

Le bilan d'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004

Les points clés

Le bilan de l'Agence de la biomédecine s'inscrit dans un large dispositif de consultation en vue de la révision de la loi de bioéthique de 2004⁽¹⁾

Comme pour la précédente loi de 1994, la révision de la loi de bioéthique du 6 août 2004 est prévue au terme d'un délai de 5 ans.

Le rapport sur l'application de la loi de bioéthique du 6 août 2004 remis par la directrice générale de l'Agence de la biomédecine à la ministre le 24 octobre 2008⁽²⁾ s'inscrit dans le dispositif de consultation mis en place par le gouvernement pour aborder cette révision. La portée éthique des domaines couverts par la loi impliquant l'ouverture d'un débat bien préparé et documenté, il a en effet souhaité se donner les moyens d'une réflexion rigoureuse.

Le Premier ministre a d'abord saisi le Conseil d'Etat en vue d'une étude préalable à la révision de la loi (*remise prévue début 2009*) et a demandé au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) d'identifier les problèmes philosophiques et les interrogations éthiques, de manière à délimiter le contenu et le périmètre de la réflexion (*le texte rend compte de la complexité des questions qui méritent d'être débattues*).⁽²⁾

La ministre chargée de la santé a demandé à l'Agence de la biomédecine d'établir un bilan pratique, s'appuyant sur son expertise, de la mise en œuvre effective de la loi au regard de l'évolution de la science et des pratiques médicales ainsi qu'une étude de droit comparé des différentes législations nationales pour apporter à la réflexion un éclairage international.

Compte tenu du rôle que jouent les sociétés savantes, les associations et les fédérations hospitalières dans la mise en œuvre de la loi de bioéthique, il est apparu indispensable de les associer à cette phase préalable de réflexion, aussi la ministre a-t-elle confié à l'Agence de la biomédecine le soin de recueillir leurs contributions éventuelles (*remises en janvier 2009*).

Afin de ne pas cantonner la réflexion à un débat d'experts et permettre aux citoyens de toutes sensibilités de s'y associer, le gouvernement a souhaité compléter la consultation de ces institutions par des états généraux de la bioéthique qui se dérouleront au premier semestre 2009.

(1) <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/agence-bilan.aspx>

(2) http://www.ccne-ethique.fr/docs/avis_105_CCNE.pdf

Les états généraux de la bioéthique

Le président de la République a institué par décret, du 28 novembre 2008, le comité de pilotage des états généraux de la bioéthique : il est chargé de les préparer, de définir la méthode qui doit permettre à tous les points de vue de s'exprimer, d'arrêter les thèmes de débat et de coordonner l'organisation. L'Agence vient en appui de ce comité, avec le ministère de la santé.

Le comité est composé de trois parlementaires très investis dans ces réflexions (Jean Leonetti qui le préside, Alain Claeys, Marie-Thérèse Hermange) et trois personnalités membres du conseil d'orientation de l'Agence (Sadek Beloucif, Claudine Esper, Suzanne Rameix).

Des forums régionaux devraient se tenir au printemps 2009 dans trois villes, suivis d'un débat public à Paris. Le comité de pilotage doit rendre son bilan fin juin afin d'alimenter le débat parlementaire qui débutera à l'automne 2009.

Un site internet est dédié aux états généraux de la bioéthique.

Les parlementaires se sont également saisis du débat et leurs prises de position ont été publiées en 2008 :

- Un groupe de travail du Sénat a produit au nom de la commission des affaires sociales et de la commission des lois, une contribution à la réflexion sur la maternité pour autrui.⁽³⁾
- L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) a adopté le rapport des députés Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte sur l'évaluation de la loi de bioéthique.⁽⁴⁾
- La sénatrice Marie-Thérèse Hermange a établi, au nom de la commission des affaires sociales, un rapport d'information sur "Le sang de cordon : collecter pour chercher, soigner et guérir".⁽⁵⁾

Les étapes de la révision de la loi

février 2007	1 ^{ères} rencontres parlementaires sur la bioéthique : "Quelles révisions de la loi de bioéthique ?"
printemps 2008	Le gouvernement passe commande de rapports au Conseil d'Etat, au CCNE, à l'Agence de la biomédecine et les parlementaires se saisissent du questionnement.
début 2009	L'ensemble des contributions sont rendues publiques
premier semestre 2009	États généraux de la bioéthique
à partir de l'automne 2009	Processus parlementaire d'examen du projet de loi

(3) <http://www.senat.fr/rap/r07-421/r07-4211.pdf>

(4) <http://www.senat.fr/rap/r08-107-1/r08-107-11.pdf>

(5) <http://www.senat.fr/rap/r08-079/r08-0791.pdf>

Le rapport de l'Agence de la biomédecine : structure et contenu

Le rapport de l'Agence se compose de **3** parties.

1 Le bilan de l'Agence lui-même est composé de fiches thématiques regroupées autour des quatre domaines d'application de la loi de bioéthique :

- 1/ le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules,
 - 2/ l'assistance médicale à la procréation,
 - 3/ le diagnostic prénatal, le diagnostic préimplantatoire et la génétique,
 - 4/ la recherche sur l'embryon.
- Une dernière fiche fait le bilan de la création, de l'Agence par la loi de 2004 afin d'encadrer ces quatre domaines d'activité.

Chaque fiche thématique comporte un rappel du cadre juridique, des repères chiffrés pour apprécier l'importance quantitative de chaque activité, une analyse de la mise en œuvre de la loi (les avancées qu'elle a permises, les modalités pratiques de son application sous l'angle tant médical qu'éthique et les difficultés rencontrées), les principales conclusions et pistes de travail à verser à la réflexion sur la révision de la loi.

Ce bilan reflète la réflexion de l'Agence mais donne une large place à l'expression des professionnels qui nourrissent, au sein des groupes de travail, son action.

Ce rapport étant destiné à un public non initié quelques définitions et rappels complètent chaque domaine médical ou scientifique.

2 Une étude comparative de l'encadrement juridique international. Elle montre les réponses apportées, dans des pays voisins ou plus lointains aux questions relevant en France de la loi de bioéthique.

3 Le bilan des travaux du conseil d'orientation au terme de son premier mandat. Outre la liste des principaux avis du conseil, il reprend le document finalisé le 20 juin 2008 par le conseil d'orientation : Contribution

du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine aux débats préparatoires à la révision de la loi de bioéthique – Leçons d'expérience 2005-2008 et questionnements.

14 fiches thématiques

1. Organes/Tissus/Cellules

- 1.1. Donneurs décédés
- 1.2. Donneurs vivants d'organes
- 1.3. Sécurité sanitaire, qualité des pratiques, vigilance, suivi des personnes
- 1.4. Cellules souches hématopoïétiques
- 1.5. Recherche sur le patient décédé*

2. Assistance médicale à la procréation

- 2.1. Recours à l'assistance médicale à la procréation
- 2.2. AMP avec tiers donneur : don de gamètes, accueil d'embryon
- 2.3. Cas particulier de la gestation pour autrui
- 2.4. Sécurité sanitaire et qualité des pratiques, AMP vigilance, suivi des personnes
- 2.5. Recherches biomédicales sur les gamètes et les embryons

3. Diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire, génétique

- 3.1. Diagnostic prénatal et préimplantatoire
- 3.2. Génétique

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

5. L'Agence de la biomédecine : missions et fonctionnement

* non traitée dans cette synthèse, en l'absence de questionnements sur l'application pratique de la loi

2

Organes, tissus, cellules

Donneurs décédés

La loi de 2004 a ajouté, par rapport aux lois de 1994, des dispositions qui ont atteint leur objectif de faciliter, au sein des hôpitaux, le développement de l'activité de prélèvement d'organes en vue de don : elle est devenue priorité nationale et activité médicale à part entière et chaque établissement de santé a l'obligation de participer au recensement des donneurs.

La loi a également réaffirmé le principe du consentement présumé au prélèvement d'organes (qui est tempéré par la possibilité de s'inscrire sur le registre du refus géré

par l'Agence de la biomédecine). Dans les enquêtes d'opinion, 85 % des personnes interrogées s'expriment en faveur du prélèvement de leurs organes à des fins thérapeutiques et la loi de 2004 a cherché à renforcer le respect de la volonté du défunt : lorsqu'elle n'en a pas directement connaissance, la coordination hospitalière de prélèvement doit s'efforcer de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant par le défunt – auparavant, l'expression d'un consentement était recherchée auprès de la famille.

Le régime du consentement présumé est parfois remis en cause par des associations de malades ou quelques professionnels qui pensent que le consentement explicite (démarche d'inscription sur un registre national ou la carte vitale par exemple) favoriserait le prélèvement et la greffe. L'Agence considère cependant ce système comme le plus efficace : le taux de 30 % d'opposition au prélèvement des quelque 3 000 donneurs recensés par an signifie également 70 % d'acceptation, taux que le consentement explicite n'a nulle part permis d'atteindre.

➔ Pour l'Agence de la biomédecine, le régime actuel du consentement au prélèvement d'organes à des fins thérapeutiques a fait la preuve de son efficacité. Il n'apparaît pas utile de le remettre en question. Il lui semble préférable de poursuivre l'action en faveur du renforcement des moyens et de la formation des équipes des coordinations hospitalières de prélèvement ainsi que l'action d'information sur le don et de valorisation de celui-ci.

International

Les pays européens appliquent soit le régime du consentement présumé comme la France, l'Espagne, le Portugal, l'Italie, la Grèce, la Belgique, la Suède et la Finlande, soit le consentement explicite comme le Danemark, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et l'Allemagne. En pratique et quel que soit le régime de consentement adopté par le pays, les équipes médicales s'assurent de la non opposition des familles avant tout prélèvement d'organes.

Interpellée par les doutes qui surgissent parfois dans l'opinion, l'Agence rappelle avec force dans son rapport que conformément à la loi, les prélèvements sont pratiqués sur des personnes dont le décès a été constaté par un médecin étranger au prélèvement, voire deux dans le cas de la mort encéphalique.

Quelques rappels sur le prélèvement et la greffe d'organes en 2007

Donneurs recensés	3 147
Donneurs prélevés	1 562
Taux de prélèvement par million d'habitants	24,7
Greffes d'organes (dont à partir de donneurs vivants ou "dominos")	4 666 (253)
Malades en attente : inscrits au 1^{er} janvier + inscrits dans l'année	13 081
Malades décédés en attente	360

Donneurs vivants d'organes

Dans un contexte de pénurie de greffons et d'un nombre de décès en liste d'attente qui reste d'année en année incompressible, le législateur de 2004 a voulu favoriser la greffe avec donneur vivant en France où, historiquement, le prélèvement sur personnes décédées a été privilégié.

Ainsi, la loi de 2004 a élargi le cercle des donneurs qui était restreint par la loi de 1994 à la famille au premier degré et, en cas d'urgence, au conjoint : la possibilité de faire don de leurs organes est ouverte à toute la parentèle au sens large.

L'Agence constate que l'élargissement n'a pas eu l'effet escompté : dans leur très grande majorité (99 %), les donneurs appartiennent à la famille au premier degré du receveur (parents, enfants, frères et sœurs).

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

La pratique de la greffe à partir de donneur vivant reste marginale en France : 8 % des greffes de rein et 1,7 % des greffes de foie en 2007.

La greffe à partir de donneur vivant ne prend pas son essor en France. S'agissant de la greffe d'un lobe hépatique ou d'un lobe pulmonaire, la raison est à chercher dans les risques de l'intervention pour le donneur. S'agissant de la greffe de rein, l'explication réside plutôt, aux yeux de l'Agence, dans la charge de travail des équipes hospitalières qui ne peuvent mobiliser les ressources nécessaires à la double prise en charge médicale du donneur et du receveur ainsi qu'au suivi et à la coordination de la procédure d'autorisation du don. Celle-ci apparaît longue et contraignante aux équipes de greffe.

Cependant, le bilan des comités d'experts est très positif relativement aux objectifs d'information et d'expression du donneur potentiel. Ils lui offrent un lieu d'expression libre et indépendant, échappant à toute pression, qu'elle émane de la famille du malade ou de l'équipe médicale.

➔ L'Agence pense que la greffe à partir de donneur vivant pourrait se développer en France pour répondre à la pénurie de greffons, en tout cas pour le rein.

- ➡ Le don croisé entre deux ou plusieurs couples donneur-receveur, sous réserve qu'il soit encadré par l'Agence de la biomédecine, pourrait être envisagé pour élargir le cercle des donneurs.
- ➡ Des ajustements de la procédure d'autorisation du don, tout en préservant le rôle essentiel des comités d'experts, pourraient l'alléger.
- ➡ Il serait souhaitable que les moyens des équipes soient mis en cohérence avec les contraintes imposées par la loi.

International

Le don d'organes entre vifs est historiquement très développé dans les pays du Nord de l'Europe, les Etats-Unis ou le Canada pour des raisons climatiques et géographiques, du fait qu'il évite le transport du greffon, ou culturelles. Il peut représenter jusqu'à 40 % des greffes.

La restriction du don au cercle familial ne se retrouve pas dans ces pays qui reconnaissent la possibilité de faire un don à toute personne ayant « des relations affectives étroites » avec le receveur.

Sécurité sanitaire, qualité des pratiques, vigilance et suivi des personnes

En ce qui concerne la sécurité et la qualité des pratiques, l'Agence de la biomédecine met en exergue les difficultés de mise en œuvre de la biovigilance relative aux organes. Celle-ci n'entre pas dans ses missions spécifiques, mais dans celles de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) à laquelle le législateur a donné, de par la loi sur la sécurité sanitaire de 1998, une compétence générale pour les vigilances sanitaires. A ce titre, elle assure la mise en œuvre du système national de biovigilance relatif aux éléments et produits du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques et aux produits thérapeutiques annexes (par exemple les liquides de conservation des organes entre le prélèvement et la greffe).

Le circuit réglementaire de surveillance des incidents ou effets indésirables relatifs aux organes prélevés en vue de greffe prévoit que les professionnels de santé les signalent au correspondant local de biovigilance de leur hôpital, lequel transmet le signalement à la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS et en informe en parallèle l'Agence de la biomédecine. Or dans la pratique, les professionnels de la greffe effectuent le plus souvent

les signalements auprès de leurs interlocuteurs privilégiés, les services de régulation et d'appui de l'Agence de la biomédecine, opérationnels 24h sur 24 et très efficaces dans la gestion des alertes qui découlent des signalements.

Ainsi en 2007, les trois quarts des déclarations de biovigilance à l'AFSSAPS ont été effectuées par le correspondant de l'Agence de la biomédecine, lequel rédige pour l'AFSSAPS le rapport de synthèse annuel.

- ➡ L'Agence conclut sur l'opportunité de s'interroger sur l'opérationnalité et la cohérence du dispositif de biovigilance pour le prélèvement et la greffe d'organes.

76 déclarations de biovigilance à l'AFSSAPS en 2007, dont 3 événements graves survenus chez des donneurs vivants, notamment un décès. 11 tumeurs chez un donneur dont au moins un organe a été greffé.

21 incidents de contamination bactérienne du liquide de conservation des organes.

Cellules souches hématopoïétiques (CSH)

L'Agence souligne les disparités des dispositions de la loi sur le prélèvement des CSH de la moelle osseuse selon qu'elles sont prélevées directement dans l'os ou prélevées par cytophérèse dans le sang, en particulier les conditions d'autorisation (le prélèvement de moelle sur mineurs est possible, celui de sang interdit) et l'expression du consentement (devant un magistrat ou par simple écrit).

Les risques encourus et les finalités thérapeutiques ne justifient pas ces différences qui ne sont plus comprises par les donneurs ou les centres de greffe.

- ➡ L'Agence retient la nécessité d'unifier le régime juridique des CSH issues de la moelle osseuse, quel que soit le mode de prélèvement.

Les CSH issues du placenta prélevées à la naissance dans le cordon ombilical sont quant à elles régies par les dispositions relatives aux résidus opératoires (le consentement explicite de la donneuse n'est pas requis, elle doit néanmoins être informée des finalités du prélèvement et peut s'y opposer).

- ➡ L'Agence s'interroge sur l'opportunité de modifier le régime juridique des CSH de cordon ombilical.

En 2007, on compte 154 690 donneurs volontaires inscrits et 6164 unités de sang placentaire conservées au 31 décembre,

14167 recherches de donneurs compatibles avec des patients sur le registre France Greffe de moelle,

4 239 greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées en France, dont 765 greffes allogéniques non apparentées.

Pour répondre à l'augmentation du nombre de greffes de sang placentaire, l'Agence participe activement au développement des banques de sang placentaire alimentées par des réseaux de maternités. Les banques autorisées sont publiques et à visée allogénique : les unités de sang placentaire sont inscrites sur le registre France Greffe de Moelle de l'Agence de la biomédecine, lui-même interconnecté avec les registres internationaux, afin qu'elles puissent bénéficier à un malade où qu'il se trouve dans le monde.

Face à une demande croissante de conservation de sang de cordon ombilical à usage autologue, c'est-à-dire au bénéfice de l'enfant du couple, en prévision d'hypothétiques progrès de la médecine qui permettraient un jour de l'utiliser à des fins réparatrices ou régénératrices, des sociétés privées souhaitent en faire une activité commerciale. Pour l'instant, elles n'y sont pas autorisées car la loi soumet la création de banques de dérivés du corps humain à une utilisation thérapeutique, qui n'est à ce jour pas prouvée. Elle pourrait cependant l'être un jour.

➡ L'Agence invite donc le législateur à légiférer sur les banques de sang de cordon à usage autologue pour éviter qu'elles ne se développent sans respect des principes éthiques.

International

La plupart des pays autorisent la conservation de sang placentaire à visée allogénique et autologue dans des banques publiques ou privées. Dans ces pays, le respect des normes de sécurité et de qualité, ainsi que le typage HLA des unités conservées ne sont en règle générale effectifs que dans les banques publiques où la conservation est à visée allogénique.

➡ Par ailleurs, l'Agence suggère d'instituer le suivi de l'état de santé des donneurs de CSH apparentés et non apparentés, au même titre que les donneurs vivants d'organes ou les donneuses d'ovocytes.

L'assistance médicale à la procréation

Recours à l'assistance médicale à la procréation

Conditions de l'AMP

Au regard de la loi française, l'AMP est considérée comme une thérapeutique destinée à pallier l'infertilité pathologique d'un couple, médicalement constatée, ou à éviter un risque de transmission d'une maladie. Elle est à ce titre prise en charge par l'assurance maladie et ne peut être financée par un couple demandeur.

Elle est réservée à des couples engagés dans un projet parental, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans, formés d'un homme et d'une femme, tous deux vivants (le décès d'un membre du couple interdit la poursuite de la démarche d'AMP) et en âge de procréer (la loi ne fixe pas la limite).

L'AMP n'est donc pas envisagée en France comme un mode de procréation alternatif, susceptible de pallier les impossibilités de procréer au sens large, qu'elles soient physiologiques ou sociales (couples dont la femme est ménopausée, femmes célibataires, femmes homosexuelles), dans une logique d'aide à la parentalité.

En 2006, 20 000 enfants sont nés vivants après une AMP. Sur 830 000 naissances, 6 000 sont issus d'une insémination artificielle et 14 000 d'une fécondation in vitro.

➡ Des principes éthiques et sociétaux sous-tendent la plupart de ces dispositions et ne relèvent donc pas de l'expertise de l'Agence de la biomédecine.

➡ L'Agence suggère en revanche de réfléchir sur des dispositions plus spécifiques comme l'âge de procréer ou la vie commune de deux ans imposée aux couples

non mariés, susceptible de les pénaliser en retardant d'autant le début de leur AMP. L'Agence est interpellée par l'élévation de l'âge moyen de la première grossesse en France (30 ans), qui constitue médicalement une perte de chances de procréer (la fertilité, tant naturelle qu'en AMP, chute fortement après 35 ans) et un risque accru de complications et de cancers du sein.

International

Certains pays reconnaissent l'infertilité dite « sociale » comme condition de recours à l'AMP et ouvrent donc l'accès à cette technique aux femmes célibataires et aux couples de femmes homosexuelles, notamment la Grande-Bretagne, la Grèce, l'Espagne, la Belgique, les Pays-Bas, la Finlande, les États-Unis, le Canada et plus récemment le Danemark.

Les dispositions très poussées de la loi concernant l'information et le consentement préalables des couples, ainsi que celles régissant la conservation des embryons et l'abandon du projet parental (consentement à l'accueil des embryons surnuméraires par un autre couple, aux recherches sur ces embryons ou à leur destruction) ne soulèvent pas, du point de vue de l'Agence, de questions particulières dans leur application.

Le 31 décembre 2006, 176 500 embryons congelés étaient conservés dans les centres d'AMP en France. Ce nombre important résulte de l'activité antérieure à la loi de 2004 qui a clarifié les conditions de l'arrêt de conservation des embryons.

AMP avec tiers donneur : don de gamètes, accueil d'embryon

La mise en œuvre de la loi en matière d'AMP avec tiers donneur est marquée par la faiblesse du don d'ovocytes : la demande d'ovocytes n'est pas satisfaite en France et les couples peuvent attendre jusqu'à 5 ans un don. Cette pénurie, qui génère un tourisme procréatif, est la cause essentielle des interrogations sur les dispositions de la loi de bioéthique sur le don de gamètes.

L'interdiction du don dirigé ou du don familial (le couple demandeur trouve lui-même "sa" donneuse) n'est pas toujours comprise par les couples et l'indemnisation du don, premier pas vers sa rémunération, est considérée par certains comme propre à stimuler le don. Ces questionnements touchent aux principes d'anonymat et de gratuité du don d'éléments du corps humain, au cœur de la bioéthique en France.

➔ L'Agence privilégie pour sa part d'autres pistes de réflexion pour favoriser le don d'ovocytes : la levée de la condition de procréation antérieure, qui écarte du don de nombreuses femmes, une meilleure application de la loi quant à la prise en charge financière des frais liés au don, l'amélioration des moyens

L'activité d'AMP avec tiers donneur est peu importante au regard de l'AMP en intraconjugal : en 2006, le don de spermatozoïdes et le don d'ovocytes ont permis la naissance de 5,6 % et 0,53 % respectivement des enfants issus d'une AMP.

techniques, financiers et humains des centres d'AMP afin qu'ils soient en capacité, ce qui est loin d'être le cas aujourd'hui, d'accueillir les donneuses potentielles et enfin, l'extension au secteur privé lucratif de cette activité, sous réserve d'une stricte réglementation.

L'accueil d'embryon est très peu pratiqué en France. Il est envisagé à titre exceptionnel par la loi qui prévoit des dispositions très complexes à mettre en œuvre.

➔ L'Agence s'interroge sur le maintien d'un régime juridique spécial pour l'accueil d'embryon, qui pourrait être considéré comme une des techniques d'AMP et, à ce titre, simplifié.

Concernant la levée de l'anonymat du don de gamètes au nom du droit d'accès à ses origines personnelles, l'Agence souligne

la complexité de la question et la difficulté d'évaluer la portée sur le long terme de la levée de l'anonymat. Dans les pays européens qui y ont procédé, il est constaté une baisse du nombre de donneurs, un départ des couples vers des pays garantissant l'anonymat ou encore un retour de la pratique du secret envers l'enfant sur son mode de conception.

6

Cas particulier de la gestation pour autrui

La maternité de substitution est interdite en France, qu'il s'agisse de procréation pour autrui (la mère porteuse est aussi la mère génétique) ou de gestation pour autrui.

L'interdiction de la gestation pour autrui, qui permettrait l'accès à la maternité pour des femmes que l'absence d'utérus empêche de porter un enfant, soulève un débat de société. Il ne relève pas de l'expérience de l'Agence de la biomédecine, qui apporte simplement des données quantitatives montrant que le nombre de femmes potentiellement concernées est très faible.

International

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

Sécurité sanitaire, qualité des pratiques, AMP vigilance et suivi des personnes

La loi de 2004 confère à l'Agence de la biomédecine la responsabilité spécifique de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en AMP. En dépit de la parution relativement récente des décrets d'application, l'Agence constate les gains apportés par le regroupement, sous la responsabilité d'une même agence, des autorisations d'activité, de l'élaboration des bonnes pratiques et de la mission de vigilance. Elle met à profit les contacts étroits avec les professionnels pour les inciter à signaler les événements indésirables, pour analyser ces signalements et proposer des mesures correctrices, elle contribue à l'amélioration de la qualité et la sécurité des pratiques.

Plus des deux tiers des 163 événements indésirables signalés au total entre février 2007 et juin 2008 (phase de test) sont graves. 3 patientes sont décédées.

Le suivi de l'état de santé des personnes, parents, enfants, donneuses, demandé par le législateur pour évaluer l'impact des pratiques d'AMP sur leur santé se heurte, dans le cas des 20 000 enfants naissant chaque année d'une AMP alors que l'état des connaissances ne permet pas d'orienter le suivi, à plusieurs sortes de difficultés particulièrement sensibles (stigmatisation, mauvais rapport coût-efficacité). Le recueil continu et exhaustif des données individuelles relatives aux tentatives de fécondations in vitro en France est au cœur de la stratégie de suivi de l'état de santé des personnes participant à l'AMP : il fournira la matière d'études statistiques, éventuellement croisées avec d'autres registres ou fichiers, servira de base au suivi des parents et permettra, grâce à la traçabilité (anonymisée) des tentatives, de remonter au processus d'AMP en cas de nécessité médicale individuelle.

➔ L'Agence montre que l'application de la loi de bioéthique sur le suivi des personnes ayant été l'objet d'une AMP nécessite du temps pour approfondir la réflexion, finaliser les différents dispositifs et les exploiter.

Recherches biomédicales sur les gamètes et les embryons

L'Agence de la biomédecine met en exergue les hésitations sur le cadre juridique des recherches cliniques sur les gamètes et sur les embryons préimplantatoires qui selon certains ne relèveraient ni de la loi de bioéthique qui traite la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines et interdit le transfert à des fins de gestation d'un embryon soumis aux recherches, ni de la loi sur les recherches biomédicales, qui portent sur les personnes. Cette situation interdit, de

fait, les recherches innovantes visant à améliorer les processus de l'AMP et exclut l'embryon de la recherche pour lui-même.

➔ Pour l'Agence, la révision de la loi de bioéthique pourrait être l'occasion de s'interroger sur l'interdiction de réimplanter tous les embryons soumis à des investigations, qui fait courir le risque de tests non encadrés (à l'étranger ou dissimulés) lors de mise au point de techniques innovantes en AMP.

Diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire, génétique

Diagnostic prénatal et préimplantatoire

L'Agence fait le constat que les dispositions de la loi en matière de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire sont cohérentes. Elle note toutefois que le recul n'est pas suffisant pour un bilan approfondi (décret d'application paru le 22 décembre 2006).

Le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire conduisant le plus souvent, si le fœtus ou l'embryon est effectivement porteur de l'altération recherchée, à une interruption médicale de grossesse pour le premier et, pour le second, à la destruction de l'embryon non transféré, ces pratiques ont suscité dans l'opinion des

interrogations sur les limites posées par la loi et son application par les praticiens. Une étude commanditée par l'Agence sur les formes héréditaires de cancers a permis de dégager un consensus pour maintenir les dispositions de la loi réservant cette technique aux couples ayant, du fait de leur situation familiale, 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, entraînant souvent le décès dans le jeune âge.

Génétique

Le décret d'application de la loi de 2004 en matière de génétique médicale n'étant paru qu'en avril 2008, un bilan est prématuré.

L'Agence fait cependant état de l'impossibilité pratique d'établir la liste, prévue par le législateur, des analyses "génétiques", c'est-à-dire qui fournissent une information sur un caractère héréditaire. Jusqu'à présent, aucune liste efficace et consensuelle n'a pu être dressée avec les professionnels.

➔ L'Agence suggère de déterminer les analyses qui doivent relever de la protection particulière voulue par le législateur non pas sur le fait qu'elles renseignent de façon précise sur le génotype par des techniques travaillant directement sur le gène, mais sur le fait que la finalité de leur prescription est la connaissance d'un caractère héréditaire.

S'appuyant sur l'avis de son conseil d'orientation, l'Agence conclut par ailleurs à l'inapplicabilité de fait de la procédure d'information des membres de la famille d'un patient, prévue par la loi en cas de diagnostic d'anomalies génétiques graves pour lesquelles des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées.

Enfin, elle déplore que la liberté de faire réaliser à l'étranger et à ses frais des tests génétiques (tests de paternité, recherche d'une pathologie à révélation tardive, tests de prédisposition à une maladie...), via Internet notamment, s'exerce en dehors du cadre légal. Celui-ci limite les dérives potentielles en termes de qualité et de facturation. Il impose l'expression d'un consentement éclairé par les explications apportées par un médecin prescripteur sur la portée et l'interprétation d'une information génétique.

➔ L'Agence souligne donc l'urgence d'une concertation internationale sur les tests génétiques proposés en libre accès sur Internet.

Recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines

L'Agence consacre un long chapitre de son rapport à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) dont l'interdiction, confirmée par rapport à 1994 mais assortie de la possibilité de dérogations dans des conditions très strictes, figure parmi les principales raisons du principe

de révision de la loi au terme de 5 ans. Un bilan approfondi s'imposait en effet, bilan de l'application du dispositif très novateur d'autorisation et de contrôle des recherches conçu par le législateur, état des lieux des recherches et des résultats obtenus, confrontation de la loi à l'évolution de la science et de la médecine.

Les projets de recherches sur l'embryon et les CSEh autorisés par l'Agence de la biomédecine se caractérisent par leur sérieux et leur pertinence scientifique. Même si la gamme des projets soumis s'étend de la recherche cognitive fondamentale à une recherche plus appliquée, une perspective clinique est toujours envisagée.

Les contrôles sur site ont montré une totale conformité à la réglementation et aux éléments techniques du dossier déposé en vue de l'autorisation dont l'instruction est guidée par deux impératifs majeurs, la qualité de l'expertise scientifique – qui s'appuie sur un comité d'experts – et la garantie du respect des principes éthiques – qui s'appuie sur le conseil d'orientation.

L'Agence atteste du très haut niveau académique des équipes qui ont sollicité des autorisations, à l'expérience reconnue internationalement dans le domaine, mais sur des cellules souches embryonnaires de souris ou des cellules souches adultes. Ces équipes poursuivent en général l'analyse comparée des différents types de cellules souches, ce qui illustre la complémentarité entre ces modèles qu'on oppose parfois.

Les équipes françaises dont les autorisations les plus anciennes ont 4 ans, commencent à produire des résultats tangibles (créations de lignées de CSEh, premières publications). Au niveau international, la poursuite des travaux a permis de confirmer les possibilités thérapeutiques amenées par la recherche sur les CSEh.

Un très faible nombre de projets émanent de sociétés de biotechnologies ou de l'industrie privée. Ceci s'explique principalement par le régime dérogatoire de la législation actuelle, d'une durée de 5 ans, qui introduit une incertitude incompatible avec des investissements privés, qu'ils soient humains ou financiers. Pourtant, le développement clinique des thérapies basées sur l'exploitation des CSE devra à terme être pris en charge par les secteurs pharmaceutique et biotechnologique.

Les recherches sur l'embryon et les CSEh ont mené à l'identification des mécanismes responsables du maintien de l'état pluripotent, une caractéristique des cellules souches embryonnaires, et ont ainsi ouvert la

voie à leur ré-expression dans des cellules différenciées, selon une stratégie qui a conduit en 2006 à la découverte de la reprogrammation des cellules souches adultes en cellules pluripotentes (les cellules iPS).

Cette avancée scientifique majeure est mise en avant par les partisans de l'interdiction des recherches sur les cellules souches embryonnaires humaines, mais il est toutefois prématuré, du point de vue des scientifiques, d'envisager l'abandon de toute recherche sur les cellules souches embryonnaires pour se consacrer aux cellules adultes dont on connaît encore mal un certain nombre de caractéristiques. Les deux types

de recherche doivent encore se nourrir mutuellement pendant un temps sans doute assez long.

➔ Pour toutes ces raisons, l'Agence soumet au législateur toute une série de réflexions sur des évolutions possibles des autres dispositions de la loi concernant ces recherches.

A la mi-2008, 45 projets de recherche (30 équipes) étaient autorisés et 13 visites de contrôle sur site avaient été effectuées.

International

De l'interdiction à l'autorisation des travaux de recherche sur l'embryon humain, les différentes législations peuvent être classées en 4 catégories :

- Législations d'interdiction (Pologne, Irlande, Russie) : toute recherche est interdite.
- Restrictives (Allemagne, Italie, Etats-Unis) : les recherches sur l'embryon sont interdites, mais pas les recherches utilisant des lignées de CSEh importées de l'étranger.
- Permissives avec restrictions (Pays-Bas, Canada, Brésil) : les recherches sur l'embryon et les lignées de CSEh sont permises (ou non interdites), mais le transfert nucléaire et la création d'embryons pour la recherche sont interdits.
- Permissives (Royaume-Uni, Belgique, Espagne, Singapour) : la majorité des techniques sont autorisées, à l'exception du clonage reproductif qui est universellement banni.

L'Agence de la biomédecine

Du point de vue de l'Agence de la biomédecine, le choix de créer une agence unique par extension de l'Etablissement français des Greffes s'est avéré fructueux. Après avoir investi progressivement au cours de ses trois années d'existence les nouveaux champs de compétence, elle a désormais acquis une visibilité et une légitimité tant pour les professionnels de santé que les pouvoirs publics ou la société civile.

De plus, comme pour l'Etablissement français des Greffes, le choix de confier à une même agence de l'Etat tout un ensemble cohérent de missions dans un domaine de compétence, de l'encadrement à l'évaluation en passant par la sécurité sanitaire, l'information et la communication, la formation et la gestion opérationnelle le cas échéant, a montré toute sa pertinence en termes d'efficacité, de réactivité et de légitimité.

Ces constats n'excluent pas les interrogations de l'Agence sur ses missions et son statut.

➔ Elle questionne son statut d'établissement public administratif dans la mesure où, du fait de l'intégration, en 2006, du registre France Greffe de Moelle,

40 % de ses ressources reposent sur des échanges de nature commerciale.

➔ A la lumière de son expérience, elle pose la question de la valeur ajoutée de la procédure d'agrément individuel des praticiens en AMP, DPN et génétique introduite par la loi de 2004.

➔ Elle invite le législateur à s'interroger sur la cohérence de ses missions et de celles de l'AFSSAPS en matière de vigilance.

➔ Elle souligne enfin, à l'heure où de nouvelles perspectives thérapeutiques commencent à apparaître, la nécessité de définir une stratégie nationale en matière de thérapie cellulaire, mission qui pourrait lui être confiée.