agence de la biomédecine

C O N S E I L D ' O R I E N T A T I O N

Séance du jeudi 7 avril 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. 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 Bertrand FONTAINE, neurologue

M. Marc GRASSIN, philosophe

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

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

M. David LE BRETON, anthropologue

Mme Catherine GENISSON, sénatrice

M. Daniel CHASSEING, sénateur

M. Gilbert BARBIER, sénateur

Membres de l'Agence de la biomédecine

Mme Anne COURREGES, directrice générale

Mme Anne DEBEAUMONT, directrice juridique

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

M. Olivier BASTIEN, directeur de la direction prélèvement greffe organes tissus

M. Thomas VAN DEN HEUVEL, juriste

M. Samuel ARRABAL, direction médicale et scientifique

M. Coffi MEGNIGBETO, mission d'inspection

M. Dominique ROYERE, direction médicale et scientifique

Mme Isabelle TREMA, directrice de la communication

Étaient excusés

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

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

M. Pierre LEVY-SOUSSAN, pédopsychiatre

M. le docteur Luc SENSEBE, hématologue

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

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

M. Philippe VIGIER, député

M. Alain CLAEYS, député

M. Jean-Louis TOURAINE, député

M. Jean-Sébastien VIALATTE, député

Mme Catherine DEROCHE, sénatrice

ORDRE DU JOUR

_____

1. Procès-verbal de la séance du 11 fevrier 2016 (approbation) 4

2. Point d'actualité (approbation) 4

3. Dossiers d'autorisation (1/2) 6
Recherche sur l'embryon 6
RE15-023I/C/R (DI) : Inserm U1084, Poitiers, N. Leveziel 6
RE15-029R/C (R) : UTC Saint-Louis, Paris, J. Larghero 7
RE15-030R (DI) : Hôpital Necker, Paris, J. Stefann 8

4. Evaluation des équipes de greffe et d'AMP (approbation) 9

5. Suite – Dossiers d'autorisation (1/2) 11
Recherche sur embryon 11
RE16-003R (DI) : CECS – I-Stem, Evry, X. Nissan 11
CPDPN 11
CPDPN15-029 (R) : CHU de Rennes (hôpital Sud) 11
CPDPN16-032 (R) : CH de St Brieuc (hôpital Yves Lefoll) 12
CPDPN16-034 (R) : CHU de la Réunion (Sites Nord-Sud) 12

6. Présentation du bilan d'image de l'Agence et recommandations de communication 13

agence de la biomédecine

COMPTE-RENDU

_____

La séance est ouverte à 9 heures 40.

En préambule, le Président annonce être à l'origine des modifications apportées à l'ordre du jour. Alain CLAEYS, député et membre du conseil d'orientation, devait assister à cette séance mais a finalement été retenu par une audition de l'OPECST sur le sujet Crispr.

1. PROCÈS-VERBAL DE LA SÉANCE DU 11 FEVRIER 2016 (APPROBATION)

En l'absence de remarques, le procès-verbal de la séance du 11 février 2016 est approuvé à l'unanimité.

2. POINT D'ACTUALITE (APPROBATION)

Anne COURREGES annonce que depuis la dernière réunion du conseil d'orientation, de nouvelles requêtes de la Fondation Jérôme Lejeune ont été reçues. La Fondation attaque désormais toutes les autorisations publiées et continue à produire de nouveaux argumentaires. Les travaux du conseil d'orientation sont plus que jamais nécessaires pour sécuriser les dossiers. Ce climat incertain est difficile tant pour l'Agence de la biomédecine que pour les équipes de recherche, même si toutes les décisions juridictionnelles rendues par le tribunal administratif ou la cour administrative d'appel, sauf une, ont été favorables à l'Agence et aux équipes. Elle invite les membres du conseil qui sont au contact des équipes de recherche à les assurer que l'Agence est mobilisée pour obtenir rapidement une décision du Conseil d'Etat permettant d'apporter une clarification juridique.

Ce jour se déroule une audition de l'Opecst sur la méthode Crispr. Un point d'information y sera également consacré lors de la prochaine séance du conseil.

L'Agence de la biomédecine se rendra à Alger les 9 et 10 avril prochains, à l'occasion du comité intergouvernemental de haut niveau. Une convention de partenariat entre l'Agence de la biomédecine et l'Agence nationale des greffes algérienne sera signée, afin de donner une véritable impulsion à la greffe en Algérie et d'aider les acteurs locaux à mettre les structures adaptées en place. Les pays du Maghreb donnent la priorité aux donneurs vivants et essaient de développer les greffes à partir de donneurs décédés. Ce partenariat permettra aussi à l'Agence d'enrichir ses connaissances sur la manière de communiquer à l'égard du grand public sur le don d'organe.

Concernant l'amendement sur le consentement au don d'organe, le consentement présumé a été renforcé en faisant du registre national des refus le moyen principal d'expression de l'opposition au prélèvement. La définition des autres modalités d'expression a été renvoyée à un décret en Conseil d'Etat. Il s'est agi de trouver le bon point d'équilibre entre le fait de permettre davantage de greffes et celui de tenir compte de la situation des proches, dans un souci d'humanité et d'efficacité du système. Le texte issu de la concertation n'est pas finalisé, mais des grands principes consensuels en sont issus.

L'Agence va entamer la phase de concertation sur les règles de bonnes pratiques d'information des proches. Les concertations débuteront le 25 avril 2016. Ces concertations ne visent pas à débattre des modalités d'expression du refus mais bien à discuter de l'abord des proches, dans l'idée de rapprocher les pratiques sur le terrain et d'avoir un cadre commun partagé par l'ensemble des professionnels.

L'objectif est de disposer de textes stabilisés d'ici l'été 2016, car le nouveau dispositif légal doit entrer en vigueur au 1er janvier 2017 et l'Agence doit pouvoir communiquer préalablement tant vers les professionnels de santé que vers le grand public. Le dispositif sera adaptable et révisable.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur la place des directives anticipées dans ce dispositif. **Anne COURREGES** précise que l'idée qui a émergé sur le projet de décret est d'ajouter à la question du témoignage des proches celle de la personne de confiance, porte-parole du défunt. Le choix est de ne pas enfermer l'expression de la personne dans un document : tout support écrit est accepté dès lors qu'il est authentifié. La question des directives anticipées a été réservée à ce stade.

Un membre du conseil d'orientation précise concernant le sujet des règles de bonnes pratiques, qu'il est nécessaire de tenir compte des hôpitaux généraux, où les possibilités de prélèvement sont importantes. La formation des personnels et l'aménagement de locaux permettant d'accueillir les proches sont d'importants enjeux. Il convient également de définir clairement ce que sont les proches et la famille, compte tenu des évolutions de la famille aujourd'hui.

Anne COURREGES confirme la nécessité de former les personnels des hôpitaux généraux et de prévoir des locaux d'accueil. L'Agence essaie de construire des réseaux pour que la culture du don aille au-delà des hôpitaux autorisés au prélèvement et touche des établissements non autorisés, mais partie prenante du processus. Le sujet est souvent approprié par des professionnels dédiés au sein de ces établissements, mais n'est pas collectif. Or l'accompagnement des familles se joue dès qu'elles entrent dans l'hôpital.

La notion de proche est difficile à définir en pratique. Pour faire obstacle au prélèvement, il ne s'agirait pas d'obtenir une position consensuelle des proches mais, il suffirait d'un seul proche témoignant du refus de prélèvement du défunt.

Anne COURREGES adresse ses remerciements au Sénat pour son accueil lors de l'audition relative au dossier Maastricht 3.

Un membre du conseil d'orientation se réjouit de l'établissement d'un consensus. Il ne sait pas s'il est pertinent de lier le don d'organe aux directives anticipées, car ils ne s'adressent pas nécessairement aux mêmes catégories de population. Le problème lié à la « hiérarchie » des proches doit également être pris en compte, ainsi que celui de la nature du prélèvement autorisé. Les familles peuvent accepter le prélèvement de certains organes, mais pas d'autres.

Anne COURREGES confirme que ces sujets sont examinés. Le projet de décret précise que l'expression du refus peut porter sur tout ou partie des organes prélevables. Le registre national des refus sera à ce titre rénové et modernisé, en ouvrant la voie à la télé-déclaration.

Un membre du conseil d'orientation s'enquiert de l'âge moyen des personnes qui expriment un refus ou une directive anticipée et demande si la question du don d'organe est abordée dans les programmes scolaires ou au cours des journées de préparation à la défense et à la solidarité.

Anne COURREGES rappelle qu'une personne peut s'inscrire au registre national des refus dès 13 ans. Lorsque la question du prélèvement se pose, il est nécessaire d'obtenir une autorisation des parents jusqu'à 18 ans. La question des jeunes est une préoccupation permanente de l'Agence. Le spot destiné au 16-25 ans diffusé lors de la campagne menée en juin a été vu plus de trois millions de fois. Au moins une information sur le sujet est prévue au cours de la scolarité obligatoire, ce qui implique une disponibilité des intervenants. Une information est également prévue au cours des journées de défense et de citoyenneté.

Le Président estime que les étudiants d'enseignement supérieur et de médecine doivent être sensibilisés.

Un membre du conseil d'orientation souligne le problème de la communication vers le grand public au sens large. Il demande si l'Agence prépare déjà ses campagnes et s'appuie sur les associations pour préparer sa communication.

Anne COURREGES répond que le conseil d'administration de l'Agence a accepté que celle-ci prélève une ligne budgétaire de 2 millions d'euros sur son fonds de roulement, dédiée à la communication vers les professionnels de santé et le grand public au cours du second semestre. L'Agence a été autorisée à passer un avenant au marché de communication avec l'agence DDB. Elle continuera à travailler avec les associations et recherchera de nouveaux partenaires afin de relayer ses campagnes.

Anne COURREGES rappelle que le prélèvement de cornée, emblématique de cette question, existe pourtant en France. Les coordinations hospitalières doivent s'appliquer à bien expliquer la restauration qui suit le prélèvement. Les refus a priori pourraient être levés par le dialogue.

Un membre du conseil d'orientation estime qu'il serait pertinent d'inciter les individus à reformuler périodiquement leur refus ou leur consentement, car une prise de décision à un instant t peut ne pas être pérenne.

Anne COURREGES souligne à ce titre l'importance de la datation du document. L'Agence n'a pas la possibilité de réinterroger les personnes. Le fait de relancer les inscrits pour vérifier la persistance de leur refus pourrait les culpabiliser.

3. DOSSIERS D'AUTORISATION (1/2)

Recherche sur l'embryon

RE15-023I/C/R (DI) : Inserm U1084, Poitiers, N. Leveziel

Agnès LEVY indique qu'il s'agit d'une demande initiale d'importation et de conservation de cellules souches dans le cadre d'une étude portant sur le développement d'un modèle cellulaire de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) atrophique. L'objectif vise à développer un modèle cellulaire humain de DMLA atrophique à partir de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) dérivées de cellules souches embryonnaires humaines (CSEh). Ce modèle sera utile pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques, pour le screening des molécules au cours des étapes précliniques et pour le développement de thérapies cellulaires autologues. La question posée est d'identifier les différences microstructurales et/ou fonctionnelles entre les cellules de l'EPR issues de CSEh porteuses ou non du principal polymorphisme à risque pour la DMLA atrophique.

Cette étude permettra de mieux comprendre les étapes concourant à la maladie. Il n'existe pas de traitement curatif. Ce modèle cellulaire humain permettrait d'évaluer la réponse à différentes thérapeutiques débouchant à terme sur des propositions de traitement. A plus long terme, la transplantation de CSEh différenciées pourrait être envisagée afin de restaurer les cellules de l'EPR et permettre une récupération fonctionnelle. La durée prévue de l'étude est de trois ans, avec une extension possible à cinq ans.

En qualité de rapporteur, Agnès LEVY émet un avis favorable sur le protocole de recherche de ce projet. Elle émet également un avis favorable à l'importation et à la conservation des CSEh à des fins de recherche.

Jean-Pierre JOUET, en sa qualité de rapporteur, émet également un avis favorable tant pour le protocole de recherche que pour l'importation et la conservation. Il souligne la qualité de ce dossier et la clarté des réponses apportées aux demandes d'informations complémentaires.

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

RE15-029R/C (R) : UTC Saint-Louis, Paris, J. Larghero

Louis BUJAN indique que ce dossier est une demande de renouvellement d'utilisation et de conservation de CSEh, dans la poursuite de travaux menés depuis 2006 sur le projet de spécification cardiaque des CSEh vers une thérapie de l'insuffisance cardiaque. L'équipe de recherche souhaite utiliser des progéniteurs cardiaques issus des CSEh pour traiter les insuffisances cardiaques sévères pour lesquelles il n'existe pas de thérapie à ce jour. Les travaux ont été menés sur des modèles animaux et chez l'homme, avec notamment un essai de recherche translationnelle de greffe de cellules musculaires dans le cœur, qui n'a pas fait preuve de son efficacité mais a apporté des précisions sur la pertinence du choix des cellules, les modalités de transfert cellulaire et l'optimisation de survie des cellules. D'autres pistes ont été testées (cellules souches sanguines ou cardiaques, stromales de la moelle), sans preuve d'efficacité. Ces résultats les ont amenés à se tourner vers les CSEh.

L'objectif du protocole est de poursuivre l'essai clinique, autorisé en 2013 incluant 3 patients, de transplantation d'un patch de progéniteurs cardiaques issus de CSEh pour traiter l'insuffisance cardiaque sévère. Il s'agit également de poursuivre l'optimisation du tri des progéniteurs cardiaques et de tester l'efficacité d'une méthode basée sur l'acoustophérèse (déplacement des molécules dans un champ sonore). L'équipe a par ailleurs démontré un effet bénéfique de la greffe cellulaire, malgré la disparition rapide des cellules implantées, suggérant un rôle paracrine des progéniteurs. L'efficacité de la greffe de microvésicules de progéniteurs cardiaques de CSE sera donc testée dans des modèles animaux.

La finalité thérapeutique de ce projet est évidente, avec en cible une production industrielle thérapeutique importante. Les deux rapports d'expertise ont émis un avis favorable. L'essai clinique a été autorisé par l'ANSM en 2013. Ce programme est prévu sur cinq ans et comporte plusieurs étapes.

La compétence de l'équipe impliquée et la qualité du présent projet et les perspectives thérapeutiques permettent de donner un avis favorable.

Le Président donne lecture de l'avis du second rapporteur Yannick MALLEDANT : « *l'avancée du projet est très intéressante avec l'autorisation d'un essai clinique de phase I/II octroyée par l'ANSM. Son renouvellement permettra la poursuite et l'inclusion de trois patients supplémentaires. Cet abord translationnel s'appuie sur une recherche fondamentale structurée et innovante de très grande qualité. Les*

coopérations étroites avec d'autres équipes enrichissent le versant fondamental. Au vu de tous ces éléments, de l'état d'avancée du projet et de la compétence des acteurs, je donne un avis très favorable. »

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

RE15-030R (DI) : Hôpital Necker, Paris, J. Stefann

Jean-Marie KUNSTMANN annonce que ce dossier visant à investiguer les conséquences d'un dysfonctionnement mitochondrial sur le développement embryo-fœtal humain, les moyens de les prévenir et de les traiter, est ambitieux et complexe.

Les mitochondries sont les usines à énergie de la cellule. Grâce à un système enzymatique, elles produisent de l'ATP par la dégradation du glucose. Les mitochondries possèdent un ADN mitochondrial (ADNmt), qui côtoie l'ADN nucléaire au sein de la cellule. Les anomalies de l'ADNmt peuvent être quantitatives ou qualitatives (mutation, délétion). Dans une cellule, la notion d'hétéroplasmie fait référence au rapport ADN normal / ADN muté. Dans l'embryon, les mitochondries sont héritées de l'ovocyte. Ce stock maternel suffit à assurer le métabolisme respiratoire des cellules embryonnaires jusqu'à la nidation dans l'utérus. A partir de l'implantation, l'ADNmt commencerait à se répliquer activement et augmenterait en quantité. L'objectif de l'étude est d'explorer la phase préimplantatoire.

Selon l'hypothèse de départ, le développement embryonnaire précoce dépend des seules réserves mitochondriales ovocytaires, et la réplication de l'ADNmt ne reprend pas avant l'implantation dans l'utérus, c'est-à-dire 6 jours. L'équipe a constaté dans un cas de mutation, une augmentation de l'ADNmt précoce au cours de la phase préimplantatoire. Cette augmentation est-elle liée à la sélection d'embryons présentant à l'origine une quantité d'ADNmt supérieure à la normale ou s'agit-il d'une nouvelle production d'ADNmt ? Il s'agit de comprendre les conséquences d'une mutation de l'ADNmt sur l'évolution possible de l'embryon au cours de la phase préimplantatoire et de sa capacité implantatoire.

La recherche envisage d'utiliser des embryons porteurs d'anomalies du génome mitochondrial (DPI) et des embryons contrôle provenant de couples sans antécédents de maladies mitochondriales cédés à la recherche, soit en l'absence de projet parental, soit parce que considérés comme qualitativement non transférables

Jean-Marie KUNSTMANN donne un avis favorable à ce projet original, pertinent, ambitieux et porté par des équipes extrêmement compétentes en biologie des mitochondries et en développement embryonnaire humain précoce. Sa finalité médicale est claire et multiple.

Philippe JONVEAUX partage les propos du premier rapporteur. Il précise que les mitochondries sont des organismes intracellulaires dotés d'une double membrane d'origine endosymbiotique. Les trois équipes travaillent dans un domaine d'excellence. La problématique du transfert de pronucléi se pose et il estime que l'objectif n'est pas de créer un embryon viable à partir des zygotes triploïdes. Il donne un avis favorable à ce projet.

Pascale FOMBEUR souscrit aux propos des deux autres rapporteurs et précise que ce projet est inédit et que la recherche se fait en partie à partir de zygotes.

Elle détaille dans son rapport, l'examen des conditions légales de ce projet.

Philippe JONVEAUX souligne le risque possible de dérégulation du dialogue entre les deux ADN.

Le Président demande à Pascale FOMBEUR si elle considère que ce projet est conforme à la loi.

Pascale FOMBEUR estime que l'interprétation la plus raisonnable de la loi, qui ne mentionne pas les zygotes, est de distinguer juridiquement les gamètes et les embryons (à partir de la fécondation). Elle estime que l'on peut raisonnablement considérer que la condition de recherche sur des embryons conçus in vitro dans le cadre d'une AMP est remplie. La question de la création d'embryon transgénique n'a pas de réponse claire. Elle propose d'indiquer que le législateur s'est intéressé à l'ADN nucléaire : une difficulté se pose si la conception du patrimoine génétique est plus large. Le conseil d'orientation a un rôle à jouer face à la loi qui n'a pas pu tout prévoir.

La demande d'autorisation recueille un avis favorable à la majorité (2 abstentions motivées par le souhait de disposer d'informations complémentaires, notamment sur la façon dont le transfert de pronucléi a été analysé au Royaume-Uni par la HFEA et les instances compétentes.

La séance est suspendue de 13 heures 10 à 14 heures 15.

4. EVALUATION DES EQUIPES DE GREFFE ET D'AMP (APPROBATION)

Equipes de greffe

Olivier BASTIEN présente la méthode et les résultats d'évaluation des équipes de greffe.

Un membre du conseil d'orientation craint que certains centres à faible activité et dont les résultats sont peu satisfaisants ne soient fermés au profit de ceux dont les résultats statistiques sont supérieurs.

Olivier BASTIEN confirme que certaines équipes ont été fermées ou ont vu leur autorisation suspendue. Le fait de faire déplacer les patients peut entraîner d'autres problèmes : l'objectif est de fermer pour améliorer les équipes. Aux USA, il est proposé aux équipes d'apporter des mesures correctives pendant deux ans, puis de refaire l'évaluation.

Un membre du conseil d'orientation regrette que les greffes à risque soient exclues du *funnel plot*, par exemple dans le cas des greffes de moelle osseuse, ce qui pénalise les équipes qui les réalisent.

Olivier BASTIEN explique que les équipes hyperspécialisées dans certaines greffes complexes argumentent leur réponse pour expliquer leur positionnement dans le *funnel plot.* A l'inverse, certaines équipes se restreignent dans leurs indications et ne réalisent pas de greffes complexes, ce qui pose le problème de l'accès à la greffe dans certaines régions.

AMP

Dominique ROYERE présente les résultats des centres d'assistante médicale à procréation et le principe de l'évaluation.

Le Président demande si les centres présentant un taux de grossesses multiples bas présentent un taux de réussite élevé.

Dominique ROYERE répond que certains centres présentent d'excellents résultats, mais n'ont pas développé de stratégie pour limiter les grossesses multiples. Il existe donc encore des marges de progrès, car il est souhaitable de favoriser les grossesses uniques. Le fait d'augmenter les critères d'exigence sur la qualité des données permettra d'approfondir les analyses.

Les indicateurs complémentaires visent à obtenir des informations à chacune des étapes avant et après transfert, afin d'identifier précisément à quel moment une difficulté est rencontrée et de permettre aux centres de se comparer à la moyenne nationale. Au final, 38 indicateurs peuvent être suivis et comparés à la moyenne nationale. Le groupe de travail est à la disposition des centres pour les aider à analyser leurs résultats. Meilleures sont les chances d'implantation de l'embryon, plus rigoureuse doit être la stratégie de transfert embryonnaire, afin de limiter les grossesses multiples. Chaque centre doit s'améliorer par rapport à ses propres résultats.

Concernant les laboratoires d'insémination, deux centres se détachent de la moyenne par le haut et 11 par le bas. Les centres clinico-biologiques qui réalisent des FIV font fréquemment des inséminations, mais leurs résultats ne sont pas nécessairement meilleurs que ceux des autres.

En perspective, l'objectif est de mettre en place un registre des données individuelles en insémination, afin de favoriser la coordination clinico-biologique, d'avoir connaissance de l'évolution dynamique des résultats des centres en fonction du temps, et de mettre à disposition de chaque centre de manière automatisée des indicateurs complémentaires (infoservice).

Un membre du conseil d'orientation indique que l'Agence disposera d'une base de données très importante : il sera intéressant d'examiner dans quelle mesure les mettre à disposition des équipes de recherche (ex. : résultats en fonction de l'âge des femmes, taux de succès…).

Dominique ROYERE indique que sur le sujet de l'AMP, une charte est en préparation et sera soumise à l'aval du groupe « Stratégie en AMP ». Elle sera validée par le comité médical scientifique et sera proposée à la signature de chaque équipe, afin de définir les conditions dans lesquelles l'Agence peut mettre ses données à leurs dispositions. Le recueil des données n'est pas de nature prospective : la première évaluation à faire est de vérifier la pertinence des variables disponibles dans le registre.

Un membre du conseil d'orientation demande si dans son évaluation, l'Agence prend en compte certains indicateurs post-naissance, comme l'augmentation de la prématurité, fréquente dans les grossesses gémellaires.

Dominique ROYERE indique que l'Agence dispose de données relatives à l'état de santé de l'enfant à la naissance (prématurité, malformations…). Elle s'interroge sur la possibilité d'avoir une vision à moyen long terme sur ce qui relève de ses missions. L'Agence a la possibilité d'accéder aux données PMSI (éléments d'hospitalisation). Il est possible depuis deux ans d'établir un lien entre la mère et l'enfant, ce qui permet de suivre l'état de santé des femmes ayant réalisé des AMP et de leurs enfants. L'Agence espère en complément pouvoir accéder aux données du SNIIRAM, relatives aux consultations ambulatoires.

Le conseil d'orientation approuve la démarche d'évaluation des équipes de greffe d'organes et des centres en assistance médicale à la procréation.

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

Recherche sur embryon

RE16-003R (DI): CECS – I-Stem, Evry, X. Nissan

Bruno GAURIER indique que le projet est celui de la transposition industrielle de la bioproduction et de la qualification de CSEh pour l'utilisation en thérapie cellulaire. Le protocole vise un projet de transposition industrielle de deux CSEh à des fins directement thérapeutiques. Il s'agit dans le premier cas de produire des substituts épidermiques pour soigner les ulcères chroniques des patients porteurs de drépanocytose et dans le second cas de produire de l'épithélium rétinien pigmentaire au profit de patients atteints de rétinite pigmentaire ou de DMLA, et ce par l'utilisation d'un robot. Le projet suivra deux étapes : l'adaptation des protocoles déjà opérationnels sur ce robot en éliminant toute intervention humaine et en conservant la production de cellules de qualité et le développement des procédés de contrôle qualité au cours du processus et lors de la libération des cellules thérapeutiques. Trois processus sont visés : amplification des CSEh, différenciation des CSEh kératinocytes pour les ulcères cutanés, différenciation des CSEh en épithélium rétinien pigmentaire. Le document précise clairement que le projet ne peut pas utiliser d'IPS, en évoquant leur instabilité génomique et épigénétique.

La qualité des documents alimentant la demande d'autorisation, les avis des deux experts scientifiques, la compétence de l'équipe accompagnant, l'intérêt thérapeutique évident du développement pouvant sortir d'un tel protocole concourent à remettre un avis favorable à ce projet.

Le Président indique que Luc SENSEBE émet également un avis très favorable à ce projet.

Le robot existe déjà et a été élaboré par I-STEM. Ce dernier souhaite en améliorer les performances pour mieux contrôler la qualité. Etant donné qu'I-STEM n'a pas le statut d'établissement pharmaceutique, envisage-t-il par la suite d'externaliser la production cellulaire ? L'équipe étant essentiellement composée de biologistes, il suppose qu'elle s'est fait accompagner par des roboticiens.

Samuel ARRABAL précise que le Généthon a inauguré un bâtiment à visée de production industrielle de thérapie génique et attend une accréditation de l'ANSM.

Coffi MEGNIGBETO indique qu'il s'attachera à décrire précisément le robot lorsqu'il effectuera sa visite d'inspection.

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

CPDPN

CPDPN15-029 (R) : CHU de Rennes (hôpital Sud)

Le Président indique qu'il s'agit d'une demande de renouvellement. Le CPDPN de Rennes travaille avec la clinique de la Sagesse et dispose de toutes les compétences professionnelles nécessaires, avec certains personnels dédiés. L'ensemble de l'équipe est conforme aux exigences réglementaires. Les examens de cytogénétique et de génétique moléculaire sont effectués au CHU de Rennes, ceux de biochimie et les sériques chimiques sont externalisés. Le règlement intérieur est conforme aux exigences de bonnes

pratiques et aux modèles publiés par l'Agence de biomédecine. L'activité de ce CPDPN a été soutenue en 2014 : 51 réunions de concertation, examen de 647 dossiers pour 530 femmes. Le rapport d'inspection a confirmé que ce centre fonctionnait dans de bonnes conditions.

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

CPDPN16-032 (R): CH de St Brieuc (hôpital Yves Lefoll)

Frédérique DREIFUSS-NETTER indique que le centre de Saint-Brieuc s'appuie sur les professionnels de Rennes et un système développé de visioconférence. Ce centre, plus petit que celui de Rennes, a néanmoins toute sa raison d'être en raison de ses modes de fonctionnement. Il s'appuie sur plusieurs cercles de praticiens exerçant dans l'établissement, en dehors de l'établissement et auxquels il peut faire appel de manière occasionnelle. Sa mission va au-delà des IVG : il propose des consultations spécialisées et répond à une obligation de formation. Il fonctionne dans le cadre du pôle femme/enfant du CH de Saint-Brieuc. Les conditions réglementaires sont remplies quant aux compétences des équipes. Il bénéficie d'une bonne organisation en lien avec le centre gynécologique et l'unité obstétrique du CH, avec trois sages-femmes affectées à son activité. Son règlement intérieur insiste fortement sur la coordination établie avec les autres établissements. Son bilan d'activité fait état de 150 consultations par an, 50 attestations délivrées pour des IMG. La prise en charge des couples est très consensuelle.

Frédérique DREIFUSS-NETTER émet un avis très favorable sur ce dossier.

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

CPDPN16-034 (R) : CHU de la Réunion (Hôpitaux Félix Guyon à Saint-Denis et Sud Réunion à St-Pierre)

Jean-Pierre JOUET précise qu'il ne s'agit pas d'un renouvellement mais d'une première demande, dans le cadre de la fusion de deux centres qui possédaient une autorisation.

Coffi MEGNIGBETO précise que la CHU de la Réunion a été créé en 2011. A l'été 2014, la mission d'audit de l'Agence a proposé une autorisation pour le CPDPN de Saint-Pierre, à condition de mettre en œuvre 13 actions correctives. Le conseil d'orientation a émis un avis favorable sous réserve de mettre en œuvre 4 actions correctives dans les quatre mois et les autres dans l'année qui suit. L'inspection réalisée sur site en octobre 2015 a constaté la réalisation d'actions correctives sur l'organisation et la mise en commun de certaines activités entre les deux centres. Compte tenu de l'échéance de l'autorisation du CPDPN du Nord (mai 2016), les directeurs généraux de l'ARS, de l'Agence et du CHU se sont entendus pour n'avoir plus qu'un seul CPDPN sur la Réunion et déposer une demande de dossier unique.

Anne COURREGES souligne la remarquable coopération entre l'Agence et la direction générale du CHU.

Jean-Pierre JOUET confirme que les rapporteurs ont considéré qu'il s'agissait d'une première demande. Tous les prérequis en matière de cercles de praticiens et de compétences sont présents et harmonieusement répartis. Un véritable effort a été fourni pour améliorer le mode de fonctionnement, un règlement intérieur a été élaboré au mois de décembre 2015, les pratiques ont été homogénéisées, des relations ont été établies avec les partenaires extérieurs.

Il donne un avis favorable à ce dossier, et souligne la progression réalisée dans l'organisation de réunions hebdomadaires intersites et l'établissement de visioconférences élargies à Mayotte.

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

6. PRESENTATION DU BILAN D'IMAGE DE L'AGENCE ET RECOMMANDATIONS DE COMMUNICATION

Isabelle TREMA précise que le bilan d'image de l'Agence, positif, a été réalisé entre les mois de décembre 2014 et mai 2015 par L'institut d'étude Viavoice. Cette étude a été réalisée en 5 phases : une analyse des retombées médiatiques (1 000 retombées entre décembre 2013 et décembre 2014), une phase qualitative interne (12 entretiens), une phase qualitative externe (35 entretiens dans le premier cercle de l'agence), une phase quantitative (212 entretiens auprès des décideurs et partenaires du deuxième cercle qui travaillent occasionnellement avec ABM), trois questions posées à un échantillon de 1000 Français, et enfin une phase de bilan.

L'Agence de biomédecine bénéficie d'une image médiatique très favorable, avec de nombreuses retombées maîtrisées (1 764 en 2014). L'Agence est devenue un acteur incontournable du monde de la santé publique, mais ses thématiques ont toutefois une visibilité hétérogène. Plusieurs des sujets qu'elle traite sont sensibles, voire polémiques. 53 % des retombées concernent les dons, prélèvements, greffes d'organes et tissus, 20 % l'AMP.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur le lien entre ces retombées thématiques et la communication de l'Agence.

Isabelle TREMA répond que certains sujets sont plus connus que d'autres.

Anne COURREGES précise que ces retombées de presse sont uniquement celles « en lien avec l'Agence ».

Isabelle TREMA précise que 87 % de ces retombées sont positives et 7% sont neutres (généralement, les retombées neutres avoisinent les 30 à 40 %).

L'Agence possède une excellente image, mais partielle. Elle souligne la très forte cohésion de ses équipes qui partagent des valeurs communes. Les entretiens internes font remonter de fortes attentes, liées à la maîtrise budgétaire contraignante et à l'exposition de certains sujets. Les interlocuteurs extérieurs soulignent la culture de l'écoute et proximité avec le terrain. L'image composite dépend du prisme de l'interlocuteur et est souvent partielle. Il s'agit d'un point de vigilance car les premiers et deuxièmes cercles de l'Agence ne comprennent pas toujours tous les enjeux de l'Agence. Le socle d'image repose sur les notions d'expertise, de confiance, d'implication, d'écoute et d'éthique.

Le système semble trop étriqué au regard des enjeux : le recrutement de donneurs est présenté comme un indicateur principal de réussite et le sentiment dominant est que ce niveau est trop faible. Les enjeux vont au-delà, car il s'agit de défendre un système perçu comme éthique. Les relais d'opinion et les professionnels de santé souhaitent obtenir davantage d'information de l'Agence pour jouer pleinement leur rôle et l'Agence est attendue sur sa capacité à éclairer davantage la société.

Anne COURREGES confirme que certaines personnes ne comprennent pas le positionnement institutionnel de l'Agence, qui n'a pas à commenter la loi mais à l'appliquer.

Un membre du conseil d'orientation s'enquiert du coût de l'étude et demande si Viavoice a mené d'autres études similaires.

Isabelle TREMA annonce un coût de 100 000 euros environ. Viavoice travaille avec d'autres instituts de sécurité sanitaire.

L'Agence est aujourd'hui confrontée à trois enjeux majeurs : le recrutement de donneurs et la visibilité des thématiques, le passage de thématiques médicales à des thématiques sociétales et la capacité à promouvoir un système jugé éthique. Depuis cette enquête réalisée en avril 2015, le format du rapport annuel a évolué, ce qui pourrait avoir une incidence sur ces attentes.

Anne COURREGES confirme que les retombées sur la nouvelle formule du rapport sont positives.

Un membre du conseil d'orientation demande s'il est envisageable que l'Agence organise de nouveaux états généraux sur la bioéthique.

Anne COURREGES rappelle que la loi a confié leur organisation au CCNE. L'Agence sera toutefois très probablement sollicitée.

La séance est levée à 16 heures 30.

La prochaine réunion du conseil d'orientation est programmée le 12 mai 2016.