

CONSEIL D'ORIENTATION
Séance du jeudi 9 juin 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

M. Jean-Louis TOURAINE, député

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 médicale

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

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

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. Olivier BASTIEN, direction médicale et scientifique

M. Dominique ROYERE, direction médicale et scientifique

M. Coffi MEGNIBETO, mission d'inspection

Mme Laure COULOMBEL, direction médicale et scientifique

Étaient excusés

M. Philippe VIGIER, député

M. Jean-Sébastien VIALATTE, député

M. Alain CLAEYS, député

M. Gilbert BARBIER, sénateur

Mme Catherine GENISSON, sénatrice

Mme Catherine DEROUCHE, sénatrice

M. Daniel CHASSEING, sénateur

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

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

M. David LE BRETON, anthropologue

M. le docteur Luc SENSEBE, hématologue

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

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

ORDRE DU JOUR

1. Procès-verbal de la séance du 12 mai 2016 (approbation)	4
2. Points d'actualité (information).....	4
Travaux en cours de l'Agence de la biomédecine	4
Décision du Conseil d'Etat dans l'affaire d'insémination post-mortem	4
Calendrier du transfert de la biovigilance organes, tissus, cellules et lait maternel à l'Agence de la biomédecine	5
3. Projet de règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus	5
4. Dossiers d'autorisation :.....	7
Recherche sur l'embryon	7
RE16-004R/I/C (DI) : CNRS, Paris, B. Sorre	7
RE16-005R (DI) : Chu de Dijon, P. Fauque	7
RE16-007E : INSERM U1208, Bron, P. Savatier.....	7
5. Dossiers d'autorisation (suite) :.....	8
CPDPN	8
CPDPN16-033 (R) : CHU de Nîmes (Hôpital Carémeau).....	8
CPDPN16-036 (R) : CHU de Dijon (Hôpital Bocage)	9
CPDPN16-037 (R) : Hôpital Béclière-Bicêtre.....	9
CPDPN16-039 (R) : CHU de Montpellier (Hôpital Arnaud de Villeneuve).....	9
6. Présentation sur la modification de la lignée germinale utilisant la technique CRISPR-Cas9 (perspectives et questions éthiques)	10

COMPTE-RENDU

La séance est ouverte à 9 heures 55.

1. PROCÈS-VERBAL DE LA SÉANCE DU 12 MAI 2016 (APPROBATION)

En l'absence de remarques, le procès-verbal de la séance du 12 mai 2016 est approuvé à l'unanimité.

2. POINTS D'ACTUALITE (INFORMATION)

Travaux en cours de l'Agence de la biomédecine

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine indique que l'Agence est actuellement engagée dans la renégociation, avec l'Etat, de son contrat d'objectifs et de performance, qui constitue sa feuille de route pour les cinq prochaines années. Au contrat d'objectifs et de performance seront annexés des plans d'actions dans les domaines d'intervention de l'Agence (procréation, greffe, etc.). Ces plans font l'objet de réflexions à cadre législatif constant. Au cours de la période de cinq ans, une clause de revoyure à mi-parcours est prévue pour prendre en compte les futures évolutions de la loi bioéthique. De plus, un point d'avancement de ces travaux sera régulièrement présenté au conseil d'orientation.

Décision du Conseil d'Etat dans l'affaire d'insémination post-mortem

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine annonce que le Conseil d'Etat a rendu sa décision dans cette affaire. Elle rappelle qu'un couple italo-espagnol résidait en France depuis plusieurs années. L'homme, italien, a développé une maladie dont le traitement a justifié une préservation de la fertilité. Il est ensuite décédé. Sa femme a souhaité récupérer les paillettes de sperme de son mari pour effectuer une insémination post-mortem en Espagne. Le CECOS de Tenon a refusé d'accéder à sa demande, compte tenu de la législation française qui interdit l'insémination post-mortem et donc l'exportation à cette fin. La femme a été déboutée en première instance dans le cadre du référé-liberté qu'elle avait formé. La chambre du contentieux du Conseil d'Etat lui a en revanche donné satisfaction. L'autorisation d'exportation a donc été signée par l'Agence.

Le Conseil d'Etat a estimé que l'interdiction posée par la loi française était conforme à la convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales, tant pour l'insémination post-mortem que pour l'exportation à des fins d'insémination post-mortem. Il a toutefois considéré que le cas qui lui était soumis était « *très particulier* », compte tenu du fait qu'il impliquait une femme espagnole résidant en Espagne avec un enfant à naître en Espagne. De plus, le projet parental était avéré et il n'y avait aucune intention de contourner la loi française.

Un membre du conseil d'orientation demande si à l'avenir, le juge pourrait considérer cette décision comme une jurisprudence.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine souligne que chaque cas est spécifique.

Un membre du conseil d'orientation s'enquiert des réactions des professionnels de santé et demande si l'Agence a communiqué auprès d'eux.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine répond que ce travail de communication relève d'abord de la fédération des CECOS.

Calendrier du transfert de la biovigilance organes, tissus, cellules et lait maternel à l'Agence de la biomédecine

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine rappelle que la loi de modernisation de notre système de santé prévoit le transfert de la biovigilance organes, tissus, cellules et lait maternel (à usage thérapeutique) de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé vers l'Agence de la biomédecine. La date de transfert, initialement prévue pour juin, est décalée en raison des discussions en cours quant à l'élaboration du décret.

3. PROJET DE REGLES DE BONNES PRATIQUES RELATIVES A L'ENTRETIEN AVEC LES PROCHES EN MATIERE DE PRELEVEMENT D'ORGANES ET DE TISSUS

Olivier Bastien rappelle qu'un amendement sur l'expression du refus a été adopté dans le cadre de la loi de modernisation de notre système de santé. La loi a confirmé le principe du consentement présumé et a souligné que le registre national des refus (RNR) constituait le principal vecteur d'expression des refus. Le texte des règles des bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches a été élaboré par les parties prenantes membres de la concertation. A cette fin, les procédures applicables aux entretiens avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus ont été examinées, avec pour objectif de favoriser les prélèvements et la greffe en maintenant un niveau élevé la confiance de tous les acteurs (professionnels de santé et population).

Dans le projet de décret, une évolution sensible a été proposée par le groupe de travail consistant en ce qu'à l'issue du processus d'expression du refus, un compte-rendu soit signé par la coordination et l'un des proches du donneur. La directrice générale de l'Agence de la biomédecine précise que la loi avait chargé un décret de fixer les modalités d'expression du refus. Ce décret a été transmis au Conseil d'Etat, mais celui-ci ne l'a pas encore examiné. En effet, le Conseil d'Etat attend l'élaboration des règles de bonnes pratiques sur l'entretien avec les proches. Dans l'intervalle, le décret a connu une évolution : aux proches se sont ajoutées « la personne de confiance ». Les règles de bonnes pratiques seront arrêtées par le ministère de la santé dans le cadre d'un arrêté ministériel, sur la base de la proposition de l'Agence de la biomédecine.

Lorsque l'avis du conseil d'orientation aura été rendu, les règles de bonnes pratiques accompagnées de l'avis du conseil d'orientation seront transmises au ministère, puis au Conseil d'Etat.

Par ailleurs, la campagne de communication du 22 juin destinée au grand public portera sur les modalités de refus actuelles. La campagne de communication sur les nouvelles modalités de refus interviendra en novembre.

Un membre du conseil d'orientation salue la qualité des travaux ayant permis d'aboutir à des propositions consensuelles tout en favorisant l'usage d'un vocabulaire clair et précis. Il suggère d'ajouter le terme « personne de confiance » dans certains paragraphes dans lesquels il ne figure pas à ce stade. Au final, il espère que ce texte satisfera les équipes sur le terrain, équipes qui devraient ainsi adopter une approche identique en matière d'entretien avec les proches.

Un autre membre du conseil d'orientation salue le fait que le texte invite les équipes médicales à bien distinguer le temps de l'annonce du décès et le temps de la greffe.

Olivier Bastien confirme que le temps de l'annonce du décès est totalement indépendant du processus de greffe.

Un membre du conseil d'orientation demande s'il n'aurait pas été préférable d'organiser une seule campagne de communication, celle prévue en novembre.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine rappelle que la journée du 22 juin est consacrée au don d'organes. Par conséquent, après s'être interrogée sur l'opportunité de maintenir deux campagnes de communication en 2016, l'Agence n'a pas souhaité renoncer à la campagne de sensibilisation des citoyens du 22 juin. Deux campagnes auront donc lieu en 2016.

Un membre du conseil d'orientation se félicite que la notion de « personne de confiance » ait été retenue.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine souligne que la communication sera axée sur le principe de consentement présumé prévu par la loi. En effet, seuls 7 % des Français connaissent les principes sur lesquels se base la loi française en matière de prélèvement et de don d'organes (consentement présumé, gratuité, anonymat).

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine convient de la nécessité de renforcer le travail de communication auprès des journalistes médicaux et des médecins généralistes, ceux-ci constituant des relais d'information très importants auprès du grand public.

Le projet de règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus recueille un avis favorable à l'unanimité. Un membre du conseil d'orientation ayant participé au groupe de travail n'a pas souhaité prendre part au vote. En conclusion, la directrice générale de l'Agence de la biomédecine salue la qualité du travail réalisé.

4. DOSSIERS D'AUTORISATION :

Recherche sur l'embryon

RE16-004R/I/C (DI) : CNRS, Paris, B. Sorre

Agnès Lévy présente ce dossier en indiquant que le protocole de recherche vise à comprendre, à partir des CSEh, comment se façonnent en trois dimensions les premières étapes de la spécification tissulaire embryonnaire, et donc comment les premières cellules embryonnaires, toutes identiques, s'auto-organisent pour générer une diversité de programmes cellulaires très spécifiques sous la forme de 3 feuillets germinaux (ectoderme, endoderme et mésoderme) initiaux chacun se diversifiant ensuite pour générer les différents tissus de l'organisme. La compréhension de l'auto organisation des tissus dans leur environnement est nécessaire pour qu'un jour la médecine régénérative tienne ses promesses.

Philippe Jonveaux ajoute que la qualité de ce projet justifie l'avis favorable émis par les deux rapporteurs.

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

RE16-005R (DI) : Chu de Dijon, P. Fauque

Jean-Marie Kunstmann explique que ce projet vise essentiellement à répondre à deux questions. D'une part, quelle est l'influence de l'environnement *in vitro* et plus particulièrement du milieu de culture sur la régulation épigénétique de l'embryon humain ? D'autre part, existe-t-il des interactions entre la qualité embryonnaire et la régulation épigénétique ? Une meilleure connaissance de l'influence des manipulations *in vitro* de l'embryon et de ses conditions de culture sur l'épigénome pourrait avoir une influence majeure sur les protocoles d'AMP, afin de prévenir tout risque de modification épigénétique susceptible de favoriser l'apparition de pathologies. Jean-Marie Kunstmann se prononce favorablement sur ce projet de recherche.

Jean-Pierre Jouet ajoute que ce projet servira la pratique quotidienne de l'AMP. Par conséquent, il rend également un avis favorable sur ce projet.

Le Président du conseil d'orientation demande ce qu'apporte le fait de recourir à deux types d'embryons pour faire progresser la connaissance sur l'influence du milieu de culture sur la régulation épigénétique de l'embryon humain.

Jean-Marie Kunstmann explique que l'objectif est de comprendre pourquoi certains embryons sont de mauvaise qualité. A la suite immédiate de la fécondation, tous les mécanismes d'ordre épigénétique sont reprogrammés. Le fait de recourir à deux types d'embryons permettra de mieux comprendre les mécanismes épigénétiques et l'influence du milieu sur les embryons.

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

RE16-007E : INSERM U1208, Bron, P. Savatier

Jean-Pierre Jouet présente ce dossier de demande d'exportation de cellules souches embryonnaires en indiquant que trois lignées sont concernées. La recherche sera menée dans un laboratoire chinois public

dont le directeur a travaillé durant six ans dans le laboratoire de Monsieur Savatier. Au final, dans la mesure où les modalités de production des lignées, les conditions de transport et les modalités d'utilisation des lignées sont parfaitement connues, Jean-Pierre Jouet exprime un avis favorable sur le projet.

Il est rappelé que le législateur n'a prévu qu'un cadre minimal. Le conseil d'orientation ne peut se borner qu'à vérifier l'existence d'une finalité de recherche et le respect des règles françaises lors de l'élaboration des lignées qui seront exportées.

Il est ajouté que le consentement des donneurs est effectué au profit de la recherche en général, et non d'une recherche en particulier.

Un membre du conseil d'orientation demande s'il existe un système de labellisation à l'échelle internationale pour garantir la confiance qu'il est possible de placer dans les laboratoires des différents pays.

Un membre de l'Agence de la biomédecine souligne que les *guidelines* éthiques de l'ICCR font autorité au sein de la communauté scientifique internationale. Ces *guidelines* ont récemment été mises à jour. Tout pays qui ne les respecterait pas s'expose de fait à une mise à l'écart de la communauté scientifique internationale.

A la majorité, la demande d'exportation recueille un avis favorable (trois abstentions).

La séance est suspendue de 12 heures 50 à 14 heures.

5. DOSSIERS D'AUTORISATION (SUITE) :

CPDPN

CPDPN16-033 (R) : CHU de Nîmes (Hôpital Carémeau)

Patrick Niaudet signale que ce CPDPN assure convenablement l'ensemble de ses missions et donne par conséquent un avis favorable à son renouvellement. A titre d'information, 1 166 dossiers concernant 627 femmes ont été discutés en 2014.

Un membre du conseil d'orientation s'enquiert de la durée de l'autorisation accordée au coordonnateur du CPDPN.

Patrick Niaudet répond que celle-ci vaut pour cinq ans.

Un membre du conseil d'orientation suggère d'attendre le remplacement ferme et définitif du coordonnateur du CPDPN avant de donner un avis favorable au renouvellement, le coordonnateur actuel partant prochainement à la retraite. Il souhaite ainsi prévenir toute difficulté pratique qui découlerait du passage de témoin entre deux coordonnateurs.

Patrick Niaudet partage ce point de vue. Par conséquent, il propose au conseil d'orientation de rendre un avis favorable sous réserve de la désignation d'un nouveau coordonnateur dans un délai de trois mois, compte tenu du prochain départ à la retraite du praticien qui occupe actuellement cette fonction.

A l'unanimité, et avec la réserve qui a été exprimée, la demande de renouvellement recueille un avis favorable.

CPDPN16-036 (R) : CHU de Dijon (Hôpital Bocage)

Nathalie Triclin présente son rapport et conclut que les conditions réglementaires sont remplies. Elle émet donc un avis favorable au renouvellement de l'autorisation du CPDPN.

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

CPDPN16-037 (R) : Hôpital Bécclère-Bicêtre

Danièle Lochak présente son rapport et précise que les conditions réglementaires sont remplies. Elle relève cependant sur la base du rapport de la mission d'inspection que ce CPDPN ne dispose pas de conseiller en génétique.

Coffi MEGNIGBETO (Mission Inspection) confirme que cet établissement externalise les consultations de génétique. Il propose donc de réaliser une inspection de contrôle dans un délai de deux ans.

Un membre du conseil d'orientation juge problématique qu'une autorisation puisse être accordée à un établissement qui n'assure pas pleinement les consultations de génétique.

Le Président du conseil d'orientation partage ce point de vue. Il estime qu'un établissement de cette renommée et de cette taille doit disposer de généticiens pour les consultations et d'un conseiller en génétique. Il estime qu'une réserve doit être adressée à cet établissement et que un conseiller en génétique doit être recruté dans un délai bien inférieur à deux ans.

Danièle Lochak estime qu'il serait difficile de supprimer l'autorisation de ce centre, compte tenu du niveau d'activité qui est le sien en Ile-de-France.

Le Président du conseil d'orientation suggère de fixer un délai d'un an.

Un membre du conseil d'orientation propose de réduire ce délai à six mois, un tel délai étant suffisant pour permettre à l'AP-HP de recruter un conseiller en génétique.

A l'unanimité, la demande de renouvellement recueille un avis favorable sous réserve que dans un délai de six mois, un conseiller en génétique soit recruté et que les consultations de génétique soient renforcées.

CPDPN16-039 (R) : CHU de Montpellier (Hôpital Arnaud de Villeneuve)

Gérard Labat exprime un avis favorable sur ce renouvellement d'autorisation, dans la mesure où toutes les conditions réglementaires sont remplies et où le rapport d'inspection confirme le bon fonctionnement du centre.

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

6. PRESENTATION SUR LA MODIFICATION DE LA LIGNEE GERMINALE UTILISANT LA TECHNIQUE CRISPR-CAS9 (PERSPECTIVES ET QUESTIONS ETHIQUES)

Bertrand Jordan présente ce point en s'appuyant sur des diapositives.

Le Président du conseil d'orientation s'enquiert des perspectives en matière de thérapie somatique.

Bertrand Jordan répond qu'il n'a pris connaissance d'aucune publication à ce sujet. Néanmoins, il croit savoir que la thérapie somatique pourrait concerner une pathologie oculaire.

Un membre de l'Agence de la biomédecine demande en quelle mesure la technique CRISPR-Cas9 permet la réparation ou la réplication d'un gène.

Bertrand Jordan affirme n'avoir identifié aucune application clinique à ce jour. En revanche, cette technique pourrait permettre, à titre d'illustration, de retarder le brunissement des champignons sans que ceux-ci soient qualifiés d'OGM. Une telle technique devrait alors intéresser fortement les industriels.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur les gènes non exprimés, les gènes « silencieux ». Il demande en quelle mesure les nouvelles techniques peuvent les concerner. Par ailleurs, il partage l'avis de l'intervenant quant à la primauté du droit de l'enfant sur le droit à l'enfant. Il note que dans ce domaine, il ne sera pas possible de mettre en place d'étude de long terme, comme cela s'opère habituellement. Enfin, il rappelle que de fortes incertitudes prévalent sur les maladies transmissibles qui seront d'actualité à l'avenir. Or certains défauts protègent : à titre d'illustration, la drépanocytose protège du paludisme.

Bertrand Jordan convient du fait qu'en supprimant un gène défectueux, l'être humain se prive peut-être d'une protection contre une maladie à l'avenir. En tout état de cause, à ce jour, l'être humain ne connaît pas suffisamment le génome humain pour prétendre vouloir l'améliorer.

Un membre du conseil d'orientation s'étonne de la teneur du discours de l'académie de médecine qui a été relayé dans l'exposé. Ainsi, il juge normal que la loi fixe des limites et des restrictions pour des pratiques que la science n'est pas encore en mesure de déployer.

Bertrand Jordan n'en disconvient pas, tout en affirmant que lorsqu'une pratique devient possible, la révision de la loi doit pouvoir être envisagée.

La prochaine séance du conseil d'orientation se tiendra le 15 septembre 2016.

La séance est levée à 16 heures 25.