Réglementation européenne et lois de bioéthiques

Ph Le Corvoisier

M2 Thérapie tissulaire, cellulaire et génique

Recherche biomédicale : Place de l'éthique

- **L'histoire de la recherche clinique** ne remonte qu'au 19ième siècle : médecine basée sur les preuves

- **1885 : 1er essai de vaccinologie :**
  - 1er patient vacciné contre la rage
  - Exemple historique de l'expérimentation en médecine
  - Comment mener cette recherche au XXIème siècle?

Recherche biomédicale : Place de l'éthique

- Une réglementation stricte des essais cliniques est nécessaire pour garantir :
  - **Garantir la valeur scientifique de l'essai** (perspectives de commercialisation)
  - S'assurer que le **bilan bénéfice / risque** soit acceptable
  - Donner une **information honnête** et claire aux patients par le biais d'un consentement éclairé

Le risque d'événements inhérents à la recherche justifie une réglementation stricte

Anticorps anti CD28 / lymphocyte T	NEJM 2006
Thérapie génique et déficit en ornithine transcarbamylase	
Corticosteroïdes dans le sepsis	NEJM 1987
Flexicainide et arrythmie (CAST)	NEJM 1989
Délivrance d'O2 supra normale	NEJM 1994
Streptokinase dans l'AVC (MAST)	Lancet 1994
Centoxin dans le choc septique (CHESS)	Annals 1994
Albumine en réanimation (groupe Cochrane)	BMJ 1998
Thalidomine dans le Lyell	Lancet 1998
Hormone de croissance en réanimation	NEJM 1999
Hemoglobine artificielle dans le choc hémorragique	JAMA 1999

⇒ Le risque incompressible inhérent à la recherche clinique implique une réglementation stricte

En France : Mise en place progressive d'un dispositif réglementaire

- **1947 : Code de Nuremberg :**
  - Introduit la notion de consentement du patients à la recherche
  - La nécessité d'un rapport bénéfice/risque à priori favorable
  - La possibilité d'arrêter l'étude quand le patient le souhaite

- **1985 : 1ières recommandations de Bonnes pratiques Cliniques (BPC)**
  - BPC : dispositions à mettre en place lors d'un essai clinique : POS, démarche qualité, monitoring

1988 : Loi Huriet – Sérusclat
Première loi spécifique à la recherche clinique

- Rappel des grands principes éthiques et leur donne une forme légale
- Définit les fonctions d'investigateur et de promoteur
- Obligation de soumission à un CCP (**comité d'éthique**)
- Assurances obligatoires pour indemnisation en cas de dommages
- Exige un **consentement** de la personne qui se prête à la recherche :
  - Personnel
  - Libre
  - Eclairé (rapport bénéfice/risque, contraintes)
  - Ecrit
  - Vérifiable
  - Révocable
- LA LOI HURIET N'EST PLUS APPLICABLE DEPUIS 2006

Loi Jardé

- **Objectif :** Rapprochement des dispositions législatives, règlementaires et administratives des états membres

- (20006-2016 : **Transcription en droit français** de la directive européenne 2001/20/CE de 2001)

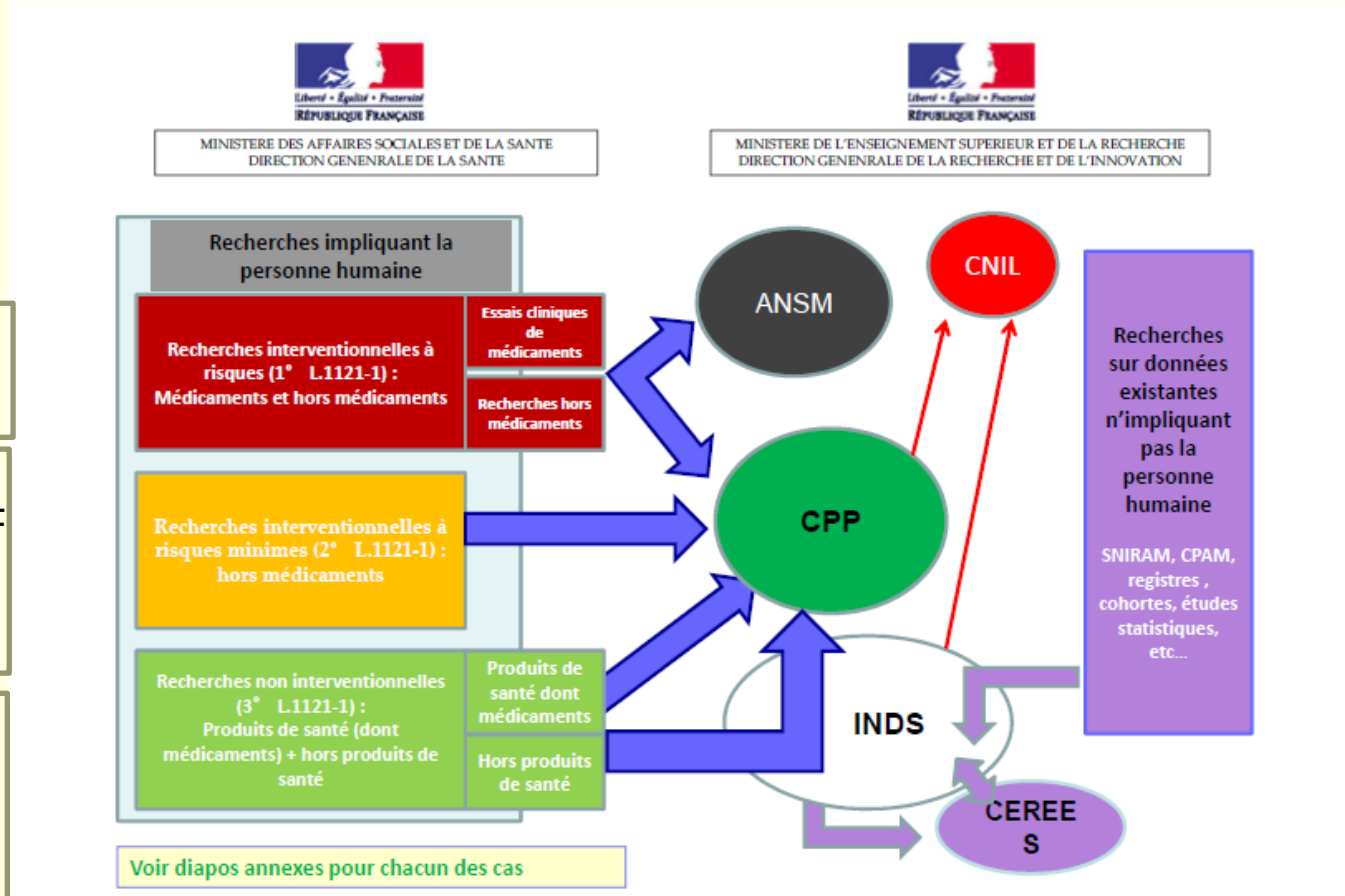
- Novembre 2016 : Loi Jardé remplace loi Huriet et la directive européenne de 2001+++++++++

  → Met le promoteur a centre du système

Essais cliniques
Biothérapies

Suivi observationnel des patients traités par Anti TNF alpha pour une polyarthrite rhumatoïde + bilan sanguin

Analyse des dossiers des patients traités par Anti TNF alpha pour une polyarthrite rhumatoïde



Depuis l'application de la nouvelle réglementation, la recherche clinique est divisée en 3 groupes

Intervenants dans la recherche biomédicale
Le couple promoteur - investigateur

- **Investigateur :**
  - Médecin ou chercheur à l'origine du concept de l'étude
  - A l'origine de l'écriture du projet dans le cas d'étude institutionnelle
  - Conseil de méthodologistes et biostatisticiens
  - Recherche de financement lors d'appel d'offre (APHP, Inserm, …)
  - Fonction différente entre protocole industriel et institutionnel

Intervenants dans la recherche biomédicale
Le couple promoteur - investigateur

- **Rôle central du promoteur** :+++ rôle central
  - Personne morale assurant la responsabilité de l'essai
  - Public (APHP, Inserm) ou privé (laboratoire)
  - Rédaction des dossiers administratifs d'autorisation: CPP, ANSM
  - Gestion <u>administrative</u> de l'essai :
    - Gestion effet indésirable
    - Modification au protocole : amendement (CPP, ANSM)
  - Prend une assurance pour l'essai
  - Assure le monitoring, contrôle qualité des données (ARC)

Rôle des différents intervenants dans la recherche biomédicale

- **Comité de Protection des Personnes** (EX CCPPRB)
  - Assure le caractère éthique de l'étude, l'information des patients
  - Doit donner une autorisation et pas un avis
  - Evalue la clarté et la pertinence du consentement des patients
  - Possibilité d'appel auprès d'un autre CPP en cas d'avis négatif

Rôle des différents intervenants dans la recherche biomédicale

- ANSM : **des missions multiples**
  - Dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique
  - Autorisation de modifications substantielles
  - Déclaration des effets indésirables graves et inattendus
  - Rapports annuels de sécurité.

Bilan 2008
Autorisations d'essais

Dossiers reçus (nouveaux – hors resoumissions)		1000 (idem 2007)
Promoteurs	Industriels	74 % (-2%)
	Institutionnels	26 % (+2%)
Phases	Phases I	24,8 % (+2 %)
	Phases II	27,4 % (-2%)
	Phases III	37,1 % (+4%)
	Phases IV	10 % (-1,5%)
	Non déterminée	0,7 % (-0,5%)

ANSM : Evaluation des recherches biomédicales portant sur les produits de santé

- **Méthode :** expertise interne et experts externes compétents en matière de recherches biomédicales (JO)

- **Objectif:** assurer que la sécurité des personnes est garantie.

- **Commission de thérapie cellulaire et génique**
  - Evalue le risque générée par l'étude sur une base scientifique

  - Evalue la production du produit de thérapie cellulaire

    Lieu de production

    Méthodologie de fabrication

    Qualification du personnel

    Principe du contrôle qualité et critère de dispensation

    Données préclinique de faisabilité

ANSM : Evaluation du risque des OGM

- **Vecteurs viraux: classés en fonction de leur risque :**
  - Non pathogènes / Pathogènes (1 à 4) Ex : Adénovirus niveau 2
  - Risque immunologique (adénovirus)
  - Risque de recombinaison avec virus sauvage
  - Intégration dans le génome de la cellule cible?

- **Séquence clonée :**
  - Catégorie A: sans risques spécifiques
  - Catégorie B: danger potentiel (toxine, système immunitaire, ..)

- **Organisme receveur**
- **Organisme donneur**

- **Niveau de confinement :**
  - Dépend du combinaison d'une séquence/vecteur donné
  - Dépend du choix du vecteur
  - Nécessité d'anticipation (dès le stade expérimental)

Confinement pour le laboratoire de production

MESURES DE CONFINEMENT	NIVEAUX DE CONFINEMENT (1)			
	1	2	3	4
a) conception du laboratoire				
1. Signalisation du laboratoire (pictogramme "danger biologique").	Non	Oui	Oui	Oui
2. Laboratoire séparé des autres locaux au moins par porte.	Oui	Oui	Oui	Oui
3. Accès au laboratoire via un sas.	Non	Non	Oui	Oui
4. Accès réglementé et verrouillable. Accès possible pour les seuls travailleurs autorisés.	Non	Oui	Oui, par un sas	Oui, par un sas
5. Possibilité de fermer hermétiquement le lieu de travail pour permettre la désinfection (fumigation).	Non	Optionnel	Oui	Oui
6. Filtration de l'air extrait du lieu de travail.	Non	Non	Oui, filtre HEPA	Oui, double filtre HEI
7. Filtration de l'air entrant dans le lieu de travail.	Non	Non	Optionnel	Oui
8. Présence d'une fenêtre d'observation ou d'un système équivalent permettant de voir les occupants.	Non	Non	Oui	Oui
9. Moyen de communication avec l'extérieur.	Non	Non	Optionnel	Oui
10. Maintien d'une pression négative dans le laboratoire par rapport aux zones voisines.	Non	Non	Oui (3)	Oui
11. Système d'alarme pour détecter tout changement inacceptable de la pression de l'air	Non	Non	Oui	Oui
12. Approvisionnement en énergie électrique de secours.	Non	Non	Optionnel	Oui
13. Système de ventilation de secours.	Non	Non	Non	Oui

Confinement pour le laboratoire de production

b) Aménagements internes				
1. Poste de sécurité microbiologique.	Non	Oui, type II	Oui, type II	Oui, type II ou type I
2. Vêtement de protection.	Oui	Oui	Vêtements de protection adaptés et surbottes	Change complet ava l'entrée et la sortie d laboratoire
3. Aménagements pour le rangement des vêtements de protection dans le laboratoire	Non	Oui	Oui	Oui
4. Douche pour la décontamination des travailleurs.	Non	Non	Optionnel	Oui
5. Lavage des mains : lavabos dont les robinets peuvent être manoeuvrés sans utiliser les mains.	Non	Oui (2)	Oui	Oui
6. Résistance des surfaces à l'eau, nettoyage aisé sans endroits inaccessibles au nettoyage.	Oui (sols)	Oui (sols)	Oui (sols, murs et plafonds)	Oui (murs, plafonds sols, résistants aux agents chimiques d nettoyage)
7. Surface des paillasses imperméable à l'eau, résistante aux acides, alcalis, solvants et désinfectants.	Oui	Oui	Oui	Oui
8. Lutte efficace contre les vecteurs, par exemple rongeurs et insectes.	Oui	Oui	Oui	Oui
9. Présence d'un autoclave	Oui, sur le site	Oui, dans le bâtiment	Oui, dans le laboratoire, double entrée (3)	Oui, dans le laboratoire, double entrée

+ règles de pratique de laboratoire

Isolement des patients : niveau TL1/TL2

Isolement TL1

- Chambres individuelles conventionnelles
- Patients confinés

Isolement TL2

- Secteur protégé
- Zone d'accès contrôlée
- Locaux ventilés
- Air sortant filtré
- Absence de visite
- Décontamination quotidienne
- Personnels protégés

Création d'une circuit d'élimination des déchets (déchets infectieux)

Dosages biologiques sur échantillons en laboratoire L1 ou L2

Lois de Bioéthique

Recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines

Lois de Bioéthique

- Biothérapies : Deux écueils :
  - D'un coté risque que la législation ne freine les progrès de la recherche,
  - Mais d'un autre coté risque de dérives en l'absence d'un encadrement législatif

- 29 juillet 1994 : Publication des deux premières lois de bioéthique

- 7 juillet 2011 : loi n° 2011-814 : révision de la loi relative à la bioéthique. Son objectif était d'atteindre un « Point d'équilibre entre la protection des droits fondamentaux de la personne et la non-entrave aux progrès de la recherche". (révision prévue en 2018)

- Le principe de la révision régulière des textes a été inscrit dans la loi pour tenir compte :
  - De l'évolution rapide des pratiques / de la société
  - Des fortes interactions existants à l'échelle mondiale : la loi française doit tenir compte des évolutions des législations étrangères

Agence de la biomédecine

- **Née de la loi de bioéthique** du 6 août 2004, crée en 2005

- Son **domaine de compétence** est large :
  - Prélèvement et greffe d'organe
  - Procréation
  - Embryologie
  - Génétique humaine

  } Pour ses aspects médicaux, scientifiques et éthiques

- **Ses missions** :
  - Suivre, évaluer et contrôler les activités thérapeutiques et biologiques relevant de ses compétences
  - Gérer le Registre national des Greffe de Moelle
  - Biothérapies : délivrer les autorisations pour les recherches in vitro sur l'embryon et les cellules embryonnaires
  - Autoriser les échanges de cellules reproductrices ou de cellules souches embryonnaires avec des pays tiers

Les cellules souches embryonnaires Généralités

- Les cellules souches embryonnaires sont des lignées générées à partir des cellules de la masse interne du **blastocyste** (représentant une centaine de cellules, 6 jours après la fécondation)
- Ces cellules sont caractérisées par **trois propriétés essentielles** :
  - Ce sont des cellules indifférenciées
  - Possédant une capacité d'**auto-renouvellement** et de multiplication à l'identique
  - Et ce sont des cellules **pluripotentes**, capables de générer la plupart des tissus de l'organisme en se différenciant en différents types cellulaires distincts.

Principe fondamental de la loi de bioéthique sur l'utilisation de cellules souches embryonnaires

- L'obtention de cellules souches embryonnaires humaines signifie la **destruction d'un embryon** (5ième jour) : questions éthiques.
  - Peut-on utiliser un embryon pour de la recherche médicale?
  - Peut-on utiliser un embryon pour traiter un autre être humain?

Principe fondamental de la loi de bioéthique sur l'utilisation de cellules souches embryonnaires

- **Principe de base de la loi** :

  « La création d'embryons transgéniques ou chimériques est interdite »

  ~~« la recherche sur l'embryon humain, les cellules souches embryonnaires et les lignées de cellules souches est interdite »~~

- 2013 : L'Agence de la biomédecine peut délivrer des autorisations de recherche sur les cellules embryonnaires pour certains projets dont :
  - La pertinence scientifique du projet est établie
  - Susceptibles de permettre des progrès médicaux majeurs
  - Impossible de parvenir au résultat escompté par le biais d'une recherche ne recourant pas à des embryons humains, des cellules souches embryonnaires ou des lignées de cellules souches

Sources autorisées de cellules souches embryonnaires humaines

- **Deux sources potentielles de cellules embryonnaires humaines :**
  - Soit des cellules dérivées directement au sein du laboratoire à partir d'embryons
  - Soit utiliser des lignées de cellules importées de pays étrangers isolées dans le respect des mêmes règles d'éthique

- **Seuls des embryons conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation** peuvent être employés pour l'obtention de cellules embryonnaires **:**
  - Embryons surnuméraires ne faisant plus l'objet d'un projet parental
    - Avec le consentement des parents par écrit au don de l'embryon à des fins de recherche
    - Ce consentement doit être renouvelé après un délai de réflexion de trois mois
  - Embryons dont l'état ne permet pas la conservation ou le transfert *in utero* en vue d'une grossesse
  - Embryons porteurs de la pathologie recherchée lors d'un diagnostic préimplantatoire

Procédure de demande d'autorisation de recherche

- Les demandes sont déposées à l'Agence de la biomédecine selon un calendrier de fenêtres de dépôt (trois fois un mois par an)
- Chaque projet de recherche est expertisé par **deux experts scientifiques** sur la base :
  - de la pertinence scientifique des projets soumis
  - De paramètres techniques : identification et traçabilité des embryons humains utilisés pour les recherches
- Puis **le directeur général arrête sa décision** dans un délai de **4 mois**
- L'avis favorable est publiée au Journal officiel.
- L'investigateur rédige un **rapport annuel** sur l'avancement, de la recherche puis un rapport final au terme de l'autorisation.
- Chaque équipe autorisée est **inspectée** dans les six mois qui suivent le dépôt de son premier rapport annuel.
- Le transfert de lignées d'un établissement à un autre doit faire l'objet d'une autorisation (traçabilité des cellules et des cellules différenciés)

Non brevabilité du génome en France

- De nombreuses mutations ou polymorphismes de l'ADN sont liés au développement ou à la sévérité de différentes pathologies. Ils pourraient également moduler la réponse des patients aux traitements

- Aux USA certains des gènes prédisposant au cancer du colon ou du sein ont été identifiés par des sociétés privées et ont fait l'objet d'un brevet : l'accès au dépistage est limité

- En France « le corps humain ainsi que la simple découverte d'un de ces éléments, y compris la séquence d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables »

- Par contre le dépôt d'un Brevet est autorisé pour « une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain ».

Conclusion

- Une réglementation stricte de la recherche clinique est nécessaire pour garantir la sécurité des personnes et la fiabilité des résultats
- Cette réglementation a récemment évolué avec une homogénéisation à l'échelle européenne.
- Dans le domaine des biothérapies, des questions éthiques spécifiques apparaissent et devront être réexaminées régulièrement dans un contexte de compétition mondiale
- Cette réglementation – nécessaire mais complexe – est difficile à gérer par l'investigateur isolé et justifie le recours à des structures de soutien professionnalisé de la recherche.

Champ d'application de la loi de bioéthique

- **Don d'organes :**
  - Don d'organes élargi a des donneurs vivants apportant la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur
  - Autorisation des dons croisés
- **Don de gamètes :**
  - Mention du principe d'anonymat
  - Excepté en cas de découverte d'une anomalie génétiques graves chez le donneur susceptible de mesures de prévention
- **Autres champs d'application :**
  - Information génétique familiale
  - Diagnostic prénatal et préimplantatoire
  - Recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires