ASSEMBLÉE NATIONALE

XV^e LÉGISLATURE

Compte rendu

Commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi relatif à la bioéthique

– Audition de Mme Cécile Martinat, présidente de la Société française de recherche sur les cellules souches, directrice de l'IStem (Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques), directrice de recherche à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), M. Pierre Savatier, directeur de recherche à l'INSERM, et Pr Jérôme Larghero, directeur du département Biothérapies cellulaires et tissulaires à l'hôpital Saint-Louis 2
– Présences en réunion 23

Mercredi
4 septembre 2019
Séance de 9 heures 30

Compte rendu n° 24

SESSION EXTRAORDINAIRE DE 2018-2019

Présidence de Mme Agnès Firmin Le Bodo, *présidente*

ASSEMBLÉE NATIONALE

COMMISSION SPÉCIALE CHARGÉE D'EXAMINER LE PROJET DE LOI RELATIF À LA BIOÉTHIQUE

Mercredi 4 septembre 2019

L'audition débute à neuf heures trente-cinq.

(Présidence de Mme Agnès Firmin Le Bodo, présidente)

La commission spéciale procède à l'audition de Mme Cécile Martinat, présidente de la Société française de recherche sur les cellules souches, directrice de l'I-Stem (Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques), directrice de recherche à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), M. Pierre Savatier, directeur de recherche à l'INSERM, et Pr Jérôme Larghero, directeur du département Biothérapies cellulaires et tissulaires à l'hôpital Saint-Louis.

Mme la présidente Agnès Firmin Le Bodo. La première audition de ce jour nous conduira à approfondir le sujet des recherches sur l'embryon et ses cellules souches. Pour la Société française de recherche sur les cellules souches, je souhaite la bienvenue à sa présidente, Mme Cécile Martinat, directrice de l'I-Stem (Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques), directrice de recherche à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), et à M. Pierre Sabatier, directeur de recherche à l'INSERM ; j'accueille également le Pr Jérôme Larghero, directeur du département Biothérapies cellulaires et tissulaires à l'hôpital Saint-Louis.

La recherche sur l'embryon est un sujet très sensible depuis les toutes premières lois de bioéthique. Il ne vous revient évidemment pas de vous prononcer sur le statut de l'embryon, mais la commission sera utilement éclairée par les observations, voire les suggestions que vous pourrez lui présenter sur les dispositions du projet de loi ayant une incidence sur votre activité. Je pense essentiellement aux articles 14 à 17.

Mme Cécile Martinat, présidente de la Société française de recherche sur les cellules souches, directrice de l'I-Stem (Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques), directrice de recherche à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Madame la présidente, mesdames et messieurs les rapporteurs, mesdames et messieurs les députés, mesdames et messieurs, je vous remercie d'avoir sollicité la participation de cette société savante, la *French Society for Stem Cell Research* (FSSCR), à ces travaux d'étude de la loi de bioéthique. Aujourd'hui, je vais m'exprimer avec deux casquettes, la première en tant que directrice de recherche à l'INSERM, ce qui sous-entend que mes projets de recherche dépendent de l'utilisation de ces cellules souches embryonnaires humaines, mais également en tant que présidente de la Société française de recherche sur les cellules souches.

Nous avons créé cette société en 2017, notamment en raison des nombreuses attaques que nous avons vécues contre nos programmes de recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines ou l'utilisation d'embryons. Ces attaques n'étaient pas directement tournées contre nous, mais contre l'Agence de la biomédecine (ABM) et les autorisations qu'elle nous délivrait. Elles pouvaient mettre en péril nos programmes de recherche. Pour rappel, les cellules souches embryonnaires humaines ont été isolées pour la première fois il y

a plus de vingt ans. En France, nous pouvons les utiliser depuis 2004. Cela fait un peu plus de quinze ans que certaines équipes de recherche, dont la mienne, investissent de l'argent, de l'énergie, afin de démontrer l'utilisation possible de ces cellules, en particulier dans le cadre de programmes à visée thérapeutique, de médecine régénératrice. En France, nous sommes vraiment aux portes du succès et avons franchi certaines étapes essentielles vers l'utilisation de ces cellules pour des applications biomédicales telles que la thérapie cellulaire.

L'autre point sur lequel nous voulons discuter est celui de l'utilisation des embryons. Cette recherche fondamentale est très importante pour mieux comprendre le développement humain et améliorer les applications biomédicales, en particulier en médecine régénératrice.

Pr Jérôme Larghero, directeur du département Biothérapies cellulaires et tissulaires de l'hôpital Saint-Louis. Mon activité dans le domaine des cellules souches, notamment embryonnaires, est très portée vers des applications thérapeutiques du fait de mes activités hospitalières dans le département de biothérapies cellulaires et tissulaires de l'hôpital Saint-Louis. Avec l'équipe de Philippe Menasché, à l'hôpital Georges-Pompidou, nous avons été les premiers en France à réaliser des greffes de cellules dérivées de cellules souches embryonnaires chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère. Pour rebondir sur ce que disait Mme Martinat, nous avons donc utilisé des cellules dérivées de cellules souches embryonnaires dans des protocoles thérapeutiques chez l'homme.

Il y a effectivement une réflexion de longue date sur l'utilisation des cellules souches embryonnaires et – vous y reviendrez probablement – et sur la nécessaire décorrélation entre la recherche sur l'embryon et la recherche sur les cellules souches embryonnaires : ce sont *de facto* deux entités qu'il faut arriver d'une façon ou d'une autre à séparer. Il y en a peut-être une troisième avec les cellules pluripotentes induites (IPS), qui sont d'autres types cellulaires portant des caractéristiques assez proches des cellules souches embryonnaires.

Je souhaite brièvement mentionner un lien d'intérêt – et non un conflit d'intérêts – qui résulte de notre présence au Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine.

Pour revenir au sujet, il est difficile aujourd'hui d'évaluer, d'expertiser, de rapporter des dossiers que nous pourrions qualifier de « fourre-tout », au sens où ils sont identiques qu'il s'agisse de recherche sur l'embryon ou de recherche sur les cellules souches embryonnaires. Encore une fois, ce sont pourtant deux choses que nous pouvons qualifier aujourd'hui de complètement différentes quant aux recherches menées et, très probablement aussi, quant à la réflexion éthique qui doit les encadrer.

Il ne faut pas perdre de vue que la France a été et reste – nous l'espérons – très motrice dans la recherche sur les cellules souches embryonnaires, dans un contexte et un cadre juridique que vous connaissez. Je redis que nous avons été les premiers au monde à greffer des cellules dérivées de cellules souches embryonnaires dans une pathologie cardiaque. Cela signifie qu'il existe une recherche très active et de haut niveau en France. Cette recherche a néanmoins été grevée par les questions qui ont été soulevées au sujet de l'utilisation de ces cellules souches embryonnaires. Il faut revisiter ces questions afin de ne pas faire perdre à la France, sinon cette avance qu'elle avait, du moins cette envie et cette capacité qu'elle a à porter une recherche de très haut niveau international.

M. Philippe Berta, rapporteur. Je souhaite savoir si vous êtes satisfait ou non du projet de loi, au regard de la différenciation entre un régime d'autorisation pour la recherche

sur l'embryon et un régime de déclaration pour la recherche sur les cellules souches. En quoi ce texte ne va-t-il pas assez loin ?

Je souhaite également que vous nous appreniez pourquoi malgré la mise au point des cellules IPS, il est toujours indispensable aujourd'hui de se référer aux cellules souches embryonnaires. Par quels moyens expérimentaux testez-vous et confirmez-vous l'aspect pluripotent des cellules souches que vous utilisez ?

Mme Cécile Martinat. Il est important de revenir sur ces cellules souches embryonnaires humaines, ce qu'elles sont et quelles sont leurs propriétés. Ce sont des cellules issues d'embryons obtenus par fécondation *in vitro*. Elles correspondent à un stade extrêmement précis du développement, entre cinq et sept jours après la fécondation. Depuis plus de vingt ans, ces cellules ont suscité l'engouement de la communauté scientifique par les deux propriétés cardinales qui les définissent : ce sont des cellules qui sont en théorie capables de se multiplier à l'infini ; leur fonction principale, au plan physiologique, est de donner naissance à l'ensemble des types de cellules qui constitue un organisme.

En France, depuis quinze ans, nous avons appris à les maîtriser, à les contrôler et surtout à contrôler cette capacité de donner naissance à des cellules cardiaques, de la peau, de la rétine. Forcément, découle de ces deux propriétés cardinales une application en thérapies cellulaires. M. Larghero a rappelé l'essai de Philippe Menasché sur le cœur. Nous avons récemment obtenu l'autorisation de lancer un essai sur la rétine. Il faut savoir que, dans le monde, une dizaine d'essais ont démarré. Notre objectif est de pouvoir démarrer très rapidement des essais chez les patients et d'utiliser des cellules de rétine dérivées de ces cellules souches embryonnaires humaines, afin de soigner des pathologies comme la rétinite pigmentaire.

Nous avons été plutôt satisfaits de voir qu'enfin, le législateur avait compris ce distinguo entre embryon et cellules souches embryonnaires humaines. Nous considérons que celles-ci sont des lignées et qu'elles n'ont plus rien à voir avec un embryon. Cependant, ma lecture du texte à l'heure actuelle me laisse penser que si les programmes de recherche deviennent déclaratifs, la conservation des cellules dépendrait néanmoins toujours d'une autorisation. Je tiens à alerter le législateur. Il faut faire attention, parce qu'une grande majorité de nos autorisations de protocole de recherche ont été attaquées devant le tribunal administratif. Le risque de mettre en péril le lancement ou la pérennité de ces programmes est une véritable épée de Damoclès. Le programme que nous développons sur la thérapie cellulaire de l'œil a commencé il y a plus de dix ans. Apprendre du jour au lendemain qu'un programme doit être arrêté, comme la cour d'appel de Versailles a déclaré en mars 2019 annuler deux autorisations de recherche portant notamment sur les cellules souches embryonnaires, c'est cette épée de Damoclès que nous dénonçons.

Nous avons l'impression d'être face à un verre à moitié plein ou à moitié vide. Si l'on instaure un régime déclaratif pour les protocoles de recherche utilisant des cellules souches embryonnaires humaines, les autorisations de conservation seront attaquées. Nous allons nous retrouver à la case départ. C'est un point est extrêmement important. Dans mon avant-propos, j'ai indiqué que ces cellules pouvaient se multiplier à l'infini, mais nous avons besoin de les mettre dans des cuves d'azote, de les conserver à une température extrêmement basse, afin de pouvoir les utiliser. À l'heure actuelle, il n'y a pas une équipe de recherche qui utilise des cellules souches embryonnaires humaines sans avoir une autorisation de conservation. Si l'on fait un pas en avant pour nous permettre de mieux travailler avec ces

cellules, il faut aller jusqu'au bout. Le fait de maintenir un régime d'autorisation pour la conservation me paraît freiner cette flexibilité qui nous est offerte.

Les cellules IPS sont des cellules induites à la pluripotence. En 2007, au Japon, le Pr Shinya Yamanaka a identifié la possibilité de convertir par modification génétique des cellules somatiques adultes. Actuellement, nous utilisons essentiellement des cellules du sang. À partir d'un tube de sang de cinq millilitres, nous pouvons générer ces cellules par modification génétique, afin qu'elles présentent les deux propriétés cardinales qui caractérisent les cellules souches embryonnaires humaines, à savoir la multiplication et la pluripotence. À nouveau, nous alertons sur le fait qu'elles sont obtenues par modification génétique. Ce ne sont pas des cellules anodines, mais des cellules que nous pouvons transformer, comme les cellules souches embryonnaires humaines. Nous demandons que leur utilisation soit mieux contrôlée.

Les contrôles font partie de notre quotidien. En particulier, quand nous développons un programme de thérapie cellulaire, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) nous demande, à différentes étapes, de démontrer que nous n'avons plus de cellules souches embryonnaires humaines dans le produit à usage thérapeutique. Nous avons donc développé une batterie de tests nous permettant de caractériser la présence de ces cellules souches embryonnaires.

Vous vouliez savoir si nous avons encore besoin de cellules souches embryonnaires humaines alors que les cellules IPS ont été mises au point. Notre argument de principe est de dire qu'une cellule souche induite à la pluripotence est obtenue par modification génétique. C'est donc un « organisme génétiquement modifié » (OGM). Pour pouvoir manipuler les cellules IPS, nous avons besoin du *gold standard* de la ressource physiologique que sont les cellules souches embryonnaires humaines. C'est pour cette raison que nous voulons pouvoir continuer à travailler sur celles-ci. Nous en avons besoin, ne serait-ce que pour mettre en place les tests qui nous permettront de valider ou non la présence de cellules pluripotentes.

M. Pierre Savatier, directeur de recherche médicale à l'INSERM. Quand les cellules IPS ont été créées, il y a douze ou treize ans par le Pr Shinya Yamanaka, l'objectif était de démontrer qu'elles étaient strictement identiques aux cellules souches embryonnaires. C'était un peu une obsession. Pendant des années, les publications ont cherché à démontrer que les cellules IPS étaient identiques aux cellules souches embryonnaires. Au fur et à mesure de l'avancée des recherches, nous nous sommes rendu compte qu'il y avait des différences et maintenant, nous commençons à découvrir des différences tout à fait significatives au niveau de l'expression du génome, de l'épigénome, des mécanismes de production d'énergie par la cellule, etc. Maintenant, nous pouvons dire qu'une cellule IPS n'est pas une cellule souche embryonnaire. Celle-ci est l'original, et celle-là est une copie.

Certes, c'est une copie de bonne qualité, mais elle n'est pas parfaite. Si nous voulons par exemple étudier les mécanismes génétiques qui sont à la base du développement embryonnaire, il faut le faire sur l'original. Nous ne pouvons pas les étudier sur la copie, parce que scientifiquement, cela n'a pas de sens. C'est la raison pour laquelle nous continuons à être l'avocat de l'utilisation des cellules souches dans la recherche scientifique.

Pr Jérôme Larghero. Effectivement, ces dix ou quinze dernières années, nous avons vécu sur un concept assez ridicule ayant cherché à opposer absolument entre eux les différents types cellulaires. C'est ridicule, parce que quand nous considérons une activité hospitalière et de recherche consistant à faire ce que nous pensons être le meilleur pour la

prise en charge de nos patients, nous nous moquons complètement de savoir si tel ou tel type cellulaire est mieux, moins bien, éthiquement plus responsable, écodurable, HQE ou que sais-je encore… Lorsque Philippe Menasché et moi avons commencé à travailler sur les cellules souches embryonnaires, ce n'était pas pour se dire que nous serions les premiers. Le mouvement est venu de 22 ans de travaux en thérapie cellulaire cardiaque que nous avons commencés sans les cellules souches embryonnaires, puisqu'elles n'existaient pas à l'époque.

Nous nous sommes dit : « Nous avons évalué un premier type cellulaire, avec ce type de résultat. Nous en tirons la leçon que ce type cellulaire n'est peut-être pas le bon. » Mais c'était le seul que nous connaissions à l'époque. Puis sont venues les cellules souches embryonnaires, qui sont *de facto* devenues un modèle beaucoup plus intéressant, encore une fois dans une perspective de prise en charge de patients. Le Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine est confronté à ce genre de difficultés quand il évalue les dossiers, puisque les demandeurs doivent expliquer pourquoi ils utilisent des cellules souches embryonnaires et pas des IPS. La question n'est pas vraiment là. Les IPS sont un formidable modèle qui a valu le prix Nobel au Pr Shinya Yamanaka, mais c'est un formidable modèle que l'on veut substituer à tout prix aux cellules souches embryonnaires. Elles ont leurs intérêts, mais également leurs inconvénients en particulier ces problèmes de modification génétique, que nous trouvons beaucoup moins dans les cellules souches embryonnaires. Pour des applications thérapeutiques, pour une raison ou pour une autre, pour une pathologie ou pour une autre, nous pourrons être amenés à privilégier soit les IPS soit les cellules souches embryonnaires. Il ne s'agit pas de faire de la recherche sur ces dernières parce que cela nous fait plaisir, mais parce que nous considérons que, pour la prise en charge future des patients, ce modèle a son intérêt propre.

Cette dichotomie – voire cette concurrence – entre les types cellulaires est un point très important. Elle pose des problèmes à celles et ceux qui déposent des projets et celles et ceux qui les expertisent, puisqu'il faut argumenter le choix de tel ou tel modèle, ce qui est parfois difficile : « Pourquoi n'utilisez-vous pas les IPS ? Vous avez les IPS, débrouillez-vous avec. » Non, nous ne pouvons pas tout le temps nous débrouiller avec les IPS.

M. Jean-François Eliaou, rapporteur. Nous avons bien compris que les cellules embryonnaires étaient utilisées pour la thérapie cellulaire, avec deux exemples qui sont l'insuffisance cardiaque et les pathologies rétiniennes, en particulier la rétinite pigmentaire – peut-être également la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Nous avons bien compris qu'il y avait un certain nombre d'indications médicales à l'usage des cellules souches embryonnaires, et je souhaite que vous nous éclairiez sur les raisons pour lesquelles on utilise ces cellules embryonnaires ou l'embryon pour la recherche.

J'aurais aimé que vous nous éclairiez sur la conservation des cellules souches embryonnaires. Vous avez un embryon – évidemment pas à visée gestationnelle. Que faites-vous ? Quel type de cellules prenez-vous ? Évidemment, cela implique la destruction de l'embryon. À partir d'un embryon présent, entier, quelles sont les possibilités de dérivés ? Pouvez-vous utiliser les cellules ? Les importez-vous ? Les exportez-vous ? À quel stade doit-on parler de conservation ? Pour un certain nombre de collègues, ce n'est pas très clair et pour moi non plus, d'ailleurs. Dans le projet d'article L. 2151-9 – c'est l'alinéa 28 de l'article 14 –, il est dit : *« Tout organisme qui assure, à des fins de recherche, la conservation d'embryons ou de cellules souches embryonnaires doit être titulaire d'une autorisation.* » La conservation est donc possible.

J'aimerais également que vous nous parliez des recours formés à l'encontre de vos autorisations. Au regard du projet de loi et de la loi actuelle, à quel moment êtes-vous fragiles juridiquement pour mener vos activités de recherche ?

Parlez-nous des chimères ou de l'absence de chimères.

En thérapie cellulaire, lorsque vous utilisez des IPS, des cellules embryonnaires ou des lignées dérivées, êtes-vous sûrs qu'il ne reste pas des cellules totipotentes (IPS ou cellules souches embryonnaires), à partir desquelles il y a eu dérivation, dans la préparation que vous greffez ou injectez à l'intérieur de l'organisme de l'individu ? Êtes-vous sûrs que tout cela est sécurisé ?

Pr Jérôme Larghero. Nous sommes quasi sûrs à 100 %. Pour vous donner l'exemple de ce que nous avons fait pour l'insuffisance cardiaque sévère avec Philippe Menasché, ce sont neuf ans de développement entre les expériences chez la souris et le passage à l'essai clinique chez l'homme. Ces neuf ans de développement ont été quasiment neuf ans de contrôles et d'évaluations – je ne vous cache pas que l'ANSM cherchait à s'en assurer également, quand nous envoyions les dossiers – par lesquels il s'agissait de nous assurer qu'il ne restait pas une cellule qui aurait des caractéristiques de pluripotence dans le greffon injecté au patient : celui-ci doit être composé à 100 % de cellules différenciées à partir des cellules pluripotentes, qu'elles soient IPS ou embryonnaires. Une multitude de contrôles est réalisée. Ce sont des contrôles *in process*, c'est-à-dire en cours de fabrication du médicament. Je vous passe le nombre de souris, de rats, de lapin, de cochons, de primates non humains, que nous avons utilisés afin de valider définitivement que nous allions greffer un greffon sans risque pour les patients.

Mme Cécile Martinat. Je vous ai parlé de notre programme sur les rétinites pigmentaires. Pour mieux illustrer ces contrôles, nous devons produire huit patchs par patient. Les huit ne seront pas greffés : deux sont réservés pour la greffe et les six autres pour les contrôles. Cela nous a été demandé par l'ANSM. Ces contrôles consistent à valider le fait d'une absence quasi-totale de cellules pluripotentes. Nous allons regarder l'expression de certains gènes caractéristiques de ces cellules souches pluripotentes, leur morphologie. Nous essayons d'utiliser les techniques les plus poussées afin de nous assurer de cellules souches dans le produit final de thérapie cellulaire.

Il faut distinguer la conservation de l'embryon et la conservation des cellules souches embryonnaires humaines. Celles-ci sont issues d'embryons. À titre d'exemple, l'une des lignées que nous utilisons dans nos laboratoires est la lignée H1. C'est la première lignée dérivée, en 1998, à Harvard. D'un embryon a été isolée une petite masse de cellules, que l'on appelle la masse interne et qui contient des cellules souches embryonnaires humaines. Ces cellules ont ensuite été adaptées à la culture cellulaire en laboratoire. Cette lignée a été distribuée à l'échelle internationale, dans différents laboratoires. C'est pour cela que nous parlons maintenant de « lignée », parce qu'elle a été isolée pour la première fois en 1998 et que nous continuons à l'utiliser.

Pour poursuivre sur la conservation, je vais prendre l'exemple de la thérapie cellulaire. Ne serait-ce que parce que l'ANSM nous demande de vérifier que nos cellules sont de bonne qualité et que les produits de thérapie cellulaire finaux n'en contiennent pas, notre objectif est : un tube, un patient. Nous partons d'un stock de cellules, que nous avons passé du temps à qualifier – parfois jusqu'à six mois. Nous visons « un tube, une expérience » ou « un tube, un patient », et cela nécessite de conserver ces cellules. Pour le programme relatif au

traitement de la rétinite pigmentaire, nous avons constitué une banque d'environ 200 tubes de cellules souches embryonnaires humaines de grade clinique.

Un intervenant. Provenaient-elles de la lignée H1 ?

Mme Cécile Martinat. C'était une autre lignée, parce que la lignée H1 n'a pas été dérivée dans des conditions compatibles avec une utilisation clinique. Nous avons fait 200 tubes qui ne seront utilisés que pour la production de produits de thérapie cellulaire.

M. Philippe Berta, rapporteur. De façon très pratico-pratique, est-ce que vous dérivez des cellules ou des lignées cellulaires à partir d'un embryon que vous recevez de telle ou telle maternité ?

Mme Cécile Martinat. Cela fait bien longtemps que nous n'avons pas dérivé de cellules souches embryonnaires humaines.

Pr Jérôme Larghero. À ma connaissance, tous les projets en cours ou à venir de thérapie cellulaire issue de cellules souches embryonnaires sont réalisés à partir de lignées qui ont été qualifiées et que nous avons importées. Je n'ai jamais conservé ni vu le moindre embryon. Je n'ai jamais conservé et utilisé que des cellules souches embryonnaires. Nous ne voyons pas du tout pourquoi le distinguo est fait entre l'utilisation des cellules souches embryonnaires et leur conservation. La conservation dans l'azote à des températures de moins 190 degrés, c'est ce que je pratique 15, 20 ou 30 fois par jour, dans le cadre de nos activités de greffe de moelle osseuse. Nous conservons tous les jours les cellules de nos patients à très basse température, afin de réaliser leur autogreffe ou une allogreffe de cellules hématopoïétiques.

Mme Cécile Martinat. Votre première question portait sur les applications de recherche en général. Nous avons beaucoup parlé de thérapie cellulaire, que cela représente énormément de travail. Ce sont des années et des années de recherche. Ces applications de thérapie cellulaire sont possibles grâce à la recherche fondamentale. À nouveau, je vais vous donner un exemple très concret : nous pouvons utiliser ces cellules pour mieux comprendre le développement embryonnaire, ou essayer de comprendre comment une cellule cardiaque, une cellule de la rétine arrivent à être générées. Quand je dis « comprendre », c'est identifier l'ensemble des gènes, la cascade des gènes doivent être activés pour aboutir à cela. Cette recherche fondamentale mécanistique peut servir ensuite pour mettre en place des programmes de thérapie génique. Si nous identifions une clé extrêmement importante, qui permette par exemple la conversion de ces cellules en neurones, nous pouvons imaginer fabriquer un jour un produit de thérapie génique qui permettra d'améliorer la genèse de certains neurones.

J'ai l'air de parler comme cela d'un futur lointain, mais il faut savoir que, pour la maladie de Parkinson, c'est déjà le cas. La recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines a permis d'identifier les clés indispensables à la genèse de neurones dopaminergiques, qui sont la catégorie de neurones dont la dégénérescence cause cette maladie terrible. Cela a permis de lancer des produits de thérapie génique visant à surexprimer ces clés chez les patients.

Au-delà de la thérapie cellulaire, un autre exemple est celui d'une recherche mécanistique associée à des pathologies, qui débouche sur une application biomédicale extrêmement importante, avec les cellules souches embryonnaires humaines comme avec les

cellules IPS, que nous appelons la « modélisation pathologique ». Il s'agit d'étudier des cellules porteuses d'une mutation afin de comprendre en quoi la mutation va perturber la fonction cellulaire dans sa globalité. À partir de là, l'enjeu consiste à identifier des molécules, des médicaments, qui pourraient peut-être normaliser ces défauts. Un projet de ce genre nous a permis d'identifier un médicament pour une maladie neuromusculaire, la myotonie de Steinert. C'est une maladie incurable qui a une très forte prévalence, puisqu'elle touche environ une personne sur 8 000. Nous avons pu identifier des anomalies et mieux comprendre en quoi cette mutation perturbait le développement de la cellule. À partir de cette identification de perturbations, nous avons identifié une molécule qui permettait d'en corriger certaines, ce qui a abouti au premier essai clinique en France visant à traiter cette maladie génétique.

M. Pierre Savatier. Les chimères sont une question très complexe. Historiquement, c'est un paradigme expérimental très classique. En embryologie, nous faisons des chimères depuis de très nombreuses décennies. En France, Mme Nicole Le Douarin a bâti sa carrière scientifique sur la notion de chimère, notamment caille-poulet.

Pourquoi reparlons-nous de chimères homme-animal, avec les cellules souches pluripotentes ? Bien évidemment, nous ne pouvons pas introduire de cellules souches pluripotentes humaines dans un embryon humain, afin d'évaluer le potentiel de différenciation de ces cellules. Nous souhaitons donc passer par un embryon animal et créer un embryon chimère homme-animal et pas l'inverse, bien sûr. Il est bien évident que nous n'avons jamais imaginé, envisagé ou souhaité pouvoir faire l'expérience inverse.

Pourquoi voulons-nous faire ce type d'expériences ? Il y a de multiples raisons et je vais en citer deux. Nous pouvons introduire une mutation génétique dans les cellules souches embryonnaires humaines et chercher à savoir quelle est l'influence de cette mutation sur le potentiel de développement et de différenciation de la cellule. Nous pouvons l'étudier *in vitro*, avec des limites. Nous pouvons également introduire la cellule dans l'embryon animal, de façon à étudier le potentiel de développement de cette cellule mutante dans un contexte embryonnaire ou fœtal qui est beaucoup plus complexe et plus proche de la réalité de la cellule.

Un autre champ d'application peut apparaître comme de la science-fiction, mais de nombreuses recherches débutent dans ce domaine. C'est la possibilité de fabriquer des organes ou des morceaux d'organes humains chez l'animal. Je prends une minute, pour faire un peu l'historique de la chose et vous montrer que ce n'est pas totalement de la science-fiction. Il y a sept ou huit ans, un chercheur japonais, Hiromitsu Nakauchi, a démontré qu'il était possible de fabriquer un organe comme le pancréas de rat dans une souris et inversement, en faisant des chimères rat-souris. Il prenait des cellules souches pluripotentes de rat, qu'il injectait dans un embryon de souris. Dans des conditions particulières, il pouvait démontrer que la souris qui naissait avait un pancréas de rat et l'expérience réciproque était également possible. De ce résultat extrêmement important est née l'idée que nous pourrions peut-être faire la même chose avec des cellules souches embryonnaires humaines, à savoir injecter ces cellules dans un embryon animal, laisser l'animal se développer et fabriquer ainsi un animal avec un organe humain.

Nous sommes bien loin du but. Il y a des obstacles extrêmement importants à franchir et deux problèmes subsistent. Le premier est la question de l'espèce hôte : quel animal choisit-on pour injecter les cellules souches embryonnaires humaines ? Pendant combien de temps faut-il laisser cet embryon se développer, afin de pouvoir l'utiliser, que ce

soit à des fins de recherche fondamentale ou avec un objectif médical ? Les quelques expériences réalisées (essentiellement au Japon et aux États-Unis) ont utilisé comme espèce hôte le porc, pour une raison assez évidente : c'est un animal assez gros, dans l'idée que nous pourrions fabriquer un organe humain de taille comparable à ce qu'elle est chez l'homme. La première nécessité est donc d'avoir un animal assez gros, de façon à obtenir des organes de taille suffisante. Cependant l'homme et le porc sont deux espèces très éloignées l'une de l'autre sur le plan de l'évolution des mammifères et nous constatons – c'était prévisible – que les cellules souches embryonnaires humaines ont beaucoup de mal à coloniser un embryon de porc, parce que les cellules des deux espèces se « reconnaissent » mal et que les cellules souches embryonnaires humaines ne se trouvent pas dans un environnement approprié à leur survie et à leur développement.

L'idée qui fait actuellement son chemin est d'utiliser un autre primate, un primate non humain, par exemple un singe macaque, puisque l'ancêtre commun du singe macaque et de l'homme est plus récent. Quelques équipes, dont la mienne, commencent à réaliser des expériences. Je précise que ce sont des expériences extrêmement préliminaires, dans lesquelles nous avons simplement injecté des cellules IPS humaines dans des embryons de lapin ou de singe macaque, pour commencer à voir dans les heures qui suivent l'injection comment les cellules se comportent et si elles sont capables de coloniser l'embryon. Dans le cadre de la loi actuelle, nous avons fait quelques essais préliminaires allant dans ce sens.

Une fois que nous avons fabriqué cet embryon chimère, quelle que soit l'espèce hôte – porc, lapin ou singe – que faisons-nous de ces embryons ? C'est le problème du transfert éventuel de l'embryon chez l'animal en question. Si nous nous contentons de cultiver l'embryon *in vitro* pendant quelques jours, nous sommes très rapidement limités par les possibilités de culture : au-delà de sept ou dix jours, l'embryon s'arrête. D'où la nécessité, si nous voulons aller plus loin, de transférer l'embryon dans l'animal qui a été choisi comme espèce hôte. C'est précisément ce point qui a fait la une des journaux au début du mois d'août, avec l'autorisation donnée au Japon, l'un des pays leaders dans ce domaine, de transférer l'embryon chimère, en l'occurrence homme-porc, chez des truies, de façon à permettre la poursuite du développement embryonnaire.

Cette étape pose des problèmes d'ordre éthique extrêmement importants. La nature de cette entité biologique chimère ainsi créée dépendra de ce que l'on appelle le taux de chimérisme. Quelle est la part humaine dans l'embryon puis le fœtus qui va se développer ? Si la part humaine est de 0,1 %, j'imagine volontiers que les problématiques éthiques ne sont pas les mêmes que si elle est de 25 %. Ensuite, quel est l'organe colonisé ? Si nous faisons un pancréas humain dans un porc, le problème éthique n'est pas le même que si nous parlons d'une colonisation du cerveau du porc par les cellules humaines. Chaque expérience est un cas particulier et nécessite une réflexion particulière.

Pour finir sur ces questions, nous disposons maintenant d'outils qui permettent d'envisager de contrôler le devenir des cellules souches embryonnaires humaines dans l'embryon animal – de très nombreuses recherches se font dans cette direction. Des stratégies sont imaginées, par exemple pour prévenir la colonisation du cerveau de l'animal et pour empêcher la colonisation de la lignée germinale, ce qui est également une ligne rouge à ne pas franchir. Ces stratégies n'ont pas encore été testées, mais conceptuellement, nous savons ce qu'il faut faire. Leur mise en œuvre ne relève pas de la recherche fondamentale mais de l'ingénierie cellulaire. Théoriquement, nous savons ce qu'il faut faire pour prévenir des situations qui poseraient des problèmes éthiques extrêmement graves.

M. Philippe Berta, rapporteur. À l'origine, les cellules IPS nous donnaient l'espoir de nous affranchir des contraintes liées aux barrières immunologiques, puisque leur administration aurait pu être effectuée dans un contexte totalement autologue. Comment faites-vous avec des cellules souches, qui ne le sont pas ?

Nous avons beaucoup parlé de stérilité et de fertilité au sein de cette commission. Nous voyons poindre la possibilité de dériver des gamètes à partir de cellules IPS. Je fais référence à une publication récente portant sur la souris. Pouvez-vous faire le point sur cette possibilité, même lointaine, de faire de la méiose *in vitro* ?

Mme Cécile Martinat. Les essais cliniques actuels incluent l'immunosuppression des patients. Ce n'est pas l'idéal, mais nous sommes obligés, parce que notre objectif est d'abord d'étudier la façon d'utiliser les cellules souches embryonnaires humaines.

Un intervenant. Elles ne sont pas tolérées ?

Mme Cécile Martinat. Nous ne le savons pas.

M. Pierre Savatier. À un moment ou un autre, elles seront probablement rejetées malgré l'immunosuppression. Cela dépend du site d'emploi. Le choix entre processus autologue ou allogénique rejoint ce que nous avons dit tout à l'heure : il doit être réfléchi dans la prise en charge d'un patient et de sa pathologie. Vous disiez à juste titre qu'un avantage des IPS est qu'elles sont autologues. Si l'on doit faire de la médecine réparatrice, régénératrice, peu importe le nom qu'on lui donne, dans des situations de pathologie aiguë, la question des IPS autologues ne se pose pas : nous allons mettre des mois à générer des IPS autologues, à les qualifier, à faire tous les contrôles nécessaires. Dans ce type de pathologie, un processus autologue est impossible parce que le patient nécessite une prise en charge extrêmement rapide. Cette balance entre autologue et allogénique est évidemment liée au contexte immunologique, mais elle également liée aux modalités de prise en charge du patient.

Mme Cécile Martinat. Je rappelle qu'au Japon, les essais de thérapie cellulaire autologue sur des rétinites pigmentaires ont dû être arrêtés. L'idée était de prendre du sang au patient, de le convertir en cellules IPS, de convertir celle-ci en cellules de la rétine et de les transplanter chez le même patient. Ils ont dû stopper, parce que cela prenait énormément de temps et représentait un coût considérable. Cet « échec » a été très important pour la communauté scientifique : elle a réalisé que manipuler des IPS n'était pas si facile et amenait d'autres questions que les cellules souches embryonnaires, notamment le contrôle de la pluripotence et de la garantie qu'il n'y a plus de cellules souches dans le greffon ou l'injection. Les équipes concernées ont dû mettre en place de nouveaux tests.

La communauté internationale réfléchit à la façon dont on peut envisager un usage clinique de ces IPS et aux nouveaux contrôles auxquels il faut procéder pour cela. Je redis qu'il s'agit d'un outil extrêmement intéressant. Il faut que nous puissions avancer dans son utilisation, mais en ayant toujours en parallèle des cellules souches embryonnaires qui sont le *gold standard*.

Concernant la dérivation en gamètes, si nous avons créé la Société française de recherche sur les cellules souches, c'est également pour afficher envers un plus large public le fait que nous ne sommes pas des scientifiques fous, que nous ne voulons pas faire n'importe quoi dans nos laboratoires. Nous voulons justement que ce soit bien contrôlé. Quand nous trouvons qu'une loi est inadéquate, nous le dénonçons. Nous nous sommes mobilisés afin de

dire qu'il y avait une inadéquation du texte par rapport à la réalité des cellules souches embryonnaires humaines. Nous en sommes encore à un stade extrêmement fondamental et il faut, pour plus tard, mettre des lignes rouges à ne pas dépasser. Dans les considérations que nous avions soumises au Comité consultatif national d'éthique (CCNE), nous avions identifié ces lignes rouges, à savoir pas de transfert d'embryon généré *in vitro* dans un utérus de femme. Pour autant, ce sont tout de même des travaux et une recherche fondamentale qui peuvent être déterminants pour faire progresser les connaissances sur l'infertilité et peut-être identifier de nouvelles pistes thérapeutiques.

M. Jean-Louis Touraine, rapporteur. Un mot d'historique, avant deux ou trois questions : la France était parmi les pays pionniers dans cette recherche, puis une loi a interdit la recherche sur les cellules souches embryonnaires, certes avec des possibilités de dérogation attribuées par l'ABM, mais cela constituait des freins. Enfin, pendant la législature précédente, ces recherches ont été autorisées. Beaucoup de tracasseries administratives sont restées, des attaques en justice ont induit délais, coûts supplémentaires, effets dissuasifs et en définitive, la France a été relativement pénalisée par rapport à d'autres pays, tant pour la recherche que pour la mise au point de traitements potentiels.

Premièrement, quels éventuels ajouts législatifs conseilleriez-vous afin de prévenir ces tracasseries judiciaires ? Vous avez cité le problème du régime d'autorisation pour la conservation. Y a-t-il d'autres problèmes, ou freins, que nous pourrions lever tout en gardant la même éthique ?

Deuxièmement, les opposants à l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines proposent d'effectuer les recherches et de mettre au point les applications thérapeutiques avec des cellules IPS, en oubliant que la cellule souche embryonnaire est « l'étalon-or » et qu'il y a des différences entre cellule souche embryonnaire et cellule IPS – vous en avez cité plusieurs. Les problèmes éthiques ne sont pas moindres avec les cellules IPS, vous l'avez évoqué : ce sont des cellules génétiquement modifiées et cela rend possible la production de gamètes à partir de cellules somatiques. Ma deuxième question est donc : pouvez-vous redire à notre commission toutes les différences qui séparent cellules souches embryonnaires et cellules IPS ?

Ma troisième et dernière question concerne les chimères homme-animal. Cela génère un certain nombre de peurs, de fantasmes. Pourriez-vous calmer ces fantasmes par encore plus de précisions ? Vous avez déjà commencé à aborder ce sujet. D'abord, ce serait en rappelant qu'il n'est pas question de chimère animal-homme. D'autre part, ce serait en disant qu'il s'agit pour l'instant d'études du développement d'organes pendant la vie intra-utérine. Ce serait également en disant que nous ne partons pas de rien, puisqu'il est déjà admis dans tous les laboratoires du monde de faire des souris humanisées, des souris auxquelles on a greffé des tissus fœtaux humains. Certes, ce ne sont pas des cellules embryonnaires, mais des tissus fœtaux humains greffés à ces souris et ayant permis énormément de découvertes et de bienfaits pour l'homme. À ma connaissance, personne n'a jamais contesté ce type de « relative chimère ». Pourrions-nous rassurer la représentation nationale sur le fait que ces fantasmes sont peut-être un peu amplifiés ? Bien entendu, il faut un encadrement afin qu'il n'y ait pas de dérive.

M. Pierre Savatier. Sur la question de l'expérience inverse, le fait d'injecter des cellules souches embryonnaires animales dans un embryon humain, c'est une telle évidence pour nous que nous oublions de dire que ce n'est pas du tout à l'ordre à l'ordre du jour et que cela n'a aucun sens. Pour moi, la question est vraiment close.

Vous avez rappelé que ce paradigme expérimental de la chimère est actionné dans de très nombreuses situations. D'une certaine façon, quand nous injectons des cellules cancéreuses humaines dans une souris pour étudier la formation d'une tumeur, nous faisons des chimères. Mélanger des cellules d'une espèce dans une autre espèce se fait quasiment tous les jours, dans tous les laboratoires du monde. C'est une approche expérimentale d'une très grande banalité. La particularité des chimères dont nous parlons aujourd'hui est que ce sont des chimères embryonnaires préimplantatoires, faites en injectant des cellules souches embryonnaires pluripotentes dans un embryon préimplantatoire. L'agrégation des deux types cellulaires, des deux espèces, se fait très en amont, quasiment au sommet de la pyramide du développement. Par conséquent, dans cette situation, on peut potentiellement avoir un chimérisme qui ne va pas concerner qu'un organe ou qu'une petite région de l'animal, mais l'ensemble de l'animal. C'est de cela que vient le problème, nous en avons bien conscience.

Pour revenir à ce que je disais tout à l'heure, il est bien évident que faire du chimérisme sur le pancréas n'a pas les mêmes conséquences que faire du chimérisme sur le cerveau. Cela ne veut pas dire que faire un cerveau chimère n'est pas intéressant sur le plan scientifique : nous pourrions apprendre beaucoup en faisant une chimère homme-animal pour étudier le développement du cerveau et ce qui fait, par exemple, la spécificité du développement du cortex humain par rapport à celui d'un primate non humain. Ces expériences ne doivent pas forcément être interdites, mais elles doivent être encadrées de manière extrêmement stricte. Il faut fixer des limites concernant le taux de chimérisme et le choix de l'espèce hôte, mais scientifiquement, ces technologies offrent des possibilités extraordinaires pour la compréhension du développement du cerveau humain. Il ne faut pas oublier ce point extrêmement important.

Mme Cécile Martinat. Je trouve que l'exemple de la loi de bioéthique, en particulier sur les cellules souches embryonnaires humaines, illustre très bien la difficulté de légiférer par rapport à des développements scientifiques. Le développement scientifique n'aime pas trop la contrainte. Il est vrai que nous, scientifiques, nous n'aimons pas forcément les contraintes, mais si nous regardons ce qui s'est passé avec les cellules souches embryonnaires, je trouve que c'est extrêmement important : en 1994, on interdit la recherche ; en 2004, on l'interdit avec un moratoire ; en 2009, on maintient l'interdiction ; en 2013, on l'autorise et en fait, je crois que cela a été la pire période pour nous parce que c'était tellement mal autorisé que nous nous sommes retrouvés bloqués, confrontés à des situations impossibles.

Je vais donner un exemple concret : être rappelée un 13 août parce que toutes les demandes d'importation de lignées, en particulier pour la recherche clinique, ont été attaquées en justice, ce n'est pas le meilleur souvenir que je garderai de ma carrière de directrice d'unité. Mon regard de citoyenne – je ne parle plus en tant que scientifique – m'amène à me demander s'il y a vraiment un intérêt de devoir sans arrêt interdire. Ne vaut-il pas mieux ouvrir une certaine flexibilité, permettre d'avancer dans la recherche, en définissant des lignes rouges ? Nous sommes les premiers à en réclamer, mais cela nous permettrait de continuer la recherche, pour voir ce qui est faisable ou non et mettre en place un comité de suivi et d'éthique qui soit peut-être plus présent au quotidien par rapport à nos programmes de recherche. Il nous aiderait à avancer, en parallèle de nos découvertes scientifiques.

Quant au texte du projet de loi, je tire le signal d'alarme sur la conservation. Nous donner une certaine liberté d'utiliser les cellules souches embryonnaires humaines tout en nous contraignant à nouveau sur leur conservation, je trouve que c'est avancer pour mieux reculer.

À l'heure actuelle, il est difficile de répondre à votre question sur la différence entre les cellules souches embryonnaires humaines et les cellules induites à la pluripotence. Nous savons qu'elles sont nombreuses. Certaines sont liées à leur manière d'être cultivées, maintenues en culture ; certaines sont liées à la façon dont nous avons obtenu ces cellules souches induites à la pluripotence ; certaines sont tout simplement inhérentes au donneur (une étude américaine sortie il y a deux ans montrait clairement qu'il y avait une très forte influence du donneur sur l'identification et la caractérisation génomique et génétique de ces lignes). Nous savons également qu'il y a des différences extrêmement fines au niveau épigénétique.

En effet, la vision un peu binaire que nous avions autrefois du génome, à savoir qu'un génome contient des gènes et que les gènes vont donner des protéines, apparaît fausse depuis quelques années. Il existe de petits verrous, une régulation du génome. Il faut savoir qu'il n'y a pas plus 2 % du génome qui codent des gènes. Depuis quelques années maintenant, les scientifiques se demandent à quoi sert le reste de l'ADN. Il a forcément une fonction dans la cellule, qui est infiniment petite et pour laquelle nous savons que tout a une fonction, que tout est régulé. L'une des fonctions est l'épigénétique : nous savons que ces parties non codantes du génome portent des régulateurs épigénétiques. Ce sont des verrous extrêmement fins qui vont permettre de contrôler, d'ouvrir la chromatine, afin qu'elle puisse ou pas s'exprimer. Nous savons qu'il y a des différences épigénétiques entre les cellules souches embryonnaires et les cellules IPS.

Les conséquences fonctionnelles sont encore plus nébuleuses. Il a par exemple été décrit que certaines lignées IPS avaient du mal à donner naissance à certains types de neurones, par rapport à des cellules souches embryonnaires humaines. Au fur et à mesure que nous avançons dans la recherche, nous comprenons mieux les étapes permettant de passer d'un état A à un état B. En poussant un peu le système, nous pouvons contraindre ces cellules récalcitrantes à donner naissance aux types de cellules que nous voulons.

Pour essayer de répondre le plus synthétiquement à votre question, tout cela reste un champ de recherches exploratoires, sur lequel nous devons pouvoir continuer à travailler librement. Il nous faut mieux comprendre ces différences et quelles sont leurs conséquences fonctionnelles pour nous et les applications biomédicales.

M. Thibaut Bazin. Quel monde voulons-nous demain ? Nous imaginons bien comment on obtient un tube de cinq millilitres de sang. En revanche, pourriez-vous décrire comment on obtient les cellules souches embryonnaires ? Concrètement, cela passe-t-il forcément par la destruction de l'embryon, oo avez-vous déjà une banque suffisante de lignées de ce type ? Dans quelle mesure pourrait-il y avoir une considération différente, voire une préférence éthique sur le moyen utilisé, entre les cellules de sang et les cellules souches embryonnaires, en vue d'une finalité partagée de thérapie régénératrice ?

N'y aurait-il pas également un enjeu de compatibilité évitant des traitements immunosuppresseurs, avec des IPS allogènes de type HLA ?

M. Jacques Marilossian. Tout à l'heure, vous avez parlé d'ingénierie cellulaire. Je pense notamment à la technique des « ciseaux à découper l'ADN », le fameux CRISPR-Cas9, découverte récente d'origine française, dont nous pouvons nous féliciter. Cette technique permet de couper, d'inactiver, de modifier le gène ciblé. Cela permet de traiter des cancers ou des maladies génétiques. Une inquiétude éthique apparaît naturellement : n'importe quelle

puissance, étatique ou privée, pourrait à partir de cette technique créer un virus ou même modifier le génome humain.

D'après vous, le projet de loi permet-il d'encadrer la recherche sur cette technique ? Devons-nous être plus restrictifs sur tout ce qui touche à la génétique ? Faut-il un moratoire dans ce domaine ? Devons-nous penser, espérer que la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine de 1997 suffit à nous protéger ?

M. Pierre Dharréville. Vous avez évoqué les différents modes de contrôle qui accompagnent vos recherches. Quel peut être le rapport entre ce qui doit être inscrit dans la loi et ce qui peut relever d'une sorte de suivi au fur et à mesure qu'avancent vos recherches, assuré par des tiers qui portent un regard extérieur et éclairent un certain nombre de questions pouvant se poser, pas simplement à vous, mais à l'ensemble de la société au fil des découvertes que vous faites ?

Deuxièmement, en mars 2019, une demande de moratoire sur les modifications génétiques transmissibles a été publiée dans *Nature* par un collectif de chercheurs de différentes nationalités. Je voudrais connaître votre sentiment sur cette question. En France, ces recherches sont interdites, mais ce n'est pas le cas partout dans le monde. Comment regardez-vous le débat qui se développe sur ce sujet à l'échelle internationale ?

Mme Cécile Martinat. Nous avons toujours un contrôle par l'Agence de la biomédecine. Depuis le départ, je me bats pour dire que nous sommes pour ce contrôle, qu'il faut augmenter la traçabilité de l'usage de ce matériel humain, parce que nous savons qu'il est précieux et que nous ne devons pas faire n'importe quoi.

Le développement du débat éthique était également l'un des objectifs de la société savante sur la recherche sur les cellules souches. En France, aucune organisation ne nous permettait de nous réunir et de réfléchir à cela. Nous nous réunissons chaque année et nous veillons ce que nos échanges incluent toujours une partie éthique. Cela nous a permis de nous rapprocher d'autres sociétés savantes, en particulier la société savante américaine. Je peux déjà vous annoncer qu'en 2020, nous aurons une journée de travail avec eux, sur des considérations éthiques, à savoir : tous les pays sont-ils tous d'accord sur ce qu'il est possible de faire ?

Vous avez parlé des « bébés CRISPR », parce qu'ils sont finalement à l'origine de toutes ces discussions. Nous avons été les premiers à nous mobiliser pour dénoncer ce qui avait été fait, en disant : « Attention, nous avons passé une ligne rouge. Nous ne sommes pas d'accord, même en tant que scientifiques. » L'objectif de notre société savante était justement de mieux organiser la communauté scientifique française, afin de pouvoir maintenir ce suivi et discuter plus facilement avec des comités éthiques. Nous avons également l'aide des comités éthiques de nos tutelles, en particulier l'INSERM. Ils nous apportent une aide précieuse sur le fait de savoir jusqu'où nous pouvons aller, tout en ayant toujours cette réflexion sur l'avenir et ce que vont apporter nos recherches.

Cela m'amène à reparler de la création des lignées. Cela fait un peu plus de quinze ans que je travaille sur les cellules souches embryonnaires humaines. Je n'ai jamais détruit un seul embryon. J'utilise des lignées qui ont été dérivées il y a quasiment vingt ans.

Un intervenant. Comment les avez-vous obtenues ?

Mme Cécile Martinat. Par importation. À l'origine, chacune résulte bien de la destruction d'un embryon. Nous en avons suffisamment et c'est pour cela que tout à l'heure, nous évoquions la conservation. Même si le terme est plus adapté en anglais qu'en français, nous travaillons maintenant avec des banques de cellules, c'est-à-dire que nous pouvons les amplifier. Dans mon institut, une équipe de recherche travaille sur la façon d'amplifier ces cellules de façon qualifiée et standardisée, pour qu'elles maintiennent toutes leurs propriétés, de les congeler, de faire ces banques de cellules et travailler à partir de ces banques, en ayant assez de matériel.

Je reviens sur l'exemple du programme de thérapie cellulaire pour les rétinites pigmentaires. Notre banque de 200 tubes nous a permis de faire toutes les études précliniques et d'aller au stade de l'étude clinique avec des patients. En une seule fois, nous essayons de produire assez de cellules et de les qualifier. Cela simplifie notre quotidien, car ce sont des cellules assez pénibles à manipuler. D'ailleurs, on ne parle pas assez de la pénibilité pour nous, scientifiques. Ce sont des cellules dont il faut s'occuper quasiment tous les jours. D'un point de vue légal, c'est compliqué, parce que cela implique que le personnel vienne le samedi et le dimanche au laboratoire pour s'occuper des cellules. Nous avons tout intérêt à faire une production massive de cellules, à les congeler et à ce qu'elles nous servent pour une certaine durée. Nous ne détruisons pas des embryons au quotidien, nous utilisons des lignées. C'est pour cela qu'au cours de notre première audition, en 2018, nous insistions énormément sur le terme « lignée ». Pour nous, ce sont vraiment des lignées. Nous n'avons pas à détruire un embryon chaque fois.

On essaie maintenant de mettre au point des techniques permettant de dériver ces cellules sans détruire totalement l'embryon, en partant d'un stade un peu plus précoce, le stade morula. Cependant, l'efficacité de ces techniques de dérivation est extrêmement faible et n'est pas forcément compatible avec des utilisations pratiques en laboratoire.

M. Pierre Savatier. Pour une fois, je ne suis pas entièrement d'accord avec ce que Mme Martinat vient de dire et je veux compléter la réponse. Actuellement, nous travaillons avec des lignées de cellules souches pluripotentes qui ont été établies à partir d'embryons, le plus souvent il y a de très nombreuses années. Nous avons établi une lignée au laboratoire il y a une dizaine d'années maintenant. On pourrait donc penser que nous avons de quoi travailler pendant dix, vingt ou trente ans et qu'il n'est plus nécessaire de détruire des embryons humains. Ce n'est pas entièrement vrai pour deux raisons.

La première est que nous pouvons vouloir utiliser des embryons humains à des fins de recherche autres que la fabrication de cellules souches embryonnaires, et pour cette raison devoir les détruire. Nous commençons également à percevoir l'arrivée de nouveaux types de lignées de cellules souches pluripotentes. Il faut bien comprendre que les cellules souches pluripotentes ne sont pas une entité figée et unique, mais qu'il y a une diversité de pluripotences. Dans les années à venir, nous souhaiterons certainement fabriquer de nouvelles lignées de cellules souches pluripotentes à partir d'embryons humains, de façon à obtenir des lignées de meilleure qualité, plus stables sur le plan génétique, et il faudra donc détruire de nouveaux embryons.

Mme Martinat disait justement que ces cellules sont difficiles à cultiver. Il y a une pénibilité vraiment importante. Notre objectif est d'essayer, à terme, de fabriquer des cellules souches pluripotentes humaines beaucoup plus faciles à cultiver et à manipuler dans un contexte clinique. Si nous développons de nouvelles stratégies, nous aurons besoin de nouveaux embryons humains pour fabriquer de nouvelles lignées.

Mme Cécile Martinat. Je voulais dire qu'il n'y a pas de destruction massive d'embryons qui serait induite par nos recherches, contrairement à ce que nous avons entendu dire. Tout à l'heure, j'ai parlé du diagnostic préimplantatoire. Certains parents se savent porteurs d'une mutation et demandent à subir une fécondation *in vitro*, afin de pouvoir évaluer sur leurs embryons la présence ou non de la mutation. Il est évident que les embryons écartés du programme de procréation médicalement assistée nous intéressent, parce qu'ils sont porteurs d'une mutation. Ils sont une source de matériel que nous pourrions utiliser, afin de comprendre comment une mutation peut affecter le développement ou la fonction d'un type cellulaire.

M. Pierre Savatier. L'utilisation de la technologie CRISPR-Cas9 à des fins de recherche consiste à l'appliquer sur l'embryon humain *in vitro* et à conserver cet embryon en culture pendant deux, trois, quatre, sept, quatorze jours, éventuellement au-delà. Cette utilisation de la technologie CRISPR-Cas9 a une visée de recherche strictement fondamentale, pour la compréhension des mécanismes génétiques du développement embryonnaire. C'est quelque chose qui est actuellement interdit en France, mais autorisé dans certains pays. Si nous voulons vraiment comprendre comment l'embryon humain se développe, nous avons besoin de muter les gènes et d'étudier ensuite la perturbation induite par cette mutation. L'outil CRISPR-Cas9 est quasiment la seule façon de le faire. Bien sûr, cette application de la technologie CRISPR-Cas9 en recherche fondamentale exclut tout transfert de ces embryons dans l'utérus d'une femme.

Le moratoire demandé en mars 2019 porte sur le transfert embryonnaire. Malheureusement, la ligne rouge a été franchie au mois de décembre dernier, en Chine. Je crois que personne parmi nous, parmi les scientifiques, mis à part quelques transhumanistes illuminés, ne va soutenir la nécessité ou l'utilité de transférer ces embryons, en tout cas dans l'état actuel de la technologie. Il y a une séparation très claire entre ces deux approches expérimentales.

M. Patrick Hetzel. Merci, Monsieur Savatier, pour les précisions que vous avez apportées. Du coup, cela m'enlève une question par rapport à ce que disait Mme Martinat, parce que les propos que vous venez de tenir avaient déjà été tenus, il y a un an, par votre collègue généticien, M. Alain Fischer, en commission des Affaires sociales. Il disait qu'effectivement, à un moment ou à un autre, la question de la dérivation se pose. Il y a un débat sur cette question. Dire qu'en France il n'y aurait plus de dérivation serait une erreur.

Je voudrais revenir sur ce débat : faut-il travailler sur des cellules souches embryonnaires humaines ou peut-on travailler sur les cellules IPS ? Votre intervention de ce matin suscite de nouvelles questions. Pourquoi les Japonais ont-ils déjà aujourd'hui des banques de cellules IPS pour la thérapie cellulaire ? Cela montre bien que cela pourrait être efficace. Vous disiez que, pour les travaux thérapeutiques sur la rétine, il faudrait passer par les cellules souches embryonnaires humaines. Or actuellement, les Japonais ont trois essais thérapeutiques en cours. Apparemment, les premiers travaux publiés montrent que les IPS donnent de bons résultats. Il y a eu un petit débat tout à l'heure. Les cellules IPS présentent l'intérêt d'éviter le recours aux immunosuppresseurs. Vous dites que cela dépend de la pathologie, mais sur la question rétinienne, il y a un vrai débat. Madame Martinat, vous savez bien qu'un certain nombre de vos collègues ne partage pas votre point de vue sur le fait de devoir passer par les cellules souches embryonnaires humaines.

J'ai une dernière question : comment expliquez-vous que les Japonais ont fait le choix de privilégier le recours aux IPS ? Leur effort en ce sens est massif. Ils insistent

notamment sur le fait que pour eux, la dimension éthique est davantage préservée. Vous semblez dire le contraire. J'aimerais comprendre, parce que le rôle du législateur est d'indiquer quelles sont les bonnes lignes rouges qu'il convient de faire appliquer à la société.

M. Guillaume Chiche. Je voulais savoir si le cadre légal qui est appliqué à vos travaux scientifiques vous paraît contraignant ou adapté aux recherches que vous souhaiteriez pouvoir mener. Je crois que la recherche scientifique française, notamment la recherche fondamentale, occupe une place singulière dans le monde. À l'heure où les équipes de recherche sont de plus en plus composées de scientifiques de différentes nationalités, avec un enjeu de coopération, mais également de compétition internationale, notre législation est-elle de nature à favoriser ou à dissuader la localisation d'équipes de recherche sur le territoire français, par rapport à d'autres territoires soumis à une législation peut-être moins resserrée ?

M. Brahim Hammouche. Vous avez parlé du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, où vous êtes présents. Cette présence a-t-elle pour vous un impact pratique ? Dans son article 14, le projet de loi parle de l'article L. 2151-5 du code de la santé publique sur les protocoles de recherche sur l'embryon humain, qui ne peuvent être autorisés que si la pertinence scientifique de la recherche est établie. Bien évidemment, il faut un tiers qui puisse dire que c'est pertinent. Au niveau international, les points de repère de la recherche sont différents des nôtres. Qui définit alors cette pertinence ? Est-ce une autoréférence ou une hétéroattribution ?

Pr Jérôme Larghero. Je vais répondre à cette question de façon très courte, puisque dans le cadre de mes fonctions au conseil d'orientation de l'ABM, nous sommes chargés de donner avis à la directrice de l'Agence de la biomédecine d'autoriser ou de ne pas autoriser un projet de recherche. Je précise d'ailleurs que nous avons été amenés à refuser des projets de recherche. On entend parfois que l'ABM serait une simple chambre d'enregistrement, mais ce n'est pas le cas. En tout cas, ce n'est pas ma vision des choses.

Chaque projet de recherche est évalué par deux experts extérieurs, puis deux rapporteurs internes, puis discuté en conseil d'orientation. J'ai tendance à penser que les projets de recherche et cette pertinence scientifique sont largement évalués avant qu'une décision soit prise.

Pour répondre à votre question concernant les IPS, oui, le Japon est un très beau pays à visiter. Je vous le conseille, c'est magnifique. La législation est tout de même très particulière. La recherche tant développée sur les IPS au Japon est la conséquence directe de l'interdiction de travailler sur les cellules souches embryonnaires. Les IPS, c'est très bien. Encore une fois, en 24 ans de thérapie cellulaire, je n'ai absolument pas ressenti le besoin d'une guerre de clochers ou de chapelles entre tel type cellulaire et tel autre. La préférence doit aller à celui que nous pensons être potentiellement le mieux pour les patients.

Un indicateur n'est pas inintéressant. Au moment de la découverte de Yamanaka, lorsque la communauté scientifique a eu un engouement pour les cellules IPS, nous avons fait comme à chaque engouement, nous sommes toujours aussi bêtes : « Super, nous allons traiter et soigner la moitié de la planète avec les IPS ! » Douze ans plus tard, force est de constater qu'il y a deux ou trois essais cliniques avec les IPS, c'est-à-dire moins d'essais cliniques qu'il n'y en a avec les cellules souches embryonnaires. Encore une fois, l'idée n'est pas de dire que l'une est beaucoup mieux que l'autre, qu'il faut privilégier l'une ou l'autre. Il faut surtout se demander ce que nous attendons d'un type cellulaire pour telle ou telle prise en charge. Les Japonais développent beaucoup l'aspect thérapie cellulaire oculaire. Quand vous vous

intéresserez à une pathologie avec urgence vitale, vous aurez peut-être une autre façon de réfléchir.

La démarche retenue en France résulte aussi de notre volonté d'assurer une sécurité maximale aux patients – cela rejoint la réflexion sur les contrôles. C'est pourquoi nous avons plutôt tendance à privilégier aujourd'hui les cellules souches embryonnaires. Ce n'est pas parce que nous avons envie de le faire mais parce que nous connaissons mieux ce modèle et qu'aujourd'hui, la sécurisation d'une lignée est mieux assurée avec les cellules souches embryonnaires qu'elle ne l'est avec les cellules IPS, pour toutes les raisons qui ont été évoquées tout à l'heure. Tout cela est très contrôlé, à la fois par l'Agence de la biomédecine et par l'ANSM.

Vous vous demandiez jusqu'à quel degré de précision le projet de loi devrait aller. Nous avons parlé de ligne rouge. Il ne faut pas oublier qu'à l'Agence de la biomédecine, il y a une mission d'inspection dont le rôle et moins de dire « Voilà quelle doit être la granularité du texte que vous portez » que de s'assurer auprès des équipes que la recherche est réalisée dans des conditions conforme aux textes. Je crois que c'est une bonne chose.

Mme Cécile Martinat. Nous parlions de thérapies cellulaires avec les IPS. Le Japon, a dû stopper en extrême urgence un essai de thérapie cellulaire lancé sur des DMLA, parce que les IPS générées n'étaient pas d'assez bonne qualité. Ils étaient les premiers à dire : « Attention, nous sommes allés trop vite. Nous avons peut-être trop investi », mais leur législation et le fait qu'il s'agit du pays créateur des IPS expliquent qu'ils ont investi des milliards dans ces technologies. Cette découverte est révolutionnaire, mais il faut se poser les bonnes questions : sommes-nous prêts à utiliser les IPS en thérapie cellulaire ? Pour l'ensemble, j'estime que ce n'est pas le cas. Ce le sera peut-être un jour, mais pour l'instant, nous n'en sommes pas là. L'idée est que nous puissions tous continuer à travailler avec les cellules souches embryonnaires humaines.

M. Pierre Savatier. L'une des questions posées était de savoir si dans le projet de loi, il y a des choses que nous trouvons insatisfaisantes. Je voudrais revenir sur la culture des embryons humains *in vitro* : jusqu'où, au-delà de quatorze jours ? C'est la fameuse « règle Warnock ». Actuellement, tous les laboratoires dans le monde respectent cette durée de quatorze jours, mais il faut savoir que des discussions ont lieu en ce moment aux États-Unis, en Angleterre, en Belgique, afin de savoir si cette règle ne devrait pas être modifiée pour autoriser la culture d'embryons humains au-delà de quatorze jours. Nous sommes favorables à pouvoir cultiver ces embryons humains pendant au moins trois semaines, pour une raison très simple : entre le premier et le quatorzième jour de l'embryon humain, les mécanismes qui se mettent en place sont pour l'essentiel les processus de développement automatiques ayant pour but de fabriquer les annexes embryonnaires, à savoir le placenta et le sac vitellin. C'est certes très intéressant, mais ce n'est peut-être pas le premier enjeu dans les études que nous menons, en particulier pour une finalité médicale. Ce que nous voulons, c'est comprendre comment un embryon se développe pour donner naissance aux différents organes. Ce processus commence précisément au quinzième jour, à un jour près. Si nous voulons vraiment comprendre quels sont les mécanismes génétiques et morphogénétiques qui sont à la base de la formation des premiers lignages embryonnaires et ensuite la progressive et graduelle diversification de ces lignages pour donner les différents organes, il est absolument nécessaire de pouvoir travailler sur l'embryon humain après quatorze jours. Avant, c'est assez intéressant, nous pouvons faire des choses, mais l'essentiel n'est pas avant, il est après.

C’est la raison pour laquelle les sociétés savantes et universités de différents pays commencent, depuis environ un an maintenant, à réfléchir à la possibilité de repousser la limite à 21 jours par exemple. Cela donnerait accès à une phase de développement absolument cruciale pour comprendre la mise en place des grands lignages chez l’homme. Les mécanismes sont connus chez la souris, mais pas chez l’homme.

Mme Annie Genevard. Beaucoup de réponses ont été apportées aux questions que je me posais. Néanmoins, je voudrais revenir sur la modification du cadre juridique qui est présentée dans ce projet de loi, qui soumet à autorisation la recherche sur l’embryon et à déclaration la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Cette distinction émeut. À la lumière de ce que vous avez dit sur ce que permettent les cellules souches embryonnaires et sur les expériences qui sont conduites avec elles, nous pouvons comprendre que certains revendiquent le même statut pour l’embryon et ces cellules souches, au motif qu’elles ne sont pas un matériau mais ont véritablement à voir avec l’embryon. Que répondez-vous à ceux qui s’émeuvent de cette distinction juridique ?

M. Marc Delatte. Nous comprenons parfaitement qu’il y a un intérêt majeur en recherche pour les cellules souches, leurs propriétés essentielles, leur immortalité et leur pluripotence. Souvent, dans le grand public, il y a une confusion entre ces recherches sur les cellules souches embryonnaires et celles sur les embryons. Nous devons mieux expliciter leurs différences pour le grand public. Il y a également cette problématique de leur différenciation en cellules germinales et le fait que vous pouvez créer un embryon à partir de ces cellules germinales. Nous sommes bien d’accord qu’il n’est pas question de créer un embryon à des visées de recherche et que ces dérivés de cellules souches sont issus de la masse interne d’un embryon surnuméraire qui ne fait plus l’objet d’un projet parental et est amené à être détruit.

Ce qui me pose problème est cette lacune juridique concernant les IPS, sachant qu’elles ont une efficacité moindre en termes de différenciation. La communauté scientifique a également des incertitudes sur leur innocuité. Lorsque les Japonais ont fait cette découverte, nous avons pensé qu’au regard de la symbolique embryonnaire, les problèmes étaient réglés. Que peut-on proposer pour combler cette lacune réglementaire, en faisant coïncider les principes éthiques, la temporalité des avancées scientifiques et un encadrement législatif qui doit rester souple, afin de ne pas brider les avancées scientifiques ?

M. Bruno Fuchs. Nous sommes là sur un sujet extrêmement anxiogène pour nos concitoyens. Nous voyons très bien l’effet majeur que peuvent avoir vos recherches sur la santé publique. Nous voyons également que nous touchons aux plus profonds mécanismes du vivant, sur le développement desquels nous avons peur de perdre tout contrôle.

Aujourd’hui, la loi prévoit l’interdiction de la chimère homme-animal. J’aimerais que vous précisiez à nouveau les évolutions que vous souhaitez sur les chimères animal-homme, au regard de la nécessité d’approfondir vos recherches, mais également de rassurer. Je crois que l’une de vos fonctions consiste en effet à rassurer nos concitoyens sur la maîtrise réelle des mécanismes dont nous pourrions perdre le contrôle.

Il y a une dernière dimension, dont nous n’avons pas parlé ici, qui rejoint une des premières questions de mon collègue Pierre Dharréville sur la compétition internationale. Comment restons-nous en tête de la course internationale ? Comment gérer la pression que les autres laboratoires du monde entier exercent sur vos propres recherches ?

Mme Cécile Martinat. La compétition internationale existe, nous n'allons pas nous mentir. C'est à nous de voir quelles sont les limites à ne pas franchir. Si je reprends l'exemple des bébés CRISPR qui a été annoncé au cours d'une conférence internationale, le scientifique croyait faire un éclat et montrer toute la pertinence de son travail, mais nous sommes tous intervenus afin de dénoncer cela. Nous appliquons une forme d'auto-régulation, par notre formation et le fait de se demander quelles sont les limites à ne pas dépasser.

Je voudrais revenir sur la distinction juridique entre embryon et cellules souches embryonnaires humaines. Il est vrai que les cellules souches embryonnaires humaines sont porteuses d'espoir en thérapeutique. Maintenant, elles ne sont d'ailleurs plus seulement porteuses, puisque nous arrivons à démontrer qu'elles peuvent vraiment constituer une source de matériel pour des applications thérapeutiques. Leur usage doit tout de même être différencié de la recherche sur l'embryon. Pour nous, ces cellules n'ont plus rien à voir avec un embryon. Nous avons parlé du principe de la dérivation et il faut savoir qu'à partir du moment où nous dérivons une lignée, elle est utilisable pendant un certain temps. Certes, nous continuons et continuerons dans le futur à devoir dériver des lignées, mais les dérivations ne se font pas de façon fréquente. À ma connaissance, en France, depuis cinq ans, il n'y a pas eu de dérivation indépendante d'un diagnostic préimplantatoire. Il ne faut donc pas forcément restreindre l'utilisation de ces cellules.

Je suis moi aussi un peu émue par votre question, parce que vous êtes en train de nous dire que les cellules souches embryonnaires humaines ont un énorme potentiel en thérapeutique ou en application biomédicale et qu'il faut donc tout de suite bien encadrer tout cela. J'ai tendance à me dire qu'il faut peut-être justement faire l'inverse. Nous sommes en train de démontrer qu'elles ont des applications en thérapeutique et que nous sommes vraiment au seuil de nouveaux usages, et il ne faudrait plus être bloqué par rapport à cela. Si je reçois d'un seul coup un arrêt de la cour de Versailles me disant qu'il faut tout arrêter, que vais-je faire ? Nous ne pouvons pas nous permettre d'avoir cette épée de Damoclès en permanence sur notre tête. Il faut vraiment distinguer la recherche sur l'embryon et la recherche fondamentale et biomédicale sur les cellules souches embryonnaires humaines.

M. Pierre Savatier. Je suis tout à fait d'accord. Quand nous fabriquons des cellules souches embryonnaires pluripotentes à partir d'un embryon humain, nous détruisons effectivement l'embryon. Ces cellules souches pluripotentes ne représentent qu'une petite partie de l'embryon et une fois qu'elles ont été placées en culture, elles ont perdu la capacité spontanée à former un embryon, puisqu'elles ne sont qu'une partie de l'embryon. Peut-être que dans le futur, avec une ingénierie cellulaire extrêmement sophistiquée, nous pourrons leur conférer à nouveau la capacité de recréer un embryon, mais d'une part, ce n'est pas quelque chose qu'elles font naturellement, d'autre part, si nous considérons que ces cellules souches embryonnaires sont équivalentes à l'embryon, alors puisque soi-disant les cellules IPS leur sont équivalentes, il faudrait considérer également que les cellules IPS sont équivalentes à l'embryon ; de proche en proche, nous allons englober dans la notion d'embryon des types cellulaires de plus en plus éloignés, sous prétexte qu'ils auraient la capacité à se différencier dans tous les types de cellules constituant un organisme adulte.

Il faut être clair : comme l'a dit Mme Martinat, les cellules souches embryonnaires sont une entité biologique n'ayant strictement rien à voir avec un embryon humain. Elles ont une capacité de démultiplication illimitée en culture, ce qui est totalement anormal par rapport à ce que sait faire un embryon humain. C'est une entité biologique artéfactuelle proche de l'embryon, mais ce n'est pas un embryon, au regard de très nombreux critères morphologiques, génétiques, épigénétiques, etc.

Mme Cécile Martinat. De mémoire, la question de M. Delatte portait sur les comités de suivi et la façon de mieux encadrer notre recherche. Nous revendiquons un tel encadrement depuis longtemps, dans l'idée d'avoir des comités de suivi peut-être plus locaux, suivant un peu mieux nos programmes de recherche. Nous avons toujours respecté les règles relatives à l'utilisation des cellules souches embryonnaires humaines, aux déclarations et rapports adressés à l'Agence de la biomédecine. Nous ne sommes absolument pas contre un suivi. Nous demandons même qu'il y ait un meilleur suivi par la mise en place de comités dédiés à l'utilisation des cellules souches induites à la pluripotence, par exemple, pour nous aider à mener la réflexion nécessaire sur ce que nous pouvons faire avec ces cellules.

Pr Jérôme Larghero. J'ai une remarque très générale. Aujourd'hui, nous avons beaucoup discuté d'un texte que nous appelons de nos vœux, dans lequel le terme « déclaratif » apparaît. Pour moi, la notion de déclaration ne veut pas dire que nous déclarons et qu'ensuite nous faisons n'importe quoi et sans suivi ni contrôle. Assouplir la recherche sur les cellules souches embryonnaires est une demande très partagée dans la communauté scientifique. Cela ne signifie pas pour autant que nous nous permettrons de faire n'importe quoi. Cela ne signifie pas pour autant qu'il ne faut pas réfléchir, dans le contexte des IPS, à ce qu'il faut écrire dans le consentement du donneur, par exemple. Toutes ces questions doivent être posées à un moment ou à un autre. L'Agence de la biomédecine nous demande des rapports d'activité et de recherche sur les projets qui ont été autorisés. C'est un point qui n'a jamais été discuté et à mon sens, ce n'est pas mal vécu, bien au contraire, par celles et ceux ayant obtenu une autorisation de recherche sur ces cellules.

Mme la présidente Agnès Firmin-Le Bodo. Madame et Messieurs, il ne me reste plus qu'à vous remercier pour les réponses que vous avez apportées aux questions de la commission spéciale.

L'audition s'achève à onze heures quinze.

Membres présents ou excusés

Commission spéciale chargée d'examiner le projet de loi relatif à la bioéthique

Réunion du mercredi 4 septembre à 9 heures 30

Présents. – *M.* Thibault Bazin, Mme Valérie Beauvais, Mme Aurore Bergé, M. Philippe Berta, M. Xavier Breton, M. Pierre Cabaré, M. Guillaume Chiche, M. Francis Chouat, M. Marc Delatte, M. Pierre Dharréville, Mme Nicole Dubré-Chirat, M. Pierre-Henri Dumont, M. Jean-François Eliaou, Mme Elsa Faucillon, Mme Agnès Firmin Le Bodo, M. Bruno Fuchs, Mme Annie Genevard, M. Brahim Hammouche, M. Patrick Hetzel, Mme Marie Lebec, Mme Monique Limon, Mme Brigitte Liso, M. Jacques Marilossian, M. Didier Martin, M. Maxime Minot, Mme Bénédicte Pételle, Mme Sylvia Pinel, Mme Claire Pitollat, M. Jean-Pierre Pont, Mme Florence Provendier, M. Alain Ramadier, Mme Laëtitia Romeiro Dias, Mme Laurianne Rossi, M. Jean-Louis Touraine, M. Pierre Vatin, Mme Michèle de Vaucouleurs, M. Olivier Véran

Assistait également à la réunion. - M. Éric Straumann