

CONSEIL D'ORIENTATION
Séance du jeudi 17 octobre 2013

—————
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

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

M. Gilbert BARBIER, Sénateur

M. Jacques BELGHITI, expert scientifique spécialisé en matière de prélèvement et de greffe

M. le Professeur Dominique BONNEAU, expert scientifique spécialisé dans le domaine de la génétique

M. Pierre LEVY-SOUSSAN, pédopsychiatre

M. Gérard SEYEUX, médecin psychanalyste

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

Mme le Docteur Jacqueline MANDELBAUM, experte scientifique spécialisée dans le domaine de la médecine de la reproduction

M. le Docteur Alain TENAILLON, expert scientifique spécialisé en matière de prélèvement et de greffe

M. Nicolas AUMONIER, philosophe

Mme Suzanne RAMEIX, philosophe

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

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

M. Pierre LYON-CAEN, membre de la Commission nationale consultative des droits de l'homme

Membres de l'Agence de la biomédecine

Mme Emmanuelle PRADA-BORDENAVE, directrice générale

Mme Anne DEBEAUMONT, directrice juridique

M. Thomas VAN DEN HEUVEL, adjoint à la directrice juridique

Mme Isabelle TREMA, directrice de la communication

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

M. Alain ATINAULT, directeur - direction prélèvement greffe organes-tissus

M. Sixte BLANCHY, responsable –mission d'inspection

Mme Valérie LAYET, direction médicale et scientifique

Mme Pascale LEVY, direction médicale et scientifique

M. Arnaud de GUERRA, direction médicale et scientifique

Étaient excusés

Mme Ségolène NEUVILLE, députée

M. Jean-Louis TOURAINÉ, député

M. Jean-Sébastien VIALATTE, député

M. Philippe VIGIER, député

M. Bernard CAZEAU, sénateur

M. Alain MILON, sénateur

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

M. le Professeur Mohamad MOHTY, hématologue

Mme Ingrid CALLIES, conseillère pour l'Ethique de la recherche

Mme Marie-Françoise BARATON, représentante de la Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux

Mme Sylvie BUNFORD, représentante de l'Association « AMPhore »

ORDRE DU JOUR

1. Procès-verbal de la séance du 19 septembre 2013 (approbation).....	5
2. Points d'actualité (information)	5
Présentation d'Isabelle Tréma nouvelle directrice de la communication	5
Journée internationale du don de moelle osseuse	5
Campagne d'information sur le don de rein du vivant.....	5
Départ du directeur général de la santé.....	6
3. Règles de bonnes pratiques en génétique/Information de la parentèle (approbation).....	6
4. Fonctionnement d'un CPDPN	9
5. Dossiers d'autorisation :	10
CPDPN :	10
Techniques d'AMP :	11
6. Enjeux éthiques des IPS et des thérapies cellulaires (reporté à la séance du 21/11/2013).....	13

COMPTE-RENDU

La séance est ouverte à 9 heures 40.

1. PROCÈS-VERBAL DE LA SÉANCE DU 19 SEPTEMBRE 2013 (APPROBATION)

En l'absence de demande de modification, le procès-verbal de la séance du 19 septembre 2013 est approuvé à l'unanimité.

2. POINTS D'ACTUALITÉ (INFORMATION)

Nomination d'Isabelle Tréma au poste de directrice de la communication

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine présente Isabelle Tréma, nouvelle directrice de la communication de l'Agence.

Journée internationale du don de moelle osseuse

Une Journée commune de promotion du don de moelle osseuse a été organisée avec l'Italie et l'Espagne le 28 septembre 2013. Des actions ont été menées sur certains sites en province, notamment à Bordeaux. La directrice générale de l'Agence de la biomédecine rappelle qu'un accord a été signé avec les agences de ces deux pays pour nous rapprocher et renforcer mutuellement nos actions, notamment au niveau européen. L'objectif annuel fixé a été dépassé, avec 19 000 donateurs volontaires de moelle osseuse recrutés. L'objectif de 240 000 donateurs inscrits sur le registre devrait être atteint en 2015. Une réflexion devra être engagée sur l'après-2015.

Campagne d'information sur le don de rein du vivant

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine indique qu'il s'agit de la première campagne de promotion de la greffe de rein avec donneur vivant. Cette campagne, dont la signature est « un don en moi », est diffusée par des radios puis des télévisions locales. Des brochures ont également été distribuées aux patients, à leurs proches, aux professionnels de santé et aux ARS. L'objectif est de promouvoir le don sans éluder les risques pris par le donneur. La directrice générale de l'Agence de la biomédecine rappelle que dans le cadre de l'étude menée auprès des donateurs, 95 % des personnes interrogées inciteraient au don quelqu'un qui leur demanderait conseil. L'objectif est d'atteindre 600 greffes de rein avec donneur vivant en 2016, alors que 358 greffes ont été réalisées en 2012.

Par ailleurs, Jacques Belghiti publiera tout prochainement un éditorial sur la greffe de foie avec donneur vivant qui en illustre les difficultés.

Le président du conseil d'orientation estime que la campagne devrait également cibler les équipes de greffe rénale, compte tenu des disparités régionales actuellement observées.

Un membre du conseil d'orientation salue le lancement de cette campagne pour développer la greffe avec donneur vivant.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine rappelle que certains textes privilégient encore la greffe avec donneur décédé, malgré les avancées récentes, tout en précisant que le développement des techniques de greffes avec donneur vivant a permis de faire progresser les mentalités.

Un membre du conseil d'orientation note la recherche d'un bénéfice personnel pour le donneur compensant l'atteinte à l'intégrité physique, notamment dans le don entre conjoints.

Le président du conseil d'orientation estime que certaines réticences des équipes de transplantation s'expliquent par la charge de travail occasionnée par la greffe avec donneur vivant.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine rappelle que l'autorisation administrative accordée est normalement associée à des moyens adaptés.

Un membre du conseil d'orientation salue la campagne menée et la signature retenue, tout en déplorant les inégalités de traitement entre régions.

Un autre membre du conseil d'orientation estime que cette campagne devrait contribuer à diminuer les inégalités territoriales.

Départ du directeur général de la santé

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine indique que le directeur général de la santé, qui a quitté ses fonctions le 1^{er} octobre, n'a pas encore été remplacé.

3. RÈGLES DE BONNES PRATIQUES EN GÉNÉTIQUE/INFORMATION DE LA PARENTÈLE (APPROBATION)

Pascale Lévy présente le dossier.

1^{er} paragraphe

Le président du conseil d'orientation estime que la formulation « *susceptibilité à une maladie génétique* » (note de bas de page) est inappropriée.

La rédaction « susceptibilité génétique à une maladie commune » est adoptée.

Un membre du conseil d'orientation note que les critères ne sont pas homogènes (« *état des connaissances* », « *risque de décès prématuré* », « *risque de handicap sévère* »).

Un membre du conseil d'orientation suggère la rédaction suivante : « *le prescripteur apprécie la gravité de l'affection au regard des critères suivants (...) en l'état des connaissances* ».

2^{ème} paragraphe

Un membre du conseil d'orientation estime que « *l'état des connaissances et de la littérature* » et la mention d'un possible appui des centres de référence et de compétence maladies rares ou d'un généticien ne sauraient être qualifiés de critères.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine répond qu'une distinction sera opérée.

3^{ème} paragraphe

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur la rédaction suivante « *En cas d'impossibilité d'informer les apparentés du 1^{er} degré ou en raison de certains modes de transmission (...), il sera nécessaire d'informer les apparentés du 2nd degré.* »

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine explique que dans la majorité des cas, les apparentés du 1^{er} degré sont informés lorsque cela est possible, charge à eux d'informer ceux du 2nd degré.

Un membre du conseil d'orientation s'étonne de l'absence d'obligation pour les apparentés du 1^{er} degré d'informer ceux du 2nd degré.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine propose la rédaction suivante « *l'information de la parentèle concerne le plus souvent...* » en rappelant que la situation est extrêmement variable selon les pathologies.

Un membre du conseil d'orientation suggère de scinder la phrase en distinguant « *en cas d'impossibilité d'informer les apparentés du 1^{er} degré (...)* » de « *en raison de certains modes de transmission (...)* ».

4^{ème} paragraphe

Un membre du conseil d'orientation déplore que le patient soit menacé de sanction dès la première consultation, avant même la réalisation de l'examen.

Un autre membre du conseil d'orientation craint que ces menaces ne dissuadent le patient d'informer la parentèle et ajoute que la loi est inadaptée, d'autant plus que la parentèle est informée dans la quasi-totalité des cas.

Un membre du conseil d'orientation estime que ce rappel de la nécessité d'informer la parentèle ne peut être réalisé lors de la première consultation.

Un autre membre du conseil d'orientation estime au contraire que ceci pourrait être plus difficile au moment du résultat de l'examen.

Un membre du conseil d'orientation déplore que cette loi transforme une victime en coupable potentiel et appelle à éviter tout procès d'intention envers les patients apprenant être porteurs d'une anomalie génétique.

Un autre membre du conseil d'orientation s'associe à cette position et regrette que la loi de 2011 n'ait pas été infléchie.

Un membre du conseil d'orientation rappelle que cette loi vise à prendre en compte le fait que le lignage est engagé dans le cadre des maladies génétiques, et non le seul patient.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine suggère d'évoquer les problématiques de responsabilité civile en note de bas de page.

Un membre du conseil d'orientation déplore que l'obligation du secret médical transfère sur le patient la charge d'informer la parentèle.

Un autre membre du conseil d'orientation suggère d'inverser l'ordre des paragraphes en évoquant le refus d'information et les problématiques de responsabilité à la fin.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine rappelle que l'objectif était d'expliquer que le refus d'information pouvait engager la responsabilité civile du patient, et non sa responsabilité pénale.

Le 4^{ème} paragraphe sera positionné à la fin des règles de bonnes pratiques. Les risques juridiques seront évoqués en note de bas de page.

5^{ème} paragraphe

Un membre du conseil d'orientation se déclare opposé à la remise d'un nouveau document sur l'information à la parentèle et suggère d'ajouter un alinéa dans le document relatif au consentement.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine propose d'indiquer que « *ce document pourra être inclus dans le formulaire de consentement* ».

Un membre du conseil d'orientation estime que le terme de « *diagnostic positif* » doit être précisé.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine en convient.

Un membre du conseil d'orientation juge important de souligner que la personne pourra être aidée pour informer sa parentèle.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine propose la rédaction suivante « *l'information peut être transmise soit par le patient, soit par le médecin, avec son accord* » tout en rappelant qu'il convient de distinguer la consultation médicale des documents à remplir et à remettre par le médecin.

Un membre du conseil d'orientation suggère de préciser l'adresse du site internet afin de permettre aux patients d'accéder, s'ils le souhaitent, au texte de la loi.

6^{ème} paragraphe

Un membre du conseil d'orientation estime que les informations doivent être mises à disposition des patients qui informent leur parentèle.

La rédaction « Il peut être proposé selon la situation notamment (...) » est remplacée par « Il lui est proposé selon la situation notamment (...) ».

Un membre du conseil d'orientation juge important de dispenser les conseils de prévention.

Le président du conseil d'orientation rappelle que ces informations sont incluses dans les fiches d'information sur les pathologies.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine indique qu'un nouveau texte sera diffusé en vue de son approbation lors de la prochaine séance.

4. FONCTIONNEMENT D'UN CPDPN

Sixte Blanchy et Valérie Layet présentent le dossier.

Valérie Layet rappelle que les CPDPN participent au dispositif d'encadrement des activités de diagnostic prénatal et de diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon.

Sixte Blanchy insiste sur la nécessité de conjuguer accessibilité et excellence et ajoute que deux niveaux de CPDPN pourraient être envisagés. Un système de gestion de la qualité des données, notamment pour l'évaluation et les statistiques, doit par ailleurs être développé.

Répondant à une question d'un membre du conseil d'orientation, Sixte Blanchy indique que la part des IMG est de l'ordre de 20 à 30 % des dossiers examinés en réunion pluridisciplinaire. Un travail doit toutefois être mené pour harmoniser les règles de décompte et de présentation des dossiers en réunion pluridisciplinaire.

Un membre du conseil d'orientation estime qu'une information sur le réseau de périnatalité est nécessaire pour apprécier la qualité des dossiers dans le cadre du renouvellement.

Sixte Blanchy note que ces réseaux ne sont importants que pour l'orientation des femmes vers les CPDPN tout en rappelant que les financements de ces réseaux peuvent être remis en cause par les ARS.

Un membre du conseil d'orientation demande si le nombre de CPDPN est suffisant.

Sixte Blanchy confirme que les besoins sont couverts, mais ajoute qu'il convient de trouver un équilibre entre accessibilité et niveau de compétence.

Valérie Layet explique que l'objectif est de suivre l'ensemble des grossesses pour lesquelles les femmes se sont adressées à un CPDPN, mais reconnaît que ce suivi est à court terme.

Un membre du conseil d'orientation ne se déclare pas certain de la pertinence de mettre en place deux niveaux de CPDPN.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur la représentation des intérêts de la femme dans le cadre des réunions pluridisciplinaires.

Sixte Blanchy rappelle que le caractère pluridisciplinaire constitue, à cet égard, la meilleure garantie.

Valérie Layet ajoute qu'aucune décision n'est imposée au couple.

Sixte Blanchy indique que la présence d'un psychiatre ou d'un psychologue est obligatoire et précise que la présence d'une sage-femme coordinatrice peut constituer un appui précieux.

Le président du conseil d'orientation demande si les indications d'IMG sont homogènes entre CPDPN.

Sixte Blanchy indique qu'il ne peut y avoir de liste d'indications, l'appréciation s'effectuant au cas par cas.

Un membre du conseil d'orientation note que tous les centres n'ont pas les mêmes moyens en fœtopathologie, ce qui peut être source d'inégalités.

Sixte Blanchy précise, sur ce point, que la mise en place de soins palliatifs néonataux dans certains centres a permis une diminution des IMG tardives.

Un membre du conseil d'orientation estime que l'empreinte idéologique ne peut être écartée.

Un autre membre du conseil d'orientation considère que la pluridisciplinarité est malgré tout le garant d'une certaine neutralité et ajoute que la femme peut solliciter l'expertise d'un deuxième CPDPN.

Un membre du conseil d'orientation rappelle que la création des CPDPN visait à s'affranchir des empreintes idéologiques et ajoute que la parole du couple est écoutée au sein des centres.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur le déroulement des réunions pluridisciplinaires, au regard de la rapidité de traitement des dossiers.

Sixte Blanchy explique que certains dossiers sont extrêmement simples tandis que d'autres nécessitent des échanges plus nourris. Certains dossiers sont, d'ailleurs, présentés une nouvelle fois. Enfin, des dossiers ne sont présentés que pour information.

5. DOSSIERS D'AUTORISATION :

CPDPN :

- **Dossier CPDPN 13-004 (Renouvellement) – CHU de Toulouse (Hôpital Paule de Viguier)**

Alain Tenaillon, rapporteur, présente ce dossier.

Alain Tenaillon précise qu'il s'agit d'une demande de renouvellement. L'ensemble des éléments demandés a été fourni.

Un membre du conseil d'orientation s'étonne du faible nombre d'autopsies fœtales pratiquées.

Sixte Blanchy indique que ceci est fonction de la demande des parents et estime plus pertinent de comparer les examens fœtopathologiques effectués après IMG aux fausses couches naturelles. Il ajoute que se pose la problématique de financement.

L'autorisation (CPDPN 13-004) recueille un avis favorable à l'unanimité.

- **Dossier CPDPN 13-005 (Renouvellement) – CHU de Limoges (Hôpital de la Mère et de l'Enfant)**

Gérard Séyeux, rapporteur, présente ce dossier.

Gérard Séyeux précise qu'il s'agit d'une demande de renouvellement. L'ensemble des éléments demandés a été fourni.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur le nombre de dossiers présentés au sein de ce CPDPN.

Sixte Blanchy rappelle que l'activité des CPDPN est retracée dans leur rapport annuel, et non dans le dossier d'autorisation. Il précise que 400 à 450 dossiers sont examinés dans le cadre de ce CPDPN.

Répondant à une question d'un membre du conseil d'orientation, Sixte Blanchy indique que la spécialité en génétique médicale est accordée par le CNOM tout en reconnaissant que la problématique de compétences est plus largement posée.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine note que l'Agence, *via* son activité d'observation des forums internet, n'a pas constaté de phénomènes de nomadisme entre CPDPN.

L'autorisation (CPDPN 13-005) recueille un avis favorable à l'unanimité.

Techniques d'AMP :

- **N° TAMP 13-001 Polyclinique Jean Villar, Bordeaux (Endocell)**

Suzanne Rameix et Jean-Marie Kunstmann, rapporteurs, présentent ce dossier.

Le dossier porte sur une culture embryonnaire prolongée en coculture sur cellules d'endomètre autologues (Endocell) dans le cadre de la FIV avec ou sans micromanipulation.

Suzanne Rameix estime difficile de rendre un avis. Si le système de coculture Endocell semble présenter des avantages en culture prolongée par rapport aux milieux synthétiques, les résultats portent sur une faible cohorte, et le rôle causal de la biopsie endométriale n'est pas abordé.

Jean-Marie Kunstmann indique qu'Endocell est un système de culture prolongée de type coculture qui semble *a priori* séduisant car il tente de se rapprocher d'une situation physiologique en cultivant les embryons sur des cellules endométriales autologues avant leur implantation. Cependant, le premier essai ne permettait pas de conclure à sa supériorité par rapport aux milieux synthétiques. L'étude proposée, rétrospective, observationnelle, n'apporte pas de véritable preuve supplémentaire, notamment en raison d'un trop faible effectif pour valider à la fois la supériorité du taux de grossesses par transfert mais aussi pour rassurer sur l'issue des grossesses.

Un membre du conseil d'orientation insiste sur les lacunes du dossier (étude restreinte, non randomisée, indications non précisées...).

Un autre membre du conseil d'orientation indique qu'il n'est pas prouvé que cette technique soit plus efficace que les techniques existantes alors que le surcoût est important, et rappelle que 2 des 3 experts ont exprimé un avis défavorable.

L'autorisation (TAMP 13-001) recueille un avis défavorable à la majorité - 2 abstentions.

- **N° TAMP 13-002 CHI Poissy, Saint-Germain-en-Laye (Globule Polaire)**

Jacqueline Mandelbaum et Pascale Fombeur, rapporteuses, présentent ce dossier.

Pascale Fombeur indique que le prélèvement du globule polaire paraît constituer une manipulation supplémentaire de l'ovocyte et ne semble pas s'intégrer de façon évidente dans la description des étapes critiques du procédé « FIV avec micromanipulation ». Elle juge ainsi préférable de proposer l'inscription sur la liste des procédés. Toutefois, l'analyse serait différente si, sur le plan médical, le prélèvement du globule polaire pouvait être assimilé à la manipulation ou étape critique de « décoronisation ».

Jacqueline Mandelbaum précise que le prélèvement de globule polaire suivi d'analyse chromosomique permet de dépister les ovocytes aneuploïdes au moyen d'un geste peu invasif et qui ne perturbe pas le processus de FIV/ICSI dans son déroulement général. Cette technique, à condition d'être réservée à des cas particuliers présentant un risque réel d'aneuploïdies ovocytaires par anomalie de la méiose I (fausses couches spontanées à répétition, échecs répétés d'implantation) pourrait améliorer les taux de naissances par transfert en améliorant la qualité des embryons transférés et orienter certains couples vers le don d'ovocytes en évitant des tentatives inutiles. A ce titre, il peut être considéré comme une technique visant à améliorer le procédé de FIV/ICSI. Cette technique requiert cependant une compétence technique particulière, un équipement spécifique (laser) et une excellente coordination avec une équipe de cytogénétique ayant l'expertise de tels diagnostics, ce qui ne peut en faire une technique de routine pour tous les centres d'AMP. Certaines indications (âge élevé, notamment) doivent encore être validées, quant à leur efficacité clinique sur les résultats de la FIV exprimés en taux de naissance par transfert et par ponction.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur les anomalies qui peuvent être diagnostiquées.

Jacqueline Mandelbaum répond que ce sont les anomalies chromosomiques conduisant à des fausses couches.

Pascale Fombeur et Jacqueline Mandelbaum suggèrent de limiter l'autorisation à l'analyse des chromosomes cités, à savoir les chromosomes 13, 16, 18, 21 et 22.

Un membre du conseil d'orientation craint qu'une pression ne soit exercée pour utiliser la technique à d'autres fins.

Un membre du conseil d'orientation estime que l'Agence franchit un cap avec cette demande compte tenu du caractère intrusif marqué et du potentiel eugénique démultiplié. Il se déclare ainsi réservé sur cette demande d'autorisation et craint que l'Agence ne s'expose à d'autres types de demandes.

Le président du conseil d'orientation rappelle que les gamètes aneuploïdes donnent lieu à des fausses couches.

Un membre du conseil d'orientation ajoute que l'objectif est d'améliorer le taux de naissances.

Jacqueline Mandelbaum estime que l'inscription comme technique, dans les limites définies par la présente demande, constitue un cadre protecteur pour se prémunir contre d'éventuels risques eugénistes. Le champ d'exercice sera en effet davantage défini que dans le cadre d'un procédé.

Pascale Fombeur considère qu'il s'agit plutôt d'un procédé et émettra un avis défavorable pour ce motif.

L'autorisation (TAMP 13-002) recueille un avis favorable à la majorité, 2 voix défavorables et 1 abstention.
Un membre du conseil d'orientation ayant des liens familiaux avec le demandeur ne participe pas au vote.

6. ENJEUX ÉTHIQUES DES IPS ET DES THÉRAPIES CELLULAIRES

Ce point est reporté à la séance du 21 novembre 2013.

—————
La séance est levée à 16 heures 55.