

CONSEIL D'ORIENTATION
Séance du jeudi 6 février 2014

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
- M. Jean-Louis TOURAINE**, Député
- M. Gilbert BARBIER**, Sénateur
- 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. Pierre LYON-CAEN**, 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 Dominique BONNEAU**, expert scientifique spécialisé dans le domaine de la génétique
- Mme le docteur Jacqueline MANDELBAUM**, experte scientifique spécialisée dans le domaine de la médecine de reproduction
- M. le professeur Jean-Pierre JOUET**, expert scientifique spécialisé en hématologie
- M. le docteur Alain TENAILLON**, expert scientifique spécialisé en matière de prélèvement et de greffe
- M. Pierre LEVY-SOUSSAN**, pédopsychiatre
- Mme Ingrid CALLIES**, conseillère pour l'Éthique de la recherche
- M. Gérard SEYEUX**, médecin psychanalyste
- Mme Suzanne RAMEIX**, philosophe
- M. Nicolas AUMONIER**, philosophe
- Mme Marie-Françoise BARATON**, représentante de la Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux
- M. Bruno GAURIER**, représentant de l'Association des Paralysés de France
- Mme Danièle LOCHAK**, représentante de la Ligue des droits de l'homme

Membres de l'Agence de la biomédecine

- Mme Emmanuelle PRADA-BORDENAVE**, directrice générale
- Mme Anne DEBEAUMONT**, directrice juridique
- Mme Isabelle TREMA**, directrice de la communication
- M. le professeur Olivier BASTIEN**, directeur – direction prélèvement Greffe organes-tissus
- M. Dominique ROYERE**, direction médicale et scientifique
- M. Arnaud de GUERRA**, direction médicale et scientifique
- Mme Pascale LEVY**, direction médicale et scientifique

Invité

- M. Pierre FOUCHET**

Étaient excusés

- M. Jean-Sébastien VIALATTE**, Député
- Mme Ségolène NEUVILLE**, Députée
- M. Philippe VIGIER**, Député
- M. Bernard CAZEAU**, Sénateur
- M. Alain MILON**, Sénateur
- M. Jean-François MALATERRE**, représentant de l'Association Française contre les Myopathies
- M. le professeur Henri JOYEUX**, représentant de l'Union Nationale des Associations Familiales
- Mme Sylvie BUNFORD**, représentante de l'Association « AMPhore »

ORDRE DU JOUR

1. Procès-verbaux des séances des 21 novembre et 19 décembre 2013 (approbation).....	4
2. Points d'actualité (information).....	4
Démission du Pr. Jacques Belghiti	4
Arrivée du Pr. Olivier Bastien.....	4
Première implantation d'un cœur artificiel	4
Assises de la génétique à Bordeaux	4
Recherche sur les cellules souches embryonnaires	5
3. La problématique de la différenciation des cellules souches pluripotentes en gamètes	
4. Dossiers d'autorisation.....	7
5. Accès à l'autoconservation de gamètes pour les transsexuels en début de traitement (point d'étape)	9

COMPTE-RENDU

La séance est ouverte à 9 heures 35.

1. PROCÈS-VERBAUX DES SÉANCES DES 21 NOVEMBRE ET 19 DÉCEMBRE 2013 (APPROBATION)

Sous réserve des modifications apportées, les procès-verbaux des séances des 21 novembre et 19 décembre 2013 sont approuvés.

2. POINTS D'ACTUALITÉ (INFORMATION)

Démission du Pr. Jacques Belghiti

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine informe le conseil d'orientation de la démission du Pr. Jacques Belghiti de l'ensemble de ses mandats au sein de l'Agence. Le Pr. Jacques Belghiti, nommé au collège de la HAS, ne sera pas remplacé comme Président du Comité médical et scientifique ni comme membre du conseil d'orientation dès lors que les mandats arrivent prochainement à échéance.

Le conseil d'orientation salue le travail du Pr. Jacques Belghiti.

Arrivée du Pr. Olivier Bastien

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine informe le conseil d'orientation de l'arrivée du Pr. Olivier Bastien, en remplacement du Dr. Alain Atinault à la Direction Prélèvement Greffe organes-tissus.

Le Pr. Bastien explique être PU-PH en anesthésie-réanimation et avoir été précédemment chef de pôle au GH Edouard Herriot de Lyon et avoir notamment travaillé sur la greffe cardiaque et pulmonaire. Il est en détachement à plein temps au sein de l'Agence depuis le 15 janvier.

Première implantation d'un cœur artificiel

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine signale la première implantation d'un cœur artificiel, c'est-à-dire d'un dispositif médical, sur un patient de l'hôpital Georges Pompidou. L'Agence de la biomédecine n'a ainsi pas été impliquée en amont. Ce projet a en revanche été présenté par le Pr. Christian Latrémouille au Comité médical et scientifique. Cette opération est *a priori* destinée aux personnes contre-indiquées à la greffe. L'adaptation à l'effort de ce dispositif constituera l'un des principaux enjeux.

Assises de la génétique à Bordeaux

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine indique qu'un incident regrettable s'est déroulé aux Assises de la génétique qui se sont tenues à Bordeaux il y a quelques jours. La Fondation Lejeune a en effet

demandé en justice l'autorisation d'enregistrer la séance au cours de laquelle Mme Marthe Gautier devait expliquer sa participation à la découverte de la trisomie 21 et recevoir un prix et a dépêché 2 huissiers pour procéder à l'enregistrement. Les organisateurs du Congrès ont fait le choix d'annuler cette séance et la remise de prix s'est effectuée en privé. Les membres de la société savante ont depuis rendu un hommage appuyé à Mme Gautier par presse interposée.

Divers

Un membre du conseil d'orientation tient à signaler la récente publication de l'ouvrage de Maylis de Kerangal, *Réparer les vivants*, qui explique le don et la transplantation cardiaque de manière très documentée.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine se félicite de ce succès et précise que le Dr. Alain Atinault a reçu l'auteur pour lui expliquer l'organisation d'un prélèvement puis d'une greffe et l'aider à contacter des équipes de transplantation.

Un membre du conseil d'orientation signale également un ouvrage extrêmement intéressant, *Le test*, de Jean Baréma, paru il y a quelques années et portant sur les tests génétiques.

Recherche sur les cellules souches embryonnaires

Un membre du conseil d'orientation souhaiterait obtenir des détails sur un article paru dans *Nature* portant sur la possibilité de prélever une cellule souche embryonnaire sans détruire l'embryon.

Le Président du conseil d'orientation signale également une recherche publiée dans *Nature* sur la possibilité de transformer en cellules pluripotentes des cellules adultes uniquement en diminuant le pH, et ajoute que ces recherches seront de nouveau abordées.

3. LA PROBLÉMATIQUE DE LA DIFFÉRENCIATION DES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES EN GAMÈTES

Présentation de Pierre Fouchet « Différenciation des cellules souches pluripotentes en gamètes » – Unité 967, Institut de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire.

Pierre Fouchet rappelle que, grâce à leurs propriétés de pluripotence, des cellules souches ES ou iPS peuvent être utilisées dans l'étude de la différenciation en gamètes. Deux stratégies peuvent, dans ce cadre, être développées : tentative de production directe *in vitro* de spermatozoïdes ou ovocytes, ou passage par un stade intermédiaire de la différenciation avec une transplantation dans les testicules ou ovaires, l'organe dirigeant la différenciation. La transplantation constitue ainsi le premier verrou technologique. Des expériences ont, à cet égard, été menées chez la souris et le singe. Un groupe japonais (Saitou) a réussi à obtenir des gamètes, mâles et femelles, à partir de cellules souches pluripotentes partiellement différenciées et retransplantées dans des testicules et des ovaires. Il a identifié trois gènes pour transformer les cellules épiblastiques mâles en cellules primordiales. Il n'apparaît en revanche pas possible de produire intégralement un spermatozoïde ou un ovocyte *in vitro*, en réalisant la différenciation complète. Chez l'humain, aucune équipe de recherche n'est réellement parvenue à obtenir des cellules germinales primordiales, malgré de nombreux travaux dans ce domaine, en utilisant l'une ou l'autre de ces deux stratégies.

La première stratégie, de différenciation *in vivo*, semble ainsi la plus pertinente. Des problèmes matériels et éthiques se posent toutefois, et les premiers développements devraient être effectués chez le primate non humain.

L'utilisation de cellules souches pluripotentes permet d'étudier et de mieux comprendre les mécanismes et les dysfonctionnements biologiques responsables de l'infertilité, et de constituer une source d'ovocytes ou de spermatozoïdes pour la recherche. En application clinique à long terme, ce mécanisme pourrait être une source d'ovocytes ou de spermatozoïdes autologues pour des patients stériles (atteints de cancer dans leur enfance ou d'une insuffisance ovarienne prématurée). Des expériences concluantes ont d'ores et déjà été menées chez le primate traité au busulfan.

La thérapie à partir de cellules germinales dérivées des cellules souches pluripotentes pose toutefois des problèmes accrus de sécurité sanitaire et d'éthique. Les cellules germinales sont en effet responsables du patrimoine génétique. Afin de parvenir à des applications biomédicales, un essai fonctionnel serait par ailleurs nécessaire, ce qui nécessite la création d'un embryon humain pour la recherche, interdite par la loi. La pluralité des lignées de cellules souches pluripotentes utilisées pour la production pose également problème en termes de diversité des génomes, et la modification génétique des cellules souches pluripotentes pour la production de gamètes comprend le risque d'eugénisme. Enfin, à long terme, il pourrait être possible d'envisager la création de spermatozoïdes à partir d'une lignée cellulaire iPS d'une donneuse XX et d'ovocytes à partir d'une lignée cellulaire iPS d'un donneur XY, voire de spermatozoïdes et d'ovocytes à partir d'un donneur XY.

Un membre du conseil d'orientation distingue la problématique de l'infertilité de celle de la préservation de la fertilité chez les enfants atteints de cancer, pour laquelle une gamétogénèse *in vitro* constituerait une solution.

Pierre Fouchet explique que l'objectif est, pour les enfants atteints de cancer, d'effectuer des prélèvements avant-traitement en éliminant les cellules souches leucémiques. L'amplification *in vitro* des cellules souches spermatogoniales constitue, à son sens, la véritable solution.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine rappelle, sur ce point, que la préservation de la fertilité des jeunes atteints d'un cancer a été incluse dans le cadre du Plan Cancer qui vient d'être présenté par le Président de la République.

Un membre du conseil d'orientation demande si la méiose pourra, à terme, être réalisée *in vitro*.

Pierre Fouchet estime que la connaissance et la régulation des mécanismes pourraient nécessiter quelques années. En revanche, la culture d'organes *in vitro* afin d'obtenir la production des gamètes pourrait être envisageable. La problématique des modifications épigénétiques devra toutefois être résolue.

Un membre du conseil d'orientation s'étonne que les organes soient utilisés alors qu'ils sont *a priori* atteints d'un dysfonctionnement.

Pierre Fouchet précise que ce choix dépend de la cause de l'infertilité, qui peut être liée à un dysfonctionnement des cellules germinales ou aux cellules somatiques qui les dirigent mal.

Un membre du conseil d'orientation souhaite obtenir des détails sur l'identification des trois gènes chez la souris.

Pierre Fouchet explique qu'il s'agit de trois gènes importants pour la spécification des cellules germinales primordiales, qui existent également chez l'homme.

Un membre du conseil d'orientation demande si les causes des morts prématurées de souriceaux ont été analysées dans le cadre de l'étude Nayemia.

Pierre Fouchet indique ne pas disposer d'informations détaillées sur ce point.

Un membre du conseil d'orientation demande si une femme de 45 ans ménopausée pourrait mener à bien la différenciation.

Pierre Fouchet précise que la transplantation de cellules germinales primordiales ne fonctionne, dans le cadre des expériences, que chez des souris pré-pubères ou récemment pubères. Chez le singe, des cellules souches spermatogoniales d'un autre sujet ont été transplantées dans le testicule et des embryons issus du donneur hétérologue ont été obtenus. Ces perspectives ouvrent des possibilités, les dons de spermatozoïdes pouvant être, demain, des dons de cellules souches spermatogoniales.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine demande s'il est possible d'envisager une fécondation naturelle, à l'aide de gamètes obtenus *in vitro*.

Pierre Fouchet considère à ce jour illusoire d'envisager cette possibilité *via* une transplantation de cellules souches spermatogoniales ou de cellules souches germinales primordiales. Seule la transplantation chez des sujets pré-pubères ou pubères a donné des résultats positifs dans le cadre des expériences menées chez la souris. En revanche, il est possible d'envisager une ICSI.

Le Président du conseil d'orientation remercie Pierre Fouchet.

4. DOSSIERS D'AUTORISATION

Recherche sur l'embryon

- RE13-008 (modification substantielle) : Inserm U1009, E. Solary, Villejuif

Jacqueline Mandelbaum et Pierre Levy-Soussan présentent ce dossier.

Jacqueline Mandelbaum indique que ce dossier est présenté en lien avec le départ à la retraite de l'ancien directeur du projet. L'objectif est d'utiliser les CSEh comme outil de modélisation de maladies hématologiques pour comprendre les mécanismes moléculaires de ces dernières. Le projet est mené par une équipe leader au niveau international.

Un membre du conseil d'orientation demande si ce travail sera applicable aux drépanocytoses.

Jacqueline Mandelbaum explique que ce travail porte avant tout sur les thrombopénies familiales avec prédisposition aux leucémies, ainsi que sur les syndromes myéloprolifératifs et les leucémies mégacaryocytaires de l'enfant, même si les résultats de ces recherches pourraient éventuellement être plus largement utilisés.

Un membre du conseil d'orientation se déclare gêné éthiquement, des embryons sains étant utilisés pour produire des plaquettes.

Un autre membre du conseil d'orientation explique que la production de globules rouges s'effectue à partir de sang de cordon, l'objectif de ce projet étant de mieux comprendre les mécanismes en jeu et la leucémogénèse.

L'autorisation (RE 13-008) recueille un avis favorable à l'unanimité moins une abstention.

- RE13-007R/C (renouvellement) : Inserm U676, P. Gressens, Paris

Suzanne Rameix et Gérard Seyeux présentent ce dossier.

Gérard Seyeux indique qu'il s'agit d'une demande de renouvellement consistant à poursuivre le projet de thérapie cellulaire utilisant la différenciation des CSEh en neurones granulaires de cervelet, et en particulier comprendre, chez la souris harlequin, les mécanismes de l'amélioration de l'ataxie. La première phase du projet a été menée à bien et désormais l'objectif est notamment de comprendre pourquoi les cellules implantées ne survivent pas après un mois.

Suzanne Rameix indique qu'un des objectifs immédiats est également de comprendre l'origine et le devenir des progéniteurs neuronaux apparus dans le cervelet des souris harlequin (modèle de l'ataxie cérébelleuse mitochondriale).

Elle insiste sur la finalité médicale de la recherche, l'ataxie cérébelleuse mitochondriale étant une maladie infantile, grave et sans traitement. Enfin, elle indique que d'après les divers documents fournis, d'autres cellules (CSE murines ou IPS) ne peuvent pas actuellement être définies comme une alternative plus efficace.

Un membre du conseil d'orientation suggère de présenter les publications dans le cadre des demandes de renouvellement.

Gérard Seyeux précise qu'il est fait référence, précise des publications, issues de la première recherche autorisée, dans les rapports d'instruction.

L'autorisation (RE 13-007R/C) recueille un avis favorable à l'unanimité.

- RE13-009R/C (demande initiale) : Généthon Bioprod, C. Cochet, Corbeil

Alain Tenaillon et Bruno Gaurier présentent ce dossier.

Bruno Gaurier précise que ce projet consiste à utiliser des cellules amplifiées et dûment contrôlées en laboratoire tout au long du processus d'amplification et de congélation pour fabriquer un substitut d'épiderme allogénique permettant la reconstitution d'un épiderme autologue, l'objectif étant de soulager les patients souffrant de drépanocytose et des ulcères subséquents et récurrents. D'autres indications pourraient toutefois facilement être envisagées. Bruno Gaurier ajoute que les consignes de sécurité ont précisément été définies.

Alain Tenaillon explique que le protocole de recherche a déjà été précisé, mais qu'il n'y avait pas d'autorisation de production. Il rappelle que la certification de l'ANSM doit encore être obtenue.

Un membre du conseil d'orientation ajoute que les ulcères concernés sont, à ce jour, sans traitement et très invalidants.

L'autorisation (RE 13-009R/C) recueille un avis favorable à l'unanimité.

- RE13-0011R (demande initiale) : Inserm, J. de Vos, Montpellier

Dominique Bonneau et Jean-Pierre Jouet présentent le dossier.

Dominique Bonneau explique que l'objectif est d'analyser les anomalies génétiques qui peuvent se développer dans les CSEh et leurs dérivés. La démarche est triple : décrire ces anomalies (inventaire), définir des marqueurs de détection précoce dans le cadre d'une démarche « qualité », et comprendre la genèse de ces anomalies.

Jean-Pierre Jouet insiste sur l'intérêt de disposer d'une base de données dès lors que les CSEh et leurs dérivés sont utilisés.

L'autorisation (RE 13-0011R) recueille un avis favorable à l'unanimité.

5. ACCÈS À L'AUTOCONSERVATION DE GAMÈTES POUR LES TRANSSEXUELS EN DÉBUT DE TRAITEMENT (POINT D'ÉTAPE)

Le Président du conseil d'orientation explique qu'un groupe de travail a été constitué sous la conduite d'Alain Tenaillon, afin de donner à la directrice générale de l'Agence de la biomédecine des éléments de réponse à la demande d'avis du Défenseur des droits concernant la possibilité pour les transsexuels, avant mise en œuvre des traitements de réassignation sexuelle, de recourir à l'autoconservation de gamètes, demande émanant de l'association Arc-en-Ciel, confrontée au refus opposé par les CECOS à plusieurs de ses membres. Le Président du conseil d'orientation précise que la réflexion sur ce sujet doit se poursuivre.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine rappelle que le Défenseur des droits a saisi l'Agence de la biomédecine cet été et ajoute qu'un de ses collaborateurs sera présent à l'Agence dans quelques jours.

Alain Tenaillon fait le point sur la législation actuelle et ce qui en découle sur le plan juridique en fonction des différents cas de figure possibles :

Rappel de la législation

« Deux articles de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 *relative à la bioéthique*, intégrés au Code de la santé publique (CSP), peuvent être concernés par la demande. Les articles concernés sont les suivants :

1) Il est important de rappeler au préalable que cet article fait partie d'un titre intitulé « Assistance médicale à la procréation ». L'article L.2141-11 dispose : « *Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité. ...* »

2) L'article L.1244-2 alinéa2 du CSP, qui fait partie, quant à lui, d'un chapitre intitulé « Don et utilisation de gamètes », dispose, sous réserve des décrets d'application non encore publiés, que dans le cas d'un don de gamètes : « *Lorsqu'il est majeur, le donneur peut ne pas avoir procréé. Il se voit alors proposer le recueil et la conservation d'une partie de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue d'une éventuelle*

réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation, dans les conditions prévues au titre IV du livre 1^o de la deuxième partie. Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement du donneur. »

Peut-il y avoir, dans le cadre de la loi actuelle régissant l'AMP en France, « la réalisation d'une assistance médicale à la procréation » dans le contexte de la demande ?

Quatre cas de projet de parentalité en couple peuvent être envisagés :

a) Transformation effective médicochirurgicale ou stérilisation irréversible induite par hormonothérapie pour une personne HvF et conservation de sperme

a-1) Couple de personnes de sexe différent HvF/H : la femme transsexuelle étant stérile, la seule possibilité de parentalité génétiquement liée à cette femme HvF est le recours à la gestation pour autrui (GPA). Ce recours n'est pas légal.

a-2) Couple de personnes de même sexe HvF/F : la parentalité génétiquement liée à la femme transsexuelle HvF ne peut être assurée que par le recours à l'AMP par insémination de la femme non transsexuelle par le sperme conservé de la femme transsexuelle. Ce recours n'est pas légal.

b) Transformation effective médico-chirurgicale ou stérilisation irréversible induite par hormonothérapie pour une personne FvH et conservation d'ovocytes ou de tissus ovocytaires

b-1) Couple de personnes de sexe différent FvH/F : la parentalité génétiquement liée à l'homme transsexuel n'est possible que par une FIV de ses ovocytes conservés par sperme d'un donneur puis un transfert embryonnaire chez sa compagne, en principe non stérile. Ce recours n'est pas légal.

b-2) Couple de personnes de même sexe FvH/H : la seule possibilité de parentalité génétiquement liée à l'homme transsexuel est le recours à la GPA, avec FIV de ses ovocytes conservés par le sperme de l'homme non transsexuel. Ce recours n'est pas légal. »

Les divers enjeux juridiques, psychologiques et sociétaux présentés ensuite par le groupe de travail font l'objet d'un long débat : état de la législation dans les autres pays, question de la stérilisation volontaire, celle du caractère pathologique ou non du transsexualisme, celle de la réversibilité de l'hormonothérapie, question du meilleur intérêt des enfants déjà nés ou à naître, de la crédibilité du droit, de l'instrumentalisation de la médecine et, en particulier, de l'AMP, question des droits génésiques, ...etc.

La Directrice considère que la présentation de ces diverses questions et le débat qui s'en est suivi lui permettront de répondre à la demande du Défenseur des Droits.

En l'absence de questions supplémentaires, le Président du conseil d'orientation remercie l'ensemble des participants.

La séance est levée à 16 heures 30.