

CONSEIL D'ORIENTATION
Séance du jeudi 5 mars 2015

—————
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

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

M. le professeur Louis BUJAN, expert scientifique spécialisé dans les domaines de la biologie et de la médecine de la reproduction

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

M. le professeur Bertrand FONTAINE, neurologue

M. Marc GRASSIN, philosophe

M. le docteur Pierre LEVY-SOUSSAN, pédopsychiatre

Mme Agnès LEVY, psychologue

M. le docteur Luc SENSEBE, hématologue

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

Membres de l'Agence de la biomédecine

Mme Anne COURREGES, directrice générale

M. Eric DELAS, directeur général adjoint chargé des ressources

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

Mme Anne DEBEAUMONT, directrice juridique

M. Thomas VAN DEN HEUVEL, juriste

Mme Isabelle TREMA, directrice de la communication

M. Coffi MEGNIGBETO, mission d'inspection

Mme Emilie BESEGAI, direction juridique

Mme Pascale LEVY, direction médicale et scientifique

Mme Marie-Alice MACHER, direction médicale et scientifique

Mme Fabienne PESSIONE, direction médicale et scientifique

Mme Evelyne MARRY, directrice chargée du prélèvement et de la greffe de CSH

Étaient excusés

M. Jean-Sébastien VIALATTE, député

M. Philippe VIGIER, député

Mme Catherine DEROUCHE, sénatrice

M. Bernard CAZEAU, sénateur

M. Alain MILON, sénateur

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

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

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

Mme la professeure Marie-France MAMZER-BRUNEEL, experte scientifique spécialisée dans le domaine de la néphrologie

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

M. David LE BRETON, anthropologue

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

ORDRE DU JOUR

1. Procès-verbal de la séance du 22 janvier 2015 (approbation)	5
2. Points d'actualité (information)	5
Parution de décrets d'application	5
Dixième anniversaire de la semaine nationale pour le don de moelle osseuse	5
Bébés « à trois ADN »	5
3. Présentation du Professeur Philippe Menasché : Thérapie cellulaire en cardiologique (information)	7
4. Présentation sur la génétique, diagnostic prénatal (DPN) et diagnostic préimplantatoire (DPI) (partie juridique et scientifique) (information)	8
5. L'évaluation des équipes de greffe et d'assistance médicale à la procréation (AMP) (approbation)	8
6. Modification des règles d'attribution des pancréas (information)	10
7. Présentation sur les cellules souches hématopoïétiques (CSH) (partie juridique et scientifique) (information)	11

COMPTE-RENDU

La séance est ouverte à 9 heures 40.

1. PROCÈS-VERBAL DE LA SÉANCE DU 22 JANVIER 2015 (APPROBATION)

Le procès-verbal de la séance du 22 janvier 2015 est approuvé à l'unanimité.

2. POINTS D'ACTUALITÉ (INFORMATION)

Parution de décrets d'application

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine signale la parution de décrets d'application de la loi bioéthique concernant le régime des praticiens en AMP et en DPN. Pour rappel, la loi a supprimé le régime d'agrément au profit d'une vérification de qualification par les ARS. En outre, le décret d'application de la loi de 2013 qui a fait passer la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires d'un régime d'interdiction à un régime d'autorisation encadrée est paru le 13 février 2015 au journal officiel.

Dixième anniversaire de la semaine nationale pour le don de moelle osseuse

La directrice de la communication de l'Agence de la biomédecine annonce le dixième anniversaire de la semaine nationale pour le don de moelle osseuse. Cette semaine de mobilisation aura lieu du 29 mars au 4 avril 2015. Une tournée aura lieu dans toute la France pour rendre hommage aux Veilleurs de Vie et poursuivre le travail de mobilisation pour recruter de nouveaux donneurs. A ce jour, des accords fermes émanant de 9 villes ont été reçus, pour un objectif de 21 villes. Sur une place de chacune des villes, un dispositif de mobilisation et de recrutement est prévu (sous réserve de la présence d'un médecin). Un travail en amont de la mobilisation (des partenaires, des associations, des témoins, des mairies, etc.), l'activation des réseaux sociaux et des actions de médiatisation de la semaine sont prévus.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine rappelle que l'objectif est d'atteindre un chiffre de 240 000 donneurs enregistrés. Cet objectif devrait pouvoir être atteint dans les jours ou semaines qui suivront la semaine nationale. Concernant le don de moelle osseuse, il convient de rappeler que l'enjeu principal est la compatibilité : il importe d'enregistrer le plus grand nombre de donneurs possible, la probabilité pour un patient d'obtenir un greffon compatible étant en moyenne d'un pour un million.

Un film de communication sur le dixième anniversaire de la semaine du don de moelle osseuse est projeté.

Bébés « à trois ADN »

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine souhaite aborder le sujet des « bébés à trois ADN », repris dans la presse récemment.

Pascale Lévy explique que ce libellé découle d'un projet de recherche autorisé en Angleterre. Cette autorisation porte sur un don de mitochondries. Pour rappel, toutes les cellules humaines sont composées d'ADN et de chromosomes. Les chromosomes sont situés dans le noyau de la cellule. Le cytoplasme comporte des mitochondries : celles-ci produisent de l'énergie et sont indispensables au bon fonctionnement des cellules. Il existe donc des maladies mitochondriales qui se développent lorsque les mitochondries dysfonctionnent. Ces maladies sont généralement très graves. L'ADN mitochondrial présente la particularité de provenir exclusivement de la mère de l'individu.

Le projet de recherche en Angleterre consiste à implanter des mitochondries saines d'une donneuse dans l'ovocyte de la mère. Les embryons possèdent ainsi les chromosomes du père, les chromosomes de la mère et les mitochondries de la donneuse. Le projet de recherche permet de corriger l'anomalie mitochondriale de la mère, mais soulève la question de bébés à « trois ADN ».

Un membre du conseil d'orientation souhaite savoir si les gènes de la mitochondrie influent sur les caractéristiques de l'individu.

Pascale Lévy répond que le bébé disposera des chromosomes de son père et de sa mère. La seule différence est que l'embryon ne comporte pas les mitochondries de la mère, mais celles de la donneuse.

Le Président du conseil d'orientation précise que l'ADN mitochondrial est très proche d'un individu à l'autre.

Pascale Lévy confirme que les fonctions sont les mêmes.

Un membre du conseil d'orientation considère que le terme « bébé à trois parents » développé par la presse n'est guère opportun. En effet, il représente une approximation qui ajoute à la confusion et à la complexité du sujet, et qui pourrait être lourde de conséquences à l'avenir pour le psychisme des personnes concernées.

Un autre membre du conseil d'orientation estime pour sa part que le changement de mitochondries pourrait s'assimiler à un don d'organes.

Un membre du conseil d'orientation demande si l'Agence de la biomédecine a déjà été interpellée sur ce type de problématique.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine indique que l'Agence a répondu aux questions de la presse qui l'a interrogée à ce sujet mais uniquement par un travail de portée pédagogique..

Le Président du conseil d'orientation précise que les pathologies transmises par l'ADN mitochondrial sont très rares. Elles concernent donc un nombre très restreint de couples.

Un membre du conseil d'orientation souligne la nécessité d'éviter les graves maladies mitochondriales. Néanmoins, pour la première fois, l'ADN d'un individu est modifié lors de sa conception. Cette brèche pourrait permettre une ouverture à l'avenir, ce qui nécessite de s'interroger.

Un autre membre du conseil d'orientation demande si des chercheurs travaillent sur cette question en France.

Le Président du conseil d'orientation répond qu'une équipe de l'hôpital Necker à Paris travaille sur ce type de pathologies. Néanmoins, pour l'heure, cette équipe ne travaille pas sur un projet similaire à celui développé en Angleterre.

3. PRESENTATION DU PROFESSEUR PHILIPPE MENASCHE : THERAPIE CELLULAIRE EN CARDIOLOGIQUE (INFORMATION)

Le professeur Philippe Menasché présente les résultats de ses travaux en s'appuyant sur des diapositives.

Le Président du conseil d'orientation demande si la scintigraphie permet de visualiser les réparations cardiaques.

Philippe Menasché répond par l'affirmative. Un délai minimum de six mois doit toutefois être observé au préalable.

Un membre du conseil d'orientation demande pourquoi la zone sur laquelle le patch est implanté est sans rapport avec le pontage.

Philippe Menasché explique qu'il s'agit de deux territoires différents, bien que pouvant être complémentaires. Il précise que le patch mesure au plus 20 cm². Par ailleurs, il affirme ignorer le temps qui sera nécessaire pour terminer l'étude.

Un membre du conseil d'orientation demande s'il serait pertinent de réaliser des pontages sans projet chirurgical en parallèle.

Philippe Menasché explique que si aucun problème sécuritaire n'est détecté, et donc que les étapes de la faisabilité et de la sécurité sont franchies avec succès, il sera possible de déposer le patch sans réaliser de pontage.

Un membre du conseil d'orientation demande si le patch est plus économique que le pontage.

Philippe Menasché répond que les deux pratiques ne sont pas en concurrence. En tout état de cause, ces pratiques présentent un coût raisonnable, ce coût étant d'ailleurs amené à diminuer avec la simplification à venir de la technique.

Un membre du conseil d'orientation souhaite savoir si l'équipe du professeur Philippe Menasché a des concurrents dans le monde.

Philippe Menasché indique que d'autres équipes situées aux Etats-Unis, en Corée, en Chine et à Singapour travaillent sur la même problématique. Néanmoins, ces équipes sont surtout axées sur les travaux fondamentaux.

Le Président du conseil d'orientation remercie Philippe Menasché pour l'exposé des résultats de ses travaux.

4. PRESENTATION SUR LA GENETIQUE, DIAGNOSTIC PRENATAL (DPN) ET DIAGNOSTIC PREIMPLANTATOIRE (DPI) (PARTIE JURIDIQUE ET SCIENTIFIQUE) (INFORMATION)

Pascale Lévy et Emilie Besegai présentent ce dossier en s'appuyant sur des diapositives.

Un membre du conseil d'orientation demande pourquoi le test néonatal de la drépanocytose n'entre pas dans ce cadre. En outre, il rappelle l'existence d'une obligation d'information de la parentèle par le praticien, sous peine pour lui de voir un jour sa responsabilité engagée. Il pourrait être opportun de demander un premier bilan de cette disposition contestable (et contestée par plusieurs acteurs par le passé).

Pascale Lévy souligne qu'un projet de recherche en sciences sociales s'intéresse à ce bilan. Les conseillers en génétique examinent également cette problématique. Par ailleurs, dans le cadre du dépistage néonatal, seules des analyses biochimiques sont réalisées, ce qui écarte la drépanocytose. Cette dernière entre ensuite dans le champ des examens génétiques.

Un membre du conseil d'orientation note que plusieurs patients ont refusé l'examen génétique, ce qui n'est généralement pas dans l'intérêt de leur santé. D'autres l'ont accepté, mais ont refusé que les résultats soient transmis à des proches. Les praticiens sont ainsi parfois contraints de respecter le secret médical au détriment de l'intérêt des patients.

Un autre membre du conseil d'orientation ajoute qu'au final, la loi se retourne contre le patient. Un premier bilan est donc effectivement nécessaire.

Un membre du conseil d'orientation sollicite des précisions sur le DPNI (dépistage prénatal non invasif) d'une part et sur les centres de DPI en France d'autre part.

Pascale Lévy répond que le DPNI relève du programme d'évaluation 2015 de la Haute Autorité de Santé. L'Agence attend le positionnement de la HAS avant d'examiner ce dossier. S'agissant des centres de DPI, leur nombre s'établit désormais à quatre en France, suite à l'ouverture du centre de Nantes. L'activité des centres a progressé au cours des dernières années.

Le directeur général adjoint chargé de la politique médicale et scientifique ajoute qu'un nouveau centre pourrait ouvrir à Grenoble. De plus, une réflexion est en cours pour la région parisienne.

5. L'EVALUATION DES EQUIPES DE GREFFE ET D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION (AMP) (APPROBATION)

Fabienne Pessione présente le premier dossier en s'appuyant sur des diapositives.

Le Président du conseil d'orientation demande s'il existe un lien entre les taux d'accouchements multiples et les résultats des centres en matière d'inséminations.

Fabienne Pessione répond que lorsqu'un tel lien est identifié, les situations doivent utilement être examinées de manière approfondie.

Un membre du conseil d'orientation demande si dans de tels cas, les autorisations des centres peuvent être retirées.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine répond qu'en cas d'identification d'une difficulté, l'objectif est d'abord d'accompagner les centres, et non d'envisager immédiatement un retrait des autorisations.

Un membre du conseil d'orientation demande si les données sont rendues anonymes lors de leur publication.

Fabienne Pessione explique que les données sont rattachées à un centre.

Ce membre du conseil d'orientation demande s'il est alors possible de comparer les centres entre eux.

Fabienne Pessione répond par la négative. En effet, l'intervalle de confiance n'est pas suffisant.

Un membre du conseil d'orientation souhaite que la communication soit prudente dans la mesure où la publication de résultats non anonymisés peut inciter le lecteur à comparer les centres entre eux. Le fait que les centres acceptent des femmes de différents âges pourrait expliquer les écarts dans les résultats.

Fabienne Pessione précise que le traitement des données neutralise le facteur de l'âge des femmes.

Un membre du conseil d'orientation affirme préférer une publication des données par l'Agence plutôt que par la presse, ce qui permet de garantir que des explications pédagogiques accompagnent ces données.

Un autre membre du conseil d'orientation note une différence entre l'approche épidémiologique et la réalité vécue par les individus. Il demande si un mode d'emploi a été établi pour la lecture et la compréhension des données.

Fabienne Pessione explique que l'objectif de la publication des données est d'aider les centres à s'améliorer, et non d'aider les patients à trouver leur centre.

Karim Laouabdia présente le dossier concernant l'évaluation des équipes de greffe en s'appuyant sur des diapositives.

Karima Louabdia précise par ailleurs qu'une nouvelle méthode statistique est en cours d'élaboration et de déploiement, celle des sommes cumulées. Cette nouvelle méthode implique la transmission des données tous les trois mois par les équipes. Elle permet de mesurer les performances des équipes et d'identifier d'éventuelles surmortalités. Le suivi pourra s'opérer en temps réel. Il sera ainsi possible d'apporter rapidement des actions correctrices, le cas échéant. De plus, les ARS seront associées à la démarche.

Un membre du conseil d'orientation demande comment la France se situe par rapport à des pays comparables dans sa capacité à obtenir des résultats.

Karim Laouabdia affirme qu'il est difficile de comparer les pays entre eux sur de tels sujets dans la mesure où les bases de comparaison potentielles peuvent différer. De surcroît, certains pays européens ne suivent pas les résultats post-greffe.

Un membre du conseil d'orientation demande si les appels d'offres européens pourraient permettre d'y remédier.

Fabienne Pessione estime qu'une telle démarche suppose que tous les pays européens se dotent de registres post-greffe.

Le Président du conseil d'orientation demande aux membres du conseil d'orientation d'approuver les démarches d'évaluation.

Un membre du conseil d'orientation souligne que ce vote ne soulève pas de difficulté, mais réaffirme qu'il conviendra de veiller aux modalités de la communication et aux explications pédagogiques qui accompagneront la publication des données.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine explique que l'Agence doit faire preuve de transparence et publier les données, tout en précisant la portée exacte de ces données. Une réflexion plus poussée pourrait avoir lieu pour préparer une communication destinée au grand public sur ces données.

Un membre du conseil d'orientation demande comment l'Agence pourrait évaluer la perception des patients sur les données qui auront été portées à leur connaissance.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine souligne qu'à chaque fois que cela est possible, l'Agence réalise des communications destinées au grand public. Pour répondre à la question, il serait effectivement opportun qu'une étude en sciences sociales ait lieu sur la perception des patients.

A l'unanimité, le conseil d'orientation rend un avis favorable sur la démarche d'évaluation des équipes de greffe d'organes et des centres d'assistance médicale à la procréation (AMP).

La séance est suspendue de 13 heures 05 à 14 heures 10.

6. MODIFICATION DES REGLES D'ATTRIBUTION DES PANCREAS (INFORMATION)

Marie-Alice Macher présente ce dossier en s'appuyant sur des diapositives.

Un membre du conseil d'orientation s'enquiert des raisons de la diminution du nombre de donneurs de pancréas, jeunes notamment.

Marie-Alice Macher explique que le vieillissement de la population et la diminution des accidents de la route conduisent à une réduction du nombre de donneurs jeunes en état de mort encéphalique. Par ailleurs, en théorie, la greffe de pancréas non vascularisés peut être réalisée par les urologues. En pratique, ces greffes sont complexes à réaliser pour ces praticiens.

Le Président du conseil d'orientation craint que les chirurgiens hépatiques ne soient pas très motivés pour prélever les pancréas dans la mesure où ils ne seront pas chargés de ces greffes.

Marie-Alice Macher note qu'en Angleterre, les prélèvements de pancréas ont fortement augmenté. Une mobilisation est donc nécessaire pour qu'en France, le niveau des prélèvements se rapproche du niveau des besoins.

Un membre du conseil d'orientation fait pourtant observer que les équipes de préleveurs sont indépendantes des équipes en charge des greffes.

Marie-Alice Macher souligne que la plupart des équipes de greffe se déplacent pour prélever les organes qu'elles grefferont.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur les tendances enregistrées par les autres pays européens en matière de greffe de pancréas et de greffe d'îlots.

Marie-Alice Macher explique que les indications des deux techniques ne sont pas les mêmes. Pour la greffe d'îlots, certains pays sont passés en routine et la France est en voie de les rejoindre. Néanmoins, les progrès restant à accomplir sont nombreux. En effet, le chiffre de 50 % de succès de la greffe à cinq ans peut être amélioré. La France pratique de nombreuses greffes d'îlots, même si elles sont moins nombreuses que dans les pays nordiques.

Un membre du conseil d'orientation demande si à trop vouloir progresser sur les greffes d'îlots, l'efficacité de l'ensemble du système ne s'en trouve pas réduite.

Marie-Alice Macher précise que ce débat n'est pas nouveau. Celui-ci constitue l'une des explications à l'instauration de trois catégories de donneurs évoquée au cours de l'exposé. De plus, une période intermédiaire est instaurée pour accroître le nombre de greffes d'îlots tout en protégeant les receveurs nécessitant une greffe combinée.

Un membre du conseil d'orientation demande si la greffe de pancréas n'est utilisée que pour lutter contre le diabète.

Marie-Alice Macher le confirme.

7. PRESENTATION SUR LES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES (CSH) (PARTIE JURIDIQUE ET SCIENTIFIQUE) (INFORMATION)

Evelyne Marry et Anne Debeaumont présentent ce dossier en s'appuyant sur des diapositives.

Le Président du conseil d'orientation demande si le résultat des greffes HLA identiques issues de la fratrie du receveur est toujours le meilleur.

Evelyne Marry confirme que le meilleur donneur est un membre de la fratrie HLA-compatible.

Le Président du conseil d'orientation demande si, sur un plan juridique, un donneur majeur HLA-compatible sera privilégié à un membre – mineur – HLA-compatible de la fratrie du receveur.

Un membre du conseil d'orientation explique qu'à chances équivalentes de succès de la greffe, la loi privilégie un donneur majeur.

Un autre membre du conseil d'orientation demande s'il existe une situation de pénurie dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Evelyne Marry répond qu'un greffon ne peut pas être proposé à tous les patients, notamment en raison des difficultés à trouver des donneurs HLA-compatibles. A ce jour, 40 % des patients ne bénéficient pas d'une allogreffe, car les greffons nécessaires ne sont pas disponibles. Néanmoins, d'autres solutions thérapeutiques existent.

Un membre du conseil d'orientation ajoute qu'il ne ferait pas sens de parler de pénurie. La greffe est la meilleure solution thérapeutique, mais ne constitue pas la seule solution thérapeutique. La philosophie n'est pas la même que celle du don d'organes. Pour la greffe de moelle osseuse, les donneurs sont inscrits sur un registre et attendent qu'un receveur compatible se présente.

Evelyne Marry indique que 60 % des patients présentent des caractéristiques HLA relativement communes pour avoir la chance de trouver un donneur. D'autres caractéristiques du donneur peuvent ensuite être prises en compte : si le choix existe, un donneur masculin et jeune sera privilégié.

Un membre du conseil d'orientation demande ce qu'il advient des greffons lorsque les individus sont perdus de vue.

Un autre membre du conseil d'orientation répond que les greffons sont conservés durant de nombreuses années. Les greffons des personnes très âgés finissent toutefois par être détruits, l'espace de stockage dans les cuves d'azote n'étant pas illimité.

Un membre du conseil d'orientation demande si les donneurs inscrits dans le registre des donneurs de moelle osseuse sont aussi susceptibles de donner des cellules souches périphériques.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine répond par l'affirmative.

Evelyne Marry précise à ce sujet que le terme de « moelle osseuse » a été retenu afin de faciliter l'exposé du sujet auprès du grand public mais le don concerne les cellules souches de la moelle osseuse, du sang périphérique et du sang placentaire

Un membre du conseil d'orientation ajoute qu'il est écrit dans le document de consentement que le donneur de moelle osseuse peut aussi être susceptible de donner des cellules souches périphériques.

Un autre membre du conseil d'orientation demande s'il existe un score pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Evelyne Marry répond qu'il n'est pas nécessaire de mettre en place un score comme cela existe pour les dons d'organe. En effet, chaque donneur ne correspond généralement qu'à un seul receveur.

La séance est levée à 15 heures 55.

La prochaine réunion du conseil d'orientation aura lieu le jeudi 16 avril 2015