

CONSEIL D'ORIENTATION
Séance du jeudi 11 février 2016

—————
Sous la présidence de Monsieur le Professeur Patrick NIAUDET
—————

Procès-verbal

Étaient présents

Membres du conseil d'orientation

M. le professeur Patrick NIAUDET, Président du conseil d'orientation

Mme Pascale FOMBEUR, membre du Conseil d'Etat

M. Jean-Louis VILDÉ, membre du Comité consultatif national d'éthique

M. Antoine LAZARUS, membre de la Commission nationale consultative des droits de l'homme

Mme Frédérique DREIFUSS-NETTER, membre de la Cour de cassation

M. le docteur Jean-Marie KUNSTMANN, expert scientifique spécialisé dans le domaine de la médecine de reproduction

M. le professeur Philippe JONVEAUX, expert scientifique spécialisé dans le domaine de la génétique médicale

M. le professeur Jean-Pierre JOUET, expert scientifique spécialisé en hématologie

M. le professeur Yannick MALLEDANT, expert scientifique spécialisé dans le domaine de la réanimation

M. le professeur Bertrand FONTAINE, neurologue

M. Marc GRASSIN, philosophe

M. le docteur Pierre LEVY-SOUSSAN, pédopsychiatre

Mme Agnès LEVY, psychologue

M. Bruno GAURIER, représentant de l'Association des paralysés de France

M. Gérard LABAT, représentant de la Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux

Mme Nathalie TRICLIN, représentante de l'Association Alliance maladies rares

M. Philippe VAUR, représentant de l'Union Nationale des Associations Familiales

M. Christophe MASLE, représentant de l'Association « France AMP »

Mme Danièle LOCHAK, représentante de la Ligue des droits de l'homme

Mme Catherine GENISSON, sénatrice

M. Daniel CHASSEING, sénateur

Membres de l'Agence de la biomédecine

Mme Anne COURREGES, directrice générale

M. Karim LAOUABDIA, directeur général adjoint chargé de la politique médicale et scientifique

Mme Anne DEBEAUMONT, directrice juridique

M. Thomas VAN DEN HEUVEL, juriste

M. Samuel ARRABAL, direction médicale et scientifique

M. Coffi MEGNIBETO, mission d'inspection

M. Dominique ROYERE, direction médicale et scientifique

Mme Isabelle TREMA, directrice de la communication

Étaient excusés

M. le professeur Louis BUJAN, expert scientifique spécialisé dans le domaine de la médecine de la reproduction

M. Philippe VIGIER, député

M. David LE BRETON, anthropologue

M. le docteur Luc SENSEBE, hématologue

M. Alain CLAEYS, député

M. Jean-Louis TOURAINÉ, député

M. Jean-Sébastien VIALATTE, député

M. Gilbert BARBIER, sénateur

Mme Catherine DEROUCHE, sénatrice

ORDRE DU JOUR

1. Procès-verbal de la séance du 14 janvier 2016 (approbation)	4
4. Règlement intérieur du comité médical et scientifique (approbation).....	4
Règlement intérieur	4
6. Dossier d'autorisation (1/2).....	4
Recherche sur l'embryon (RE 15-0221 : CNRS, Paris, C. Rougeulle)	4
3. Protocole Maastricht III : Bilan à un an et proposition d'évolution de programme	5
7. Suite – Dossiers d'autorisation (1/2).....	7
Recherche sur l'embryon	7
RE15-028R/C : Inserm (Hôpital Saint-Antoine), Paris, H. Lapillonne / L. Douay.....	7
RE15-026R : I-Stem-Inserm, Evry, C.Monville.....	7
5. Avis sur les enjeux éthiques des IPS (approbation)	8
2. Point d'actualité	9
6. Dossier d'autorisation (2/2).....	11
CDPI	11
CDPI15-002 – CHU de Nantes – Hôpital Mère-Enfant	11
7. Suite – Dossiers d'autorisation (2/2)	12
Recherche sur l'embryon	12
RE15-024R : I-Stem-Inserm, Evry, M. Peschanski	12
RE15-025R : I-Stem-Inserm, Evry, A. Perrier	13
8. Présentation du Professeur Lionel Badet sur le bilan des greffes d'avant-bras.....	13

COMPTE-RENDU

La séance est ouverte à 9 heures 40.

En préambule, le Président souhaite la bienvenue à Daniel CHASSEING, sénateur de la Corrèze. Le Président ajoute que deux autres parlementaires ont été nommés pour siéger au Conseil d'orientation : Mme Catherine GENISSON, sénatrice du Pas-de-Calais, qui rejoindra ultérieurement le Conseil, et M. Alain CLAEYS, député de la Vienne.

1. PROCÈS-VERBAL DE LA SÉANCE DU 14 JANVIER 2016 (APPROBATION)

Pascale FOMBEUR souhaite remplacer « animaux chimériques » par « chimères » dans ses propos consignés en page 11.

Sous réserve de l'intégration de cette modification, le procès-verbal de la séance du 14 janvier 2016 est approuvé à l'unanimité.

4. REGLEMENT INTERIEUR DU COMITE MEDICAL ET SCIENTIFIQUE (APPROBATION)

Règlement intérieur

Anne DEBEAUMONT rappelle que le Comité médical et scientifique est un groupe d'expertise, créé par la Directrice générale, dont l'objectif est de fournir des avis scientifiques. Son règlement intérieur est de facture classique. Le seul changement notable, par rapport au précédent règlement intérieur, concerne le nombre de membres, désormais de 58, répartis en deux collèges : collège « procréation, embryologie, génétique humaines » et collège « prélèvement et greffe ». Le secrétariat est assuré par la Direction générale médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine.

Le Président précise que le Conseil médical et scientifique joue un rôle important dans l'établissement de liens entre les professionnels et l'Agence.

Le Conseil d'orientation approuve le règlement intérieur du Comité médical et scientifique à l'unanimité.

6. DOSSIER D'AUTORISATION (1/2)

Recherche sur l'embryon (RE 15-0221 : CNRS, Paris, C. Rougeulle)

Jean-Pierre JOUET explique qu'il s'agit d'une demande d'importation de cellules pour un projet de recherche déjà autorisé en 2008 et renouvelé en 2012. La présente demande, déposée par une équipe de Nantes conduite par Claire ROUGEULLE, concerne l'importation de la lignée de cellules souches embryonnaires H1. Cette lignée est issue d'un embryon sain.

Ce projet vise à éclaircir les facteurs expliquant l'activation de l'un des deux chromosomes X de la cellule femelle, en étudiant notamment les ARN non codants.

Les documents fournis montrent que ce projet de recherche est mené en conformité dans le respect des règles éthiques applicables.

En qualité de rapporteur, Jean-Pierre JOUET et Bruno GAURIER émettent un avis favorable sur ce projet.

A l'unanimité, la demande d'autorisation recueille un avis favorable.

3. PROTOCOLE MAASTRICHT III : BILAN A UN AN ET PROPOSITION D'EVOLUTION DE PROGRAMME

Olivier Bastien présente à l'aide d'un diaporama le bilan de la mise en œuvre du protocole national de prélèvement sur donneurs de la catégorie III de Maastricht approuvé par les équipes et le conseil d'orientation en février 2014.

Compte tenu du succès du protocole, il est à présent proposé d'étendre l'âge maximal du donneur à 65 ans, contre 60 ans actuellement.

Le Président demande si les résultats de survie rénale des greffons entre Maastricht II et Maastricht III ont été mesurés.

Olivier BASTIEN répond que les résultats sont meilleurs dans le protocole de Maastricht III, en raison d'un meilleur contrôle de la phase d'ischémie.

Le Président constate que les résultats du protocole de Maastricht III dominent largement le Maastricht II dans la plupart des pays, au point qu'il soit envisagé une disparition à terme du Maastricht II.

Un membre du conseil d'orientation observe que les équipes soignantes n'étaient pas préparées à la révolution que représente le protocole de Maastricht III. Il qualifie de « remarquablement protocolisée » l'annonce de la fin de vie à la famille du patient. Un membre du conseil d'orientation observe que, dans le cadre d'une discussion sur la fin de vie, beaucoup de familles évoquent spontanément le don d'organes. Il en déduit qu'il s'agit d'une clef d'entrée à explorer.

Anne COURREGES considère que la discussion avec les proches constitue un point crucial de ce protocole. Le retour des soignants à ce sujet a été très positif. Les soignants ont tous témoigné que l'introduction du protocole avait facilité la discussion sur la fin de vie, les familles ayant eu le temps de se préparer à la mort de leur proche, bien loin de l'effet de sidération habituellement observé.

Elle ajoute que ce protocole a eu pour effet de mobiliser l'ensemble de la communauté médicale et soignante ainsi que la gouvernance de l'établissement.

Un membre du conseil d'orientation s'étonne qu'aucune équipe des régions de Lyon et de Marseille n'ait mis en œuvre ce protocole.

Olivier BASTIEN répond que des projets à Lyon et à Toulon sont en cours, comme dans toutes les régions de France. En phase pilote, le nombre de centres devait être limité pour mieux en évaluer les résultats.

Anne COURREGES souligne que la réussite actuelle du protocole valide la mise en œuvre d'une longue phase de préparation pour les sujets sensibles.

Un membre du conseil d'orientation insiste sur la nécessité de la préservation de l'étanchéité totale des deux phases de fin de vie et de prélèvement. Les personnels de la réanimation s'imprégneront progressivement du protocole.

Olivier BASTIEN observe que la compréhension de la fin de vie et de la mort est plus abordable pour les familles que le concept de mort encéphalique. Il ajoute que la durée moyenne de réanimation des patients prélevés dans le cadre du protocole est de neuf jours. Il s'agit donc de pathologies très graves sur des durées très courtes et non de patients atteints de maladie chronique. Le débat sur la fin de vie confond parfois les problématiques de maladies chroniques et de fin de vie. Du point de vue des médecins de réanimation, les deux sujets sont bien distincts.

Un membre du conseil d'orientation demande si des échanges ont été engagés avec d'autres pays sur la mise en place du protocole et sa relation avec la culture locale.

Olivier BASTIEN répond que des échanges ont été engagés. Des évolutions sont constatées. Il observe notamment que l'Espagne a fortement développé les prélèvements de type Maastricht III.

Un membre du conseil d'orientation souligne que ce protocole confirme que la discussion avec les familles est une condition *sine qua non* de la pacification de la problématique du don d'organes.

Un membre du conseil d'orientation considère qu'il vaudrait mieux parler d'arrêt plutôt que de limitation des traitements. En effet, une limitation des traitements pourrait correspondre à la décision de ne pas entreprendre une réanimation. Or tous ces patients ont été réanimés.

Olivier BASTIEN en convient, mais observe que l'acronyme L.A.T est entré dans le jargon des réanimateurs.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur le retour médiatique concernant la mise en œuvre de ce protocole.

Olivier BASTIEN constate que les articles parus dans la presse ont tous été positifs.

Anne COURREGES note qu'aucun incident n'a été enregistré. L'Agence s'est efforcée de communiquer de manière transparente sur la mise en œuvre du protocole et cette attitude a inspiré de la confiance.

Elle ajoute que le Comité médical et scientifique de l'agence de la biomédecine a voté à l'unanimité l'extension du programme et à l'unanimité moins une voix le relèvement de l'âge maximal de 60 à 65 ans.

Le Conseil d'orientation approuve à l'unanimité l'extension du protocole de Maastricht III suivant les préconisations du comité de suivi, y compris le relèvement de l'âge maximal du donneur de 60 à 65 ans

7. SUITE – DOSSIERS D'AUTORISATION (1/2)

Recherche sur l'embryon

RE15-028R/C : Inserm (Hôpital Saint-Antoine), Paris, H. Lapillonne / L. Douay

Bertrand FONTAINE explique que ce dossier concerne une demande de renouvellement d'autorisation de recherche. Cette équipe travaille sur l'identification des ressources potentiellement inépuisables des érythroblastes. Il s'agit d'étudier les facteurs impliqués dans l'énucléation des globules rouges permettant la production d'hémoglobine fœtale, puis adulte. L'équipe a déjà identifié plusieurs gènes impliqués et entend poursuivre l'exploration des mécanismes d'action de ces gènes. Des résultats intéressants ont été obtenus dans deux lignées de cellules, notamment le miRNA30a. Bertrand FONTAINE indique qu'il a émis un avis favorable sur ce dossier.

Le Président précise que Louis BUJAN, qui ne pouvait pas être présent aujourd'hui, a fait savoir qu'il émettait un avis favorable. Les deux experts expriment le même avis.

A l'unanimité, la demande d'autorisation recueille un avis favorable.

RE15-026R : I-Stem-Inserm, Evry, C.Monville

Bertrand FONTAINE indique que cette équipe a développé un modèle utilisant des cellules souches embryonnaires dans les pathologies rétinienne. Ce modèle permet de tester l'intérêt des greffes de cellules dans un contexte de neurodégénérescence. Cette équipe demande le renouvellement de son autorisation de protocole de recherche. Bertrand FONTAINE observe que la description de leurs objectifs est très précise. Cette équipe prévoit de mener une série d'expériences chez les animaux afin de détecter une éventuelle toxicité d'un produit thérapeutique. Cette équipe bénéficie d'une reconnaissance internationale et d'un financement lui permettant de mener à bien son projet. Bertrand FONTAINE indique qu'il a émis un avis favorable sur ce dossier.

Frédérique DREIFUSS-NETTER observe que cette équipe a réussi à mettre au point un produit composé de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, « cultivé » sur de la membrane amniotique. Ce produit est ensuite facilement injectable. Cette demande de renouvellement est un préalable aux premiers essais cliniques. Frédérique DREIFUSS-NETTER émet sur ce dossier un avis favorable.

Un membre du conseil d'orientation demande si l'objet de cette recherche pourrait également concerner les pathologies traumatiques de l'œil.

Bertrand FONTAINE répond que cette équipe envisage de traiter toutes les maladies de la rétine par ce type de greffe à terme.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur le traitement possible de la DMLA.

Bertrand FONTAINE répond que ce projet concerne également la DMLA.

Un membre du conseil d'orientation constate que des essais cliniques ont commencé au Japon avec des IPS.

Bertrand FONTAINE répond que les recherches sur les IPS soulèvent beaucoup de réserves quant à leur stabilité génétique et leur stabilité thérapeutique. Ce dossier présente un véritable progrès en termes d'ingénierie. La greffe sur tissu permet aux cellules de sécréter des facteurs ayant des propriétés régénératrices.

Un membre du conseil d'orientation signale que les essais japonais ont été suspendus en août dernier.

A l'unanimité, la demande d'autorisation recueille un avis favorable.

5. AVIS SUR LES ENJEUX ETHIQUES DES IPS (APPROBATION)

Jean-Pierre JOUET rappelle que le travail sur les enjeux éthiques, débuté deux ans auparavant, a abouti à la rédaction d'un document complet. Ce dossier comprend, en plus des parties techniques et juridiques, une réflexion philosophique sur le traitement par cellules souches dans une perspective de soins chez l'homme. Les IPS soulèvent en effet des questions relatives à l'« homme augmenté » ou l'« homme prolongé », qui ne manqueront pas de se poser dans les décennies à venir avec la banalisation de ces techniques.

Un membre du conseil d'orientation demande si cet avis est destiné à être largement diffusé auprès du grand public.

Le Président répond que les avis du Conseil d'orientation sont publiés sur le site de l'Agence et donc consultables.

Un membre du conseil d'orientation salue la qualité de ce document qui, de son point de vue, pourrait devenir une référence pédagogique pour les étudiants en médecine. Toutefois, il regrette que la réflexion philosophique ne soit pas suffisamment développée dans le corps du texte, alors qu'elle supplante les aspects techniques dans la conclusion.

Par ailleurs, il s'interroge sur les effets de cet avis.

Le Président répond que ce travail a été initié pour distinguer les IPS et les cellules souches embryonnaires afin d'examiner au mieux les projets de recherche présentés et dans l'optique d'affiner l'argumentaire sur le critère d'autorisation de l'absence d'alternative à l'utilisation des CSEh. Il s'agissait aussi de faciliter le travail du législateur lors d'une éventuelle révision de la loi bioéthique. Par exemple, les chimères ouvrent de nouvelles perspectives qui pourraient amener le législateur à envisager des modifications législatives.

Un membre du conseil d'orientation souligne que, la science étant en perpétuelle évolution, la position de l'Agence n'a aucune visée dogmatique. La conclusion est d'ordre philosophique et éthique, mais pourrait évoluer en fonction des avancées de la science, notamment en matière de maîtrise des IPS. Pour l'instant, cette maîtrise n'est pas encore acquise.

Un membre du conseil d'orientation considère qu'il serait souhaitable d'alerter le législateur, compte tenu du débat éthique engagé sur cette question. Pour l'instant, le législateur reste ignorant de la qualité des travaux produits.

Un membre du conseil d'orientation explique que la partie philosophique du texte a pour fonction de susciter une réflexion sur certaines problématiques. L'Agence ne souhaitait pas apporter de conclusions pour mieux ouvrir le débat.

Anne COURREGES se félicite de ce travail qui a permis de défricher cette question. Ce document pose des questions éthiques au sujet des IPS qui étaient ignorées jusqu'alors. La diffusion publique de cet avis donne l'occasion d'établir un lien avec d'autres instances pour poursuivre, approfondir la réflexion sur la question des IPS et, éventuellement, trancher les questions qui restent en suspens.

Un membre du conseil d'orientation rappelle que, dans la première version du texte, il était question du consensus sur l'interdiction de culture des embryons chimériques au-delà de 14 jours. Ce passage a disparu de la version finale du texte. Une lecture rapide de la version finale pourrait laisser penser que des équipes souhaitent réaliser des chimères dans la perspective d'une implantation ou d'une gestation, sans tenir compte de la limite de 14 jours. Il serait donc préférable de lever l'ambiguïté. Elle propose donc de retirer l'incise « *dans la mesure où de nombreuses équipes souhaiteront vraisemblablement ce type de chimères* ».

Le texte est corrigé en ce sens.

En l'absence de remarques supplémentaires, le Conseil d'orientation approuve l'avis sur les enjeux éthiques des IPS à l'unanimité et sous les applaudissements.

2. POINT D'ACTUALITÉ

Anne COURREGES indique que la loi de modernisation de notre système de santé a été promulguée. Certaines dispositions concernent la gouvernance de l'Agence, notamment l'entrée des associations au Conseil d'administration. Anne COURREGES se félicite de cette avancée. En outre, l'Agence sera désormais dotée d'un déontologue.

L'amendement sur la recherche biomédicale en assistance médicale à la procréation, suite à la suppression du régime des études sur l'embryon, a également été adopté. Cette loi prévoit par ailleurs le transfert de la biovigilance organes, tissus, cellules et lait maternel à l'Agence.

Enfin, un amendement a réaffirmé le consentement présumé et établi le registre national des refus comme mode « principal » d'expression du refus, sans le rendre exclusif pour autant. Un décret devra définir les autres modalités de refus. Les familles devront être valablement informées au préalable et des règles de bonnes pratiques définies. De ce fait, la DGS a lancé une concertation sur le décret d'application. Anne COURREGES espère que le décret et les règles de bonnes pratiques seront finalisés avant l'été pour laisser à l'Agence le temps nécessaire de communiquer auprès du grand public et d'informer les professionnels

Par ailleurs, Anne COURREGES signale que les chiffres des prélèvements ont été excellents en 2015. Le nombre de greffes a ainsi augmenté de 7 %. 5 729 greffes ont été pratiquées en 2015. L'objectif de 5 700 greffes à fin 2016 a donc été atteint avec un an d'avance. Anne COURREGES note également que 91 %

des organes prélevés ont été greffés, ce qui traduit une grande efficacité du système. Bien entendu, la mobilisation doit continuer, car de nombreux patients restent inscrits sur les listes d'attente.

Anne COURREGES indique que l'Agence actualise ses recommandations sur le virus zika au fur et à mesure des informations qui lui parviennent. Le virus zika soulève beaucoup de questions sur sa transmission par le sperme et ses répercussions éventuelles sur le fœtus, notamment sa responsabilité dans des cas de microcéphalie. Par précaution, les assistances à la procréation ont été différées dans les départements français d'Amérique. Un groupe de travail a été constitué pour affiner les recommandations en fonction des situations individuelles rencontrées. Ce groupe de travail restera en place pendant toute la durée de l'épidémie.

Le Président demande si l'augmentation du nombre de prélèvements chez les donneurs en état de mort encéphalique s'explique par une diminution du nombre de refus et ce, sur l'ensemble des régions.

Anne COURREGES répond que le taux de refus a légèrement diminué de 33,3 % à 32,9 %. Les fluctuations de ce pourcentage, qui se maintient autour de 30 % depuis plusieurs années, n'expliquent pas l'augmentation du nombre de greffes. Cette évolution est due principalement à un prélèvement beaucoup plus efficace. L'organisation du prélèvement au sein des structures hospitalières a beaucoup progressé.

S'agissant des disparités selon les régions, il apparaît que l'Île-de-France a rattrapé son retard. Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur l'évolution des prélèvements chez les donneurs vivants.

Anne COURREGES répond que les prélèvements chez les donneurs vivants ont également progressé, mais de manière moins spectaculaire qu'en 2014. Les équipes doivent continuer à être soutenues dans leurs efforts. Un effet d'épuisement se répercuterait sur la tendance positive observée en 2015.

Un membre du conseil d'orientation constate que les prélèvements d'organes bénéficient désormais d'un environnement favorable, ce qui n'était pas le cas auparavant.

Anne COURREGES ajoute que la sortie prochaine du film *Réparer les vivants* offre une opportunité médiatique à saisir. La communication est un défi constant à relever pour l'Agence qui ne bénéficie pas de traitement de faveur sur le plan médiatique. Par conséquent, l'Agence doit utiliser toutes les fenêtres d'exposition.

Au chapitre des contentieux en matière d'autorisation de recherche sur l'embryon et les CSEh, elle souligne que la cour administrative d'appel de Paris a donné raison à l'Agence sur tous les appels et tous les points. 25 contentieux sont en cours. L'Agence a décidé de recouvrer les frais irrépétibles de justice.

La séance est suspendue de 12 heures 40 à 14 heures 05.

6. DOSSIER D'AUTORISATION (2/2)

CDPI

CDPI15-002 – CHU de Nantes – Hôpital Mère-Enfant

Jean-Pierre JOUET indique que ce dossier concerne un renouvellement de demande d'autorisation pour un centre de diagnostic préimplantatoire. Le centre fonctionne avec sept praticiens, une sage-femme, trois ingénieurs, deux techniciens de laboratoires et une assistance, soit au total 14 personnes (8,25 ETP). La mission d'inspection n'a relevé aucun problème de locaux ou de matériel. Les procédures inhérentes à l'activité du centre sont parfaitement décrites. Jean-Pierre JOUET regrette toutefois que les modalités d'information des patients soient absentes du dossier.

Coffi MEGNIGBETO précise que les formulaires d'information sont intégrés dans le système qualité spécifique de ce centre. L'absence de ces formulaires n'est pas un obstacle à la complétude du dossier.

Jean-Pierre JOUET observe que ce service est capable d'établir un diagnostic préimplantatoire pour 450 maladies génétiques. L'activité de ce centre est soutenue. Il indique qu'il a émis un avis favorable, malgré la réserve exprimée plus haut.

Le Président estime qu'il serait souhaitable de recevoir les formulaires d'information des patients pour compléter le dossier.

Coffi MEGNIGBETO indique que la direction juridique s'en assurera.

Le Président s'interroge sur l'évolution de l'activité de ce centre.

Coffi MEGNIGBETO répond que le centre s'est engagé à effectuer 250 prises en charge à partir de 2017. L'activité ne cesse de progresser depuis la création de ce centre en 2013.

Le Président s'enquiert du délai de prise en charge.

Coffi MEGNIGBETO répond que tout dépend de la pathologie. La particularité du DPI réside dans la recherche de pathologie sur des embryons fécondés *in vitro*. Pour la cytogénétique, la mise au point dure entre deux et six mois. Pour la génétique moléculaire, la mise au point de la technique d'analyse peut requérir un an. L'idéal serait de parvenir à une moyenne de durée de prise en charge comprise entre un et deux ans.

Le Président demande si les délais sont semblables dans les autres centres.

Coffi MEGNIGBETO répond par l'affirmative.

Le Président demande s'il est envisageable de réduire ces délais.

Coffi MEGNIGBETO répond que les délais sont plus courts quand la pathologie détectée a déjà été rencontrée dans le centre. Toutefois, la phase de mise au point est incompressible.

Le Président s'étonne que les délais soient aussi longs, car dans le cadre de pathologies récurrentes, le diagnostic moléculaire a déjà été effectué. Il constate que le délai d'attente est extrêmement long pour un couple, d'autant plus que les chances de succès sont assez faibles.

Un membre du conseil d'orientation reconnaît qu'il s'agit d'un problème à prendre en considération.

A l'unanimité, la demande d'autorisation recueille un avis favorable.

7. SUITE – DOSSIERS D'AUTORISATION (2/2)

Recherche sur l'embryon

RE15-024R : I-Stem-Inserm, Evry, M. Peschanski

Philippe JONVEAUX explique qu'il s'agit d'un renouvellement de protocole de recherche porté par Marc PESCHANSKI, directeur de l'équipe pharmacologie du centre d'études des cellules souches à Evry. Ce protocole concerne les cellules souches embryonnaires humaines pour l'exploration de mécanismes de toxicité chronique.

L'objectif de cette recherche est de développer une approche prédictive basée sur une analyse moléculaire précise des voies de toxicité, mettant en scène un système compensateur débordé face à une toxicité chronique. Les modèles de toxicité établis sur les animaux sont trop éloignés de l'humain.

L'équipe s'appuie sur les résultats d'un précédent projet qui portait sur les protocoles de différenciation de cellules souches embryonnaires, distinguant les cellules mésodermiques et les cellules neurales. Elle prévoit également la mise au point d'un test miniaturisé et robotisé d'un modèle de pré toxicité, en doses répétées, portant sur des biomarqueurs.

La demande concerne deux modèles issus des cellules souches : modèle mésodermique (myotoxicité des statines) ; modèle neural (toxicité neurodéveloppementale de l'acide valproïque, un antiépileptique fréquemment utilisé).

Cette analyse utilisera des approches moléculaires, des outils de génomique fonctionnelle et de séquençage à très haut débit, afin de réaliser des études mécanistiques plus approfondies. Ces études visent à l'identification de changements dans l'expression des gènes, notamment dans l'épissage alternatif, un élément important dans la régularisation des protéines. L'objectif consiste à détecter les biomarqueurs de la toxicité et des voies de compensation à même de protéger contre cette toxicité.

Cette recherche pourrait contribuer à de nouvelles stratégies diminuant les effets délétères des médicaments et, à terme, aboutir à une approche médicale de précision sur la base d'informations génomiques de chaque individu pour la prescription de médicaments.

Philippe JONVEAUX indique qu'il a émis un avis favorable, car cette recherche s'inscrit dans la continuité des résultats de faisabilité déjà obtenus et publiés par une équipe dont l'expertise est reconnue. Le projet est scientifiquement pertinent et recouvre une finalité médicale évidente.

A l'unanimité, la demande d'autorisation recueille un avis favorable.

RE15-025R : I-Stem-Inserm, Evry, A. Perrier

Bruno GAURIER indique que ce dossier concerne la maladie de Huntington. Il rappelle que cette maladie du système nerveux est de nature très invasive, dégénérative et héréditaire. Elle se traduit par des démences consécutives à l'atteinte du cerveau en dessous du cortex. Elle touche une personne sur 6 000 à 10 000. Le patient est atteint de mouvements incontrôlables, brusques et irréguliers. La marche devient difficile. L'affaiblissement intellectuel s'introduit progressivement, accompagné d'une dépendance pour la vie quotidienne. Le malade et son entourage souffrent beaucoup de cet état de dépendance. Aucun traitement n'est connu à ce jour.

Néanmoins, le processus de recherche en cours a beaucoup avancé dans la connaissance de cette maladie. Cette demande de renouvellement vise précisément à poursuivre une recherche prometteuse. L'intérêt médical de cette recherche est évident.

Bruno GAURIER salue la très grande minutie de ce dossier allée à une humanité de vision extrêmement intéressante sur le plan éthique. Il indique avoir émis un avis favorable pour le renouvellement de cette recherche de longue haleine pouvant aboutir à une thérapie. Les experts scientifiques insistent sur le fait que ce protocole de recherche est quasiment unique en France et en Europe.

Le Président souligne que cette recherche est un exemple d'excellence scientifique.

A l'unanimité, la demande d'autorisation recueille un avis favorable.

8. PRESENTATION DU PROFESSEUR LIONEL BADET SUR LE BILAN DES GREFFES D'AVANT BRAS

Lionel BADET, chef de service d'urologie à Lyon, en charge de l'activité de greffes composites, présente un diaporama.

Dans les années 2000, la transplantation est devenue un moyen de prendre en charge des pathologies ou des handicaps majeurs assimilés à de véritables morts sociales. La transplantation de mains s'est développée dans ce contexte. Chez les patients dépourvus de membres supérieurs, la dépendance vis-à-vis d'un tiers est quasiment totale. La transplantation de membres supérieurs prend le relais des solutions alternatives, en particulier les prothèses myoélectriques.

Le concept de greffes composites correspond à différents types de tissus, avec des caractères immunologiques très variables entre eux. Ce domaine d'activité s'est élargi au fil du temps : greffes de bras, greffes de face, puis transplantation abdominale, du pénis, ou de jambes.

En 1998, la première greffe de membre supérieur à Lyon était une mono transplantation (patient amputé d'un seul côté). Il semblait préférable à l'époque de commencer par la transplantation d'une seule main. Le Conseil national d'éthique a ensuite privilégié les transplantations bilatérales. Depuis 2000, toutes les greffes

pratiquées en France sont donc des greffes bilatérales. Tous les pays ne partagent pas le même avis. L'Italie a par exemple statué pour des mono transplantations.

La première transplantation en 1998 a démontré que l'aire corticale s'était adaptée à la nouvelle situation et que les mouvements de la main étaient de nouveau parfaitement intégrés dans le cerveau du patient greffé.

Lionel BADET montre sur écran des exemples de pertes d'autonomie chez des personnes dépourvues de membres supérieurs qui ne peuvent pas mener une vie normale sans l'aide d'un tiers. Certains d'entre eux sont en situation de déshérence sociale.

Les prothèses myoélectriques sont très lourdes à porter. Elles donnent de la force, mais sans précision et n'ont pas de la sensibilité. En outre, une amputation dans le tiers inférieur du bras rend difficile l'utilisation de ces prothèses.

Un membre du conseil d'orientation demande quelle est l'espérance de survie des patients transplantés.

Lionel BADET répond que l'espérance de vie de ces patients, s'ils ne souffrent pas d'insuffisance rénale conséquence de l'utilisation des anticalcineurines dans le traitement immunosuppresseur, est la même que celle d'un individu valide.

Un membre du conseil d'orientation demande si ces patients sont satisfaits du résultat.

Lionel BADET observe que la force de vie de l'être humain est insoupçonnable. Beaucoup de ces patients, aidés par leur entourage, reprennent goût à la vie.

Lionel BADET indique que le taux de rejet chez les patients adultes transplantés du rein atteint 20 % la première année. Actuellement, pour les greffes composites, avec le même traitement, l'incidence du rejet atteint 75 %. Ce type de greffe est donc clairement immunogène. La peau est le principal facteur du rejet. Le traitement immunosuppresseur anti-rejet doit donc être puissant. Le traitement préventif du rejet inclut les corticoïdes par voie générale et des crèmes à appliquer localement.

Le Président demande si une retransplantation après rejet a déjà été pratiquée.

Lionel BADET répond qu'aucune opération de ce type n'a été tentée à ce jour, mais que plusieurs patients sont inscrits sur une liste. Pour certains de ces patients, il est prévu une retransplantation de membres et une transplantation rénale associée. En effet, chez beaucoup de patients, la fonction rénale est suffisamment dégradée pour justifier une transplantation rénale. Hormis un patient en Italie, ces patients ne sont pas en dialyse.

Un membre du conseil d'orientation demande si l'insuffisance rénale chez ces patients est consécutive de la première greffe.

Lionel BADET répond qu'un tiers des patients greffés à Lyon ont souffert de dégradation fonctionnelle du rein en raison de la prise du traitement immunosuppresseur. Ces patients n'avaient aucune antériorité de maladie chronique. La cause de l'apparition de dysfonction du rein a donc pu être clairement identifiée.

Un membre du conseil d'orientation craint que ces patients n'entrent dans un cercle vicieux de dysfonction rénale, leur retransplantation nécessitant une nouvelle prise de traitement immunosuppresseur entraînant de nouvelles complications.

Lionel BADET répond que ce problème, irrésolu à ce jour, est inévitable dans la transplantation rénale. Il est connu depuis longtemps qu'une classe de médicaments, les anticalcineurines, altèrent prématurément les greffons rénaux.

En guise de conclusion, Lionel BADET regrette que l'activité de transplantation manque de reconnaissance. Les équipes de chirurgie de la main et d'orthopédie sont encore peu enclines à tenter de développer la transplantation. La rareté des greffons disponibles représente un autre obstacle. La dynamique de cette activité en souffre beaucoup, tout comme son financement.

S'agissant de l'aspect réglementaire, les greffes étaient encadrées au départ par un PHRC déposé en 2000, lequel a été prolongé. Un patient reste en attente de greffe, alors que le PHRC est dépourvu de moyens depuis longtemps. Une greffe d'avant-bras coûte à l'institution environ 70 000 euros et 100 000 euros par année de rééducation. Pour rappel, un patient greffé doit suivre en moyenne trois années de rééducation. Lionel BADET ajoute que le traitement immunosuppresseur coûte environ 25 000 euros par an.

Une demande de PRME (programme de recherche médico-économique) a été déposée en 2014 en coopération entre Paris et Lyon. Le PRME implique une évaluation médico-économique comparant les prothèses myoélectriques et les transplantations.

Un PHRC a également été déposé sur le cas des brûlés de la face et de la main. Le référencement des patients est difficile. Un patient était identifié, mais averti des risques de complication, il a préféré s'abstenir.

Le Président demande à Lionel BADET de présenter les alternatives à la greffe.

Lionel BADET répond que les prothèses myoélectriques représentent une innovation majeure pour les patients amputés. D'ailleurs, le Congrès international des greffes composites invite systématiquement des industriels spécialisés dans le domaine des prothèses myoélectriques. Jean PAYSANT, médecin rééducateur à Nancy, est une référence en la matière. De son point de vue, la transplantation a encore de l'avenir, car la nouvelle génération de prothèses ne sera pas disponible avant cinq à dix ans.

Lionel BADET note que des prothèses qui permettent une neurotisation sont développées aux Etats-Unis. Elles sont appliquées sur le grand pectoral et se révèlent beaucoup plus précises dans leur articulation. Néanmoins, ces prothèses sont définitives et empêchent donc de recourir à une transplantation ultérieurement.

En outre, la prothèse ne redonne pas de la sensibilité. De surcroît, les prothèses actuelles ne parviennent pas à donner le même degré de précision au niveau de l'épaule. La différence est plus faible pour une amputation au niveau du coude.

Toutefois, les prothèses donnent une meilleure force de préhension que les greffons.

Lionel BADET relate le cas d'un homme qui a subi trois amputations (une main et deux jambes) consécutives à un purpura fulminans. Son insuffisance rénale a également nécessité une transplantation rénale. La prothèse qui lui a été proposée lui convient parfaitement, au point qu'il n'envisage pas de greffe.

Ce cas montre que la prothèse a toute sa place dans l'architecture du traitement. D'ailleurs, jusqu'à présent une greffe n'est envisagée que si la prothèse a échoué. Désormais, avec le PRME, les praticiens doivent effectuer un choix de première intention entre la prothèse et la transplantation. Certains patients seront donc greffés sans avoir essayé de prothèses au préalable.

Le Président demande si les prothèses myoélectriques sont définitives.

Lionel BADET répond par la négative. Une prothèse myoélectrique est fixée sur le moignon, celui-ci servant à l'actionner. Les prothèses définitives sont motorisées et possèdent des capteurs situés sur le grand pectoral et non en bout de moignon.

Un membre du conseil d'orientation demande si la transplantation d'un seul greffon a été envisagée chez des patients avec amputation bilatérale.

Lionel BADET répond que cette problématique a été soulevée, mais qu'il est estimé que le risque lié au traitement immunosuppresseur ne s'accroît pas avec deux mains greffées comparativement à la transplantation d'une seule main. Le seul désavantage d'une double greffe est le risque chirurgical accru, mais le rapport bénéfices/risques a conclu à l'opportunité de greffer deux mains plutôt qu'une.

Lionel BADET évoque également le cas de patients traumatisés à la suite d'accidents balistiques ou explosifs ayant perdu non seulement leurs mains, mais aussi l'usage de la vue. Dans des situations de ce type, la greffe d'une seule main, pour tester la récupération de la sensibilité, a été envisagée.

Un membre du conseil d'orientation demande quel est le retour d'expérience dans l'entourage des patients greffés. Lionel BADET répond que l'acceptation psychologique du patient et de son entourage est une question prioritaire présidant à la démarche de greffe, en plus de l'intégration dans l'aire corticale et du risque de rejet. Les patients greffés sont pris en charge les trois premiers mois après l'opération, le temps que leur sensibilité revienne. Cette période est souvent difficile à vivre, car les patients sont dotés d'un « membre mort » dépourvu de toute sensibilité. Dès que la capacité fonctionnelle revient, l'état psychologique des patients s'améliore grandement.

Aucun problème avec les familles de patients greffés n'a été rencontré. En revanche, des enfants ont remercié l'équipe chirurgicale d'avoir greffé leur père, lui redonnant la capacité de les serrer dans ses bras. La récupération d'un langage non verbal est un aspect fondamental du bien-être des personnes greffées. D'ailleurs, la réussite de l'intégration du greffon apparaît de manière flagrante quand les patients s'en servent pour parler, à la manière d'une personne parfaitement valide.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur l'état de coopération internationale.

Lionel BADET répond que ces greffes sont encore rares. Par conséquent, les équipes chirurgicales spécialisées dans ce domaine forment une famille où tout le monde se connaît. Les patients sont souvent invités à l'occasion de colloques.

Un membre du conseil d'orientation s'étonne que la demande soit aussi faible.

Lionel BADET indique que la demande provient rarement du patient lui-même. Ce sont les médecins rééducateurs qui orientent les patients amputés des mains. Il est probable que l'intégration de la

transplantation dans l'arsenal thérapeutique de prise en charge des patients nécessite encore une génération.

Beaucoup de médecins rééducateurs connaissent mal les transplantations de mains et pas du tout leurs résultats. L'idée d'adresser un patient à une équipe de transplantation ne leur vient même pas à l'esprit. Ils sont en effet généralement persuadés que les prothèses myoélectriques fonctionnent mieux.

Un membre du conseil d'orientation demande quelle est la préparation du cadavre sur lequel le membre est prélevé. La greffe d'organe respecte l'intégrité apparente du corps, ce qui n'est pas le cas pour un prélèvement de membre.

Des prothèses sont fabriquées pour remplacer le membre prélevé chez le donneur. Le résultat cosmétique est satisfaisant, même si la taille, la couleur de peau ou la texture sont différentes du donneur.

Un membre du conseil d'orientation s'enquiert de la réalisation de greffes de pieds.

Lionel BADET répond que des greffes de pied ont déjà été réalisées. Toutefois, l'industrie de la prothèse des membres inférieurs est très performante. Les prothèses spécialisées permettent de courir plus vite que les personnes valides. En comparaison, les greffes de membres inférieurs sont un échec retentissant. Il faut dire que la perte d'autonomie est moins importante pour des membres inférieurs manquants.

Un membre du conseil d'orientation souligne qu'une demande de prélèvement auprès d'une famille ne peut être engagée qu'après s'être assuré que le membre convient à une greffe. Il serait inacceptable aux yeux de la famille de prélever un membre qui s'avérerait inutile par la suite.

Lionel BADET répond que les demandes sont très encadrées. Seuls un ou deux patients sont inscrits sur liste d'attente. Chaque patient fait l'objet d'une fiche anthropométrique comportant des critères de taille (longueur de radius, de cubitus, diamètre de la paume de main) et de phototype. La coordination locale effectue toutes les mesures chez le donneur potentiel et vérifie leur compatibilité avec le receveur en attente.

Le Président demande si les fiches anthropométriques sont partagées entre toutes les coordinations.

Lionel BADET répond que cela devrait être le cas normalement.

Olivier BASTIEN ajoute que les greffes sont soumises à des contraintes de distance et de temps. Les prélèvements régionaux sont donc privilégiés.

Le Président remercie Lionel BADET de sa venue.

La séance est levée à 17 heures 05.

La prochaine réunion du conseil d'orientation est programmée le 7 avril 2016.