

Cours N°4 Partie 2 : Ethique et Procréation Médicalement Assistée.

Ethique

- Dérivé du Grec êthicos, moral, qui a plusieurs sens :
 - « Qui concerne les principes de la morale. »
 - « Partie de la philosophie qui étudie les fondements de la morale. »
 - « Ensemble de règles de conduites. »
 - Ethique médicale : « ensemble des règles morales qui s'imposent aux différentes activités des médecins. »
- Il n'y a pas d'éthique universelle, ni individuelle, ni de société, l'éthique s'adapte à la connaissance et aux besoins.
- L'éthique ne s'apprend pas, elle se vit.
- Il faut se méfier des intellectuels qui surfent sur la coquetterie de l'esprit...

I. Procréation Médicalement Assistée

Définition

- La Procréation Médicalement Assistée (PMA) est une pratique clinique et biologique 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.
Elle est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple pour remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ou éviter la transmission à l'enfant (exemple : DPI) ou à un des membres du couple d'une maladie d'une particulière gravité (exemple : HIV). Elle ne substitue en aucun cas l'acte naturel.

A. Différentes Techniques

1. L'insémination artificielle

L'insémination artificielle est une des techniques les plus courantes dans les centres de traitement de la stérilité. En fonction de l'origine du sperme, il y a deux types d'insémination artificielle :

- L'insémination artificielle avec sperme du conjoint (IAC).
- L'insémination artificielle avec sperme de donneur (IAD).

La technique consiste à déposer à l'intérieur du vagin, du col utérin ou de la cavité utérine, un peu de sperme, ou du sperme préparé au laboratoire par technique de centrifugation-lavage ou par filtration sur gradient de Percoll.

Elle est utilisée lorsque les spermatozoïdes du père sont peu féconds ou lorsque la mère a un problème au niveau du col utérin. Elle permet d'atteindre la paternité sociale pour combler la paternité biologique.

2. Fécondation in vitro et transfert d'embryons (FIV)

La technique de fécondation in vitro (FIV) consiste à faire réaliser la fusion de l'oeuf et du spermatozoïde au laboratoire plutôt qu'à l'intérieur de la trompe de Fallope de la patiente.

La technique de FIV implique une stimulation de l'ovulation de façon à obtenir plusieurs ovocytes qui conduiront à l'obtention de plusieurs embryons qui donneront un meilleur taux de grossesse. La réponse à la stimulation est contrôlée par une série de dosages d'oestradiol plasmatique et par la mesure échographique de la croissance folliculaire.

Au moment opportun, les ovaires sont ponctionnés afin d'en aspirer le contenu et en obtenir des ovocytes. Ces ovocytes sont incubés avec des spermatozoïdes du conjoint. La fécondation a lieu dans les 48 heures qui suivent, les embryons obtenus sont déposés dans la cavité utérine, entre 2 et 6 jours après la ponction de façon à ce que l'implantation puisse se faire les jours suivants.

Réparties sur trois jours, ces étapes sont donc :

- Le conditionnement des spermatozoïdes.
- Le conditionnement des ovocytes (stimulation et ponction).
- La fécondation des ovocytes par les gamètes mâles.
- La culture des embryons.
- L'examen et le transfert des embryons obtenus après deux jours de culture in vitro.
- Eventuellement la congélation des embryons surnuméraires pour un transfert différé.

Elle aide les couples qui ne pourraient pas avoir d'enfants, mais elle est difficile moralement.

3. Injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI)

L'ICSI (ICSI : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) peut être réalisée avec du sperme frais ou ayant été congelé, provenant d'un éjaculat, d'un prélèvement épидидymaire ou d'une biopsie testiculaire. Complémentaire de la Fécondation In Vitro (FIV), la micro-injection intra-ovocytaire d'un spermatozoïde est la « thérapeutique » biologique la plus avancée des fécondations dites "assistées" et fait nettement reculer la notion de stérilité masculine.

Son but principal est de court-circuiter l'étape de fixation-fusion-pénétration du spermatozoïde dans l'ovule lorsqu'il existe un dysfonctionnement au niveau d'une ou plusieurs de ces phases. Elle consiste en une introduction mécanique sous microscope d'un et un seul spermatozoïde vivant, à l'intérieur de chaque ovule recueilli par ponction.

Cette introduction s'opère après perforation des deux membranes que sont la zone pellucide et la membrane cytoplasmique. En cela, elle a succédé aux techniques plus anciennes consistant simplement à perforer la zone pellucide de l'ovule puis à mettre ce dernier en contact de milliers de spermatozoïdes, voire à déposer une dizaine d'entre eux entre les deux membranes.

Le saut dans les techniques induit peut-être une régression éthique, du moins persiste toujours un risque à ce niveau là.

Généralement, ces techniques sont suivies d'un diagnostique pré-implantatoire (DPI).

B. Diagnostic pré-implantatoire

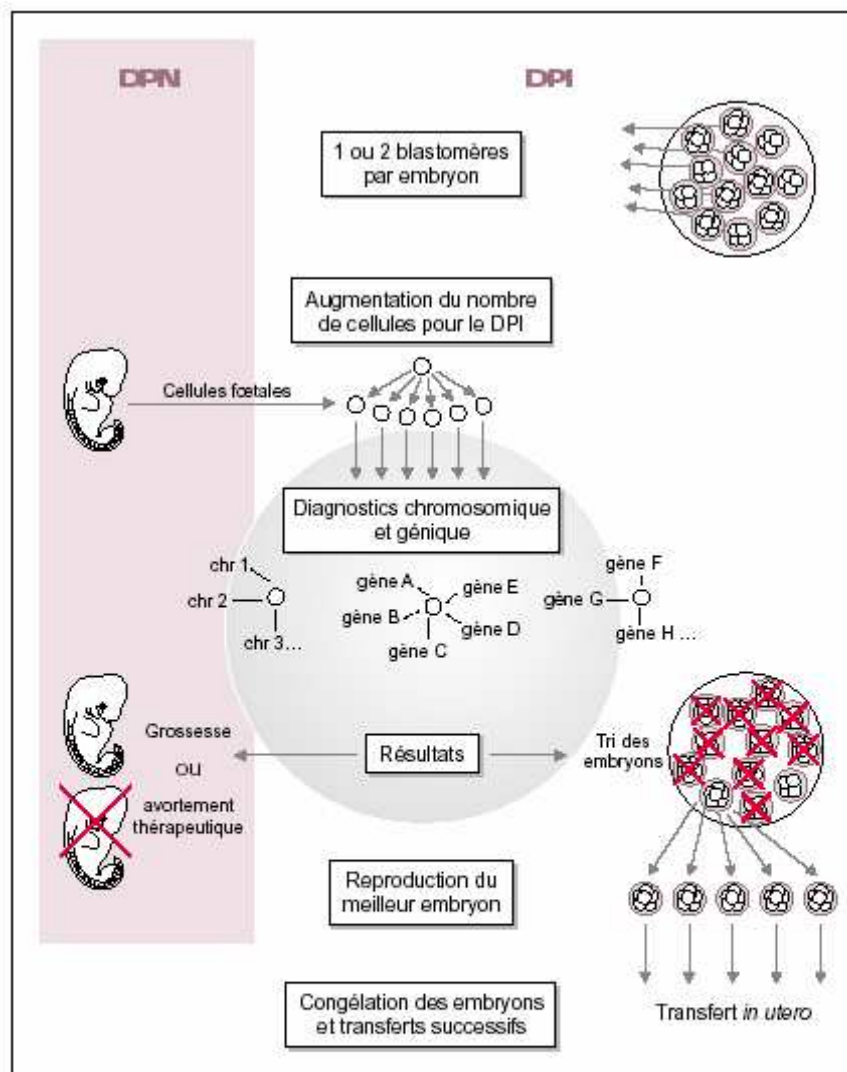


Figure 1. *Potentialités respectives du DPN et du DPI pour faire naître des enfants en bonne santé. À partir de très nombreux embryons, le DPI est capable d'opérer une sélection sévère afin de repérer le « meilleur » embryon conformément à de nombreux critères génétiques. Cet embryon peut alors être reproduit en nombreux exemplaires identiques, assurant la naissance d'au moins un enfant malgré les échecs fréquents du transfert in utero. Comparativement, le DPN permet seulement d'accepter ou de refuser l'unique fœtus en développement.*

C. Conditions d'une AMP

- Demande parentale d'un couple homme et femme, vivant, en âge de procréer, avec vie commune d'au moins deux ans et consentant.
- En cas de tiers donneur, consentement du couple receveur recueilli par un juge ou un notaire.
- Donneur doit déjà avoir procréé, consentement écrit ainsi que celui du partenaire, révocable à tout moment. Pas plus de 10 naissances par donneur.
- Don de gamètes anonyme et gratuit. Parfois informations possibles non identifiantes. (Pour des raisons thérapeutiques par exemple)
- Acte de PMA sous la responsabilité de praticien et d'établissements autorisés.

D. Les cellules souches : quelle voie choisir ?

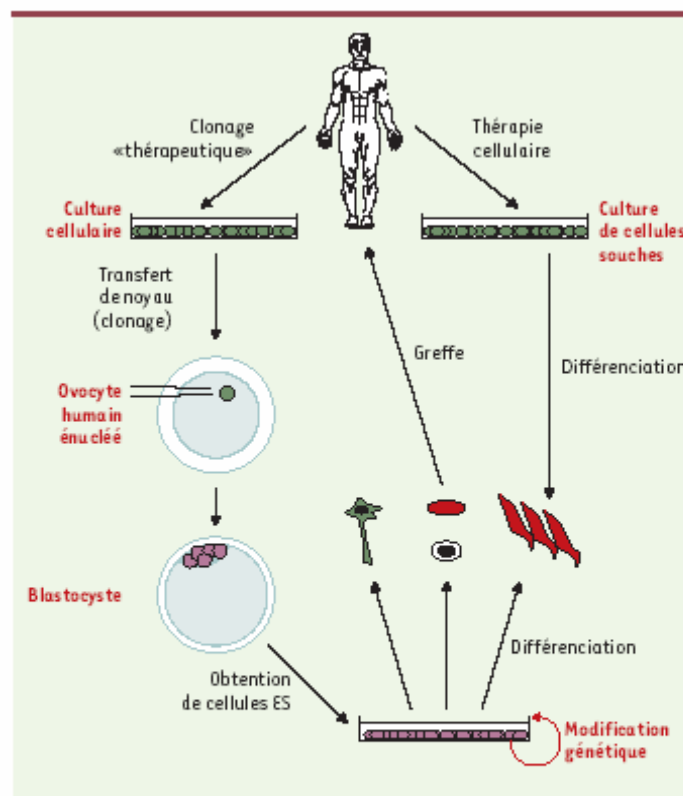


Figure 1. Schéma comparant les différentes étapes qui seraient requises pour la mise en œuvre de procédures thérapeutiques soit à partir de lignées établies de cellules souches embryonnaires ou somatiques, soit après création de ces lignées par clonage.

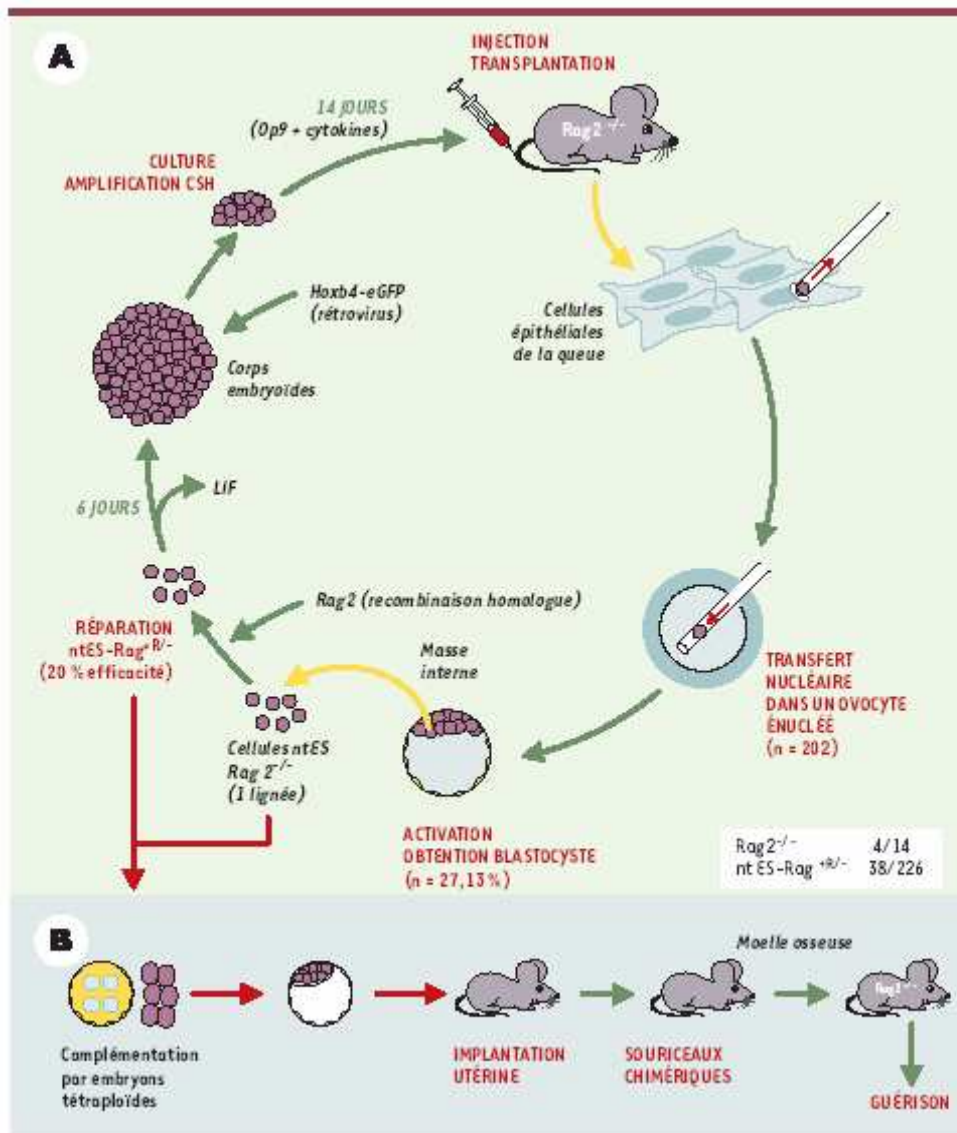
Il y a tout d'abord une ambiguïté concernant le blastocyste, considéré comme un être humain ou comme un être potentiel suivant les pays.

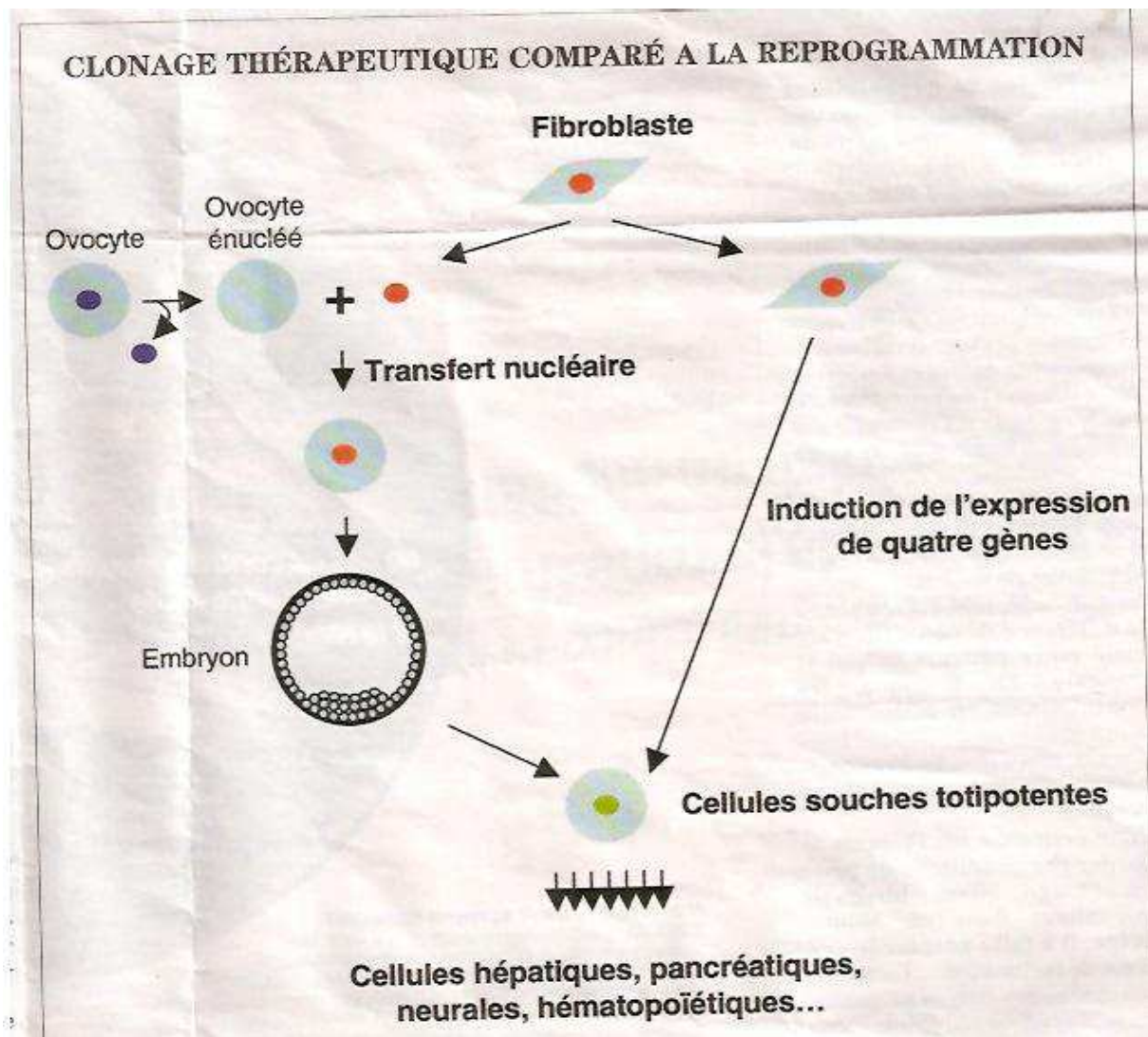
Le rendement de cette technique est faible et il y a de plus un doute sur l'altérité du génome, au niveau de la méthylation et des télomères.

Elle induit un vieillissement accéléré et des anomalies du développement.

<< Clonage thérapeutique >> : de la théorie à la pratique

Laure Coulombel





L'éthique en générale est différente de l'éthique individuelle.

II. LOI N° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique

« Art. L. 2141-2. -L'assistance médicale à la procréation est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple.

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

L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer, mariés ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans et consentant préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination.

Font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons le décès d'un des membres du couple, le dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou la cessation de la communauté de vie, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en oeuvre l'assistance médicale à la procréation. »

Au moment de la demande de l'AMP

- Un couple demande de façon spontanée et d'un commun accord.
- Il possède un certificat de mariage ou de concubinage (>2ans).
- Il certifie avoir reçu le dossier guide et mis au courant des autres techniques d'AMP, de leurs conséquences et des possibilités d'adoption.
- Ils confirment après un mois leur demande d'AMP.

A. Maternité de Substitution

- Elle est interdite quelle soit rémunérée ou gratuite, par insémination ou par don d'ovocyte ou d'embryon.
- C'est la femme qui accouche qui est la mère de l'enfant en dehors du cadre de l'abandon ou de l'adoption.
- La maternité de substitution est autorisée aux Etats-Unis et en Espagne.

B. Tiers Donneur

« Art. L. 2141-7. L'assistance médicale à la procréation avec tiers donneur peut être mise en oeuvre lorsqu'il existe un risque de transmission d'une maladie d'une particulière gravité à l'enfant ou à un membre du couple, lorsque les techniques d'assistance médicale à la procréation au sein du couple ne peuvent aboutir ou lorsque le couple, dûment informé dans les conditions prévues à l'article L. 2141-10, y renonce. »

C. Don d'ovocyte

- Le couple présente une donneuse qui offre ses ovules qui seront donnés à un autre couple stérile. Le couple ayant présenté une donneuse bénéficiera lui d'un don d'une autre donneuse. (En Espagne, chaque couple peut choisir ses ovocytes.)
- Nécessite une congélation embryonnaire (risque viral).
- En ce qui concerne la donneuse :
 - Le don se fait bénévolement et anonymement.
 - La donneuse doit être déjà mère et obtenir l'accord écrit de son conjoint, l'autorisant à donner ses ovocytes.
 - La donneuse ne saura jamais à qui ses ovocytes ont été donnés.
 - La donneuse devra se plier aux examens suivants :
 - Recherche de son groupe sanguin.
 - Recherches d'infections telles que la syphilis, l'hépatite B ou C, le SIDA.
 - Il sera possible de demander une enquête généalogique afin de dépister d'éventuelles maladies génétiques chez cette donneuse et sa famille ainsi qu'une enquête sur les chromosomes.

« La donneuse d'ovocytes doit être particulièrement informée des conditions de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire, des risques et des contraintes liés à cette technique, lors des entretiens avec l'équipe médicale pluridisciplinaire. Elle est informée des conditions légales du don, notamment du principe d'anonymat et du principe de gratuité. Elle bénéficie du remboursement des frais engagés pour le don. » Article L. 1244-7

D. DPI

« Art. L. 2131-4-1 : Par dérogation aux dispositions prévues par le cinquième alinéa de l'article L. 21314, le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro peut également être autorisé, à titre expérimental, lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Le couple a donné naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic.
- Le pronostic vital de cet enfant peut être amélioré, de façon décisive, par l'application sur celui-ci d'une thérapeutique ne portant pas atteinte à l'intégrité du corps de l'enfant né du transfert de l'embryon in utero, conformément à l'article 16-3 du code civil.
- Le diagnostic mentionné au premier alinéa a pour seuls objets de rechercher la maladie génétique ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter, d'une part, et de permettre l'application de la thérapeutique mentionnée au troisième alinéa, d'autre part.

Les deux membres du couple expriment par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic.

La réalisation du diagnostic est soumise à la délivrance d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine, qui en rend compte dans son rapport public conformément à l'article L. 1418-1. Cette autorisation est subordonnée au respect des dispositions prévues au dernier alinéa de l'article L. 21413. »

E. Devenir des embryons

- En cas de FIV, les embryons ne sont pas toujours tous réimplantés.
- Persiste toujours l'ambiguïté du statut des embryons en fonction des pays.
- Les deux membres du couple sont consultés chaque année : si il n'y a plus de projet parental :
 - Accueil des embryons par d'autres couples (anonyme et gratuit).
 - Recherche sur ces embryons.
 - Arrêt de la conservation des embryons.

Recherche et embryons

- La loi interdit la conception d'embryon aux seules fins de recherches.
- Recherche possible sur l'embryon et les cellules embryonnaires pour permettre des progrès thérapeutiques majeurs et si il n'y a pas de méthode alternative.
- Consentement par écrit du couple aux recherches et informé des autres possibilités (accueil par autre couple et destruction).
- Recherche autorisée par l'agence de la biomédecine.

« Art. L. 2151-5. -La recherche sur l'embryon humain est interdite.

A titre exceptionnel, lorsque l'homme et la femme qui forment le couple y consentent, des études ne portant pas atteinte à l'embryon peuvent être autorisées sous réserve du respect des conditions posées aux quatrième, cinquième, sixième et septième alinéas.

Par dérogation au premier alinéa, et pour une période limitée à cinq ans à compter de la publication du décret en Conseil d'Etat prévu à l'article L. 2151-8, les recherches peuvent être autorisées sur l'embryon et les cellules embryonnaires lorsqu'elles sont susceptibles de permettre des progrès thérapeutiques majeurs et à la condition de ne pouvoir être poursuivies par une méthode alternative d'efficacité comparable, en l'état des connaissances scientifiques. Les recherches dont les protocoles ont été autorisés dans ce délai de cinq ans et qui n'ont pu être menées à leur terme dans le cadre dudit protocole peuvent néanmoins être poursuivies dans le respect des conditions du présent article, notamment en ce qui concerne leur régime d'autorisation.

Une recherche ne peut être conduite que sur les embryons conçus in vitro dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation qui ne font plus l'objet d'un projet parental. Elle ne peut être effectuée qu'avec le consentement écrit préalable du couple dont ils sont issus, ou du membre survivant de ce couple, par ailleurs dûment informés des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou d'arrêt de leur conservation. A l'exception des situations mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 2131-4 et au troisième alinéa de l'article L. 2141-3, le consentement doit être confirmé à l'issue d'un délai de réflexion de trois mois. Dans tous les cas, le consentement des deux membres du couple est révocable à tout moment et sans motif.

Une recherche ne peut être entreprise que si son protocole a fait l'objet d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine. La décision d'autorisation est prise en fonction de la pertinence scientifique du projet de recherche, de ses conditions de mise en oeuvre au regard des principes éthiques et de son intérêt pour la santé publique. La décision de l'agence, assortie de l'avis du conseil d'orientation, est communiquée aux ministres chargés de la santé et de la recherche qui peuvent, lorsque la décision autorise un protocole, interdire ou suspendre la réalisation de ce protocole lorsque sa pertinence scientifique n'est pas établie ou lorsque le respect des principes éthiques n'est pas assuré.

En cas de violation des prescriptions législatives et réglementaires ou de celles fixées par l'autorisation, l'agence suspend l'autorisation de la recherche ou la retire. Les ministres chargés de la santé et de la recherche peuvent, en cas de refus d'un protocole de recherche par l'agence, demander à celle-ci, dans l'intérêt de la santé publique ou de la recherche scientifique, de procéder dans un délai de trente jours à un nouvel examen du dossier ayant servi de fondement à la décision.

Les embryons sur lesquels une recherche a été conduite ne peuvent être transférés à des fins de gestation. »

F. Clonage

- La loi interdit le clonage reproductif (code civil plus loi de biomédecine).
- La loi interdit la constitution par clonage d'un embryon humain à des fins thérapeutiques et de recherche.
- Article 21 : « Est interdite toute intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée. »

« Art. L. 2151-3. -Un embryon humain ne peut être ni conçu, ni constitué par clonage, ni utilisé, à des fins commerciales ou industrielles. »

« Art. L. 2151-4. -Est également interdite toute constitution par clonage d'un embryon humain à des fins thérapeutiques. »

G. Fécondation in vitro et éthique

- Le consentement éclairé est nécessaire (il est renouvelé à intervalles réguliers en particulier en cas d'embryons congelés).
- En cas de congélation d'embryon il est important de rappeler que l'équipe médicale n'a un rôle que de dépositaire des gamètes ou des embryons confiés, et seul le couple est responsable de leur devenir.
- Tout don de gamètes est gratuit et anonyme.
- Les AMP ne doivent avoir lieu que dans un cadre thérapeutique. Ce n'est pas une nouvelle méthode de procréation
- Toute demande d'AMP doit être analysée en fonction de l'intérêt de l'enfant à naître.
- Les déclarations des droits de l'homme réaffirment la notion de non commercialisation des produits humains. Le principe des mères porteuses est interdit en France.

III. Questions éthiques soulevées par l'AMP, arsenal réglementaire et pénal

A. Questions éthiques soulevées par l'AMP

- Le choix d'une norme hétéronomique naturaliste est-il le meilleur ?
- Anonymat du donneur.
- Le donneur est-il considéré comme un simple moyen au sens Kantien ?
- Gratuité du don.
- Embryons surnuméraires.
- Statut éthique de l'embryon : personne humaine ? Personne humaine potentielle ? Amas de cellules ?
- AMP et principe de responsabilité

B. Arsenal réglementaire : différents formulaires

- Consentement en vue d'une insémination artificielle en précisant entre conjoints ou avec donneur.
- Consentement pour une fécondation de tous les ovocytes prélevés avec accord pour congélation des embryons restants, ou alors le cas échéant accord sur la fécondation des ovocytes :
 - Projet parental réalisé dans le 5 ans.
 - Accord sur la conservation renouvelable tous les ans.
 - Si renoncement parental, dissolution du couple, ou décès de l'un des conjoints, il n'y a pas de restitution des embryons.
- Renouvellement de cryoconservation, ou renoncement du projet parental avec arrêt de la cryoconservation ou don gratuit et anonyme à un couple receveur.

« Art. L. 1245-2. Les tissus, les cellules et les produits du corps humain, prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée, ainsi que le placenta peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle a été informée des finalités de cette utilisation. »

C. Arsenal Pénal

« Art. 214-2. Le fait de procéder à une intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée est puni de trente ans de réclusion criminelle et de 7 500 000 EUR d'amende. » [Comme un meurtre]

Conclusion

- Encadrement réglementaire nécessaire car les enjeux sont lourds.
- Il peut y avoir antinomie [contradiction entre deux idées] individu/société.
- L'éthique n'est pas universelle [à un moment donné].
- Cela ne doit pas empêcher de réfléchir pour agir.
- Trop de règles peuvent être à l'origine de drames humains mais l'inverse est tout aussi vrai.
- Mais n'oublions pas que la PMA a radicalement transformé la prise en charge de l'infertilité.
- En débat :
 - Rencontre parlementaire de février 2007 (en vue d'une révision de la loi en 2009).
 - AMP de convenance (femme célibataire, couples homosexuelles) possible en Belgique...
 - Levée d'anonymat des dons de sperme...
 - Ovocytes payants (1000 à 2000 euro en Espagne).
 - Autorisation des recherches sur les cellules souches embryonnaires et le clonage thérapeutique (course internationale...).
 - Actuellement autorisation dérogatoire et pour cinq ans des recherches sur les cellules souches embryonnaires à partir d'embryon surnuméraires (13 feu verts par l'agence de la biomédecine).
 - Donner du temps aux consciences...

Enfin, le prof vous conseille de lire :

- Alice au pays des clones de Claude Surrou.
- Le meilleur des mondes d'Aldous Huxley.
- L'article suivant :

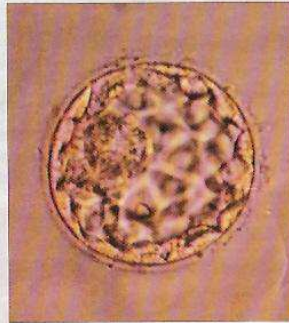
INFORMATIONS
MEDICALES

Cinq embryons humains auraient été obtenus On a cloné des hommes

La revue « Stem Cell » publiait jeudi dernier un article décrivant ce qui semble être la première expérience réussie de clonage humain. Les chercheurs à l'origine de cette prouesse ne cherchaient en aucun cas à donner naissance à des enfants clonés. L'idée est évidemment de parvenir à générer des lignées de cellules souches embryonnaires potentiellement thérapeutiques.

DEPUIS NOVEMBRE dernier et les expériences conduites chez le macaque, on savait que plus aucune barrière technique ne s'y opposait. Il fallait donc s'y attendre : les chercheurs d'une société de biotechnologie californienne (Stemagen, La Jolla) sont parvenus à obtenir des embryons humains grâce à la technique de clonage qui avait donné naissance à la brebis Dolly. En d'autres termes, on a cloné des hommes ! Cette grande première peut paraître effrayante, mais les scientifiques à l'origine de cette prouesse scientifique n'ont rien de savants fous : leur but n'est en aucun cas de parvenir à donner naissance à des enfants clonés. « C'est contraire à l'éthique et illégal, et nous espérons que personne ne le fera jamais », a déclaré Samuel Wood, qui a dirigé ces travaux. « Tous nos efforts ont pour objectif de parvenir à la mise au point d'outils thérapeutiques », insiste-t-il.

La faisabilité du clonage par transfert



La croissance embryonnaire stoppée au stade de blastocyste

théoriquement possible d'obtenir des cellules souches embryonnaires totalement compatibles avec l'adulte cloné. Ces cellules ont la capacité de se multiplier à l'infini et de se différencier en chacun des types cellulaires qui constituent un organisme adulte. Elles sont donc des outils idéaux pour la thérapie cellulaire.

Cependant, Woods et son équipe n'ont pas dérivé de cellules souches embryonnaires à partir des cinq embryons qu'ils ont obtenus. Le chercheur a expliqué que l'objectif prioritaire avait été de démontrer la faisabilité du clonage par transfert nucléaire chez l'humain. La possibilité de dériver des li-

tiques à partir de ces embryons sera testée dans un second temps.

Cette lacune contribue au scepticisme de certains membres de la communauté scientifique concernant la publication des chercheurs de Stemagen. Il faut dire que, depuis le scandale engendré par la publication des travaux frauduleux du Coréen Hwang Woo-Suk, la communauté scientifique a tendance à considérer avec méfiance toutes les annonces relatives au clonage et aux cellules souches embryonnaires humaines. Les travaux de Woods et de son équipe feront donc évidemment l'objet de multiples vérifications. L'article publié dans la revue « Stem Cells » semble toutefois d'ores et déjà assez convaincant (voir encadré).

Controverse autour d'une technique plus éthique.

La seconde critique faite à ces travaux est en lien avec la mise au point récente d'une technique qui permettrait l'obtention de cellules souches totipotentes, similaires à des cellules souches embryonnaires, par « reprogrammation directe » de cellules somatiques. Cette technique a le gros avantage éthique de ne pas nécessiter la production d'embryons et l'énorme avantage pratique de se dispenser de l'utilisation d'ovocytes, des cellules particulièrement rares et difficiles à obtenir chez l'humain.

Woods a répondu à cette attaque en rappelant qu'à l'heure actuelle la production des cellules totipotentes par reprogrammation directe passe par l'insertion de gènes sur-

numériques dans les cellules somatiques. Cette technique est potentiellement oncogène et les cellules ainsi produites ne peuvent donc en aucun cas être administrées à des patients. Selon lui, le clonage thérapeutique reste donc pour l'instant une piste qu'il ne faut pas négliger dans la mesure où elle pourrait être la première à permettre l'essor de la thérapie cellulaire.

> ELODIE BRIET

A. French et coll., « Stem Cells », édition en ligne du 17 janvier 2008.

Le clonage humain en pratique

Samuel Wood et coll. ont utilisé 29 ovocytes obtenus de trois jeunes femmes, donneuses régulières dans un centre de procréation médicalement assistée. Dans les deux heures suivant le don, le noyau de ces cellules a été remplacé par celui de cellules somatiques adultes prélevées sur deux volontaires. L'un de ces volontaires n'est autre que Samuel Wood lui-même.

L'expérience a conduit à l'obtention de cinq embryons au stade blastocyste. Leur croissance a alors été stoppée par les expérimentateurs. Des analyses génétiques pratiquées sur trois de ces embryons ont montré que leur génome nucléaire était identique à celui du donneur de cellules somatiques utilisées pour les produire. Une analyse de l'ADN mitochondrial n'a pu être réalisée que sur un seul embryon. Elle a cependant confirmé que cet embryon dérivait bien de l'ovocyte énucléé dont il était issu.

Ce document, ainsi que l'intégralité des cours P1, sont disponibles gratuitement sur <http://coursplbichat-larib.weebly.com/index.html>