

CONSEIL D'ORIENTATION
Séance du jeudi 19 janvier 2023

—
Sous la présidence du professeur Jean-François GUERIN
—

Procès-verbal

Étaient présents

Membres du conseil d'orientation

M. Jean-François GUERIN, président du conseil d'orientation

Mme Patricia SCHILINGER, sénatrice

Mme Mireille BACACHE-GIBEILI, membre de la Cour de cassation

M. le professeur Marc DELPECH, expert spécialisé en génétique

Mme la professeure Rachel LEVY, experte spécialisée en biologie de la reproduction

Mme la docteure Hélène LETUR, experte spécialisée en endocrinologie et gynécologie médicale

M. le professeur Pascal THOMAS, expert spécialisé en chirurgie thoracique et transplantation pulmonaire

M. le docteur Alain DE BROCA, neuropédiatre

M. le professeur Jérôme LARGHERO, hématologue

Mme Charlotte DUDKIEWICZ, psychologue

M. le docteur Éric BIETH, généticien

M. Aziz ABERKANE, représentant de France Rein

Mme Chantal BRUNO, représentante de l'APF France handicap

Mme Christiane THERRY, représentante de l'Union Nationale des Associations Familiales

Mme Adèle BOURDELET, représentante de l'Association France AMP

Mme Tatiana GRUNDLER, représentante de la Ligue des droits de l'homme

Membres de l'Agence de la biomédecine

M. Marc DESTENAY, directeur général par intérim

M. Michel TSIMARATOS, directeur général adjoint en charge de la politique médicale et scientifique

Mme Anne DEBEAUMONT, directrice juridique

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

Mme Emilie BESEGAI, direction juridique

Mme Anne FRANCOIS, mission d'inspection

M. Philippe JONVEAUX, directeur de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines

M. Samuel ARRABAL, direction médicale et scientifique

Invité

M. Bernard BAERTSCHI, maître d'enseignement et de recherche à l'université de Genève

Étaient excusés

M. Xavier BRETON, député

Mme Caroline FIAT, députée

M. Bernard JOMIER, sénateur

M. Alain MENEMENIS, membre du Conseil d'Etat

M. le professeur Laurent MULLER, expert spécialisé en anesthésie-réanimation

Mme la professeure Catherine PAILLARD, experte spécialisée en pédiatrie

Mme la professeure Catherine BARTHELEMY, psychiatre

Mme Anne HUGON, représentante de l'association Alliance maladies rares

ORDRE DU JOUR

1. Procès-verbal de la séance du 15 décembre 2022 (approbation).....	5
2. Points d'actualité (information)	5
3. « Quelles analyses génétiques proposer aux donneurs et receveurs de gamètes ? » (approbation)	7
4. Les modèles embryonnaires à usage scientifique (information).....	8
5. Dossiers d'autorisation (approbation)	10
Recherche sur l'embryon :	10
RE22-009I (DI) – CNRS UMR 9004 – Montpellier - R. GAUDIN	10
CDPI :	10
CDPI22-015 (R) – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - CMCO à SCHILTIGHEIM	10

COMPTE RENDU

La séance s'ouvre à 9 heures 30.

1. PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 15 DECEMBRE 2022 (APPROBATION)

Le procès-verbal de la séance du 15 décembre 2022 est approuvé à l'unanimité.

2. POINTS D'ACTUALITE (INFORMATION)

Le directeur général par intérim de l'Agence de la biomédecine présente ses meilleurs vœux pour cette nouvelle année, et annonce l'arrivée de Madame Marine Jeantet, pressentie pour être la nouvelle Directrice générale de l'Agence de la biomédecine, qui sera auditionnée par les deux chambres parlementaires le 11 janvier 2023. Sa prise de fonction en tant que directrice générale est prévue pour le 1^{er} février 2023.

La principale actualité concerne les bilans de l'année 2022, avec les données consolidées pour le champ de la greffe d'organes et de tissus, et de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Par ailleurs, la comitologie de suivi des trois plans ministériels se met en place. Sur le champ de la PEGH, le comité de suivi de la LBE va progressivement évoluer pour englober tous les sujets du plan PEGH, notamment le volet génétique. Le prochain comité de suivi de la LBE est prévu le 6 mars 2023, et le premier comité de suivi du plan greffe organes, tissus et cellules est fixé au 4 avril 2023.

La fin de l'année 2022 a également vu l'actualisation de l'avis du HCSP sur la sécurisation des produits du corps humain dans le domaine de la greffe et de l'AMP, et ce dans le contexte de la pandémie de Covid-19. L'Agence devra donc réactualiser ses propres recommandations au regard de cet avis.

Concernant le bilan de l'activité pour le secteur du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus, l'année 2022 confirme le redressement de l'activité entrevu en 2021, ce qui est encourageant malgré le contexte difficile que connaissent les établissements de santé. Il est observé une augmentation de 6 % pour le recensement de donneurs en état de mort encéphalique, et de 5 % pour le prélèvement. Le taux d'opposition est de 33 %, soit le niveau observé qu'en 2020. Pour les prélèvements MIII, il est également observé une augmentation des donneurs recensés et prélevés, avec une hausse de 8 %, et un âge moyen des donneurs de 57 ans. 5 491 greffes ont été réalisées, soit une augmentation de presque 5 %. Sur le champ des tissus, l'augmentation est aussi de l'ordre de 5 %. Ces augmentations permettent d'atteindre les objectifs de croissance déterminés par le plan ministériel.

A noter la réalisation au cours de l'année 2022 de cinq greffes rénales issues de donneurs positifs au VIH non virémiques.

L'activité de greffes de cellules souches hématopoïétiques est importante : 38 314 nouveaux donneurs de moins de 35 ans se sont inscrits sur le registre, contre 23 000 en 2021, grâce notamment à l'appel au don lancé en janvier 2022. L'objectif de 20 000 inscriptions annuelles est ainsi largement dépassé. Le nombre total de donneurs inscrits au 31 décembre 2022 est de près de 370 000. Par ailleurs, 1 965 nouveaux patients en attente d'une greffe ont été inscrits. Parmi ceux-ci, 1 251 ont été greffés en 2022. Environ 93 % des greffons sont issus de registres étrangers, contre 7 % pour le registre national. Il s'agit d'un recul par rapport à 2021, sans explication à ce stade. En outre, il est constaté une augmentation de l'âge des patients. Par ailleurs, l'activité internationale se révèle stable. Il est noté une baisse de l'inscription d'unités de sang placentaire, avec des chiffres très inférieurs aux objectifs du plan ministériel.

Sur le champ de la procréation, les données ne sont pas complètes pour le second semestre 2022. Pour le premier semestre 2022, il est comptabilisé 512 donneuses d'ovocytes contre 909 sur l'ensemble de 2021, soit une possibilité de dépasser ce dernier chiffre en extrapolant pour la suite de l'année. Même constat pour les donneurs de spermatozoïdes, qui sont au nombre de 370 donneurs, contre 600 pour l'ensemble de 2021. Ces informations sont importantes, car elles permettent de constater une augmentation des dons malgré la crainte née de la levée de l'anonymat. Le stock de paillettes attribuables s'élevait au 30 juin 2022 à plus de 89 000. Le nombre d'inséminations dépasse 1 600, avec un doublement entre le premier et le deuxième trimestre, et une forte augmentation de la représentation des couples de femmes et des femmes seules, soit un effet très clair de l'ouverture de l'AMP avec tiers donneur à un nouveau public.

Un membre du conseil d'orientation s'enquiert des chiffres concernant la région Auvergne-Rhône-Alpes.

Le directeur général par intérim de l'Agence de la biomédecine ne dispose pas de ces données précises.

Michel Tsimaratos rappelle que les premiers éléments validés pour l'année 2022 seront rendus publics début février 2023.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur l'importance du double don, qui n'est pourtant pas reconnu par la France.

Le directeur général par intérim de l'Agence de la biomédecine rappelle que le double don de gamètes est autorisé par la loi de bioéthique de 2011.

Un membre du conseil d'orientation considère la question très pertinente. Il serait intéressant de bénéficier des détails concernant les femmes receveuses. En effet, ces pourcentages devraient évoluer dans le temps, et cette évolution doit être étudiée. Par ailleurs, le

pourcentage de patients pris en charge et d'actes réalisés reste très faible par rapport au nombre de demandes, qui est très important. De nouvelles autorisations à titre provisoire vont être délivrées par l'ARS Île-de-France, ce qui permettra d'aider certains centres. L'évolution de cette ouverture sera suivie avec beaucoup d'attention. Concernant les donneuses et donneurs, les pronostics, prudents, ont en effet été déjoués, mais le nombre de demandes demeure très élevé, notamment pour la région parisienne. Enfin, une inquiétude est soulevée par la baisse du « B » à 0,26 ou 0,27 centime. Il est difficile de constater d'un côté un véritable soutien financier, et de l'autre cette baisse du « B » qui aura un impact négatif important sur les actes biologiques. Par ailleurs, se pose la question de l'évolution des RIHN.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur la place des CSH, et souhaiterait connaître la proportion de greffes haplo-identiques dans l'ensemble des allogreffes. Concernant l'activité de prélèvement de sang de cordon, l'activité est en effet en forte diminution, mais les maternités ont été très impactées par la crise sanitaire et les difficultés de recrutement. Il faut par ailleurs évoquer la problématique rencontrée par les banques de sang de cordon, avec l'arrêt des équipements de type Sepax par General Electric.

Michel Tsimaratos précisera dans les jours à venir la proportion de greffes haplo-identiques. Concernant l'alerte liée à l'activité de General Electric, l'Agence est consciente des problèmes engendrés, et une communication sera réalisée lorsque la situation sera éclaircie.

Le président rappelle le projet d'invitation de la présidente de la CAPADD, qui pourrait être concrétisé à la fin du printemps.

Un membre du conseil d'orientation mentionne la tenue d'une réunion en visioconférence à laquelle assistaient des membres de la CAPADD. Ces derniers réfléchissent activement à la prise en charge psychologique, ce qui constitue une information importante et très positive.

3. « QUELLES ANALYSES GENETIQUES PROPOSER AUX DONNEURS ET RECEVEURS DE GAMETES ? » (APPROBATION) LE DOSSIER EST PRESENTE PAR JEAN-FRANÇOIS GUERIN.

Le président rappelle que cette réflexion est menée depuis longtemps, le document ayant été modifié à plusieurs reprises. La dernière version inclut la possibilité de proposer aux équipes l'analyse des trois maladies les plus fréquentes : la mucoviscidose, l'amyotrophie spinale infantile, et pour les donneuses l'X fragile.

Un membre du conseil d'orientation apprécie cette dernière version et les clarifications apportées. Ce texte aurait pu être plus détaillé, mais le travail de synthèse du président est à souligner. L'intérêt de ce document est sans doute d'amener les décideurs à clarifier leurs positions concernant la PMA et la génétique, car il existe actuellement un problème d'équité entre les différents modèles de couples, en PMA ou hors PMA.

Le président confirme que la question des destinataires du texte est importante, réflexion qui n'a pas encore été menée.

Un membre du conseil d'orientation estime que le texte soulève deux questions différentes, celle du principe d'équité, et celle du diagnostic préconceptionnel, qui doivent être traitées de manière différente. Certains aspects vont concerner les acteurs de la PMA, quand d'autres s'adressent à ceux qui réalisent des examens génétiques, comme l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM).

Le directeur général par intérim souligne que l'Agence diffusera cet avis à toutes les sociétés savantes concernées, au ministère, etc. Par ailleurs, ce document est déjà pris en compte dans les travaux sur le décret de génétique postnatale.

Un membre du conseil d'orientation évoque les règles d'appariement pour les couples pris en charge en PMA, et le moyen que peut constituer ce texte pour sensibiliser le législateur, en faisant apparaître l'aspect génétique.

Un membre du conseil d'orientation rappelle que la loi de bioéthique doit être révisée en continu, et cette question entre dans son champ. Par ailleurs, la problématique de l'équité va concerner tous les citoyens. Il est question aujourd'hui de « médecine des 4 P » : prédiction, prévention participative et personnalisée. Le génome humain de chacun sera bientôt disponible, et il n'est pas possible de se limiter au champ des trois maladies pour la PMA. Tous les citoyens doivent être associés, et l'Agence de la biomédecine doit promouvoir activement des débats publics. Il ne faut pas demeurer entre spécialistes, et il faut dépasser le côté purement scientifique.

Un membre du conseil d'orientation exprime ses félicitations concernant ce texte, précis, constructif et parfaitement synthétique. Il est par ailleurs très important en effet d'élargir le débat, et ce texte constitue une première étape dans ce sens.

Le texte « Quelles analyses génétiques proposer aux donneurs et receveurs de gamètes ? » est approuvé à l'unanimité.

Le président remercie les membres du conseil pour leur participation à l'amélioration de ce texte.

4. LES MODELES EMBRYONNAIRES A USAGE SCIENTIFIQUE (INFORMATION)

Le sujet est présenté par Bernard Baertschi de l'université de Genève, à l'aide d'un diaporama.

Bernard Baertschi aborde la question des organoïdes, et parmi eux les gastruloïdes, cultivés à partir de cellules souches pluripotentes humaines.

Un membre du conseil d'orientation demande s'il est possible d'élargir la réflexion à l'utérus artificiel et à l'ectogenèse.

Bernard Baertschi précise que des travaux sont en cours sur la mise au point d'un placenta artificiel pour les grands prématurés, étape vers l'utérus artificiel.

Un membre du conseil d'orientation établit un parallèle avec des débats menés à l'Agence autour des iPS, et juge pertinent de poser en amont toutes ces questions.

Bernard Baertschi précise que les questions éthiques sont aujourd'hui abordées en avance dans tous les travaux menés par l'Union européenne.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur le choix des couples : l'expression « qui ne dit mot consent » est une injure au consentement. Par ailleurs, il existe une analgésie totale chez certaines personnes : faut-il souffrir pour se revendiquer comme un être moral ? Les enfants ne bénéficiant pas d'un bon développement sont-ils des adultes potentiels ? Enfin Aristote distingue les personnes étant des êtres politiques et les autres destinées à devenir des esclaves : le prendre comme référence pour prétexter un ordre moral est étrange.

Bernard Baertschi estime que la question de la douleur constitue une condition suffisante, mais pas forcément nécessaire. L'expression « qui ne dit mot consent » était utilisée comme un raccourci un peu rapide. Concernant la potentialité, l'idée est que chaque personne est un chef d'Etat potentiel, mais que tous ne le deviendront pas et ne doivent donc pas bénéficier du même respect que le président lui-même.

Un membre du conseil d'orientation considère la sémantique comme une question cruciale pour l'embryon. Concernant la question du consentement, il ne faut pas négliger les aspects juridiques et médico-légaux. Par ailleurs, la question morale du « pourquoi », de l'intentionnalité n'a pas été abordée : pourquoi créer ces embryons ? Des justificatifs vont-ils être trouvés à chaque fois, avec le risque de dérives inhérent ?

Bernard Baertschi rappelle que le droit fixe aussi des limites, comme avec le clonage. Mais il existe en effet un problème de justifications et de limites pour la recherche embryonnaire, qui va perdurer. La justification actuelle invoque le bien être des couples, mais il s'agit d'un débat politique qu'il faut affronter.

Un membre du conseil d'orientation juge important de bénéficier de l'éclairage des philosophes.

Le président aborde la question du délai de la culture in vitro d'un embryon humain. La loi répond aujourd'hui quatorze jours, alors que rien n'était précisé auparavant. Le conseil d'orientation avait donné son avis avant la loi, mais il est maintenant question d'un nouveau palier, celui de la troisième semaine. La science ne peut pas tout résoudre, mais il est en effet important de mener une réflexion scientifique et philosophique en amont sur ces sujets.

Bernard Baertschi estime que le droit doit déterminer un seuil. Le droit précise par ailleurs qu'un être humain devient une personne à la naissance.

Un membre du conseil d'orientation précise que son équipe travaille sur l'origine précoce de la santé et des maladies futures chez l'individu. L'environnement du spermatozoïde ou de l'ovocyte peut avoir un impact sur la santé future des enfants, y compris psychologique. Certains éléments pourraient donc être présents avant quatorze jours.

Le président propose la constitution d'un groupe de réflexion sur ces questions.

5. DOSSIERS D'AUTORISATION (APPROBATION)

Recherche sur l'embryon :

RE22-009I (DI) – CNRS UMR 9004 – Montpellier - R. GAUDIN

Le dossier est présenté par Marc Delpech et Jean-François Guérin.

Le dossier RE22-009I (DI) est approuvé à l'unanimité.

CDPI :

CDPI22-015 (R) – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - CMCO à SCHILTIGHEIM

Le dossier est présenté par Anne François.

Un membre du conseil d'orientation s'interroge sur les délais d'attente liés aux prises en charge.

Anne François répond que les délais sont généralement d'un an et demi, chiffre non spécifique à l'hôpital de Strasbourg. Ce dernier a investi dans le logiciel sécurisé Elixir, qui délivre par vidéos des informations à destination des couples, ce qui peut permettre d'accélérer la procédure. Cette plateforme permet un échange dans les deux sens : le couple peut envoyer par ce biais des documents au DPI.

Un membre du conseil d'orientation s'enquiert sur la capacité du centre de DPI à développer de nouveaux diagnostics pour des maladies rares. Par ailleurs, quelle est la proportion des DPI dont l'origine est extérieure à la région Grand Est ?

Anne François ne dispose pas de ces données. Dans le cadre de la procédure d'inspection, un document interne à l'établissement précisait la possibilité de l'amplification du génome entier, et un échange avec l'équipe du centre a permis de garantir à l'Agence que ce procédé respectait la loi. Cette amplification n'est mise en œuvre qu'en certaines circonstances particulières.

Un membre du conseil d'orientation souligne l'importance pour les cinq centres français de DPI de disposer de la capacité de développer de nouvelles techniques et de répondre à des demandes inédites. Certains couples sont en effet contraints de partir à l'étranger pour bénéficier de ces techniques, non disponibles sur le territoire national.

Un membre du conseil d'orientation confirme l'existence d'un problème quantitatif (délais d'attente trop long) et qualitatif (ensemble des diagnostics non disponible). Existe-t-il des exemples de patients français se rendant à Strasbourg pour bénéficier d'analyses n'existant pas dans un autre lieu ? Par ailleurs, l'accès à la plateforme Elixir est disponible à tous, et pas spécifique au DPI.

Anne François précise que le nombre de couples sur 2019 et 2020 s'étant rendu à Strasbourg dans le cadre précédemment évoqué était de trois. Concernant les flux entrants, ils devraient diminuer avec le développement des mises au point des diagnostics en génétique moléculaire sur le DPI.

Le dossier CDPI22-015 (R) est approuvé à l'unanimité.

Le président annonce que tenue de la prochaine séance aura lieu le 9 mars 2023.

La séance est levée à 12 heures 30.