

A S S E M B L É E N A T I O N A L E

X I V ^e L É G I S L A T U R E

Compte rendu

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Audition, ouverte à la presse, de Mme Emmanuelle Prada-
Bordenave, directrice générale de l'Agence de la biomédecine

Mardi 19 novembre
2013

Séance de 17 h 30

Compte rendu n° 42

SESSION ORDINAIRE DE 2013-2014

**Présidence
de M. Bruno Sido,
sénateur,
*Président***



Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Mardi 19 novembre 2013

Présidence de M. Bruno Sido, Sénateur, Président

La séance est ouverte à 17 h 30

Audition, ouverte à la presse, de Mme Emmanuelle Prada-Bordenave, directrice générale de l'Agence de la biomédecine

M. Bruno Sido, président de l'OPECST. Pour la cinquième année consécutive, la présentation du rapport annuel de l'Agence de la biomédecine sera effectuée devant l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST). Ce qui est largement en passe de devenir une tradition appréciée illustre bien l'intérêt porté par l'Office à l'évolution des questions de biomédecine et les relations de confiance tissées, au fil des ans, entre l'Agence et l'Office.

À noter d'ailleurs que les relations personnelles et professionnelles entre l'Agence et l'Office ont toujours été excellentes et que l'Agence a toujours apporté à l'Office l'assistance requise par nos travaux ainsi que des éclairages précieux.

Les thèmes des rapports comme des auditions publiques de l'Office recourent, de plus en plus souvent, les domaines de mission de l'Agence, à savoir, je le rappelle, l'assistance médicale à la procréation, le diagnostic prénatal et génétique, la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules.

Sans oublier les autres missions confiées à l'Agence en 2011, à la suite – j'ai plaisir à le rappeler – d'amendements déposés par des membres de l'OPECST soulignant l'importance de la veille à exercer dans le domaine des neurosciences et celle de l'information du public sur les tests génétiques en accès libre sur Internet

C'est ainsi, par exemple, que, prochainement, probablement au mois de décembre 2013, ou, au plus tard, en janvier 2014, nos collègues Alain Claeys, député, et Jean-Sébastien Vialatte, sénateur, soumettront à l'examen de l'Office leur projet de rapport sur « *Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée* ». Leur désignation comme rapporteurs était intervenue, il y a à peine plus d'un an, le jour même de la présentation du précédent rapport annuel de l'Agence de la biomédecine.

Par ailleurs, je crois savoir que, le mandat de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine venant à expiration au cours de l'année 2014, Mme Prada-Bordenave nous présente aujourd'hui pour la dernière fois un rapport d'activité de l'Agence.

C'est pour moi l'occasion de souligner la compétence approfondie développée par la directrice générale au cours de ses fonctions sur le sujet complexe de la bioéthique et de souhaiter, au nom des membres de l'Office, que les connaissances rares acquises par elle ces

dernières années soient mises à la disposition de la sphère publique à l'occasion des prochaines fonctions qu'elle sera amenée à exercer.

J'ai donc le plaisir de donner maintenant la parole à Mme Prada-Bordenave.

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave, directrice générale de l'Agence de la biomédecine (ABM)

Je vous remercie de ces propos aimables. Cette réunion est l'occasion de présenter le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine pour l'année 2012, avec quelques éléments portant sur l'année 2013. L'Agence a repris en 2004 les attributions de l'Établissement français des greffes, crée en 1994 compétent pour les greffes d'organes de tissus et de cellules. La loi relative à la bioéthique de 2004 a confirmé cette mission et lui en a conféré de nouvelles concernant la procréation, le diagnostic prénatal, la génétique humaine et la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires. En 2006, le registre France Greffe de Moelle association créée par Jean Dausset a rejoint l'Agence. La loi relative à la bioéthique de 2011 a renforcé les missions de l'Agence et ajouté un nouveau champ de compétence concernant les neurosciences,

L'Agence emploie 300 personnes, dont 262 emplois budgétaires sous plafond budgétaire et 14 emplois hors plafond qui sont autofinancés par des projets européens et l'activité cellules. Elle dispose d'un budget de 50 millions d'euros financés par l'État et la CNAM auxquels s'ajoutent 30 millions d'Euros de recettes au titre d'importation de cellules hématopoïétiques qui relève d'un registre géré au niveau mondial. Depuis 2011, le budget a baissé impliquant un gros effort d'efficacité budgétaire pour ne pas obérer les activités nouvelles. Un contrat de performance a été signé le 30 juillet 2012 avec le ministère de la santé pour la période 2012-2015, et fait suite à celui de couvrant la période 2007-2011. Ces données chiffrées sont accessibles par Internet, de même que les missions et activités de l'Agence.

Dans le domaine de la greffe d'organes, un effort important a été accompli. Avec 5023 greffes, l'objectif de 5 000 greffes d'organes a été atteint et dépassé, ce qui est un succès par rapport à 2000 où le nombre de greffes s'élevait à 3 000. Cette augmentation a pesé sur les équipes de prélèvement et de greffe.

Pour les greffes de tissus, grâce à un système efficace de prélèvement dans les hôpitaux généraux, la France a atteint l'autosuffisance pour les cornées, ce qui est important car il existe des dérives sur les prélèvements de tissus dans le monde. Plus de 9 000 cornées ont été prélevées et 4 300, ont été greffées en respectant les conditions éthiques. En revanche, on ne comprend pas pourquoi on importe encore des têtes fémorales alors qu'il est possible d'utiliser des prothèses, le but étant de parvenir, dans ce domaine, à l'autosuffisance.

Au niveau des greffes d'organes, on compte 3 000 greffes de reins, 1 000 greffes de foie, 400 de cœurs et plus de 300 de poumons ; un effort sur la greffe de rein par une diversification des sources de greffons a été demandé car cette greffe est la plus fréquente. Or il existe une pénurie, certes palliée par la dialyse, mais outre son coût, celle-ci pèse sur la santé des patients. On note une augmentation des greffes par donneurs vivants qui en 2008 représentait entre 7 % et 8 % des greffes et en 2012 atteint 11 %.

Il est important d'agir pour diversifier les sources de greffes et le législateur en 2011 a accru les possibilités de don d'organes entre vivants d'une part en élargissant le cercle des donneurs vivants à toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur ainsi qu'à toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur et, d'autre part, en permettant le don croisé. Cependant, le don par un proche est resté inférieur à 10 alors que l'on compte 400 greffes par prélèvement sur des parents, conjoints et frères et sœurs ; et le recours au don croisé devrait démarrer en 2014, les paires étant déjà constituées, le système informatique est prêt.

Le don par prélèvement d'organes sur personne décédée reste la source principale, aussi a-t-on fait un effort sur les machines à perfuser les greffons rénaux. Le taux de dons est plus élevé qu'au Royaume-Uni et en Allemagne. Un élan a été donné par l'audition publique organisée conjointement avec l'OPECST pour engager une réflexion sur les organes de donneurs décédés de catégorie Maastricht III. Il s'agit des personnes pour lesquelles une décision d'arrêt de soin en réanimation a été prise.

En ce qui concerne les greffes de cellules, les objectifs fixés ont été atteints en terme d'accroissement de l'activité avec 1 700 greffes de cellules effectuées en allogénique et en terme de dons avec, au cours de l'année 2013, 30 000 unités de greffons placentaire dans les banques françaises et, d'ici 2015 et peut-être avant, 240 000 donneurs vivants enregistrés sur le registre français.

Quant à la procréation, l'un des chantiers majeurs de 2012 a été l'évaluation de l'activité des centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) pour répondre à une disposition spécifique de la loi de 2011. Cette évaluation a été élaborée en liaison avec les centres d'AMP en tenant compte des caractéristiques de leurs patientes. Il ne s'agit pas d'un palmarès comparable à ceux publiés par la presse, qui ne tiennent pas suffisamment compte de la réalité des patientes. Cette évaluation a été assez bien perçue par les centres car elle prend en compte les caractéristiques des patientes. Cette évaluation doit être un outil de qualité afin de connaître le nombre de grossesses obtenues et de réduire le nombre de grossesses multiples, sources de prématurités et de handicap. Rendu public et accessible sur le site de l'Agence entre 2012 et 2013, ce document a été consulté par les patientes et fait l'objet d'échanges de point de vue dans des blogs ou autres... Il n'y a pas eu de centres sortis de l'évaluation.

Concernant le diagnostic prénatal et la génétique, la totalité des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal a été inspectée en 2012 et tous les centres de génétique ont renseigné un rapport annuel grâce à l'appui du portail maladies rares ORPHANET qui fournit des éléments de référence performants concernant l'ensemble des laboratoires de génétique de France.

Sur la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, la loi nouvelle, déclarée constitutionnelle en août 2013, est entrée en application. Une première fenêtre de dépôt des dossiers de projets de recherche vient d'être clôturée. On ne constate pas d'afflux de dossiers car peu d'équipes sont capables d'effectuer ce type de recherche. À ce stade, on observe surtout une volonté de poursuivre un nombre substantiel de projets soumis à des rapporteurs extérieurs à l'Agence, puis au collège embryon de l'Agence et, ensuite, à son Conseil d'orientation dans lequel siègent des parlementaires. L'Agence a élaboré un rapport au Gouvernement et au Parlement sur la recherche sur les différents types de cellules souches

(adultes, embryonnaires et reprogrammées) ; il n'est pas encore rendu public et vous est remis aujourd'hui. Peut-on le mettre en ligne dès maintenant ?

Ce rapport traite également des neurosciences, nouveau domaine de compétence de l'ABM ; à noter qu'un premier rapport sur l'information et le consentement des personnes qui recourent à l'imagerie cérébrale, soit pour la recherche, soit pour le soin a été repris par les sociétés savantes. Pour 2013-2014, deux groupes de travail ont été constitués, l'un sur les thérapeutiques de l'autisme, l'autre sur l'homme augmenté, à savoir les possibilités d'utiliser les techniques chirurgicales, implants ou autres...

M. Jean-Yves Le Déaut, premier vice-président de l'OPECST. Je tiens à mon tour à vous remercier de vous prêter chaque année à cet exercice de présentation du rapport d'activité de l'Agence de la biomédecine, qui relève du contrôle du Parlement quant à la mise en œuvre des lois de bioéthique.

Le passage à un régime d'autorisation sous conditions pour la recherche sur l'embryon et les cellules souches, grâce à la loi du 6 août 2013, a notamment été conçu pour répondre à certaines faiblesses juridiques du régime antérieur qui autorisait la multiplication des procédures portées par certaines associations hostiles à ce type de recherche. Cette loi nouvelle a-t-elle eu effectivement un impact sur les flux de contentieux ?

En matière d'assistance médicale à la procréation (AMP), où en est-on à ce jour quant à la pénurie d'ovocytes ? Jusqu'à quel point les nouvelles techniques d'AMP accroissent-elles les demandes ? Qu'en est-il de la congélation d'ovocytes ?

Vous avez rappelé la pénurie d'organes disponibles pour des greffes. Qu'en est-il du prélèvement d'organe sur donneur décédé après arrêt cardiaque contrôlé : quel impact l'audition publique de février dernier a-t-elle eu ?

Quand l'autosuffisance en la matière de sang de cordons sera-t-elle atteinte ?

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. Sur les procédures judiciaires en cours contre les autorisations délivrées par l'Agence depuis 2008 sur des projets de recherches sur les cellules souches embryonnaires, nous avons toujours onze procédures pendantes qui se poursuivent et qui avaient été introduites sous l'empire de l'ancienne loi. Nous n'avons, pour l'instant, aucune nouvelle procédure du fait de l'application de la nouvelle loi.

Concernant le don d'ovocytes, nous avons commencé hier une nouvelle campagne de promotion de proximité et avons enregistré cette année une nette augmentation de l'activité de dons, puisque nous sommes passés de 200 en 2008 à plus de 400 en 2012, mais, en fait, selon l'estimation faite par l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), il en faudrait 900 de plus. L'an dernier, un élément déterminant est intervenu : le financement de cette activité à l'hôpital été complètement remis à plat et a fait l'objet d'une nouvelle dotation de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS). Or, c'est une activité très chronophage (recevoir la donneuse, prendre le temps de lui parler...) qui était mal prise en compte par la tarification, cela faisant hésiter les centres. Jusqu'à l'an dernier, selon l'IGAS, sur trente-deux centres autorisés, seulement une vingtaine organisait les dons et, aujourd'hui, tous sont engagés de manière volontariste. Nous sommes plutôt contents des premiers retours des media sur notre nouvelle campagne de promotion, qui semble bien perçue, notamment parce que de nombreuses Françaises se voyaient contraintes, compte tenu de la mauvaise organisation des dons en France, de recourir à des dons à l'étranger dans des conditions pas toujours

convenables. La campagne se fait à proximité de chaque centre et s'appelle « *Le don d'ovocyte près de chez vous* ». On espère arriver à une assez forte augmentation des dons. En fait, ce sera assez facile de faire le bilan, car chaque centre devrait pouvoir « tracer » les appels des femmes et couples intéressés.

La vitrification ovocytaire commence à se développer en France, car elle n'a été autorisée qu'en 2011. C'est une technique compliquée et différente de celle utilisée auparavant, qui consistait en une baisse de température très lente et progressive, technique toujours utilisée pour les embryons et les spermatozoïdes. La vitrification, c'est l'inverse, elle se fait avec un produit plus gras et, en quelques secondes, on a une baisse de température considérable. On n'utilise pas les mêmes automates et, pour les techniciens, c'est un grand changement. Les premiers résultats des équipes françaises en 2011, quand on a commencé, n'étaient pas très bons, mais les équipes sont en cours d'apprentissage et, d'ici deux ou trois ans, elles maîtriseront bien la technique. Ce sera très intéressant pour les femmes en attente et aussi pour les dons d'ovocytes. Certes, cela a fait naître des demandes de congélation de convenance ou de préservation de fertilité au cas où. Le conseil d'orientation de l'Agence ne s'est pas prononcé en faveur de cette pratique. En l'état actuel des techniques, demander à une jeune femme de moins de 30 ans de se prêter à un traitement de stimulation et donc de ne pas avoir de rapports sexuels et d'arrêter toute contraception pendant la durée du traitement, ne me paraît guère conforme aux bonnes pratiques si le seul but est de prélever les ovocytes pour les vitrifier. Il faut être raisonnable : après dix ans de recul, les résultats ne sont pas forcément très bons et ce n'est pas la même chose de dire que la technique sera utile pour les dons d'ovocytes comme pour les procédures d'assistance à la procréation en cours, et d'envisager sérieusement cette technique pour une préservation de la fertilité dans la durée. On n'en est pas là aujourd'hui.

Pour les prélèvements d'organes sur les personnes décédées d'un arrêt cardiaque, la loi ne les prévoit en principe que sur des personnes décédées en état de mort encéphalique, sauf si un protocole a été passé par l'Agence de la biomédecine pour autoriser des prélèvements de certains organes sur des personnes décédées d'un arrêt cardiaque. À ce stade, des protocoles ont été passés par l'Agence pour deux types d'arrêts cardiaques : l'arrêt cardiaque inopiné sur la voie publique ou inopiné à l'hôpital. Mais, après l'impulsion forte donnée par l'audition publique organisée par l'OPECST le 7 février 2013, la possibilité de prélever des organes sur des personnes dont l'arrêt cardiaque est survenu après un arrêt des thérapeutiques actives est en cours de discussion. Les sociétés savantes avaient déjà débattu de ce sujet depuis trois ans et le conseil d'orientation de l'Agence avait lui-même mené une réflexion. Après l'audition publique de l'OPECST, le conseil d'orientation de l'Agence a organisé une succession de réunions avec les parties impliquées : d'abord avec les réanimateurs seuls, pour coordonner leurs protocoles de limitation et d'arrêt des thérapeutiques, mais sans évoquer le don d'organes, puis avec les coordinations hospitalières de prélèvement pour voir comment envisager le don après que la décision d'arrêter les traitements a été prise, en établissant bien une frontière étanche entre les deux décisions et, enfin, avec les greffeurs, pour se concerter sur leurs pratiques parce que les organes se dégradent très vite lorsque le cœur est arrêté. En janvier 2014, nous avons programmé une dernière réunion avec les associations de donneurs et de patients. En février, le conseil médical et scientifique de l'Agence se prononcera puis ce sera au tour de son conseil d'orientation, et notre objectif, dans un premier temps, serait de signer une convention avec un ou deux hôpitaux-pilotes qui s'engageraient sur la base du protocole construit depuis février 2013. Ce devrait être des hôpitaux motivés, ne présentant pas de risques, car nous sommes conscients de l'absence de droit à l'erreur. Toute mauvaise pratique aurait forcément un impact désastreux et fatal sur l'ensemble du don d'organes.

Quant au sang de cordon, il est certain que l'autosuffisance en France est impossible, à cause de la trop grande diversité génétique existant dans notre pays (au contraire du Japon par exemple, qui est très homogène et réalise 98 % de ses greffes avec des greffons japonais). L'objectif fixé est d'atteindre 50 % de greffes de sang placentaire avec des greffons français. Nous atteignons aujourd'hui 43 % et sommes, par ailleurs, le premier pays d'Europe exportateur de greffons de sang placentaire. Sans disposer d'un très grand stock (30 000), nous en exportons beaucoup, car les banques françaises et les maternités ont fait un gros effort sur la richesse cellulaire et les greffes sont aujourd'hui essentiellement pratiquées sur des adultes. Les greffons français sont très convoités et demandés à l'international.

M. Jean-Sébastien Vialatte, député. La génétique prénatale et la possibilité de diagnostiquer dans le sang maternel l'ADN fœtal entraîne-t-elle un changement de comportement dans le dépistage de la trisomie 21 ? Cette technique peut-elle être adaptée à d'autres pathologies ? Sur les cellules souches embryonnaires, commence-t-il à y avoir des essais cliniques en France ou à l'étranger ?

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. Sur la génétique prénatale et l'ADN fœtal, on s'est aperçu que circulent, dans le sang maternel, des fragments de l'ADN fœtal. Le tri de cet ADN peut être fait, mais la capacité des machines est de deux femmes par jour. Cela ne peut donc pas être un outil de diagnostic aujourd'hui, alors que plus de 650 000 femmes ont bénéficié, en 2012, d'un dépistage de la trisomie 21 sur 830 000 naissances. Ce n'est du reste pas l'intention des fabricants. Cette technique n'est pas un diagnostic, elle vient en complément des marqueurs sériques et mesures échographiques sur des femmes dépistées à risque et qui souhaitent un deuxième dépistage ou un pré-diagnostic.

Le laboratoire Cerba a présenté cette technique le 17 octobre 2013. On va proposer à la femme enceinte un dépistage. Si elle l'accepte, il y a des marqueurs sériques et une mesure de la clarté nucale qui mesurent un risque. Si celui-ci est supérieur à un certain seuil, on propose un diagnostic, éventuellement de nouveaux tests et une amniocentèse, mais à un nombre très faible de femmes.

Une demande a été présentée sur l'encadrement de cette pratique à la Haute autorité de santé par la Direction générale de la santé pour définir la place de cet outil. Dans l'intervalle, l'Agence va mener une réflexion avec les autres agences impliquées, le collège des généticiens français et les associations de patients, pour expliquer que cette technique nouvelle doit être proposée et non imposée et doit être accompagnée. Le travail d'information fait en 2011 par le collège des gynécologues obstétriciens français ne doit pas être mis de côté par une décision trop rapide.

M. Jean-Sébastien Vialatte. Quel est le point de vue de l'agence sur la nécessité d'installer en France une plateforme de séquençage à très haut débit ? N'est-on pas en retard par rapport à ce qui se fait au Royaume-Uni et aux États-Unis ?

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. Pour le dépistage prénatal, ce n'est pas demandé, contrairement à la recherche. Pour la clinique en génétique, les centres de référence sont partagés : ils souhaitent disposer de ces outils, mais l'enjeu est de rendre la génétique accessible pour un plus grand nombre de pathologies. On n'a pas forcément besoin à cette fin du très haut débit. Pour la clinique, il est demandé de mieux mailler le territoire. Il faudra augmenter notre potentiel de séquençage. Le séquençage de l'ADN fœtal dans le sang maternel existe déjà pour le rhésus fœtal et pour le sexe fœtal dans un certain nombre de pathologies.

M. Jean-Sébastien Vialatte. Constate-t-on des demandes de complaisance pour le dépistage du sexe ?

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. Non, il n'y en a pas.

M. Jean-Yves Le Déaut. N'y a-t-il pas un risque de débordement des voies médicales classiques, via un test bas de gamme à bas prix ?

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. Pour le sexe fœtal, des tests à bas prix sont déjà proposés sur Internet. Ils sont de mauvaise qualité car la détermination du sexe fœtal nécessite une très grande attention dans les manipulations. Si ces tests sont réalisés avec énormément de soin par les laboratoires français, ils ne sont toutefois prescrits qu'en cas de suspicion de maladies graves liées au chromosome X. Pour autant, je ne suis pas convaincue que les Français se tourneront vers Internet pour demander ces tests.

En tant qu'Agence, nous sommes extrêmement déterminés à informer sur l'inutilité de ces tests et, d'une certaine façon, sur leur dangerosité. Ils sont, d'une part, inutiles parce qu'en général ce sont des tests de simple susceptibilité, c'est à dire que ce qui sera dépisté ne sera ni nécessaire ni suffisant pour caractériser un risque de maladie. D'autre part, ils sont dangereux car, dans certains cas, ils peuvent éloigner la personne concernée des dispositions simples de prévention ou, au contraire, l'inciter à prendre des mesures excessives. Début 2014, nous ouvrirons un site Internet d'information sur la génétique qui permettra de communiquer au public des messages clairs à ce sujet, par exemple sur l'absence de garantie, à l'étranger concernant les tests, sur la réutilisation des données génétiques ou l'inutilité de faire séquencer aujourd'hui un génome dont l'interprétation reste des plus parcellaires.

Sur les essais cliniques portant sur les cellules souches embryonnaires, il n'y a pas eu beaucoup de changement. Plusieurs sont en cours, aux États Unis et au Royaume-Uni, sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Un essai sur les liaisons de la moelle épinière a été interrompu aux États-Unis, à la suite de la faillite d'un opérateur. En France, un essai sur la réparation des liaisons d'ischémie cardiaque est en phase d'autorisation par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). À ma connaissance, aucun autre essai n'a fait l'objet de communication récente.

M. Roland Courteau, sénateur. Concernant les greffes, vous venez de nous informer que nous importons des têtes fémorales alors que nous serions largement auto-suffisants. Comment expliquez-vous une telle situation ? En quoi est-elle problématique et comment y remédier ?

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. En France, nous avons réceptionné l'année dernière 22 000 têtes fémorales, alors que 3 700 ont été importées. Les têtes fémorales sont considérées par la loi française comme des résidus opératoires. Après une opération de la hanche, une tête fémorale dont le cartilage est usé sera en principe détruite, mais il est possible de la confier à une banque de tissus, en l'absence d'opposition. Nous avons mis en place un réseau de banques proches des hôpitaux. Les médecins orthopédistes auraient intérêt à travailler davantage avec ces banques locales, puisqu'ils enlèvent les têtes fémorales, et utilisent des greffons osseux, notamment pour les comblements de fractures complexes. Comme il ne s'agit pas d'un prélèvement de tissu au sens de la loi bioéthique, l'Agence de la biomédecine et les coordinations hospitalières, chargées de gérer les prélèvements sur donneurs, ne se sont, jusqu'à présent, pas spécialement saisies de ce problème. Outre leur prix, les greffons importés présentent moins de garanties éthiques quant à leur provenance. En

2010, une enquête sur des greffons osseux d'origine ukrainienne avait mis en évidence une incertitude quant à leur origine. En France, nous mettons en oeuvre des procédures pour garantir la traçabilité des greffons et permettre, le cas échéant, de remonter jusqu'au donneur. Avec l'éloignement, cela s'avère plus difficile.

M. Marcel Deneux, sénateur. Existe-il, en France, des échanges entre ceux qui exercent des activités en génétique humaine et des vétérinaires ?

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. Au niveau scientifique, il y a beaucoup d'échanges, mais pas encore au niveau clinique. Dans le domaine de la procréation, l'habitude des échanges a été prise. Toute la technologie de la procréation est venue du domaine vétérinaire. Le Pr Jacques Testart a apporté un savoir qui avait été développé sur les animaux. Il en est de même pour la génétique. On en a obtenu les prémices sur le génome de l'animal. En médecine vétérinaire, sur les aspects cliniques, il existe une hétérogénéité des maladies et, à ma connaissance, il n'y a pas d'échanges sur cela.

M. Marcel Deneux. Cela se passe-t-il plus au niveau des techniques de recherche fondamentale ?

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. Sur les aspects technologiques, cellulaires ou de séquençage, on constate que les équipes qui travaillent sur les cellules souches le font toujours sur l'animal et sur l'homme. Les équipes sont étroitement liées, notamment celles de l'INRA avec celles de l'INSERM et les outils sont les mêmes. Au niveau de la clinique, je ne crois pas, car les pathologies ne sont pas forcément les mêmes.

M. Bruno Sido. Dans le cadre de don d'ovocytes ou spermatozoïdes, y-a-t-il une traçabilité et les donneurs subissent-ils une visite médicale approfondie avant le don ? Par exemple, un schizophrène a environ 10 % de chance d'avoir un enfant schizophrène si son partenaire ne l'est pas. En revanche, ce taux est beaucoup plus élevé quand les deux parents sont schizophrènes : il atteindrait 50 %. J'aimerais savoir si, en l'absence de visite médicale ou d'étude approfondie, on peut se trouver avec un donneur schizophrène et une receveuse qui le soit aussi sans qu'on le sache. On pourrait aussi évoquer la traçabilité de parents d'origine X qui n'ont pas forcément envie d'avoir des enfants d'origine Y.

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. La traçabilité est organisée depuis longtemps, même si, auparavant, c'était artisanal. Quand une personne se présente pour un don, la procédure est toujours du même type. On fait d'abord une enquête sur les antécédents familiaux, ce qui est déjà une démarche génétique. Puis il y a un entretien avec un psychologue sur la personnalité de la personne. L'enquête familiale va déterminer si, dans la famille, il y a une occurrence de schizophrénie. Dans le don d'ovocytes on considère que, sur des critères de santé, on écarte une donneuse sur trois ou quatre. Un caryotype est systématiquement réalisé pour voir s'il n'y a pas d'anomalie sur les chromosomes sexuels ou une translocation qui écarterait le donneur ou la donneuse. Quand on fait un don de spermatozoïdes, on vient six fois au Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (CECOS) pour des visites médicales préalables et des validations de la qualité biologique sur le sperme lui-même. Il en va de même pour la donneuse d'ovocytes. Les examens médicaux portent sur sa santé et sur la qualité ovocytaire. Il est difficile de répondre à la question sur les tests génétiques à faire subir, ou pas, aux donneurs. Actuellement, on en débat au sein de la fédération des CECOS qui demande un appui à l'Agence de la biomédecine. Est-il légitime de faire subir des tests génétiques à des donneurs de gamètes, alors qu'on ne le fait pas dans la reproduction naturelle. Où positionner le curseur ? On pense

à la détection de maladies fréquentes. Récemment, un enfant né d'un don était atteint de mucoviscidose il n'y avait pourtant d'antécédent de mucoviscidose ni chez le donneur, ni chez la receveuse. Les équipes se sont demandé si elles auraient dû faire des tests. La loi de bioéthique pose le principe de ne pas faire de tests génétiques en dehors d'un contexte. Le caryotype est réalisé parce que, s'il y a une anomalie chromosomique au niveau du chromosome sexuel, le don doit être écarté. En France, on recherche cinq maladies, alors qu'aux États-Unis, on en recherche cinquante. Pour la mucoviscidose avec les 600 mutations qui la causent, ciblera-t-on les mutations les plus fréquentes ? Ce débat est actuellement en cours dans les CECOS. On ne fournit pas véritablement un produit, même s'il faut respecter des règles de sécurité sanitaire, d'où la validation biologique du don et un certain nombre de mesures. Aux États-Unis, avec cinquante tests sur 6 000 maladies génétiques, la situation est complexe. Quand on obtient les résultats, que dit-on au donneur et à ses enfants ? La loi impose l'information de la parentèle en cas de découverte de l'existence d'une anomalie génétique. Théoriquement, le donneur a été prévenu qu'il a une anomalie génétique. Aux États-Unis, les donneurs font un don rémunéré. C'est une activité marchande et, soudain, ils peuvent découvrir qu'ils transmettent une maladie génétique ! Nous travaillons sur ce sujet en ce moment. Le Conseil d'orientation et les parlementaires qui en font partie en sont saisis.

M. Jean-Yves Le Déaut. J'aurais deux questions concernant d'abord l'apport, *a posteriori*, de la loi du 6 août 2013 autorisant la recherche sur les cellules souches : vous avez indiqué qu'elle n'avait pas induit un afflux de dossiers. Cependant, parmi les recherches envisagées sous le nouveau régime juridique, a-t-on formulé le projet de créer des lignées nouvelles ?

Ma seconde question concerne la procédure de consultation publique en cours sous la responsabilité du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) à propos de l'ouverture de la procréation médicalement assistée (PMA) aux couples homosexuels. S'agissant plus particulièrement des couples de femmes, l'insémination artificielle est une technique de nature très différente de la fécondation *in vitro* en termes de mobilisation technologique. Dès lors, est-il logique de maintenir le terme de PMA pour désigner des opérations aussi différentes ?

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. À ma connaissance, nous n'avons pas reçu de demande concernant la création de lignées nouvelles de cellules souches ; certaines recherches, tout au plus, visent à améliorer la qualité des lignées existantes, en confortant notamment leur stabilité. Il faut savoir que les chercheurs ne sont pas demandeurs de lignées nouvelles, car ils préfèrent assurer la comparabilité de leurs résultats, et leur reproductibilité, en s'appuyant sur les lignées référencées d'usage courant dans la communauté scientifique mondiale ; de toute façon, ils ne peuvent travailler qu'à partir de lignées dûment publiées. La création de lignées nouvelles pourrait avoir un sens dans les domaines de recherche où elles sont encore rares, comme, par exemple, la recherche sur les cellules musculo-squelettiques.

S'agissant du champ des techniques que recouvre l'assistance médicale à la procréation (AMP), il est fixé par la loi de bioéthique du 6 août 2004 qui englobe dans la même définition à la fois l'insémination artificielle et la conception *in vitro*, car elle s'attache au cas où intervient une manipulation de gamètes. En revanche, la stimulation ovarienne se trouve hors champ. Cette dernière fait l'objet de recherche quant à sa propension à déclencher des grossesses multiples, sachant que les grossesses gémellaires tendent à induire une certaine prématurité.

M. Jean-Sébastien Vialatte. Dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation, on a beaucoup parlé de l'ICSI (*Intra-Cytoplasmic Sperm Injection*) et de la possibilité que la difficulté des spermatozoïdes à pénétrer dans l'ovule soit transmise aux enfants qui en sont issus. Y a-t-il eu des études complémentaires sur ce point, maintenant que de tels enfants sont en âge de procréer ?

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. Oui, il y a de travaux sur ce point. Les travaux sur la fertilité masculine sont portés par l'InVS (Institut de veille sanitaire) en France : parmi les causes envisagées, on pense à l'environnement, aux infections, mais également à cette cause-ci, qui est explorée. Aujourd'hui, il n'y a que des signaux faibles, contrairement au cas, par exemple, du Distilbène. C'est compliqué, car les enfants ne savent pas qu'ils sont issus d'une assistance médicale à la procréation, surtout ceux en âge de procréer. Parmi eux, peu sont issus d'une ICSI. On va essayer de mettre en place un travail sur les enfants avec des cohortes de l'InVS pour, dans le cas de personnes atteintes d'infertilité, retrouver des traces d'une assistance médicale à la procréation avec ICSI. En tout cas, aucune publication internationale ne met en évidence massive ce risque. La technique de l'ICSI provoque une diminution des dons de sperme. On choisit un spermatozoïde qui semble plus vigoureux que les autres et on l'introduit dans l'ovule après incision de la membrane qui entoure celle-ci, de façon à ce que la pénétration soit facilitée. On s'était effectivement demandé si l'infertilité du père se transmettrait aux enfants. Il y a eu des publications faisant état de malformations de l'arbre urinaire et génital masculin chez des enfants nés d'ICSI, mais ces malformations augmentent dans la population générale, il n'y a donc pas d'évidence.

M. Gérard Bapt, député. Qu'en est-il du dépistage de l'autisme ? A-t-il progressé en France, car il semble que, aux États-Unis, l'on s'oriente vers cette approche ? On a cité un phtalate comme étant impliqué. Il est intéressant de relever que l'approche génétique et l'approche environnementale s'interposent, voire même s'entrechoquent.

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. Actuellement, on évoque plutôt des maladies du spectre autistique, certaines d'entre elles sont d'origine génétique, une équipe de l'Institut Pasteur reconnue au plan international travaille sur le gène. En liaison avec cette équipe l'Agence a autorisé un protocole de recherche sur l'embryon déposé par Marc Peschanski pour rechercher une molécule qui pourrait pour ces cas seulement apporter un soulagement. Mais on ne peut généraliser ces cas à toutes les formes d'autisme.

En génétique constitutionnelle, on se trouve face à des maladies monogéniques pour lesquelles le gène implique la survenue de la pathologie ou face à des gènes prédictifs de risques de l'ordre 70 % à 80 % de développer la maladie ; c'est le cas de BCRA 1 et BCRA 2 pour le cancer du sein. On se trouve également face à des gènes de susceptibilité qui peuvent, à certaines conditions et dans un environnement particulier, entraîner la survenue de la maladie. Cela relève d'une discipline en développement : l'épigénétique qui, pour un génome, prend en compte la réaction du gène par rapport à l'environnement. Ainsi des études ont montré que pour des vrais jumeaux élevés dans des environnements différents, l'un développera une pathologie que l'autre n'aura pas. De multiples travaux sont en cours sur l'impact de l'environnement (à savoir le *stress*, la nourriture les perturbateurs endocriniens. *etc.*) sur le comportement du gène avec la prise en compte des protéines et des « Omics ».

M. Bruno Sido. Je remercie chaleureusement Mme Prada-Bordenave pour ses explications qui contribuent à l'amélioration des connaissances. Il est dommage que votre mandat arrive à son terme.

Mme Emmanuelle Prada-Bordenave. Je vous remercie du soutien de l'OPECST sur les problématiques de l'Agence de la biomédecine et de la présence précieuse de parlementaires au Conseil d'orientation de l'Agence.

La séance est levée à 19 heures

Membres présents ou excusés

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Réunion du mardi 19 novembre 2013 à 17 h 30

Députés

Présents. - M. Gérard Bapt, M. Jean-Yves Le Déaut, M. Jean-Sébastien Vialatte

Excusé. – M. Alain Claeys, M. Alain Marty

Sénateurs

Présents. - M. Roland Courteau, M. Marcel Deneux, M. Bruno Sido

Excusés. - Mme Delphine Bataille, Mme Corinne Bouchoux, M. Marcel-Pierre Cléach, Mme Dominique Gillot, M. Jean-Claude Lenoir