneurs inscrits dans l'année</i>   | 20 455      | 20 256      | 21 591      | 22 621      | 23 506      | 20 866      |
| <b>Unités de sang placentaire enregistrées</b>  | 35 103      | 31 230      | 33 519      | 34 115      | 35 103      | 36 191      |
| <b>Patients devant recevoir une greffe ayant fait l'objet d'une recherche de donneur compatible</b> | 20 602      | 22 396      | 23 408      | 24 426      | 25 349      | 26 071      |
| <i>dont pris en charge en France (patients nationaux)</i>   | 1 681       | 1 870       | 1 817       | 1 805       | 1 843       | 1 818       |
| <i>dont pris en charge à l'étranger (patients internationaux)</i>                                   | 18 921      | 20 526      | 21 591      | 22 621      | 23 506      | 24 253      |
| <b>Patients nationaux greffés avec des donneurs non apparentés</b>                                  | 967         | 897         | 927         | 929         | 967         | 926         |
| <i>Dont avec des donneurs nationaux</i>   | 137         | 133         | 144         | 115         | 137         | 122         |
| <i>Dont avec des donneurs internationaux</i>  | 830         | 764         | 783         | 814         | 830         | 804         |

Source : Agence de la biomédecine, rapport médical et scientifique 2016 et 2017

Le plan pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques 2012-2016 avait retenu plusieurs objectifs : l'augmentation du nombre de prélèvements et d'allogreffes, l'inscription de 10 000 nouveaux donneurs non apparentés nets par an sur le registre ; un nombre de donneurs inscrits à la fin de 2015 de 240 000 ; un taux de couverture de 35 % des besoins en greffons nationaux. L'objectif de 240 000 donneurs a été atteint à la mi-2015, tandis que le nombre de donneurs inscrits au registre n'a pas permis d'atteindre le taux de couverture de 35 % des besoins en greffons nationaux.

Le plan pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques 2017-2021 retient un objectif global de 310 000 donneurs volontaires inscrits sur le registre à la fin de 2021, soit un recrutement de l'ordre de 18 000 donneurs par an, afin d'obtenir 10 000 donneurs nets inscrits, compte tenu du taux de retrait du registre observé ces dernières années. Pour répondre aux besoins exprimés par les professionnels, l'objectif est, en 2021, un recrutement de donneurs jeunes (75 % de nouveaux donneurs de moins de trente ans), pour 50 % de sexe masculin, d'origine géographique variée et pour 40 % d'entre eux présentant de nouveaux phénotypes HLA.

Le plan prévoit le typage HLA des nouveaux donneurs et des patients inscrits sur le registre France greffe de moelle systématiquement par séquençage de l'ADN.

● *L'encadrement du prélèvement de cellules souches hématopoïétiques*

La loi du 7 juillet 2011 a aligné le régime applicable au prélèvement de CSH issues du sang périphérique sur celui applicable aux cellules prélevées de la moelle osseuse.

L'article L. 1241-1 du code de la santé publique prévoit que le prélèvement en vue de don à des fins thérapeutiques est soumis aux conditions suivantes :

– le donneur est informé des risques qu'il encourt et des conséquences éventuelles du prélèvement ;

– le donneur exprime son consentement devant le président du tribunal de grande instance ou le magistrat désigné par lui qui s'assure que le consentement est libre et éclairé ;

– son consentement est révocable sans forme et à tout moment.

Par dérogation à l'interdiction de tout prélèvement de cellules en vue de don sur une personne vivante mineure prévue à l'article L. 1241-2 du code de la santé publique, l'article L. 1241-3 du même code permet, en l'absence d'autre solution thérapeutique :

– un prélèvement de CSH de la moelle osseuse ou du sang périphérique sur un mineur au bénéfice de son frère ou de sa sœur ;

– un prélèvement de CSH de la moelle osseuse, à titre exceptionnel, sur un mineur au bénéfice 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 les suivantes :

– chacun des titulaires de l'autorité parentale reçoit une information préalable sur les risques encourus et les conséquences éventuelles du prélèvement ;

– chacun des titulaires de l'autorité parentale exprime son consentement devant le président du tribunal de grande instance ou un magistrat désigné par lui ;

– le consentement est révocable sans forme à tout moment ;

– un comité d'experts délivre l'autorisation, après s'être assuré 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 de lui permettre d'exprimer sa volonté, s'il y est apte. Le refus du mineur fait obstacle au prélèvement.

Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine suggère plusieurs adaptations de ce dispositif :

– une mise en cohérence entre l'article L. 1221-6 du code de la santé publique, prohibant toute modification des caractéristiques du sang d'un mineur en vue de don, et l'article L. 1241-3 du même code, permettant le prélèvement de CSH sur un mineur à partir du sang périphérique, principale modalité, aujourd'hui, des prélèvements. Or, dans ce cas, comme on l'a vu plus haut, le prélèvement est précédé de l'injection de facteurs de croissances hématopoïétiques afin de mobiliser les cellules souches de la moelle osseuse pour qu'elles passent dans le sang ;

– un élargissement du prélèvement sur mineur au bénéfice de la mère et du père, non visés actuellement à l'article L. 1241-3 du code de la santé publique. Or, le développement de la greffe intrafamiliale haplo-identique peut conduire à des situations de don au bénéfice des parents ;

– un réexamen de la règle qui impose que tout donneur de CSH, majeur ou mineur, apparenté ou non apparenté, exprime son consentement devant le président du tribunal de grande instance qui s'assure au préalable du caractère libre et éclairé de cette expression. L'Agence de la biomédecine suggère de supprimer ce passage pour les donneurs non apparentés, qui représentent plus de la moitié des dons, s'agissant de donneurs exclusivement majeurs, engagés dans une démarche volontaire et altruiste, sans lien avec le receveur, ce qui exclut le risque d'éventuelles pressions existant dans un don intrafamilial.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État reconnaît l'intérêt de permettre un don de CSH d'un mineur vers l'un de ses parents, compte tenu du développement de la greffe intrafamiliale haplo-identique et admet qu'en cas de don d'un donneur inscrit au registre France Greffe de moelle, l'expression du consentement devant le président du tribunal de grande instance n'est pas indispensable, en raison de l'impossibilité d'exercer une pression à l'égard de ce donneur.

\*  
\*      \*

### **Recommandations**

**Vos rapporteurs sont favorables à l'assouplissement des conditions d'expression du consentement du donneur de CSH adulte non apparenté inscrit sur le registre national. En effet, la démarche volontaire et altruiste ainsi que l'absence totale d'interaction entre le donneur et le receveur rendent superflue l'expression du consentement du donneur devant le président du tribunal de grande instance.**

**En revanche, l'extension de la possibilité de don de CSH par un mineur à tous ses parents, même si elle se conçoit parfaitement sur le plan**

**médical, étant donné l'efficacité thérapeutique des allogreffes haplo-identiques, pose un problème juridique. En effet, le parent (mère ou père) malade est également un des détenteurs de l'autorité parentale qui doit exprimer son consentement devant le président du tribunal de grande instance. Il est ainsi en quelque sorte « juge et partie » et dans ce cas l'absence de pression vis-à-vis du donneur pourrait être difficile à prouver.**

b) Les cellules souches stromales mésenchymateuses (*Mesenchymal Stem Cells MSC*)

Les cellules souches mésenchymateuses sont des cellules multipotentes capables d'auto-renouvellement et pouvant se différencier en plusieurs types cellulaires comme les cellules de cartilage, les cellules osseuses ou les cellules musculaires.

Des essais cliniques de thérapie cellulaire utilisant des cellules souches mésenchymateuses autologues ou allogéniques sont en cours, notamment pour la réparation des tissus lésés du myocarde après un infarctus ou de la peau après brûlure.

Depuis 2012, la plateforme EcellFrance a pour mission le développement de thérapies cellulaires fondées sur l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses adultes. Les maladies ciblées sont l'arthrose, la sclérose en plaques, la nécrose de la tête fémorale, les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde, les brûlures radio-induites, la sclérodermie, l'insuffisance cardiaque, les lésions du cartilage, la discopathie dégénérative, le choc septique, la polyarthrite rhumatoïde, l'ischémie critique des membres inférieurs, l'ulcère veineux de la jambe et la maladie de Crohn.

## VIII. LES NEUROSCIENCES

Au sein du système nerveux, le cerveau assure l'ensemble des fonctions cognitives. Avec de l'ordre de 85 milliards de neurones chez l'humain, le cerveau produirait de l'ordre de cent milliards de milliards de signaux par seconde. Il comporte des cellules gliales ne véhiculant pas d'information mais essentielles au fonctionnement des neurones, en nombre similaire à celui des neurones. L'ensemble neurones-cellules gliales-vaisseaux est indissociable du point de vue anatomique et fonctionnel.

L'apparition des techniques d'imagerie cérébrale a permis de passer d'une étude uniquement *post mortem* à une étude du cerveau vivant. Jusqu'aux années 1970, l'étude de l'activité neuronale était permise grâce au recueil des signaux électriques (électro-encéphalogramme) ou au suivi des modifications du débit sanguin cérébral. En 1971, le scanner cérébral a permis de visualiser les structures cérébrales avec une bonne résolution en reconstruisant son image par des programmes informatiques en trois dimensions à partir de données recueillies en coupes axiales. En 1981, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis de visualiser les structures cérébrales avec une meilleure résolution que le scanner et, à la différence de ce dernier, ne nécessite pas une exposition aux rayons X. L'IRM peut, pour une région cérébrale définie, *via* l'étude des variations du débit sanguin, renseigner sur l'activité neuronale, laquelle correspond à une hausse du débit. On parle d'IRM fonctionnelle (IRMf). La tomographie à émission de positrons (PETscan), première technique d'imagerie fonctionnelle découverte dans les années 1970, a trouvé une utilisation plus récente qui consiste à étudier spécifiquement les taux de neurotransmetteurs permettant la communication inter-neuronale, comme la sérotonine et la dopamine.

Les neurosciences ont montré qu'il existait une relation entre certaines fonctions cognitives et la topographie anatomique du cerveau. En outre, le cerveau est capable d'adaptation et de réorganisation, par exemple pour suppléer des neurones défaillants, d'où l'importance de considérer d'éventuels « effets collatéraux » de la mise en œuvre des dispositifs invasifs.

La neuro-imagerie est un outil dont la finalité vise, à la fois, la recherche pour le développement des connaissances sur le fonctionnement du cerveau, mais aussi des applications diagnostiques et thérapeutiques.

Présentant les enjeux scientifiques des neurosciences, l'Institut multi-organismes (ITMO) « Neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie » de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) met en avant le défi majeur des neurosciences consistant à analyser et intégrer la complexité du système nerveux afin de comprendre les bases neurales des fonctions cognitives supérieures et des comportements. Modéliser le « code neural » permettra de comprendre la manière dont l'interaction fonctionnelle des

neurones entre eux et avec leur environnement produit les fonctions supérieures telles que la perception et la cognition.

L'étude des interactions entre gènes et environnement, qui interviennent également à toutes les étapes du fonctionnement du système nerveux et contribuent à sa plasticité au cours du temps, est intégrée à la compréhension et la modélisation du « code neural ». Cette approche intégrée vise prioritairement à :

– établir le rôle respectif des facteurs génétiques et épigénétiques dans le développement du système nerveux ;

– analyser les caractéristiques des cellules souches neurales ;

– comprendre la dynamique et la plasticité du neurone, de la synaptogénèse et des assemblées neuronales au cours du développement, à l'âge adulte, au cours du vieillissement et dans les pathologies neuropsychiatriques.

Quant à la traduction thérapeutique des découvertes fondamentales, des choix de stratégies médicales apparaissent à mesure de l'évolution technologique. Étant donné l'absence de molécules efficaces dans le domaine des maladies neurodégénératives, il a pu être constaté que *« devant les difficultés qu'implique la recherche de nouveaux médicaments contre la maladie d'Alzheimer, il est tentant de soutenir essentiellement des travaux sur la description biologique de la maladie et la mise au point de biomarqueurs, y compris pour prédire son avènement chez des personnes non encore touchées. Cette dernière option n'est pas sans poser une question importante : quel serait l'impact sur ces personnes à qui l'on sera peut-être en mesure, dans un délai plus ou moins court, d'indiquer qu'elles ont une très forte probabilité de développer une maladie d'Alzheimer dans les dix prochaines années de leur vie, tout en sachant qu'il n'existe pas de traitement efficace au moment de cette annonce ? Il serait plus raisonnable de porter les efforts sur la recherche de nouveaux médicaments avant de faire du prédictif. La plupart des médicaments conçus pour traiter les maladies psychiatriques ont été découverts entre 1950 et 1980 alors que notre connaissance du fonctionnement cérébral était encore très rudimentaire. »* (Bernard Meunier, L'innovation thérapeutique : évolutions et tendances, Leçon inaugurale prononcée au Collège de France le 6 novembre 2014).

- *Les outils dans le champ scientifique et médical*

- a) Les outils non invasifs

Le retour neuronal (*neurofeedback*) réalisé en utilisant l'électroencéphalogramme ou l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) consiste à rendre l'individu conscient de son activité cérébrale en vue d'apprendre à la modifier en fonction des situations ou de sa pathologie. Les champs thérapeutiques sont les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité

(TDAH), les troubles de l'apprentissage, les affections psychiatriques ou neurologiques, comme les déficits après accident vasculaire cérébral, la maladie de Parkinson, l'épilepsie, etc.

Les techniques d'interface cerveau-ordinateurs non invasives (dites *brain-computer interfaces, BCIs*) consistent en des dispositifs enregistrant l'activité du cerveau et la traduisant en signaux, captés et analysés par des programmes informatiques. Ces techniques sont utilisées notamment pour permettre de communiquer au moyen de la commande d'un ordinateur à des personnes paralysées ou souffrant de syndrome d'enfermement (*locked-in syndrome*).

Les techniques dites de stimulation magnétique transcrânienne (*transcranial magnetic stimulation, TMS*) consistent à créer un champ magnétique autour du crâne, qui influe sur l'activité électrique des neurones corticaux jusqu'à une profondeur d'environ 3,5 centimètres à l'intérieur du crâne, affectant des fonctions cognitives et motrices. La stimulation électrique transcrânienne directe consiste, elle, à appliquer de faibles courants électriques sur le crâne. Selon la polarité du courant, on obtient une augmentation ou une diminution de l'excitabilité neuronale. Les applications thérapeutiques concernent, en psychiatrie, la dépression, la schizophrénie, en neurologie, le traitement de la douleur.

#### b) Les outils invasifs

La stimulation cérébrale profonde consiste à implanter des microélectrodes profondément dans certaines zones du cerveau et à les relier à un stimulateur réglable placé sous la peau. Elle est utilisée pour traiter les mouvements anormaux dans la maladie de Parkinson, la maladie de Gilles de la Tourette ou certains cas d'épilepsie. Après avoir été expérimenté pour des affections psychiatriques, comme les dépressions majeures ou les troubles obsessionnels compulsifs, le procédé a été étendu aux situations d'addiction ou d'état végétatif chronique.

Les techniques d'interface cerveau-ordinateurs (*BCIs*) peuvent devenir invasives dans le cas d'un enregistrement intracrânien de l'activité du cerveau.

La thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules souches embryonnaires afin qu'elles se différencient en cellules neuronales et remplacent les neurones atteints. Le champ thérapeutique concerne la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson ou les suites d'accidents vasculaires cérébraux.

La mise en œuvre de ces techniques, dès lors qu'elles sont utilisées dans le cadre de la recherche appliquée à des personnes, relève d'abord de la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche, fondée sur l'adaptation du régime de protection selon que la recherche comporte :

– soit une intervention lourde sur la personne, non réalisée dans le cadre de la prise en charge habituelle de la pathologie considérée ;

– soit des interventions ne comportant que des risques et des contraintes minimales ;

– soit des techniques non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte ;

– soit des situations au cours desquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

Aucune recherche ne peut être effectuée si elle ne se fonde pas sur des connaissances scientifiques solides et argumentées et sur une expérimentation préclinique suffisante, si le risque prévisible encouru par la personne qui se prête à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour elle ou l'intérêt de la recherche ou encore si la recherche ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

La recherche ne peut être mise en œuvre qu'après l'avis favorable d'un comité de protection des personnes.

Comme l'a rappelé le Comité consultatif national d'éthique dans son avis du 12 décembre 2013, la façon la plus rigoureuse et la plus objective d'évaluer le rapport bénéfices/risques à long terme du recours aux techniques de neuro-amélioration serait de conduire des études prospectives en double aveugle et avec allocation aléatoire *versus* placebo.

- *L'utilisation en dehors du champ médical*

Deux aspects différents sont à prendre en considération quant à l'utilisation des outils précités en dehors du champ médical. : la question du détournement de la finalité d'utilisation de l'outil et, en matière d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, la surinterprétation des résultats.

– Le détournement de finalité recouvre la question de l'utilisation des dispositifs non invasifs pour l'augmentation de la performance, le jeu ou la relaxation et même l'utilisation des dispositifs pour augmenter la perception sensorielle.

Dans son avis du 12 décembre 2013, le Comité consultatif national d'éthique a insisté sur le fait que l'utilisation de techniques biomédicales en vue d'une neuro-amélioration peut d'abord consister en la prise de médicaments. Il peut s'agir d'anxiolytiques, d'antidépresseurs ou d'inhibiteurs de la cholinestérase, mais surtout de stimulants cognitifs, tels que le méthylphénidate ou le modafinil. Leurs indications médicales respectives sont, pour le premier, le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité de l'enfant et de l'adolescent, pour le second, l'hypersomnie diurne de la narcolepsie. Chez les personnes en bonne santé, leur effet permet, pour le premier, une consolidation de la mémoire à

long terme, sans effet sur l'attention, l'humeur ou les fonctions exécutives et, pour le second, une amélioration de l'attention, le maintien de l'éveil, la mémoire.

Les dispositifs de retour neuronal (*neurofeedback*) sont accessibles, en ce qui concerne l'utilisation d'électroencéphalogramme, en dehors d'indications médicales, pour le jeu ou la relaxation. Selon le Comité consultatif national d'éthique, les études chez les sujets non malades ont montré une augmentation de certaines capacités cognitives, comme la mémoire à court terme, l'apprentissage, les capacités visio-spatiales, les performances sportives.

Si l'utilisation des dispositifs neuro-améliorateurs invasifs à des fins autres que médicales est en théorie concevable, elle ne paraît pas du domaine de la mise en œuvre effective dans un futur proche.

– La surinterprétation des résultats est un risque particulièrement dénoncé en ce qui concerne l'IRMf. Celle-ci permet de visualiser l'activation de certaines zones du cerveau lors de l'exécution de diverses tâches motrices, sensorielles, cognitives et émotionnelles. Elle ne mesure pas directement l'activité des neurones, mais un signal correspondant aux modifications métaboliques associées à cette activité, dit signal BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). « *Le signal BOLD sur lequel repose la méthode d'IRMf est un reflet indirect de l'activité neuronale, ne se détachant du bruit de fond [de l'activité cérébrale] qu'après des mesures répétées et nécessitant des manipulations complexes pour être transformé en image. Il en résulte que l'image finale n'est pas une photographie de l'activité neuronale et que sa signification individuelle est faible.* » (Comité consultatif national d'éthique, avis n° 112 du 23 février 2012).

Aux fins d'encadrer les usages des outils techniques dans le domaine des neurosciences, l'article 45 de la loi du 7 juillet 2011 a prévu que : « *les techniques d'imagerie cérébrale ne peuvent être employées qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique, ou dans le cadre d'expertises judiciaires. Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révoquant sans forme et à tout moment.* »

Si ce dispositif se voulant protecteur – il résulte de la transposition à l'emploi des techniques d'imagerie cérébrale de l'encadrement strict prévu pour les examens des caractéristiques génétiques – a été critiqué, c'est en raison de son incohérence, en tant qu'il autorise également l'utilisation des techniques d'imagerie cérébrale dans les expertises judiciaires. La volonté de donner aux résultats de ces techniques une valeur de preuve scientifique – alors qu'elles en sont dépourvues ou que des doutes sérieux existent quant à leur fiabilité – à l'appui d'une atténuation de responsabilité ou d'une présomption de culpabilité, apparaît critiquable dès lors que les résultats d'imagerie ne peuvent être directement extrapolés en termes d'état psychologique ou mental, par exemple au moment des faits ayant motivé l'accusation.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État n'estime pas nécessaire de revenir sur les dispositions précitées. Elles n'ont pas donné lieu à des dérives et ont été utiles dans les procédures pénales pour abus de faiblesse ou de vulnérabilité. Selon lui, une modification pourrait éventuellement consister à retenir une définition large « *des techniques d'enregistrement de l'activité cérébrale* » pour tenir compte des évolutions technologiques et à préciser les finalités de leur utilisation à titre judiciaire : évaluer un préjudice, établir l'existence d'un trouble psychique ou neuropsychique.

\*  
\*      \*

### **Recommandations**

**Vos rapporteurs estiment qu'en l'état actuel de la législation, il demeure un risque d'emploi abusif, quant à leur valeur prédictive réelle et étayée, des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle dans le cadre des expertises judiciaires et que le texte actuel de la loi manque de cohérence.**

**Ils incitent à ce que soient mieux précisés le cadre et la finalité de ces explorations à l'occasion de la prochaine révision des lois de bioéthique en reprenant, notamment, les conclusions des travaux de l'OPECST de 2012 ainsi que le texte adopté en première lecture par la commission spéciale de l'Assemblée nationale dans le cadre de la procédure d'examen parlementaire de ce qui est devenu la loi de juillet 2011.**

Les techniques utilisées dans les recherches en neurosciences, eu égard à leur impact potentiel sur le corps et sur la personnalité, relèvent évidemment du questionnement éthique et de ses principes traditionnels – absence de malveillance et respect de l'autonomie.

S'agissant d'un domaine de recherche parvenu désormais au stade des essais sur les personnes, il entre, comme il a été souligné précédemment, dans le champ de la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Ce double constat n'a pas dissuadé le législateur de 2011 de vouloir ajouter à cet encadrement une disposition qui témoignerait solennellement de sa reconnaissance des potentialités ouvertes par les neurosciences et, partant, de leur indispensable encadrement par la loi relative à la bioéthique. La difficulté de l'exercice tenait nécessairement à l'anticipation de ce qui pourrait devenir une pratique « *de routine* » dans un domaine encore marqué par une grande part de recherche en vue de l'acquisition des connaissances, eu égard à la complexité du cerveau.

C'est la raison pour laquelle, outre la disposition mal comprise et critiquée relative à l'utilisation de l'imagerie médicale hors du champ médical et de la

recherche, la loi du 7 juillet 2011 n'a pu traduire son intention qu'au moyen de trois dispositions « organisationnelles » :

– l'extension de la mission de veille éthique du Comité consultatif national d'éthique au progrès des neurosciences (article 48 de la loi). À ce titre, deux avis ont été rendus, respectivement, sur les enjeux éthiques de la neuroimagerie fonctionnelle (avis n° 116 du 23 février 2012) et sur le recours aux techniques biomédicales en vue de « neuro-amélioration » chez la personne non malade (avis n° 122 du 12 décembre 2013) ;

– le renvoi à un arrêté du ministre chargé de la santé de la définition des bonnes pratiques applicables à la prescription et à la réalisation des examens d'imagerie cérébrales à des fins médicales en tenant compte des recommandations de la Haute autorité de santé (article 45 de la loi). La prise d'une telle mesure réglementaire est subordonnée à un travail préalable des sociétés savantes ;

– l'élargissement, aux questions de neurosciences, de la mission d'information permanente du Parlement et du Gouvernement confiée à l'Agence de la biomédecine, avec la possibilité donnée aux responsables de celle-ci de demander à être entendus par l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques si le développement des connaissances et des techniques dans le domaine des neurosciences est susceptible de poser des problèmes éthiques nouveaux (article 50 de la loi). L'Agence de la biomédecine a constitué un comité de pilotage composé d'experts français pour définir les axes de réflexion autour desquels articuler un rapport annuel. Les thèmes retenus furent en 2013, l'imagerie cérébrale : information du patient ; en 2014, l'état des connaissances sur le développement des traitements pharmacologiques de l'autisme ; en 2015-2016, la correction du handicap par les interfaces cerveau-machine. Ces contributions ont été intégrées dans les rapports annuels d'activité de l'Agence de 2013 et 2014 et dans le rapport sur le développement des connaissances et des techniques de 2017.

Dans son rapport sur l'application de la loi de bioéthique, l'Agence de la biomédecine a émis le souhait d'être déchargée « *de domaines plus éloignés de ses compétences techniques et sans lien direct avec les 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 l'élaboration d'un référentiel permettant d'évaluer la qualité des tests génétiques en accès libres* ».

\*

\* \*

### **Recommandations des rapporteurs**

**Prenant en compte les arguments développés par l'Agence de la biomédecine ainsi que l'information sur les conséquences éthiques du développement des connaissances et des techniques dans le domaine des**

**neurosciences, qu'elle fournit, force est de constater leur faible valeur ajoutée ou spécificité par rapport à la veille éthique confiée au Comité consultatif national d'éthique dans ce même domaine. Il serait en conséquence possible de décharger l'Agence de la biomédecine de cette tâche, que l'on peut considérer comme redondante par rapport à celle confiée au Comité précité.**

## IX. LA LOI RELATIVE À LA BIOÉTHIQUE ET LES INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES

L'encadrement des activités médicales et de recherche par la loi relative à la bioéthique peut être conçu de différentes façons. Le choix d'un tel « modèle » peut ainsi opposer :

– une approche empirique, qui laisse toute sa place à la dynamique propre à la recherche et aux différences dans les conceptions de vie, au nom de l'autonomie de l'individu. Dans une telle approche, la solution apportée aux questionnements éthiques intervient plutôt au cas par cas, en dernier ressort sous le contrôle du juge.

– une autre approche, qui consistera en un modèle plus « directif », fixant *a priori* des limites, modèle témoignant en quelque sorte d'une forme de suspicion à l'égard des risques de dérive de l'autonomie de l'approche empirique précitée.

Dans la pratique, aucun modèle n'est idéal et chacun comporte une part d'encadrement *a priori* et une marge d'initiative laissée aux différentes parties prenantes. En pratique, il s'agit plutôt de fixer l'emplacement du « curseur » entre ces conceptions extrêmes.

L'encadrement des activités médicales et de recherche relève donc de plusieurs démarches complémentaires.

Il est nécessaire d'en distinguer trois niveaux.

Une première démarche consiste dans la fixation de principes fondamentaux qui traduisent une vision de l'individu et de la vie en société.

Ce socle de principes est voué à durer, étant entendu que sa force tient sans doute moins à la solennité de sa proclamation même qu'à la profondeur réelle de l'adhésion qu'il suscite dans la société, pour la plus grande part possible de ses membres. Mais même une proclamation solennelle peut recouvrir une indifférence manifeste à son égard dans les réflexions et les conduites individuelles.

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État met en évidence « *le point d'équilibre actuel du système français : ce dernier apparaît reposer sur une conception particulière du corps humain, découlant de l'importance accordée au principe de la dignité de la personne humaine. Cette conception s'incarne dans les principes de respect, d'inviolabilité et d'extra-patrimonialité du corps, qui visent à protéger l'individu indépendamment même de sa volonté. Pour autant, la liberté personnelle inspire également le cadre national : elle se retrouve dans l'importance accordée à l'expression du consentement et dans la valeur croissante attachée au droit au respect de la vie privée. Enfin, ce cadre juridique est également marqué par la place nodale occupée par le principe de solidarité, au travers notamment de la mutualisation des dépenses de santé* ».

Une deuxième démarche tient à la capacité d'anticiper les questionnements éthiques liés aux innovations techniques. Dans le meilleur des cas, il conviendrait de pouvoir faire preuve « d'imagination » pour s'abstraire de la facilité et du confort des visions routinières. La difficulté tient au fait qu'on ne se rend vraiment compte qu'après coup des dommages de la routine. La voie la plus adaptée consisterait sans doute à confier cette part de réflexion aux comités d'éthique, qu'il s'agisse d'instances placées au plus près des chercheurs et des praticiens, comme les comités d'établissements ou d'instituts de recherche, sans dévaluer le rôle primordial du Comité consultatif national d'éthique. La considération déterminante tient sans doute à la garantie qu'une large palette de compétences et de philosophies puisse s'exprimer au sein de ces instances.

Une troisième démarche s'attachera à la prise en compte des conséquences concrètes de l'innovation scientifique et technique à une échéance de temps cohérente avec un horizon réaliste d'anticipation, de mise en œuvre et d'évaluation. Cet horizon peut être raisonnablement estimé à une dizaine d'années, ce qui semble le plus pertinent pour servir de support scientifique et technique à l'élaboration d'un encadrement législatif précis, tout en laissant une marge suffisante à l'édiction complémentaire de règles de bonnes pratiques.

Bien sûr, une telle approche conduit inévitablement à affirmer des conceptions et des façons de procéder qui seront peut-être bousculées en cas d'innovations de rupture, qui par leur nature même sont assez peu appréhendables, mais aussi de possibles lenteurs à traduire dans les faits des promesses attendues, en raison, entre autres, de la complexité qui croît à mesure de l'avancée des connaissances.

Cette dernière démarche doit être celle du législateur en charge de la révision de la loi bioéthique. Deux exemples permettront de l'illustrer.

Premier exemple : les dispositions relatives aux neurosciences inscrites dans la loi du 7 juillet 2011, qui montrent peut-être, suivant une forme de pédagogie paradoxale, ce qu'il convient de ne pas faire. Elles témoignent d'une impatience à se saisir d'un thème « nouveau », alors que le dispositif protecteur des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est le bon angle pour appréhender au mieux les neurosciences au moment de leur évolution auquel elles se situent.

Deuxième exemple : les craintes soulevées par l'ingénierie du génome (*genetic engineering*) consistant à ajouter, ôter, modifier une ou plusieurs bases dans la séquence d'un gène, permettant sa « réparation ». L'interdiction de modifier la lignée germinale, imposée par la loi, suffit sans doute à l'encadrement en matière de biologie humaine et laisse la possibilité d'utiliser ces approches et les avantages qu'elles apportent à la recherche.

Suivant cette approche, dans quel contexte pourrait s'inscrire la révision de la loi relative à la bioéthique ? On relèvera successivement la prise en compte

des innovations probables à une échelle de temps d'une dizaine d'années, l'autonomie de la personne et du patient, la place et le rôle du médecin ainsi que les données de santé et leur traitement.

- *La prise en compte des innovations probables à une échelle de temps de dix à quinze ans.*

Le Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie s'est utilement interrogé à ce sujet dans son rapport Innovation et système de santé, paru en 2016. La réponse qu'il a apportée est récapitulée dans le tableau ci-après, qui vise à mettre en évidence une sorte de « vivier technologique » et détaille les principaux instruments qui seront mis en œuvre dans un avenir relativement proche.

En outre, il ne faut pas perdre de vue la dimension démographique, aussi importante que la dimension technologique, essentiellement caractérisée par l'allongement de la durée de la vie et la concentration des « problèmes de santé », en particulier les maladies chroniques, dans la dernière période de la vie.

## Innovations susceptibles d'avoir un impact sensible sur le système de soins dans un avenir proche

### Favoriser l'autonomie, la prise en charge à domicile

- Biocapteurs, et télé-suivi de constantes physiques et biologiques
- Télémédecine (téléconsultation, télésurveillance, télé-expertise, téléassistance)
- Aides techniques pour les activités de la vie quotidienne, notamment pour la motricité
- Piluliers intelligents
- Dispositifs de rappel de tâches
- Dispositifs de stimulation de la personne
- Assistance robotique
- Domotique (détecteur de fumée, détecteur de chutes, balisage lumineux des parcours nocturnes les plus utilisés...)

### Suppléer une fonction physiologique

- Biomatériaux
- Dispositifs implantables (dont dispositifs médicaux implantables intelligents comme les neurostimulateurs, la délivrance contrôlée de médicaments...)
- Interfaces homme-machine, bionique
- Transplantations, organes artificiels
- Thérapie cellulaire, ingénierie tissulaire

### Faciliter, accélérer, améliorer le dépistage et le diagnostic

- Imagerie : imagerie structurelle, imagerie fonctionnelle, imagerie moléculaire, à l'aide de biosondes moléculaires, imageries multimodales
- Biomarqueurs, génomique
- Biocapteurs, Systèmes bio-embarqués communicants
- Technologies de traitement de l'information diagnostique et aide à la décision (ex : atlas probabilistes)
- Diagnostic in vitro, avec miniaturisation croissante, puces, technologies de diagnostic rapide

### Faciliter, améliorer la qualité des gestes chirurgicaux et interventionnels

- Gestes chirurgicaux assistés par ordinateur, robotisation
- Interventions guidées par l'imagerie (imagerie interventionnelle)

### Adapter de plus en plus la thérapeutique au patient (hors chirurgie)

- Traitements basés sur des tests de pharmacogénétique (tests compagnons)
- Délivrance des médicaments au plus près de la cible (vectorisation...)
- Rééducation par stimulation virtuelle
- Rayonnements thérapeutiques : radiothérapie, ultrasons
- Vaccinologie
- Séquençage massif (« génome entier »)

### Faciliter le suivi de maladies chroniques

- Imagerie moléculaire
- Suivi post-thérapeutique (ex : télécardiologie)
- DMI intelligents
- Biomarqueurs
- Biocapteurs, Systèmes bio-embarqués communicants
- Autres types de capteurs, notamment pour la télésurveillance

### Améliorer la connaissance sur les parcours, l'épidémiologie, l'efficacité des soins et la veille sanitaire

- Constitution de bases de données dans le respect des règles de confidentialité et de sécurité nécessaire ; perspectives du big data
- Développement des outils d'analyse des données de santé

Source : Haut conseil pour l'avenir de l'assurance maladie, Rapport innovation et système de santé, 2016

- *L'autonomie de la personne et du patient*

Le fait est difficilement contestable que les innovations technologiques contribuent à améliorer l'efficacité de la prise en charge globale du patient par la prise en compte de la dimension spécifiquement individuelle de l'expression de la maladie.

Les traitements du cancer consistent de plus en plus à proposer aux patients des thérapies ciblées en fonction de la signature moléculaire de la tumeur,

mais également de son environnement et de l'état, notamment immunitaire, du patient : quelle chimiothérapie ou radiothérapie ? quels bio-médicaments et avec quelle séquence auront la plus grande efficacité ? Ailleurs, la plateforme IMR (*Intelligent microplate reader*) permet de cultiver les cellules cancéreuses sur un réseau de capteurs pour mesurer leurs réponses à des médicaments ou des substances nocives afin de préparer le mélange de principes actifs le mieux adapté aux patients.

Autre exemple : l'essai d'une application Internet qui permet au patient qui a été atteint d'un cancer du poumon de rapporter, chaque semaine, ses symptômes et son poids, dans le but de détecter une récurrence dès ses premiers signes. L'algorithme qui définit les règles de déclenchement de l'alerte a permis une avancée de celle-ci de six semaines en moyenne avant les dates prévues des scanners et des visites systématiques, rendant possibles des traitements précoces.

L'un des aspects éthiques reposant sur le principe d'autonomie de l'individu qui est impacté par l'évolution technologique est celui de l'observance : elle consiste à apprécier la régularité de la prise des médicaments pendant la durée du traitement prescrit. Les études montrent une forte non-observance thérapeutique.

#### **Une innovation à la croisée des chemins entre soins et contrôle**

En novembre 2017, la *Food and drug administration (FDA)* a autorisé la mise sur le marché américain de l'*Abilify MyCite*, le premier médicament en voie de commercialisation contenant un micro-capteur, qui permet, à distance, de savoir si un patient a ingéré ou non son traitement. L'aripiprazole est le principe actif, prescrit dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires. Une puce informatique est insérée dans le comprimé, qui émet un signal lorsqu'elle entre en contact avec le suc gastrique et celui-ci est recueilli par le récepteur d'un patch collé sur la peau du patient. Ce récepteur transmet les informations par un signal *bluetooth* à un *smartphone* et celles-ci peuvent être recueillies par le médecin et centralisées dans des banques de données.

*Source : Grégoire Moutel, Guillaume Grandazzi, Nathalie Duchange, Sylviane Darquy, Le médicament connecté entre bienveillance et surveillance, médecine/sciences, août septembre 2018*

De tels dispositifs affectent déjà la relation entre le médecin et le patient. Ils tendent à objectiver une question qui relevait jusqu'à présent de la consultation médicale, le médecin appréciant l'efficacité globale du traitement en tenant compte de la part spécifique d'inefficacité pouvant être liée à l'inobservation de la prescription.

Mais ce type d'outil dédié au contrôle de l'observance devra faire l'objet d'une évaluation, pour « *étudier en quoi son usage améliore ou non la qualité du suivi et, in fine, la qualité de vie du patient et analyser si des risques ne viendraient pas contrebalancer ces bénéfices potentiels (atteinte ou non à des libertés fondamentales, impact psychologique de la crainte ou de la peur de la surveillance, majoration d'une anxiété, etc.* » (Le médicament connecté, entre

bienveillance et surveillance. Analyse des enjeux éthiques. médecine/science, août-septembre 2018).

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État témoigne d'une réticence manifeste à l'égard de la tentation de mettre les outils de l'*e-médecine* au service de l'observance pour en tirer des conséquences en termes de prise en charge par l'Assurance-maladie. Après avoir constaté que le droit actuel ne permet pas de subordonner cette prise en charge à l'observance effective, il souligne les dangers d'une démarche consistant à faire peser sur le seul patient la responsabilité de l'observance, sans prendre en compte la multiplicité des causes qui peuvent l'expliquer, avec pour conséquence un potentiel accroissement des inégalités en matière de santé et, à terme, le développement de contrôles lourds d'atteintes au respect de la vie privée.

Au-delà des conséquences des innovations dans le suivi du parcours de soins au sens strict, il convient de considérer les possibilités d'accès, au moyen des *smartphones* ou des objets connectés (*Internet of things, IoT<sup>(1)</sup>*) à toute une gamme de services, qu'il s'agisse de sites ou de dispositifs dédiés à des applications médicales. Cette évolution comporte au moins deux risques.

Le premier peut tenir à une modification de la relation au médecin. Le patient peut être tenté de solliciter un avis sur les sites Internet, soit avant d'entrer éventuellement dans le circuit médical classique, soit tout au long de son parcours dans celui-ci. Il s'agit au mieux d'un patient informé sur sa maladie, au pire d'un patient « noyé », y compris psychologiquement, par les informations qu'il recevra sans filtre. Ainsi une part du temps médical gagné grâce à la dématérialisation des formalités administratives devra être consacrée à tenter de neutraliser l'impact de ce flot d'informations.

Le second a trait à la qualité des dispositifs médicaux. Lorsque le fabricant leur attribue explicitement une finalité médicale, la réglementation européenne s'applique à leur égard. Telle n'est pas nécessairement la démarche suivie par les fabricants. Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État en appelle à compléter la réglementation européenne par un volet portant sur les dispositifs et objets connectés en santé qui ne relèvent pas du régime des dispositifs médicaux, en y incluant un mécanisme de certification.

La Haute Autorité de santé a déjà émis des recommandations de bonnes pratiques, qu'il s'agisse, en 2004, des sites Internet dédiés à la santé et, en 2016, des applications et des objets connectés en santé. Pour sa part, le juge européen a refusé qu'un mécanisme de label national spécifique puisse s'ajouter à la certification européenne.

---

(1) Cf. Note scientifique de l'Office n°2, les objets connectés, par Didier Baichère, mars 2018.

Un dernier aspect concernant les relations entre l'autonomie de la personne et les innovations numériques vise l'utilisation, à d'autres fins que médicales, des outils offerts par ces innovations. Une aspiration à « l'amélioration de l'humain » (*human enhancement*) s'affirme de plus en plus, selon laquelle l'utilisation des outils de soins dans une perspective simplement réparatrice du corps humain et de ses fonctions pourrait dévier vers des programmes d'augmentation des capacités naturelles. La frontière entre ce qui relève de l'un et ce qui relève de l'autre n'est pas facile à tracer.

En tout cas, en l'état des technologies, vouloir inscrire une condamnation de principe dans la loi ne pourrait vraisemblablement intervenir qu'en termes très généraux, plus déclaratoires qu'opératoires.

**PRATIQUES SOCIOTECHNIQUES NOUVELLES OU DÉJÀ CONNUES  
DANS LE DOMAINE MÉDICAL ET EN DEHORS**

| <b>Perspective NBIC<br/>(nanotechnologies,<br/>biotechnologie, informatique et<br/>sciences cognitives)</b>        | <b>Dans le domaine de la médecine<br/>et de la recherche médicale</b>   | <b>Hors du domaine de la médecine<br/>ou de la recherche médicale</b>  |
|--|---|--|
| <b>Biologie</b>  | - intervention sur le corps<br>Intervention sur le corps au moyen<br>de matériaux corporels   | - amélioration humaine et sociale<br>- auto-tests génétiques   |
| <b>Neurologie : neurodispositifs<br/>invasifs et non invasifs</b>  | - intervention sur le cerveau   | - consommation de neurodispositifs<br>non invasifs pour le jeu, la détente<br>ou pour améliorer ses performances   |
| <b>Nanotechnologies : médecine<br/>moléculaire, appareils plus<br/>miniaturisés et moins coûteux,<br/>capteurs</b> | - compréhension et suivi des<br>maladies au niveau moléculaire-<br>- diagnostic et interventions<br>précoces  | - utilisation de dispositifs médicaux<br>chez soi (exemple des labopuces)<br>- biocapteurs dans des produits de<br>consommation comme des<br>chaussures ou des <i>smartphones</i>  |
| <b>Information : étude de masses de<br/>données, technologie persuasive</b>  | - recherches fondées sur<br>d'importants volumes de données<br>biomédicales (biobanques)<br>- intensité croissante de la collecte<br>de données biomédicales, de leur<br>mise en rapport, de leur analyse, de<br>leur utilisation et de leur<br>conservation (science des<br>mégadonnées) | - volumes croissants de données sur<br>la biologie et le mode de vie (y<br>compris en accès libre) (données<br>générées/publiées par l'utilisateur,<br>mouvement de la quantification de<br>soi, données sur les réseaux<br>sociaux, réseaux de biocapteurs) |
|  | - santé électronique, santé mobile,<br><i>coaching</i> électronique, suivi et<br>soins à distance, robotique de santé   | - technologie persuasive, <i>coaching</i><br>électronique  |

Source : Institut Rathenau et Comité de Bioéthique du Conseil de l'Europe, *De la bio à la convergence NBIC. De la pratique médicale à la vie quotidienne*, 2014

- *La place et le rôle du médecin*

Les apports bénéfiques des nouvelles technologies sont réels pour l'exercice médical. L'intelligence artificielle et le numérique en général recouvrent presque tous les champs de l'activité médicale, par exemple :

- l'analyse et l'interprétation multiparamétriques de grandes masses de données ;
- l'aide précise au diagnostic issue également des données de masses ;
- l'imagerie médicale avec des gains en termes de transmission et d'analyse des images ;
- la chirurgie avec les robots associés à la chirurgie endoscopique ;
- la télé-médecine et la télé-expertise assistée par ordinateur ;
- la prévention, avec les données de grandes masses au service de l'épidémiologie et de la pharmacovigilance.

**NOUVELLES TENDANCES ET NOUVEAUX USAGES  
INDUITS PAR L'INNOVATION NUMÉRIQUE EN SANTÉ**

| <b>Utilisateurs</b>            | <b>Principaux exemples actuels de technologies numériques en santé</b>  | <b>Nouveaux usages induits</b>                             |  |
|--------------------------------|---|--|--|
| <b>Patient usager</b>          | Sites internet d'information santé<br>Forums et réseaux sociaux patients<br>Outils de prévention numérique « serious games »  | Information et partage de connaissances en santé           |  |
|                                | Applications pour smartphones<br>Objets connectés<br>Dossier médical en ligne   | Suivi par le patient de sa santé et de son bien-être       |  |
| <b>Professionnels de santé</b> | Télé-expertise<br>Télé-assistance médicale  | Collaboration entre professionnels à distance              |  |
|                                | Dossier patient électronique  | Partage d'information entre professionnels                 |  |
|                                | Télé-consultation<br>Télé-surveillance  | Relation à distance entre professionnel et patient         |  |
|                                | Portails d'information<br>Services en ligne (annuaires, agendas, formulaires de contact...)                                   | Gestion en ligne des tâches administratives et logistiques |  |
|                                | Applications mobiles et sites d'information en santé destinés aux professionnels<br>Simulation numérique<br>Réalité augmentée | Formation des professionnels                               |  |
|                                |   |  |  |
|                                |   |  |  |

*Source : Réalités et défis de l'organisation du système de santé de premier recours, médecine et santé, juin-juillet 2018*

La crainte du médecin de se trouver dépossédé de son rôle n'est pas à négliger : à l'expérience professionnelle socialement valorisée, alliant un savoir scientifique, un approfondissement de ce savoir à mesure de l'exercice médical et de la formation continue obligatoire ainsi qu'une capacité de jugement, le tout concourant à un choix engageant l'humain, pourrait se substituer, de la part du patient, une fascination pour la machine qui « sait » les secrets de la santé, de la maladie et de la mort et, de la part du médecin, un rôle réduit à un simple « *outil de ses outils.* »

Une première réponse se trouve dans l'éthique de l'intelligence artificielle.

La Commission nationale de l'informatique et des libertés comme la Haute autorité de santé ont mis en avant deux principes pour réguler l'utilisation des algorithmes et de l'intelligence artificielle :

– la loyauté, principe selon lequel, en premier lieu, le système doit se comporter en cours d'exécution comme le concepteur a déclaré qu'il le ferait et, en second lieu, l'information doit être accessible, notamment en termes de compréhension, qu'il s'agisse des critères de classement ou de la logique de fonctionnement de l'algorithme ;

– la vigilance, c'est-à-dire le suivi des systèmes d'algorithmes pour repérer l'apparition des phénomènes non voulus ou non envisagés initialement.

Cette question relève d'une attention le plus en amont possible et suppose sans doute l'institution de comités d'éthique en sciences et technologies du numérique.

Il s'agit de garantir au médecin la capacité de comprendre le raisonnement algorithmique suivi pour décider si et quand il doit s'en écarter en vue d'établir un diagnostic qui soit de sa propre responsabilité.

Néanmoins, il serait vain de croire que la crainte d'une remise en question du médecin disparaîtra facilement avec la banalisation de l'approche algorithmique. La pire des solutions serait pourtant, de la part du médecin, la tentation de repliement sur la « vraie médecine », celle d'autrefois, d'avant les algorithmes. D'ailleurs, une partie de la solution se trouve dans la pyramide des âges des médecins actuellement en activité. Par le seul effet de la démographie médicale, interviendra un effet générationnel : les outils de l'intelligence artificielle ne seront « révolutionnaires » que pour ceux qui ont longtemps exercé avant leur développement. Pour les générations suivantes, leur présence ira de soi. Ces instruments feront partie de l'exercice du métier.

La question principale est donc d'organiser la transition pour les nouvelles générations afin que l'aspect technique ne soit pas le seul privilégié, mais aussi ce que le Conseil d'État qualifie dans son étude du 28 juin 2018 de dimension humaine du colloque singulier entre le médecin et le malade.

*« Prendre soin de quelqu'un, c'est le traiter comme un sujet de raison, de valeurs et de droits, de besoins, de vulnérabilité et d'affects. Cette approche de la philosophie du soin vise à alerter sur le risque d'opposer l'objectif et le subjectif, la technique et l'humain. Le rationnel et le relationnel font partie intégrante du soin et nous invitent à les articuler dans la pratique clinique, en fonction des pathologies et des situations. »* (Le médicament connecté, entre bienveillance et surveillance. Analyse des enjeux éthiques. médecine/science, août-septembre 2018).

Cette dimension humaine ne relève pas d'une proclamation ou d'une disposition législative.

- *Les données de santé et leur traitement*

Dans son étude du 28 juin 2018, le Conseil d'État s'attache aux enjeux éthiques et juridiques de ce qu'il qualifie de « *prolifération des données de santé* ». Il s'agit de données sensibles en tant qu'elles offrent à leur détenteur une appréhension de la santé des personnes en cause, mais aussi, le cas échéant, de leur personnalité et de leur environnement social. Techniquement, l'interconnexion possible et la compatibilité entre les systèmes de recueil, de stockage et de transfert de données permettent de constituer des ensembles de données à caractère personnel incluant de nombreux aspects de la vie privée.

Les données de santé correspondent d'abord aux données relatives aux patients, recueillies tout au long d'un parcours de soins par les différents praticiens ou professionnels intervenant dans son déroulement.

Le système national d'information inter-régimes d'assurance maladie (SNIIRAM) dispose des informations détaillées des feuilles de soins, complétées par les données de facturation hospitalière (programme de médicalisation des systèmes d'information PMSI). Ce dispositif permet de retracer le parcours de soins de la population sous forme de données pseudonymisées (les informations relatives à l'identité de la personne sont remplacées par un numéro d'anonymat unique pour un individu). Ces données relèvent du Système national des données de santé (SNDS).

Les jeux de données « anonymisées » – c'est-à-dire pour lesquelles le retour à l'identité des individus est impossible – sont destinés à un accès en *open data*, permettant une réutilisation sans autorisation. Les données pouvant permettre de retrouver l'identité des individus sont accessibles sur autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés pour les utilisateurs autres que les organismes publics ou chargés d'une mission de service public.

À côté de ces données de santé au sens strict, une masse importante d'informations sur les personnes est recueillie en dehors d'un parcours de soins, à l'occasion de tout ce qui relève de la « médecine d'Internet » et des applications pour *smartphones*, dont le serveur utilisé renvoie les données recueillies au site du fournisseur des services. Celui-ci en dispose pour les analyses statistiques nécessaires à son activité ou à titre de sources de profits en cas de vente du fonds documentaire à d'autres acteurs.

Le Règlement général relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation des données (RGPD) du 27 avril 2016 retient une définition large des données de santé : « *les données à caractère personnel relatives à la santé physique et mentale d'une personne physique, y compris les prestations de service de soins de santé, qui révèlent des informations sur l'état de santé de cette personne* ». Le Règlement précise que cette définition s'entend de « *toute information concernant, par exemple, une maladie, un handicap, un risque de maladie, les*

*antécédents médicaux, un traitement clinique ou l'état physiologique ou biomédical de la personne concernée, indépendamment de sa source, qu'elle provienne, par exemple d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé, d'un hôpital, d'un dispositif médical ou d'un test diagnostic in vitro. »*

En cas de recueil de telles données à des fins commerciales, le responsable du traitement doit obtenir le consentement préalable de la personne dont les données sont collectées après que la finalité du traitement aura été précisée et dans la mesure où seules seront traitées les données strictement nécessaires à la poursuite de la finalité en cause (principe de minimisation).

Un risque sous-jacent tient à la possibilité, ouverte par la puissance des dispositifs d'intelligence artificielle, d'analyser et de reconstituer les liens entre les données anonymisées ou pseudonymisées et les individus à l'origine de celles-ci.

\*  
\*      \*

### **Recommandations**

**Vos rapporteurs soulèvent la question de l'interdiction aux sociétés d'assurance santé complémentaire de l'accès aux données de santé, patronymisées ou anonymisées, qu'elles ont les moyens de rapprocher des données individuelles en leur possession. Une telle interdiction avait été souhaitée par le Sénat lors des travaux préparatoires de la loi du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles, sans qu'il ait pu convaincre l'Assemblée nationale de son bien-fondé. L'importance de l'enjeu est telle que cette question mériterait d'être à nouveau examinée.**

## RECOMMANDATIONS

### I. LES EXAMENS ET LE CONSEIL GÉNÉTIQUES

- *Le droit de ne pas savoir*

Votre rapporteur fait siennes les conclusions de l'étude du Conseil d'État du 28 juin 2018 et des avis n° 124 du 21 janvier 2016 et n° 129 du 18 septembre 2018 du Comité national consultatif d'éthique. Ne devraient être communiquées aux patients que les informations portant sur les caractéristiques génétiques relevant du motif de la consultation et de l'objet de la prescription, ainsi que la réalisation de l'analyse génétique, qu'elle soit de nature constitutionnelle (ce qui est le cas actuellement) ou somatique (ce qui n'est pas le cas actuellement).

L'information délivrée au patient doit être particulièrement explicite quand l'analyse génétique porte sur plusieurs gènes pouvant participer à des degrés divers à la causalité de la pathologie considérée.

Votre rapporteur est réservé quant à la réalisation d'analyses des caractéristiques génétiques des personnes dans le but d'établir un « profil génétique » comportant un panel de gènes dont les mutations connues sont directement responsables de maladies monogéniques héréditaires. Ce type de pratique, d'une part, serait en désaccord avec le principe consistant à délivrer au patient uniquement les informations sur les caractéristiques génétiques en lien avec la pathologie ayant motivé la consultation médicale, d'autre part, pourrait instituer une inégalité si l'analyse de ce panel de mutations n'était pas autorisée pour la population générale.

Votre rapporteur est opposé à la réalisation d'analyses génétiques dans le but d'établir un « profil génétique de prédisposition (ou de prédiction) » portant sur une liste, d'ailleurs non exhaustive par nature, de gènes de susceptibilité ou de prédisposition associés à des maladies multifactorielles pour lesquelles le composant génétique joue un rôle partiel dans la survenue de la maladie. Un cas particulier qu'il est nécessaire de mettre à part est l'analyse des gènes BRCA1 et BRCA2 associés à une susceptibilité accrue à la survenue de cancers du sein et de l'ovaire chez les parentes des patientes porteuses de ces pathologies.

Votre rapporteure estime envisageable de réexaminer la notion de finalité de l'examen génétique pour permettre l'information du patient sur une anomalie génétique découverte incidemment, dès lors qu'elle pourrait faire l'objet de mesures de prévention ou de soins, tout en respectant le droit de ne pas savoir

Vos rapporteurs insistent sur la nécessité que les analyses portant sur les caractéristiques génétiques des personnes soient prescrites par un médecin généticien agréé, que celles-ci soient réalisées dans des laboratoires et structures techniques accrédités et que les résultats de ces analyses soient communiqués aux patients, qui devront faire l'objet d'un suivi, dans le cadre d'un environnement pluridisciplinaire (médecin généticien, conseiller en génétique, psychologue, médecins spécialistes...).

Enfin, vos rapporteurs soulignent l'absolue nécessité de maintenir un encadrement très strict de l'accessibilité aux données génétiques, qu'elles soient de nature constitutionnelle ou somatique. Aucune discrimination d'une personne sur la base de ses caractéristiques génomiques ou génétiques ne saurait être tolérée notamment, mais pas seulement, dans les domaines de l'assurance ou de la vie professionnelle.

- *Les examens génétiques à des fins diagnostiques sur une personne décédée*

Votre rapporteure a approuvé la proposition de loi sénatoriale le prévoyant lors de son examen par le Sénat.

Votre rapporteur n'est pas défavorable à cette proposition de loi adoptée en première lecture par le Sénat et reprise par le Comité consultatif national d'éthique dans son avis n° 129 du 18 septembre 2018. La question de la source cellulaire à partir de laquelle l'ADN serait extrait pour la réalisation de l'analyse génétique reste posée : cellules stockées avant le décès de la personne ? Cellules prélevées lors d'une éventuelle autopsie ? Dans tous les cas, une réflexion sur l'éventualité d'une absence de consentement de la personne décédée doit être menée.

- *Les tests en accès libre*

Vos rapporteurs sont favorables au maintien de l'interdit du libre accès aux analyses génétiques pour la population générale, tout en reconnaissant son manque d'effectivité et la facilité avec laquelle ces tests peuvent être réalisés. Ils soulignent également l'incohérence de telles pratiques, si elles étaient autorisées, eu égard à l'absence d'encadrement, de contrôle de la qualité des tests génétiques et de règles de protection des données personnelles, alors que ceux pratiqués dans le cadre médical ou scientifique exigent un encadrement strict et l'intervention de professionnels qualifiés.

- *Le diagnostic préconceptionnel généralisé*

Vos rapporteurs ne sont pas favorables à un tel diagnostic, reprenant à leur compte l'avis du Conseil d'État, dans son étude du 28 juin 2018.

Ils posent également la question du nombre de gènes étudiés : ceux responsables des pathologies héréditaires les plus fréquentes ? Ou bien l'ensemble

des gènes connus pour lesquels une mutation pathogène a été démontrée (alors que plus de 2 000 maladies monogéniques sont recensées) ? Se pose également les questions de la prise en charge financière, des conditions de réalisation de ces analyses et de l'encadrement médical indispensable exigeant des ressources importantes.

- *Le diagnostic préimplantatoire*

Votre rapporteur est favorable à la réalisation d'études biomédicales préalablement à une éventuelle modification législative. Au cours de celles-ci, certains paramètres devraient être pris en considération tels que l'innocuité pour l'embryon de l'élargissement du DPI au DPI-A (besoin d'un nombre de cellules garantissant l'obtention de résultats informatifs incompatible avec la survie de l'embryon ; durée de réalisation de la recherche de mutations concomitamment à celle d'aneuploïdies risquant d'imposer une vitrification de l'embryon et ses risques inhérents d'échec de grossesse ultérieure) et médico-économique.

Votre rapporteure est favorable à l'élargissement du DPI au DPI-A.

Vos rapporteurs sont défavorables au maintien dans la loi du DPI-HLA compte-tenu du questionnement éthique qu'il pose, des difficultés techniques qu'il sous-tend. En tout état de cause, cette pratique n'existe plus en France depuis 2014.

## II. LE PRÉLÈVEMENT ET LA GREFFE D'ORGANES

- *Le consentement présumé au prélèvement post mortem*

L'équilibre atteint apparaît satisfaisant.

Vos rapporteurs insistent sur l'importance de l'information et de la sensibilisation au don d'organes. Ils préconisent, à côté des campagnes de communication déjà réalisées et à renforcer, notamment dans les régions où le taux de refus est important, d'informer sur le don d'organes au collège et au lycée.

- *Le don dit « croisé »*

Vos rapporteurs sont favorables à l'extension de la chaîne de dons croisés à *titre expérimental, par exemple sur trois ans*, avec une organisation et une évaluation confiées à l'Agence de la biomédecine. Au cours de cette période d'expérimentation, il serait souhaitable que soient évaluées : l'efficacité globale de l'approche en termes de greffes réalisées, mais également la comparaison des résultats en fonction de l'ajout ou non, en début de chaîne, d'un don à partir d'un prélèvement *post mortem*. Bien entendu, ce type de don concerne uniquement le rein. Enfin, vos rapporteurs ne sont pas favorables à l'intervention, en début de chaîne, d'un donneur vivant qu'il soit apparenté à un des couples donneur-receveur de la chaîne ou non.

- *L'expression du consentement*

Vos rapporteurs considèrent qu'en raison de l'absence de fait de l'anonymat entre le donneur vivant et le receveur, anonymat qui garantirait l'absence de toute possibilité de pression, il est indispensable, malgré la lourdeur possible de la procédure, que le consentement libre et éclairé du donneur soit exprimé devant le président ou un magistrat du tribunal de grande instance.

### III. L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION INTRACONJUGALE

- *La condition d'âge pour accéder à l'assistance médicale à la procréation*

Vos rapporteurs estiment qu'il n'y a pas lieu d'indiquer dans la loi une limite d'âge pour la femme et pour l'homme à la réalisation de l'AMP, les bonnes pratiques édictées par l'Agence de la biomédecine étant suffisantes. En revanche, ils insistent sur la nécessité d'une information précise donnée aux couples en amont de la prise en charge sur la probabilité de grossesse et les risques materno-fœtaux des grossesses tardives et ce, de manière homogène sur tout le territoire.

- *L'insémination et le transfert d'embryon post mortem*

Sur la possibilité d'AMP post-mortem, que ce soit par insémination ou par transfert d'embryon, le législateur devra se prononcer en cohérence avec l'ensemble des dispositions qui seront prises lors de la révision des lois de bioéthique et, notamment, avec le choix qui sera fait d'ouvrir ou non l'AMP aux femmes seules.

Si la décision était prise d'autoriser l'AMP aux femmes seules, alors pour ce qui concerne l'AMP *post-mortem* il conviendrait de prendre en compte le délai entre le décès du conjoint et la réalisation de l'AMP et de conserver la filiation paternelle, ainsi que de s'assurer qu'avant son décès, le conjoint décédé avait exprimé sa volonté de voir poursuivre le projet parental.

### IV. L'AUTOCONSERVATION DES GAMÈTES

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le désir tardif de grossesse : la volonté de privilégier une vie personnelle et/ou professionnelle sans charge de famille ; le fait de pas avoir trouvé le compagnon qui soit également père ; d'éventuelles difficultés financières ou matérielles chez les femmes jeunes ; une organisation inadéquate de la société en termes de charge de travail, de possibilité de garderie ou de crèches, etc.

On peut considérer que la législation actuelle incite les femmes jeunes n'ayant pas eu d'enfant, pour lesquelles la probabilité d'obtenir des ovocytes fécondables est élevée, à faire un don avec autoconservation alors qu'elles ont des chances non négligeables de pouvoir procréer naturellement. Ainsi deux facteurs poussent les femmes jeunes vers le don d'ovocytes : d'une part, l'âge qui est un critère déterminant de la qualité de leurs ovocytes et de la possibilité d'obtenir des

embryons implantables, d'autre part, des raisons de carrière professionnelle ou de difficultés matérielles momentanées.

Toutes ces raisons poussent vos rapporteurs à suggérer de bien distinguer le don altruiste et gratuit d'ovocytes de la possibilité d'autoconservation d'ovocytes chez la femme n'ayant pas eu d'enfant.

Vos rapporteurs insistent également sur l'absolue nécessité d'encadrer la pratique de l'autoconservation ovocytaire par certaines conditions : l'âge de la femme au moment de l'autoconservation ; ses motivations en termes de projet parental ; le risque lié à la pratique du recueil d'ovocytes ; la chance relativement faible à l'heure actuelle d'obtenir une grossesse après réchauffement des ovocytes et fécondation par ICSI ; le risque des grossesses tardives pour la mère et l'enfant. En outre, le consentement à poursuivre l'autoconservation des ovocytes devrait faire l'objet d'une confirmation périodique.

Enfin, vos rapporteurs considèrent qu'une information précise, et ceci dès l'école, sur la physiologie de la reproduction humaine et la fertilité de la femme est indispensable, car celles-ci sont trop souvent méconnues.

## V. L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION AVEC DON DE GAMÈTES

- *Le consentement au don de la part de l'autre membre du couple*

Vos rapporteurs sont favorables au maintien du consentement du conjoint ou du partenaire de vie comme préalable au don de gamètes d'une personne vivant en couple. En revanche, ce consentement ne saurait être révocable quel que soit le devenir de ce couple.

Vos rapporteurs sont également favorables à permettre, le cas échéant et sous le contrôle de l'Agence de la biomédecine, d'habiliter les centres privés à recueillir et stocker les gamètes à condition que ce soit dans les mêmes conditions matérielles, de qualité, et financières que pour les centres publics.

Vos rapporteurs estiment indispensable l'établissement d'un registre national des donneurs, voire des receveurs de gamètes. Ce registre pourrait être géré par l'Agence de la biomédecine.

Dans la mesure où des couples infertiles peuvent accueillir des embryons surnuméraires conçus par d'autres couples dans le cadre d'un projet parental avec leur consentement, il apparaît difficile et incohérent à votre rapporteur de maintenir dans la loi l'interdiction du double don de gamètes (ovocytes et spermatozoïdes).

- *L'anonymat du don et l'accès de l'enfant aux informations relatives à la part de ses origines génétiques liée au don de gamètes*

Votre rapporteur est favorable au principe d’anonymat de la donneuse ou du donneur au moment du don MAIS avec deux possibilités :

– soit la donneuse ou le donneur accepte que toute son identité soit révélée à la majorité de l’enfant à naître, si celui-ci a été averti par ses parents et s’il en formule la demande ;

– soit la donneuse ou le donneur refuse et l’enfant à naître au moment de sa majorité, ayant été averti par ses parents et s’il le demande, pourra avoir uniquement accès aux données non identifiantes (couleur des yeux, des cheveux, antécédents médicaux...) de la donneuse ou du donneur.

Votre rapporteure estime nécessaire de conditionner la recevabilité de la candidature d’un donneur à son acceptation d’une communication des données identifiantes à la majorité de l’enfant né grâce au don.

Vos rapporteurs insistent également sur la nécessité d’accompagner de façon opérationnelle les dispositions législatives si elles devaient être modifiées dans le sens indiqué ci-dessus. Dans ce cadre, il pourrait être proposé de mettre en place un registre national qui serait l’outil permettant la coordination et la gestion des donneurs de gamètes et qui pourrait contenir également les données identifiantes et non identifiantes de ces donneurs. C’est vers ce registre, géré par une structure publique nationale, que se tourneraient les personnes nées d’un don de gamètes pour obtenir les informations identifiantes ou non identifiantes de leur parent biologique en fonction du choix du donneur.

Une préoccupation importante est le suivi ou plutôt la quasi-absence de suivi, notamment médical, des donneurs. À l’heure actuelle, le signalement d’une pathologie survenant après le don au cours de la vie du donneur est fondé sur sa seule volonté de délivrer l’information. Ce sont les Cecos qui recueillent et qui collectent ce type d’information, à charge pour eux d’avertir les enfants issus de ce donneur. Cette situation n’est pas satisfaisante, notamment en termes de santé publique et un suivi médical des donneurs devrait être la règle, sans pour autant accroître la charge des Cecos et donc sans nécessiter de moyens supplémentaires.

- *L’extension du champ de l’assistance médicale à la procréation avec don de gamètes*

Parce qu’elle est essentiellement de motivation sociétale et non principalement scientifique, cette question sort du cadre spécifique des objectifs du présent rapport, tel que le prévoit l’article 47 de la loi relative à la bioéthique du 7 juillet 2011. Cependant, vos rapporteurs ne peuvent ignorer le contexte actuel des débats dans la société autour de ce sujet et ont relevé certains points qui leur paraissent, à ce stade, mériter l’attention du législateur.

Si l’accès de l’AMP est élargi par la loi aux couples de femmes, voire aux femmes seules, il sera nécessaire d’anticiper puis de prendre en compte un certain nombre de conséquences sur les plans législatif et juridique (secret entourant la

conception de l'enfant, anonymat ou non du donneur ou de la donneuse, filiation, etc.) mais également médical et sociétal (accompagnement de la mère ou des mères d'intention, gratuité ou non de l'AMP et prise en charge par l'Assurance maladie, risque de pénurie ou non des donneurs de gamètes avec allongement de la liste d'attente, gestion de cette liste entre couples hétérosexuels infertiles, femmes seules ou en couple, etc.).

En tout état de cause, se posera la question de l'accès à l'AMP pour les couples de femmes dont l'une des partenaires est stérile, comme l'illustre le débat sur le refus par le Conseil d'État, par son arrêt du 28 septembre 2018, de renvoyer au Conseil constitutionnel une question prioritaire de constitutionnalité sur le fondement de l'atteinte à l'égalité résultant de la différence de traitement entre un couple formé d'un homme et d'une femme et un couple de personnes du même sexe au regard de l'accès à l'assistance médicale à la procréation.

Pour toute demande d'AMP avec don de gamètes ou d'embryons, votre rapporteure insiste sur la nécessité de prévoir un entretien préalable avec une équipe pluridisciplinaire, comprenant des psychologues et pédopsychiatres, en vue de prendre en considération l'intérêt de l'enfant dont la naissance est souhaitée, de la même façon qu'en vue d'obtenir l'agrément dans la procédure d'adoption plénière.

## VI. L'EMBRYON HUMAIN *IN VITRO*

### ● *La limite temporelle pour la culture de l'embryon in vitro*

Vos rapporteurs sont favorables à élargir dans la loi le délai de culture *in vitro* des embryons destinés à la recherche à 14 jours, correspondant approximativement au début de la différenciation du système nerveux central et périphérique à partir de l'ectoderme.

La recherche ne devra pouvoir être entreprise et réalisée que sur des embryons surnuméraires conçus par AMP dans le cadre d'un projet parental puis cédés, à la suite d'un renoncement de celui-ci, par les parents dans un but de recherche.

Ces embryons destinés à la recherche ne pourront aucunement être réimplantés et seront donc détruits une fois atteint le délai autorisé.

### ● *Les embryons surnuméraires*

Il apparaît nécessaire à vos rapporteurs de se préoccuper dans le cadre de la loi du devenir des embryons congelés qui n'ont pas été réimplantés au cours d'un projet parental et, en particulier, de fixer un délai maximal de conservation de ces embryons.

● *Les recherches biomédicales au titre de l'assistance médicale à la procréation*

Dans l'attente des résultats des études biomédicales menées actuellement, votre rapporteur ne voit aucune raison de légiférer immédiatement.

## VII. LES CELLULES SOUCHES HUMAINES

- *Les cellules souches embryonnaires*

Vos rapporteurs rejoignent les conclusions de l'étude menée par le Conseil d'État sur le sujet à savoir la distinction nette entre :

– d'une part, la recherche sur l'embryon vivant ou l'obtention de lignées cellulaires à partir des embryons surnuméraires, conçus dans le cadre d'un projet parental et proposés par les parents avec une visée de recherche, pour laquelle un encadrement strict est indispensable ;

– d'autre part, la recherche sur des lignées embryonnaires connues et établies, pour laquelle un assouplissement des procédures de contrôle serait bienvenu.

Même si des retards ont été accumulés ces dernières années par la France dans le domaine de la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, il semble actuellement crucial, étant donné les enjeux en termes de connaissances scientifiques mais également de potentiel thérapeutique, d'établir les conditions promouvant ce type de recherche dans notre pays. Bien entendu les protocoles de recherche, toujours encadrés, devront être soumis aux principes bioéthiques du respect de la dignité humaine et n'auront en aucun cas une finalité reproductive ou de clonage.

- *L'encadrement du prélèvement de cellules souches hématopoïétiques*

Vos rapporteurs sont favorables à l'assouplissement des conditions d'expression du consentement du donneur de CSH adulte non apparenté inscrit sur le registre national. En effet, la démarche volontaire et altruiste ainsi que l'absence totale d'interaction entre le donneur et le receveur rendent superflue l'expression du consentement du donneur devant le président du tribunal de grande instance.

En revanche, l'extension de la possibilité de don de CSH par un mineur à tous ses parents, même si elle se conçoit parfaitement sur le plan médical, étant donné l'efficacité thérapeutique des allogreffes haplo-identiques, pose un problème juridique. En effet, le parent (mère ou père) malade est également un des détenteurs de l'autorité parentale qui doit exprimer son consentement devant le président du tribunal de grande instance. Il est ainsi en quelque sorte « juge et partie » et dans ce cas l'absence de pression vis-à-vis du donneur pourrait être difficile à prouver.

## VIII. LES NEUROSCIENCES

- *L'utilisation en dehors du champ médical*

Vos rapporteurs estiment qu'en l'état actuel de la législation, il demeure un risque d'emploi abusif, quant à leur valeur prédictive réelle et étayée, des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle dans le cadre des expertises judiciaires et que le texte actuel de la loi manque de cohérence.

Ils incitent à ce que soient mieux précisés le cadre et la finalité de ces explorations à l'occasion de la prochaine révision des lois de bioéthique en reprenant, notamment, les conclusions des travaux de l'OPECST de 2012 ainsi que le texte adopté en première lecture par la commission spéciale de l'Assemblée nationale dans le cadre de la procédure d'examen parlementaire de ce qui est devenu la loi de juillet 2011.

Prenant en compte les arguments développés par l'Agence de la biomédecine ainsi que l'information sur les conséquences éthiques du développement des connaissances et des techniques dans le domaine des neurosciences, qu'elle fournit, force est de constater leur faible valeur ajoutée ou spécificité par rapport à la veille éthique confiée au Comité consultatif national d'éthique dans ce même domaine. Il serait en conséquence possible de décharger l'Agence de la biomédecine de cette tâche, que l'on peut considérer comme redondante par rapport à celle confiée au Comité précité.

## IX. LA LOI RELATIVE À LA BIOÉTHIQUE ET LES INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES

- *Les données de santé et leur traitement*

Vos rapporteurs soulèvent la question de l'interdiction aux sociétés d'assurance santé complémentaire de l'accès aux données de santé, patronymisées ou anonymisées, qu'elles ont les moyens de rapprocher des données individuelles en leur possession. Une telle interdiction avait été souhaitée par le Sénat lors des travaux préparatoires de la loi du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles, sans qu'il ait pu convaincre l'Assemblée nationale de son bien-fondé. L'importance de l'enjeu est telle que cette question mériterait d'être à nouveau examinée.



## **EXAMEN DU RAPPORT PAR L'OFFICE**



## **LISTE DES PERSONNES ENTENDUES PAR LES RAPPORTEURS**

– M. le professeur Patrick Niaudet, président du conseil d’orientation de l’Agence de la biomédecine.

– M. le Professeur Didier Houssin, président de AP-HP International

– M. le docteur Hervé Chneiweiss, directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique, président du comité d’éthique de l’Institut national de la santé et de la recherche médicale

– Mme Anne Courrèges, directrice générale de l’Agence de la bio-médecine et Mme le docteur Évelyne Marry, directrice de la direction Prélèvement Greffe Cellules souches hématopoétiques

– M. Frédéric Séval, chef de la division et Mme Isabelle Erny, chargée des questions éthiques, à la division des droits des usagers et des affaires juridiques et éthiques du secrétariat général de la direction générale de la santé

Et Mme Cécile Perruchon, sous-directrice et Mme le docteur Suzanne Scheidegger, chargée de mission du bureau bioéthique de la sous-direction de la politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins de la direction générale de la santé

– Mme Anne Courrèges, directrice générale de l’Agence de la biomédecine et M. le professeur Olivier Bastien, directeur de la direction Prélèvement Greffe d’organes

– M. Philippe de Bruyn, directeur général-adjoint chargé des ressources et Mme Isabelle Mery, directrice des systèmes d’information de l’Agence de la biomédecine.

– Mme Alice René, responsable de la cellule de réglementation bioéthique de l’Institut des sciences biologiques du Centre national de la recherche scientifique (CNRS) et membre du comité d’évaluation éthique de l’Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

– M. le professeur Emmanuel Hirsch, professeur des universités, directeur de l’Espace régional éthique d’Ile-de-France, de l’Espace national de réflexion éthique Maladies neuro-dégénératives, président du conseil pour l’éthique de la recherche et l’intégrité scientifique de l’Université Paris-Saclay

– M. le docteur Pierre Lévy-Soussan, pédopsychiatre, praticien en centre médico-psychologique pour l’enfant et la famille, membre du conseil d’orientation

de l'Agence de la biomédecine, ancien membre du Conseil national d'accès aux origines personnelles

– Mme le professeur Dominique Stoppa-Lyonnet, professeur de génétique médicale à l'Université Paris-Descartes, chef du service de génétique oncologique de l'Institut Curie, ancien membre du Comité consultatif national d'éthique

– M. Alain Claeys, ancien député, rapporteur de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques pour la bioéthique et rapporteur du projet de loi de révision de la loi relative à la bioéthique

– M. le professeur Benoît Vallet, ancien directeur général de la santé, conseiller-maître à la Cour des comptes

– M. Jean Leonetti, ancien député, rapporteur de la mission d'information parlementaire sur la révision des lois de bioéthique et de la commission spéciale en charge de l'examen du projet de loi de révision de la loi relative à la bioéthique

– Mme le professeur Claudine Bergoignan-Esper, professeur émérite de droit de la santé et de droit médical, et M. le professeur Jean-Noël Fiesinger, professeur émérite de médecine, membres de l'Académie nationale de médecine

– M. le Docteur Jean-Michel Farroudja, président de la section éthique et déontologie du Conseil national de l'ordre des médecins et M. le professeur Serge Uzan, conseiller du président de Sorbonne Université et directeur délégué de l'Institut universitaire de cancérologie

– M. le Professeur Stéphane Viville, responsable de l'Unité de génétique de l'infertilité du centre hospitalier et universitaire de Strasbourg

– M. le Professeur Samir Hamamah, professeur des hôpitaux, chef du département de biologie de la reproduction et de l'équipe médicale biologie de la reproduction et diagnostic préimplantatoire du centre hospitalier universitaire de Montpellier

– Mme Anne Courrèges, directrice générale de l'Agence de la biomédecine, et M. le professeur Philippe Jonveaux, directeur de la direction Procréation, embryologie et génétique humaines, Mme le docteur Françoise Merlet, médecin référent de cette direction et M. Samuel Arrabal, responsable du pôle recherche à la direction générale adjointe médicale et scientifique

– M. le docteur Olivier Caron, généticien, responsable de l'équipe d'oncogénétique de l'Institut Gustave Roussy

– M. le professeur Vincent Lévy, oncologue, spécialiste en hématologie et maladie du sang à l'hôpital Avicennes à Bobigny

– M. le professeur Alain Luciani, chef du service d'imagerie médicale du centre hospitalier universitaire Henri Mondor à Créteil