

CONSEIL D'ORIENTATION
Séance du jeudi 12 mai 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 Catherine DEROCHE, sénatrice

Mme Pascale FOMBEUR, membre du Conseil d'Etat

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

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

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. le docteur Pierre LEVY-SOUSSAN, pédopsychiatre

Mme Agnès LEVY, psychologue

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

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

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

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

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

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. Dominique ROYERE, direction médicale et scientifique

M. Coffi MEGNIBETO, mission d'inspection

Étaient excusés

M. Jean-Louis TOURAINÉ, député

M. Philippe VIGIER, député

M. Jean-Sébastien VIALATTE, député

M. Alain CLAEYS, député

M. Gilbert BARBIER, sénateur

Mme Catherine GENISSON, sénatrice

M. Daniel CHASSEING, sénateur

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

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

M. Marc GRASSIN, philosophe

M. David LE BRETON, anthropologue

M. le docteur Luc SENSEBE, hématologue

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

ORDRE DU JOUR

1. Procès-verbal de la séance du 7 avril 2016 (approbation)	4
2. Points d'actualité (information).....	4
Actualités réglementaires	4
Virus Zika.....	4
Maastricht 3.....	4
Contentieux	4
Contrat d'objectifs et de performance de l'Agence et plans annexe.....	5
3. Présentation sur la technique du CRISPR Cas9 (intervention de Carine Giovannangeli, Museum national d'Histoire naturelle, Structure et Instabilité des Génomes, Inserm U 154 – CNRS UMR 7196)	5
4. Réflexions sur la greffe de membres et de face – Point d'étape.....	7
5. Dossiers d'autorisation :.....	9
Recherche sur l'embryon	9
RE16-002R/C (DI) et (R) : Inserm U1208, Bron, P. Savatier.....	9
CPDPN.....	9
CPDPN15-031 (R) : CHU de Poitiers (hôpital La Milétrie).....	9
CPDPN16-035 (R) : CHU de Grenoble (hôpital Nord).....	10

COMPTE-RENDU

La séance est ouverte à 9 heures 45.

1. PROCÈS-VERBAL DE LA SÉANCE DU 7 AVRIL 2016 (APPROBATION)

En l'absence de remarques, le procès-verbal de la séance du 7 avril 2016 est approuvé à l'unanimité.

2. POINTS D'ACTUALITE (INFORMATION)

Actualités réglementaires

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine annonce qu'un décret est paru récemment sur les missions de l'Agence. Ce décret concerne essentiellement le registre France greffe de moelle. Il donne un rôle d'animation à l'Agence et clarifie la base juridique en matière de fixation de tarifs.

Un autre décret, paru en mars, porte sur l'assistance médicale à la procréation. Il permet notamment l'entrée en vigueur du nouveau dispositif de recherche biomédicale succédant aux anciennes études sur l'embryon.

Virus Zika

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine indique que dans le contexte de l'épidémie virale Zika, l'Agence a été très mobilisée notamment en matière d'assistance médicale à la procréation. L'Agence a émis des recommandations, lesquelles ont évolué en fonction de la progression des connaissances scientifiques sur le virus. La durée de persistance du virus dans le sperme, notamment, fait l'objet d'études. Enfin, le sujet reste d'actualité, puisque la Guadeloupe est récemment passée en phase épidémique.

Maastricht 3

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine fait état d'une évolution du programme Maastricht 3. Ainsi, la première greffe pulmonaire réalisée dans le cadre de Maastricht 3 a eu lieu la semaine dernière. A ce stade, le receveur se porte bien.

Contentieux

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine explique qu'un couple qui résidait en France, dont la femme est de nationalité espagnole et l'homme de nationalité italienne, a bénéficié d'une préservation de la fertilité (conservation de sperme quand l'homme est tombé malade). Il est malheureusement décédé. Sa femme a voulu récupérer les paillettes de sperme et aller dans son pays d'origine, l'Espagne, pour bénéficier d'une insémination post-mortem, ce qui est autorisé en Espagne mais interdit en France. Or la France

interdit également l'exportation dans ce contexte. Le CECOS de Tenon a donc refusé la demande de la femme. Celle-ci a engagé une procédure de référé-liberté. Le premier juge a rejeté la demande, notamment au motif qu'il n'est pas en capacité de confronter la loi (française) à une convention internationale dans le cadre d'une procédure de référé-liberté. L'affaire a alors été portée au niveau de l'Assemblée du contentieux du Conseil d'Etat. L'affaire devrait être examinée par le Conseil d'Etat à la fin du mois de mai.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine répond que plusieurs réponses sont possibles, puisque la problématique porte tant sur le volet de l'exportation que sur celui de l'insémination post-mortem.

Un membre du conseil d'orientation estime que les patientes acceptent plus facilement le refus des CECOS si du temps est pris pour leur expliquer les motivations humaines et éthiques de ce refus.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine partage le point de vue selon lequel il est difficile d'intervenir - avec des personnes au moment où elles effectuent un travail de deuil.

Contrat d'objectifs et de performance de l'Agence et plans annexe

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine explique que l'objectif est de s'orienter vers une périodicité de cinq ans (avec clause de revoyure à mi-parcours) pour le contrat d'objectifs et de performance et pour les plans PEGH et greffe de l'Agence qui viennent d'être mis en chantier.

3. PRESENTATION SUR LA TECHNIQUE DU CRISPR CAS9 (INTERVENTION DE CARINE GIOVANNANGELI, MUSEUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE, STRUCTURE ET INSTABILITE DES GENOMES, INSERM U 154 – CNRS UMR 7196)

Carine Giovannangeli présente la technique du CRISPR Cas9 en s'appuyant sur des diapositives.

Le Président du conseil d'orientation demande des précisions sur les différents niveaux d'efficacité des nucléases.

Carine Giovannangeli explique que l'usage de différentes nucléases permet de travailler sur les spécificités et les interactions.

Un membre du conseil d'orientation demande si des nucléases endogènes interagissent avec les protéines qui sont injectées par les chercheurs.

Carine Giovannangeli répond par la négative.

Un membre du conseil d'orientation note que le mécanisme biologique décrit est extrêmement important. Il estime que ce mécanisme fait nécessairement l'objet d'une conservation au cours de l'évolution.

Carine Giovannangeli souligne que le système Cas 9 est le type le plus simple des systèmes CRISPR. A sa connaissance, ce système n'est décrit que chez les bactéries à ce jour.

Le Président du conseil d'orientation sollicite des précisions sur les travaux qui ont été réalisés en Chine.

Carine Giovannangeli indique que ces embryons, anormaux au départ, ont été détruits.

Un membre du conseil d'orientation demande si les mêmes modifications doivent être effectuées sur chacune des huit cellules de l'embryon.

Carine Giovannangeli explique qu'en théorie, il serait plus simple d'intervenir au stade unicellulaire de l'embryon. Dans les faits, il n'est pas possible d'intervenir sur ce stade, compte tenu des événements qui surviennent après ce stade.

Un membre du conseil d'orientation demande confirmation que la modification du génome est permanente et que celle-ci n'est pas remise en cause lors de la réplication de la cellule.

Carine Giovannangeli le confirme. Le génome n'est pas affecté par la réplication de la cellule.

Un membre de l'Agence de la biomédecine sollicite des précisions sur la technique et demande s'il existe des types cellulaires pour lesquels il existe des obstacles spécifiques.

Carine Giovannangeli répond que des injections d'ARN sont réalisées. Désormais, grâce à Cas9, la même protéine peut être injectée. Cela présente l'avantage de diminuer le mosaïcisme. De plus, les effets secondaires devraient être moins importants. Par ailleurs, les contraintes ont été assez peu étudiées à ce jour. Il est important de poursuivre les recherches pour améliorer et optimiser la technologie, pour *in fine* répondre aux enjeux de sécurité et d'efficacité thérapeutique.

Un membre du conseil d'orientation juge que la technique est révolutionnaire, même si ses conséquences, positives comme négatives, ne sont pas encore totalement appréhendées à ce jour. Il demande comment les laboratoires de recherche et les organismes nationaux et internationaux ont réfléchi à des pistes d'organisation de ces travaux qui portent sur des organismes génétiquement modifiés dans le domaine animal.

Carine Giovannangeli confirme que plusieurs instances réfléchissent à cette problématique. A titre d'illustration, le comité d'éthique de l'INSERM a publié un rapport sur la question. Elle est également examinée au niveau européen. Tout le monde s'accorde sur la nécessité de trouver un consensus. L'académie des sciences américaine a organisé une réunion qui a permis de déboucher sur des recommandations qui recoupent celles de l'INSERM. Ainsi, la recherche est encore nécessaire et ne doit pas être empêchée, mais une application dans le domaine de la reproduction est trop précoce. La recherche est nécessaire pour améliorer la sécurité. L'hypothèse d'un moratoire est totalement exclue. Enfin, tous les laboratoires manipulaient déjà des organismes génétiquement modifiés, bien avant cette nouvelle approche de recherche.

Un membre du conseil d'orientation estime que les limites encadrant les recherches sont floues.

Carine Giovannangeli convient du fait qu'il serait difficile de contrôler tous les chercheurs du monde entier. En Europe néanmoins, des garde-fous existent.

Un membre du conseil d'orientation demande s'il a été envisagé d'augmenter la sécurité des laboratoires.

Carine Giovannangeli souligne que le risque de voir s'échapper dans la nature des animaux génétiquement modifiés a été identifié. Les conséquences d'un tel événement n'ont pas été évaluées à ce jour, compte tenu de la complexité de la question. Des propositions, des recommandations et un cahier des charges pourraient

voir le jour prochainement pour améliorer l'encadrement des recherches et répondre aux pressions de la société civile qui ne manqueront pas de s'exercer.

Un membre du conseil d'orientation demande si la technique CRISPR est utilisée pour les IPS.

Carine Giovannangeli répond par l'affirmative.

Le Président du conseil d'orientation remercie Carine Giovannangeli pour sa présentation au conseil d'orientation.

4. REFLEXIONS SUR LA GREFFE DE MEMBRES ET DE FACE – POINT D'ETAPE

Bruno Gaurier, pilote du groupe de travail sur ce thème, présente un point d'étape sur les réflexions sur la greffe de membres et de face en s'appuyant sur des diapositives.

Un membre du conseil d'orientation suggère, le moment venu, de retirer du texte final les théories et réflexions philosophiques sur le visage. Ainsi, il peut être indiqué en synthèse qu'une personne qui n'a plus de visage n'est plus dans la vie.

Jean-Pierre Jouet, également membre du groupe de travail, précise que la version du texte transmise aux membres du conseil d'orientation n'est pas la version finale. Des discussions restent à mener au niveau du groupe de travail.

Bruno Gaurier signale en outre que le texte comprendra un chapitre sur l'alternative entre greffe et appareillage, pour les membres supérieurs.

Un membre du conseil d'orientation souligne que d'après la littérature, le receveur doit faire sien le membre ou l'organe qui est greffé. Un travail psychique par rapport à l'image est nécessaire pour que l'adoption réussisse et que le membre étranger devienne celui du receveur. Ainsi, il ne s'agit pas de « *vivre avec le visage et les mains de quelqu'un d'autre* », contrairement à ce qui est affirmé dans le titre du chapitre 2.

Bruno Gaurier partage cette analyse. Il précise que le titre du chapitre 2 sera probablement modifié.

Jean-Pierre Jouet signale que ce problème d'appropriation est rendu d'autant plus complexe que le greffon, notamment de visage, a tendance à être rejeté par le receveur. Cette problématique de rejet chronique des greffons pose d'importants problèmes, surtout lorsque cela concerne le visage.

Un membre du conseil d'orientation affirme que le mécanisme d'acceptation ou de rejet du greffon est très fortement lié à l'aspect psychique.

Un autre membre du conseil d'orientation partage le point de vue selon lequel il est opportun de raccourcir le texte final tout en retenant les réflexions pluridisciplinaires qui font la force du conseil d'orientation. Les aspects juridiques sur les tissus composites, notamment, ne doivent pas être oubliés.

Bruno Gaurier indique que le groupe de travail est preneur d'éléments d'information et de réflexion sur ce point.

Bruno Gaurier explique que toute greffe implique un suivi. Par conséquent, la question ne peut pas être uniquement celle du coût. A titre d'illustration, pour le rein, aussi bien le suivi de la greffe que la dialyse présentent un coût.

Un membre du conseil d'orientation demande si le recul sur la greffe de visage est actuellement suffisant pour en apprécier la pertinence.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine explique que juridiquement, la greffe de visage en est au stade de l'expérimentation. *A contrario*, pour la greffe de bras et d'avant-bras, la réflexion porte actuellement sur le coût médico-économique avant d'envisager un éventuel passage en routine.

Jean-Pierre Jouet ajoute que sur un plan purement médical, le problème du rejet chronique de la greffe de visage devra être surmonté avant de pouvoir envisager un passage en routine.

Un membre du conseil d'orientation demande si l'avis du conseil d'orientation sera pris en considération par le ministère de la santé et donc si cet avis doit reprendre des recommandations en matière de bénéfices-risques.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine répond qu'aucune attente particulière n'a été soumise au conseil d'orientation. Néanmoins, l'avis du conseil d'orientation ne devra pas empiéter sur le projet de recherche médico-économique qui devrait être déposé à l'ANSM. L'important est d'identifier les questions qui se posent et les éléments qui permettent ou permettront de répondre à ces questions.

Bruno Gaurier ajoute que l'avis reprendra des questions ouvertes plutôt que des questions fermées, compte tenu de la nature éthique du sujet et des nombreuses interrogations qui subsistent. Il est impossible de ne pas reprendre des questionnements.

Un membre du conseil d'orientation demande s'il ne serait pas opportun de parler de l'entourage et des proches du receveur.

Un autre membre du conseil d'orientation souligne l'importance de considérer que la dette du receveur l'est vis-à-vis de la société, et non d'un seul individu particulier. L'anonymat est fondamental. Pour répondre à la question, il affirme que le travail psychique doit également être réalisé par les proches du receveur et du donneur. Leur acceptation est fondamentale pour que le greffon ne soit pas rejeté.

Jean-Pierre Jouet souligne que pour les premiers cas de greffe de la face, la médiatisation des opérations a pu peser négativement sur l'anonymat.

Le Président du conseil d'orientation indique en conclusion que ce sujet sera réexaminé à la rentrée.

La séance est suspendue de 12 heures 55 à 14 heures 10.

5. DOSSIERS D'AUTORISATION :

Recherche sur l'embryon

RE16-002R/C (DI) et (R) : Inserm U1208, Bron, P. Savatier

Le premier rapporteur, Jean-Marie Kunstmann, présente ce dossier en expliquant que les objectifs de cette recherche sont de :

- comprendre pourquoi les CSEh et les hiPSC conventionnelles s'autorenouvellent dans l'état de pluripotence « amorcé »,
- essayer de reprogrammer des CSEh et hiPSC conventionnelles en cellules pluripotentes à potentialité naïve,
- produire de tels CSEh et hiPSC naïves,
- démontrer leur avantage sur le plan de la stabilité génétique et la simplicité de leur manipulation,
- vérifier ensuite si les CSEh et les hiPSC naïves ont des propriétés comparables au point que les secondes puissent désormais représenter une alternative sérieuse à l'utilisation des premières dans l'étude biologique des cellules souches pluripotentes et dans le cas contraire, continuer à travailler sur les CSEh pour mieux en comprendre les différences.

Le dossier précise qu'après publication des résultats, les lignées de CSEh fabriquées dans le cadre du projet seront stockées dans l'azote liquide afin d'être distribuées aux membres de la communauté scientifique qui en feraient la demande.

Samuel Arrabal précise que la lignée de CSEh Oscar, lignée sur laquelle s'appuie l'équipe, est également concernée.

Jean-Marie Kunstmann indique en conclusion qu'il exprime un avis favorable sur ce projet. En effet, ce projet se justifie pleinement pour essayer d'appliquer à l'espèce humaine la possible obtention d'un état de pluripotence de type naïf à partir de cellules souches pluripotentes induites. Cet objectif est capital pour que ces cellules souches pluripotentes induites puissent constituer une alternative réelle à l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines.

Jean-Pierre Jouet, l'autre rapporteur, rend également un avis favorable.

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

CPDPN

CPDPN15-031 (R) : CHU de Poitiers (hôpital La Milétrie)

Jean-Pierre Jouet présente ce dossier. Ce dernier est d'une grande qualité et aucun document n'est manquant. Par conséquent, il émet un avis favorable sur ce dossier.

Un membre du conseil d'orientation sollicite des précisions sur les « *temps dédiés* ».

Jean-Pierre Jouet indique que les équipes médicales rencontrent les patients durant une demi-journée par semaine.

A l'unanimité, la demande de renouvellement recueille un avis favorable.

CPDPN16-035 (R) : CHU de Grenoble (hôpital Nord)

Danièle Lochak présente ce dossier en regrettant le manque de clarté de certaines informations fournies, bien que les conditions réglementaires soient respectées par le centre.

Un membre du conseil d'orientation fait part de ses incompréhensions sur les chiffres mentionnés dans le dossier.

Coffi Megnigbeto (Mission Inspection) souligne que certains écarts de chiffres s'expliquent par le fait que le CPDPN de Grenoble travaille étroitement avec d'autres centres médicaux ; les échographies ne sont pas toutes réalisées à Grenoble.

A l'unanimité, la demande de renouvellement recueille un avis favorable.

La prochaine séance du conseil d'orientation se tiendra le 9 juin 2016.

La séance est levée à 15 heures.