

CONSEIL D'ORIENTATION
Séance du jeudi 25 juin 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

Mme Pascale FOMBEUR, membre du Conseil d'Etat

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

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

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

M. le professeur Louis BUJAN, expert scientifique spécialisé dans le domaine 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

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

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. 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. Samuel ARRABAL, direction médicale et scientifique

M. Coffi MEGNIGBETO, mission d'inspection

M. Dominique ROYERE, direction médicale et scientifique

Étaient excusés

M. Jean-Louis TOURAINÉ, député

M. Jean-Sébastien VIALATTE, député

M. Philippe VIGIER, député

M. Gilbert BARBIER, sénateur

Mme Catherine DEROCHÉ, sénatrice

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

Mme la professeure Marie-France MAMZER-BRUNEEL, experte scientifique spécialisée en néphrologie

M. le professeur Yannick MALLEDANT, expert scientifique spécialisé en réanimation chirurgicale

M. David LE BRETON, anthropologue

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

M. le docteur Pierre LEVY-SOUSSAN, pédopsychiatre

Mme Agnès LEVY, psychologue

M. le docteur Luc SENSEBE, hématologue

ORDRE DU JOUR

1. Procès-verbal de la séance du 21 mai 2015 (approbation)	4
2. Points d'actualité (information)	4
Moelle osseuse	4
Campagne pour le don d'organes	4
Jugements d'annulation	4
3. Présentation sur les procédés biologiques d'AMP (information) (T. Van Den Heuvel)	5
4. Dossiers d'autorisation :	5
5. Dossiers d'autorisation (suite)	8

COMPTE-RENDU

La séance est ouverte à 9 heures 40.

1. PROCÈS-VERBAL DE LA SÉANCE DU 21 MAI 2015 (APPROBATION)

Le procès-verbal de la séance du 21 mai 2015 est approuvé à l'unanimité.

2. POINTS D'ACTUALITÉ (INFORMATION)

Don de moelle osseuse

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine annonce que le 240 000^{ème} donneur vivant de moelle osseuse a été enregistré récemment. L'objectif fixé a été atteint. Le jeune homme âgé de 31 ans a donné son accord pour réaliser une vidéo témoignant de son expérience.

Campagne pour le don d'organes

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine annonce que le spot tourné avec Gilles Lellouche a été diffusé du 12 au 22 juin 2015 dans un format court pour être plus percutant. En parallèle, un spot à destination des jeunes a été posté sur Internet. Sur un ton burlesque, ce mini-film à la mode hollywoodienne met en scène l'acteur qui meurt le plus souvent au cinéma. Le spot s'achève sur la conclusion « que puisque dans la vie, on ne meurt qu'une fois, il faut faire connaître sa position à ses proches ». Dès le premier jour de sa diffusion, ce spot a enregistré plus de 200 000 vues (500 000 vues actuellement).

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine se félicite de ce résultat car le public des 16-25 ans est difficile à toucher. Le spot sera notamment mis à disposition des personnes qui interviennent dans les établissements scolaires.

Le spot est diffusé en séance.

Jugements d'annulation

Le 11 juin 2015, le tribunal administratif de Paris a rendu des jugements d'annulation concernant cinq autorisations de protocole de recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon. Le bien fondé des recherches n'est pas en cause mais le tribunal a estimé que la preuve du recueil du consentement des couples était insuffisante. Sur les cinq dossiers en question, quatre concernent des lignées importées de l'étranger. Une analyse du jugement et de ses conséquences est en cours. Une réunion est notamment programmée avec le service des affaires juridiques du ministère et davantage de précisions pourront être apportées en septembre.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine souligne que certains dossiers d'autorisation ont dû être retirés de l'ordre du jour compte tenu de ce contexte.

Le Président du conseil d'orientation regrette que, malgré les évolutions législatives visant à favoriser la recherche sur l'embryon, des difficultés continuent à se poser.

3. PRESENTATION SUR LES PROCÉDES BIOLOGIQUES D'AMP (INFORMATION) (T. VAN DEN HEUVEL)

Thomas VAN DEN HEUVEL présente les procédés biologiques d'AMP en s'appuyant sur des diapositives.

Un membre du conseil d'orientation sollicite des précisions sur la micromanipulation évoquée lorsqu'il est question de l'IMSI.

Un membre de l'Agence de la biomédecine observe que cette question vise à mettre en regard l'IMSI par rapport à l'ICSI. L'ICSI est une technique de micromanipulation qui consiste à injecter le spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte. L'IMSI correspond à la même manipulation sauf que le spermatozoïde sera sélectionné au départ selon une procédure optique et électronique.

Thomas VAN DEN HEUVEL explique que le procédé biologique figure entre parenthèse dans la présentation. L'IMSI correspond à une fécondation *in vitro* reposant sur une technique de micromanipulation, comme l'éclosion assistée.

Un membre du conseil d'orientation observe que l'IMSI fait partie des techniques autorisées alors que son intérêt est limité.

Un membre de l'Agence de la biomédecine souligne que, dans la présentation, les techniques s'entendent comme l'amélioration de procédés biologiques existants.

4. DOSSIERS D'AUTORISATION :

Procédés biologiques d'AMP :

- TAMP 15-001 : CHU de Rennes, C.Ravel (JM.Kunstmann, P. Fombeur)

Jean-Marie Kunstmann présente ce dossier.

La demande vise à autoriser l'activation ovocytaire en tant que technique d'assistance médicale à la procréation améliorant le procédé biologique de fécondation *in vitro* avec micromanipulation. La technique d'activation ovocytaire (AOA) à l'aide d'un calcium ionophore a pour objectif d'augmenter le taux de fécondation en ICSI. Elle vise les 2 à 3% de patients présentant un échec complet de fécondation.

Jean-Marie Kunstmann souligne que la technique utilisée (ICSI) vise bel et bien à améliorer un procédé. Le projet vise à utiliser la technique sans distinction de l'origine suspectée de l'échec de fécondation.

Le Président du conseil d'orientation souhaite que des précisions soient apportées sur les conséquences éventuelles pour les enfants nés après utilisation du calcium ionophore.

Jean-Marie Kunstmann signale que l'Agence a demandé des compléments d'information sur ce point. L'auteur du dossier a communiqué six publications sur le devenir de l'enfant. Toutes reposent sur des analyses périnatales sauf une qui porte sur l'état physique et le développement comportemental de 21 enfants dont l'âge est compris entre 3 et 10 ans.

Un membre du conseil d'orientation relève que le dossier présenté nécessite un protocole de recherche biomédicale.

Un membre de l'Agence de la biomédecine souligne que, le dispositif de recherche biomédicale en AMP n'étant pas encore autorisé en France, les équipes sont contraintes de s'appuyer sur la littérature internationale et les éléments de preuve obtenus dans ce cadre lorsqu'elles souhaitent proposer l'émergence d'une nouvelle technique. Si les essais existants ne sont pas probants, la réalisation d'un protocole de recherche devrait permettre, en condition contrôlée, d'apporter la preuve de l'efficacité d'une nouvelle technique.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine signale que, dans cette optique, un amendement à la loi de santé a été voté en vue de permettre la recherche biomédicale en AMP. Il devrait être définitivement voté d'ici à la fin de l'année.

Pascale Fombeur observe que, d'un point de vue juridique, la technique proposée vise à améliorer un procédé existant. Si le dossier ne pose pas de problème éthique au sens du code civil, Pascale Fombeur met toutefois en exergue trois obstacles à l'autorisation de ce dossier.

- Aucune indication n'est précisée dans le dossier de demande. L'objectif est de s'assurer que la technique est utilisée à bon escient.
- Des réserves ont été émises par les experts car la preuve d'innocuité de la technique sur les enfants à naître n'a pas été apportée. Il conviendrait de recommander une recherche biomédicale et d'attendre le vote prévu dans la loi de santé, ce qui risque de prendre du temps.
- Le produit en cause ne paraît pas bénéficier d'une certification ou autorisation adéquate. Il a certes obtenu le marquage CE comme dispositif médical en Allemagne mais, en tant que « dispositif médical de diagnostic in vitro », il ne peut pas être utilisé dans le cadre de l'AMP. L'équipe qui présente le dossier devrait s'adresser à la société allemande pour savoir comment le produit est utilisé en Allemagne en vue d'obtenir une requalification du dispositif.

Pascale Fombeur souligne que la qualification « dispositif médical » englobe des sujets très variés. En 2011, une réflexion a été entamée au niveau européen pour définir des exigences particulières en cas d'utilisation en AMP mais le dossier n'a pas évolué. Si un marquage CE était spécifiquement défini en AMP, le produit qui en bénéficierait ne pourrait pas être refusé en France et l'appellation « produit thérapeutique annexe » ne pourrait pas être exigée.

Pascale Fombeur souhaite savoir si des recherches pourraient être menées en utilisant la technique sur l'animal.

Un membre de l'Agence de la biomédecine précise que, s'agissant de la problématique de transposition entre l'homme et l'animal, de nombreux travaux ont été réalisés et les impacts majeurs des oscillations calciques ont été étudiés de manière approfondie. Le régime d'oscillation calcique est caractéristique de

chaque espèce. Tous les éléments interférant avec ce processus sont difficilement transposables d'un modèle à un autre.

Le Président du conseil d'orientation observe le manque de preuves de l'efficacité de l'adjonction du calcium ionophore. De surcroît, les avis des experts sont défavorables. Il pourrait être proposé à l'équipe de restreindre les indications et d'entamer un protocole de recherche clinique avec randomisation.

Jean-Marie Kunstmann note qu'en l'espèce, il ne s'agira pas de randomiser les patients mais les ovocytes. L'amélioration du taux de fécondation et la naissance d'enfants suite à l'utilisation de la technique seront les indicateurs-clé à suivre.

Pascale Fombeur demande si l'Agence serait en mesure d'autoriser une technique faisant intervenir un produit non certifié pour cette indication.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine reconnaît la complexité de ce type de situation, d'où l'intérêt de l'amendement législatif.

A l'unanimité, la demande d'autorisation recueille un avis défavorable en l'état.

Un membre du conseil d'orientation estime qu'il serait judicieux de motiver cet avis.

Recherche sur l'embryon :

- RE14-006C (DI) : CHU de Toulouse, L. Bujan (JM. Kunstmann, P. Fombeur)
- *Le professeur Louis Bujan quitte la séance*

Pascale Fombeur présente ce dossier, soulignant que la portée exacte de l'autorisation à délivrer pose question.

Jean-Marie Kunstmann remarque que tous les centres autorisés pour l'activité d'AMP ont le droit de conserver des embryons pour les céder à la recherche. Certains centres les conservent mais ne les utiliseront jamais. L'initiative de Germethèque s'avère intéressante car elle vise à promouvoir la recherche en mettant en œuvre davantage de moyens.

Un membre du conseil d'orientation observe que l'entité à l'initiative de la démarche aurait pu se passer d'une autorisation de l'Agence pour mener à bien son projet. L'autorisation demandée recouvre en quelque sorte l'autorisation obtenue sur les 11 sites.

Pascale Fombeur insiste sur la nécessité de veiller à ne pas abroger les précédentes autorisations.

Le Président du conseil d'orientation souhaite que le rôle de Germethèque dans les activités de conservation soit clarifié. Il semblerait que cette structure assure principalement la tenue d'un registre.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine explique que la traçabilité des embryons fait partie de l'activité de conservation. Germethèque, en tant que responsable de l'application informatique, assurera la traçabilité et l'anonymisation. D'un point de vue institutionnel, il s'avère indispensable d'avoir un droit de regard sur l'ensemble du spectre des activités de la conservation.

Il est suggéré qu'une autorisation soit donnée dans la limite des compétences confiées à Germethèque dans le cadre de la convention (à faire figurer en annexe), sans préjudice des autorisations délivrées aux centres.

Un membre de l'Agence de la biomédecine observe que, de toute façon, il n'est pas envisageable de modifier les autorisations données par les ARS.

La demande d'autorisation recueille un avis favorable à l'unanimité, dans les limites précisées ci-dessus

- RE15-008C (R) : CHU de Reims, D. Gaillard (JP. Jouet, M. Grassin)

Marc Grassin demande si ce dossier de renouvellement relatif à la conservation de cellules souches peut être abordé dans la mesure où il est lié à un autre dossier qui fait l'objet d'une procédure.

Un membre de l'Agence de la biomédecine répond que le dossier peut être instruit car les entités concernées sont distinctes.

Marc Grassin présente le dossier.

Jean-Pierre Jouet remarque que la responsable de la conservation a changé mais qu'aucun élément attestant de ses compétences n'a été communiqué.

Un membre de l'Agence de la biomédecine précise que des démarches ont été entamées afin que le changement de chef de service soit enregistré par la direction juridique en amont de la décision d'autorisation.

La demande d'autorisation recueille un avis favorable à l'unanimité.

5. DOSSIERS D'AUTORISATION (SUITE)

Recherche sur l'embryon :

- RE15-019R (DI) : CHU de Marseille, O.Lacroix (JM.Kunstmann, F.Dreifuss-Netter)

Jean-Marie Kunstmann présente ce dossier.

Le projet envisage d'identifier l'expression d'une protéine chez l'embryon. Cette protéine (CD146), définie comme une molécule d'adhésion, est physiologiquement exprimée à la surface de multiples cellules, en particulier les cellules endothéliales, assurant notamment la formation de la couche de ces cellules qui bordent les vaisseaux.

Un membre du conseil d'orientation note que les travaux sur le séquençage ont été mis en exergue dans le cadre du Congrès de la société européenne de la reproduction.

Un membre de l'Agence de la biomédecine remarque que l'émergence et la croissance du séquençage se traduisent par un conflit sur le plan scientifique et éthique. Cette technique présente un intérêt scientifique car elle permet de retenir des embryons désavantagés au départ mais qui parviennent à compenser leur déficit. En parallèle, le séquençage est également utilisé de manière débridée pour permettre à certains groupes de proposer une prestation particulière et onéreuse, ce qui mérite une attention particulière.

Jean-Marie Kunstmann souligne qu'une meilleure évaluation du pronostic implantatoire permettrait de n'implanter qu'un seul embryon. Il considère que la question des limites des investigations génétiques à réaliser chez les donneurs mérite d'être posée.

Le Président du conseil d'orientation relève que cette problématique mérite d'être abordée dans le cadre du conseil d'orientation car elle touche aux sujets de l'AMP et de l'éthique.

La demande d'autorisation recueille un avis favorable à l'unanimité.

La séance est levée à 12 heures 50.

La prochaine réunion du conseil d'orientation aura lieu le 17 septembre 2015.