INSERM
Institut national de la santé
et de la recherche médicale

Instituts thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

24 décembre 2008

Contribution de l'Inserm aux travaux préalables à la révision de la loi de bioéthique du 6 août 2004

Les points qui soulèvent des questions d'ordre éthique, juridique, et ont un impact négatif sur l'activité des scientifiques et les avancées médicales susceptibles d'en découler concernent:

1. *Les greffes*

La France a été un pays dont l'innovation passée dans le domaine des transplantations est mondialement reconnue. La loi française placée sous le principe de précaution depuis plusieurs années, bloque quasiment la possibilité d'innover en transplantation dans notre pays. Cette difficulté d'innover se répercute sur la reconnaissance internationale de la place de la France et, plus grave, elle ne permet pas aux patients de bénéficier rapidement de progrès importants. Quelques exemples :

- La possibilité de prélever des organes sur des patients à cœur arrêté est maintenant un "classique" mondial. La procédure en France est particulièrement lourde, limitée à quelques centres et toujours dans un statut expérimental. Enfin, la loi n'autorise des prélèvements que sur une faible fraction des donneurs potentiels. Les autres patients meurent sans prélèvement.
- La greffe ABO-incompatible est maintenant pratiquée de façon routinière dans de nombreux pays. En France, elle ne commence qu'à être évaluée, très fortement encadrée, comme un projet de recherche (5-10 cas).
- Les transplantations à partir de donneur vivant apparenté ont un cadre particulièrement restreint en France. Dans de très nombreux pays (Hollande, Etats-Unis...), on fait appel à l'utilisation des "banques" de greffons issus de donneurs vivants.

Ces exemples sont au cœur de l'évolution même de la transplantation moderne. Les chercheurs ont le sentiment que, en pratique, innover est maintenant interdit à moins que les méthodes aient déjà (!) été validées à l'étranger avant de pouvoir être introduites dans la pratique en France. C'est vécu comme une situation humiliante pour la communauté médicale et pénalisante pour le patient. La loi de bioéthique a engendré un retard de la France dans un domaine où elle était en pointe. Toutefois, il est possible dans le cadre actuel de progresser sur les exemples indiqués. Mais, il paraît important que la responsabilité médicale puisse s'exercer, que se mettent en place des instances "simples" de régulation régionale, souples et ouvertes au progrès.

République française

Inserm
101, rue de Tolbiac - 75654 Paris Cedex 13
Tél. +33 (0)1 44 23 60 64
Email : isabelle.porteret@inserm.fr

Instituts thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

24 décembre 2008

2. *La procréation médicalement assistée*

L'assistance médicale à la procréation (AMP) est utilisée de façon de plus en plus large dans les pays industrialisés, et aboutit à la naissance d'environ 20000 enfants pour 120000 tentatives. Comme ces tentatives sont répétées pour le même couple, on peut considérer que le taux de succès avoisine les 50%. Il est donc nécessaire de se donner les moyens d'améliorer ces résultats.

L'inefficacité relative de la thérapeutique est clairement associée à un déficit de connaissances biologiques sur les mécanismes et les origines des infertilités (génétiques, environnementales, psychologiques). On se cantonne en effet généralement à un classement sommaire (origine paternelle, maternelle, mixte ou inconnue). L'effort de recherche à conduire pour pallier ces manques nécessite de mieux percevoir les bases moléculaires des infertilités, de façon à améliorer la classification des pathologies, et sélectionner l'approche curative la mieux adaptée (FIV, ICSI) ainsi que la stratégie « génétique » convenable d'obtention des gamètes (gamètes des parents génétiques, don d'ovocytes, don de sperme).

La ***recherche sur les gamètes*** peut aboutir à la création d'embryons (interdite), conséquence de cette recherche et étape nécessaire pour vérifier certains paramètres avant de passer à la clinique. Les progrès de la reproduction humaine seront liés en partie à ces types de recherche. Paradoxalement, on autorise l'ICSI, on féconde avec des gamètes nouvellement traités et on observe à la naissance si l'enfant ne présente pas de troubles. En un mot, afin d'éviter la création d'embryons, conséquence de la recherche, on préfère aujourd'hui faire une espèce « d'expérimentation » sur les enfants à naître.

3. *Les tests génétiques à des fins scientifiques*

Les principaux problèmes concernent les autorités réglementaires de Santé plus que la recherche. La France devrait s'aligner sur la réglementation de la plupart des pays européens similaires plutôt que d'être, là aussi sur plusieurs points, une exception culturelle. Il est possible aussi d'utiliser d'autres références comme celles du Conseil de l'Europe et de l'OCDE qui a publié des recommandations.

Parmi les problèmes (qui sont surtout médicaux) on peut citer :

- Les agréments pour réaliser les tests génétiques. La rédaction du décret d'application a tellement posé problème que 6 années ont été nécessaires lors de la première version de la loi (1994) et 4 pour sa deuxième version (2004). L'expérience montre que le résultat est très mauvais. Il y a un problème global d'évaluation des centres agrées.
- Le libre accès aux tests via Internet ou les frontières complètement ouvertes. Si l'on souhaite une recherche de paternité (ce qui est formellement interdit en France) il suffit d'aller dans des pays voisins.

Inserm
101, rue de Tolbiac - 75654 Paris Cedex 13
Tél. +33 (0)1 44 23 60 64
Email : isabelle.porteret@inserm.fr

Instituts thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

24 décembre 2008

- Le problème des témoins : Pour faire un test génétique on a besoin de témoins possédant, par exemple, une mutation génétique. On utilise de l'ADN ou des cellules provenant des restes de prélèvement antérieurs, complètement anonymes. Ce n'est pourtant pas légal car le patient n'a pas donné son consentement. Gérer ces consentements constituerait un surcroît de travail que les laboratoires ne peuvent assurer. Les industriels du réactif rencontrent le même problème et menacent d'aller produire à l'étranger. En pratique, la loi n'a jamais été appliquée.

4. *La recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines*

Pour ce qui concerne ***la recherche sur l'embryon***, les contraintes majeures pour les chercheurs sont :

- Le ***principe dérogatoire*** : La recherche sur l'embryon est interdite, mais peut être pratiquée par dérogation. Cet aspect négatif ne fait que freiner les entreprises des chercheurs qui ont le sentiment d'être tout juste tolérés dans leur projet. Il est donc important que la recherche sur l'embryon humain puisse être une réalité positive sans arrière pensée, avec bien entendu l'encadrement et la transparence qui s'impose.
- Le ***clonage scientifique*** : Celui-ci est actuellement interdit, or ce qui doit être interdit, c'est le transfert d'un embryon ainsi obtenu -dans l'utérus d'une femme- ce qui aboutirait à la naissance d'un enfant cloné. La technique de transfert de noyau dans un ovocyte énucléé, c'est à dire de ***reprogrammation nucléaire***, peut être extrêmement utile pour la compréhension des mécanismes de l'activation ovulaire et par voie de conséquence une visée thérapeutique. L'absence d'interdiction laisserait donc une autorisation se faire selon les procédures habituelles.

La levée du moratoire ***sur la recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines***, prévu dans la loi actuelle est un enjeu majeur de la révision de la loi. Le sujet doit être débattu sur le plan strictement scientifique et à la lumière des découvertes récentes sur les potentialités des cellules souches. S'il est vrai que la recherche progresse très vite dans ce domaine, avec notamment l'émergence récente des cellules souches induites (iPS), issues de la reprogrammation de cellules somatiques, personne ne peut à l'heure actuelle préjuger de l'importance de ces iPS par rapport aux cellules souches embryonnaires. Par ailleurs, les cellules souches adultes montrent leurs limites en termes d'expansion et de potentialités. Poursuivre la recherche sur les cellules ES humaines reste indéniablement un enjeu scientifique majeur. Le principe dérogatoire a essentiellement un caractère philosophique et religieux compréhensible dans le contexte de 2004 mais qui n'est plus d'actualité.

Il en est de même avec la notion des recherches « **permettant un progrès thérapeutique majeur** » qui est inopérante. Les recherches actuelles relèvent

Inserm
101, rue de Tolbiac - 75654 Paris Cedex 13
Tél. +33 (0)1 44 23 60 64
Email : isabelle.porteret@inserm.fr

Instituts thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

24 décembre 2008

en réalité de la recherche fondamentale dont les applications sont incertaines et certainement pas immédiates, même si les attentes sont grandes.

Sur le plan pratique, le principe dérogatoire n'a pas empêché la recherche académique. La notion de « recherche thérapeutique » non plus. Le bon fonctionnement de l'Agence de la biomédecine, une interprétation large de la loi et le sérieux et la compétence des chercheurs ont fait en sorte qu'il n'y ait pas de projet d'un grand intérêt scientifique bloqué et qu'il n'y ait pas non plus des dérives.

Ce principe dérogatoire rend, sur le plan international, la position de la France illisible et induit un manque de visibilité pour les investisseurs étrangers. L'Espagne, l'Italie, l'Allemagne et le Royaume-Uni ont des positions très claires et compréhensibles au niveau mondial. L'attitude de la France nuit à sa capacité d'améliorer son potentiel d'innovation et sa compétitivité.

En effet, ces dernières années, des résultats majeurs issus des recherches fondamentales sur les cellules souches ont ouvert la voie à l'exploitation des propriétés de ces cellules, notamment en pharmacologie, avec des perspectives que l'on commence seulement à entrevoir. Outre les indications de la thérapie cellulaire, relativement peu nombreuses aujourd'hui, les cellules souches ont un rôle important dans l'identification de cibles thérapeutiques, ou en toxicologie prédictive. L'utilisation des cellules souches permettrait, à terme, de diminuer le coût de développement des médicaments et de limiter les essais sur les animaux et l'homme.

L'exploitation des cellules souches au niveau industriel passe d'abord par le développement de technologies appropriées encore au stade de prototype, par l'établissement de standards de qualité pour les nouvelles lignées ainsi que pour des protocoles d'amplification et de différentiation et une production et une utilisation standardisée à grande échelle.

La création d'une banque française de cellules souches embryonnaires humaines répond à un besoin évident et s'inscrit dans une réflexion internationale dynamique sur l'organisation et le « banking » de ces cellules. (Rapport ABM). Les chercheurs sont demandeurs d'une structuration qui s'inscrirait dans la dynamique internationale.

Une organisation coordonnée permettrait :
- de simplifier les démarches administratives
- d'identifier un interlocuteur pour les instances nationales et internationales
- d'assurer la distribution d'un outil cellulaire certifié reconnu et plus accessible à la recherche
- d'être une force de proposition en termes scientifiques, mais aussi prospectifs.

Nous sommes donc confrontés à un défi d'innovations technologiques très important. A l'heure actuelle, les autres pays sont en train de faire des investissements colossaux pour développer ces axes. La France est absente de cette compétition car le principe dérogatoire ne permet pas aux industriels et aux

Inserm
101, rue de Tolbiac - 75654 Paris Cedex 13
Tél. +33 (0)1 44 23 60 64
Email : isabelle.porteret@inserm.fr

Instituts thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

24 décembre 2008

sociétés de capital-risque, d'avoir la visibilité nécessaire à des investissements importants. Egalement, cette situation décourage les équipes scientifiques et médicales. Le potentiel dont dispose la France est donc sous-valorisé.

Le LEEM Recherche a clairement mis en évidence cette situation dans son ouvrage « Innovation Santé 2015 ». L'Inserm, en tant qu'acteur institutionnel chargé de la coordination de la recherche biomédicale, a toute sa place et sa légitimé pour s'associer au plaidoyer des industriels car ils s'appuieront sur les laboratoires Inserm et leurs chercheurs qui ont les compétences scientifiques et le savoir faire.

5. *Agence de la biomédecine : attributions et fonctionnement*

Pour l'ensemble des recherches menées dans les domaines abordés et outre les aspects purement législatifs, les difficultés rencontrées dans l'activité scientifique se situent aussi sur le plan administratif.

A l'heure actuelle, la superposition des instances d'évaluation d'un projet (AP-HP, ABM, APSAPSS, Comités d'éthique etc...) alourdit terriblement la procédure au point de la rendre inefficace. Une synergie entre les différentes agences, une clarification de leur domaine de compétences et une simplification importante des procédures s'avère indispensable.

Le temps d'élaborer un projet, de l'écrire, de passer par toutes ces instances aboutit à une mise en œuvre au plus tôt au bout d'un an, un an et demi et de fait, à mi-parcours la publication d'équipes étrangères sur un sujet identique ou voisin est déjà faite…

Un autre exemple, dans le domaine des greffes, concerne l'incitation forte à interroger systématiquement l'Agence de la Biomédecine, à chaque fois que s'exprime une volonté de progresser dans les protocoles. Cette règle pèse de façon négative sur le quotidien des équipes impliquées. En effet, cette incitation aboutit à proposer des protocoles « pilotes » expérimentaux, alors même que les résultats ont déjà été publiés dans de grandes revues internationales avec comité de lecture, et qu'ils ne présentent aucun réel particularisme par rapport aux avancées quotidiennes de la médecine qui sont le lot quotidien des congrès et des publications.

Dans ce contexte, un élément essentiel à introduire dans la révision de la loi de Bioéthique serait de revenir à un processus plus normal, tel que pratiqué dans les autres pays européens et aux Etats-Unis, lorsque les innovations proposées sont issues de découvertes publiées. Dans ce cas, les protocoles devraient être du ressort des équipes hospitalo-universitaires avec les feux verts classiques venant des Comités d'éthique etc…Ne devraient être discutés de façon particulière avec les instances nationales que les seuls sujets que le bon sens indique comme étant de nature différente, par exemple tous les sujets qui questionnent le diagnostic de la mort (prélèvement cœur arrêté etc…). Il serait donc très important de découpler ces sujets extraordinaires des sujets qui relèvent de l'ordinaire de la pratique quotidienne.

Inserm
101, rue de Tolbiac - 75654 Paris Cedex 13
Tél. +33 (0)1 44 23 60 64
Email : isabelle.porteret@inserm.fr

Instituts thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

24 décembre 2008

Par ailleurs, si des protocoles de nature particulière devaient avoir le feu vert nécessitant une expertise, orchestrée par exemple par l'Agence de Biomédecine, il serait essentiel que le dossier soit instruit très rapidement (par exemple toujours dans les trois mois). Dans la situation actuelle, outre le frein initial aux dossiers innovants sur des techniques pourtant populaires dans toute l'Europe tels qu'évoqués plus haut, s'ajoute aussi une lenteur extraordinaire de la procédure. On peut donner plusieurs exemples (Ivig chez les hyper immunisés, greffes ABO incompatibles où les « dossiers pilotes » cheminent depuis des années et sont construits autour de 5 à 10 malades alors que des séries de 200 malades ont été publiées il y a plusieurs années !).

Nommer un établissement qui soit coordonnateur des recherches scientifiques et qui a pour mission de répondre à tous les aspects de la recherche dans un court laps de temps pourrait être une solution. Les recommandations du rapport de l'OPECST vont dans ce sens.

République française

Inserm
101, rue de Tolbiac - 75654 Paris Cedex 13
Tél. +33 (0)1 44 23 60 64
Email : isabelle.porteret@inserm.fr