

CONTRIBUTION DE L'AP-HP AUX ETATS GENERAUX DE LA BIOETHIQUE

SOMMAIRE

- I. Contribution de l'AP-HP au questionnement bioéthique**
 - a. Questionnement éthique lié à la constitution d'un entrepôt de données de santé
 - b. Questionnement éthique lié à la mise en application de la loi Claeys Léonetti sur la fin de vie
 - c. Questionnement éthique lié à l'accès aux médicaments
 - d. Questionnement éthique lié à l'accès aux soins des non résidents et non assurés sociaux

- II. Demande de clarification règlementaire et difficultés rencontrées en matière d'information et de consentement des patients sur les sujets bioéthiques**
 - a. Dans la recherche**
 - i. Notion d'examen des caractéristiques génétiques
 - ii. Utilisation des prélèvements biologiques
 - iii. Technologies associées aux iPS (cellules souches pluripotentes induites)

 - b. Dans le soin**
 - i. Utilisation des données issues du soin
 - ii. Réunion de concertation pluridisciplinaire

- III. Demande d'évolution règlementaire dans les domaines de la génétique, de la reproduction et du développement embryonnaire**
 - a. Génétique**
 - i. Demande de communication d'informations génétiques par des descendants

 - ii. Couple de personnes nées dans le cadre d'une AMP avec donneur anonyme et risque de consanguinité

 - b. Développement embryonnaire et reproduction**
 - i. Recherche sur l'embryon
 - ii. Accès au diagnostic génétique préimplantatoire des aneuploïdies (DPI-A)
 - iii. Autoconservation des ovocytes pour raisons non médicales
 - iv. Procréation médicalement assistée

Introduction

L'objet du présent document est de présenter :

- les principaux questionnements auxquelles est confrontée l'AP-HP en matière bioéthique, notamment autour de 4 grandes questions : le développement de l'entrepôt de données de santé (EDS), l'application de la loi Claeys Léonetti sur la fin de vie, les enjeux émergents autour de l'accès aux médicaments ; les enjeux liés à l'accès aux soins pour les patients non résidents et non assurés sociaux ;
- les demandes de clarification réglementaire et les difficultés rencontrées en matière d'information et de consentement des patients dans la recherche et dans le soin ;
- les demandes d'évolution réglementaire sur les problématiques liées à la génétique ainsi que sur les problématiques de la reproduction et du développement embryonnaire.

Les valeurs qui guident cette contribution de l'AP-HP, en tant que premier CHU européen sont :

- L'accès aux soins ;
- L'information et le consentement des patients ;
- L'innovation.

I – CONTRIBUTION DE L'AP-HP AU QUESTIONNEMENT BIOETHIQUE

a. Questionnement éthique lié à la mise en place d'un entrepôt de données de santé (EDS)

Le principe fondateur de l'EDS est de stocker massivement les données individuelles constituant les dossiers informatisés des patients dans un espace de stockage spécifique dédié à la recherche, aux vigilances et au pilotage hospitalier.

Le développement de l'entrepôt de données de santé se fait sous le contrôle de règles de gouvernance évolutive, proposées par un comité de pilotage en concertation avec la CNIL, discutées et amendées par la CME, sous la responsabilité du directeur général de l'AP-HP.

L'une des questions éthiques qui se pose est : Comment concilier le développement de l'EDS avec le respect du secret professionnel et des droits des patients ?

Le Comité scientifique et éthique rend un avis scientifique (faisabilité) et éthique sur toutes les demandes d'exploitation des données de l'entrepôt à visée de recherche dès lors que le périmètre est multicentrique.

La possibilité d'accès aux données de l'EDS par l'intermédiaire de la soumission de protocoles de recherches est offerte aux partenaires extérieurs à l'AP-HP. Au moins un professionnel de l'AP-HP doit être partie prenante dans la recherche proposée. Il a été établi qu'aucune donnée individuelle ne devrait sortir de l'EDS. Les résultats des recherches

pourront être transmis aux partenaires extérieurs à l'AP-HP sous forme agrégée uniquement.

La question soulevée est la suivante : Comment respecter les **règles de l'éthique de la recherche procédurale** qui nécessite l'autorisation d'une instance de régulation, disposant du projet de recherche et de la finalité du traitement envisagé, afin de vérifier que les patients ont été informés de la finalité du traitement et que les données recueillies sont strictement nécessaires pour répondre à la question posée ?

L'affichage sur un site internet des différents projets de recherche effectués sur l'Entrepôt de données de santé permet aux patients de prendre leur décision de participer ou pas, mais ces informations demeurent restreintes concernant les détails du protocole pour ne pas interférer dans la compétition entre chercheurs.

Les questions éthiques sous-jacentes sont : Comment s'assurer que les **intérêts** de l'institution et ceux des équipes de l'AP-HP seront préservés ? Comment procéder pour **communiquer les résultats de recherche** aux personnes qui y ont participé ?

b. Questionnement éthique lié à la mise en application de la loi Claeys Léonetti : problématique de la poursuite d'un traitement demandé par le patient ou la famille

L'application de la loi Claeys Léonetti soulève **les questions éthiques suivantes** :

- en cas de conflit avec des patients ou des proches demandant la poursuite d'un traitement considéré comme de l'obstination déraisonnable par les médecins, qui décide que la situation est bien du ressort de l'obstination déraisonnable ?
- En cas de refus de limitation par les patients ou leurs proches, peut-on obliger une équipe à poursuivre des soins contre son gré ?
- Est-ce que le coût pour la société d'une prise en charge poursuivie à l'extrême est un argument entendable au titre de la mobilisation d'une ressource rare, de l'équité et de l'efficacité ?

c. Questionnement lié à l'accès aux médicaments

La logique industrielle de retour sur investissement incite les laboratoires pharmaceutiques à privilégier des indications touchant le plus grand nombre de patients ou des pathologies très graves.

Le risque de ces stratégies est de voir délaissées des indications minoritaires. Malgré des dispositifs incitatifs pour permettre la prise en charge d'indications en cours d'évaluation

(statut médicament orphelin, ATU, post-ATU, RTU), certains laboratoires ne s'engagent pas dans ces démarches préparant à l'obtention d'AMM complémentaires, mettant ainsi en difficulté le prescripteur. En 2017, plus de 3000 patients à l'AP-HP ont bénéficié d'un traitement par médicament coûteux hors du cadre de l'AMM ou d'indications validées.

La question qui se pose est : Comment permettre à un maximum de patients d'accéder aux innovations thérapeutiques lorsque les indications sont hors AMM mais validées par la recherche clinique institutionnelle ? Les dispositifs en place devraient être complétés pour permettre la reconnaissance officielle, via une autorisation systématique de l'ANSM, d'indications validées par la recherche clinique académique.

Une autre problématique autour du médicament est celle liée aux ruptures et défaut d'approvisionnement en médicament. Ce phénomène touche aussi bien les patients en ville qu'à l'hôpital. Ce problème est, aujourd'hui, permanent et touche des médicaments indispensables et sensibles (anticancéreux, antibiotiques, médicaments dérivés du sang, vaccins ...) quelquefois sans équivalent thérapeutique disponible. Ces ruptures de causes diverses peuvent être longues (plusieurs mois voire années).

La question éthique qui se pose est : comment prioriser l'accès des patients à ces traitements, au sein des indications reconnues par l'AMM, et quelle perte de chance pourrait en émerger ?

d. Accès au système hospitalier français de patients non-résidents et non assurés sociaux

La question éthique concerne les patients venant de pays où les capacités de soins et l'accès aux médicaments sont possibles, qui souffrent de pathologies sévères ne nécessitant pas de soins urgents et qui réclament des soins sans être en capacité de les payer.

Elle met en jeu :

- le principe de bienfaisance
- la valeur de l'hôpital public d'accès libre et égal aux soins sans conditions de ressources et sans discrimination
- le principe de justice du fait de l'accumulation de créances non recouvrées conduisant à demander des économies supplémentaires et du dévoiement de l'AME par ces patients.

II – DEMANDE DE CLARIFICATION REGLEMENTAIRE ET DIFFICULTES RENCONTREES EN MATIERE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT DES PATIENTS

a. Dans le cadre de la recherche

i. Clarification de la notion d'examen des caractéristiques génétiques

La notion d'examen des caractéristiques génétiques requiert le consentement préalable et écrit des personnes prévu à l'article 16-10 du code civil.

La demande de clarification porte sur la définition de ce que recouvre « l'examen des caractéristiques génétiques ». En effet, cette notion est sujette à interprétation entre la génétique constitutionnelle et somatique, et rend délicate son application aux projets de recherche.

ii. Utilisation des prélèvements biologiques

Les dispositions relatives à la conservation et à l'utilisation des échantillons biologiques issus du corps humain à des fins scientifiques relèvent, pour partie, de la loi de bioéthique, et sont codifiées au sein du code de la santé publique (article L. 1243-3 et suivants). Ces dispositions doivent être articulées avec celles issues de la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine. En dépit de la publication du décret du 10 novembre 2017 relatif à la conservation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain, l'articulation entre les deux dispositifs est complexe.

En ce qui concerne l'information des personnes dont proviennent les échantillons biologiques, les textes exigent que les personnes soient dûment informées au préalable quant à la finalité scientifique de l'utilisation des échantillons biologiques.

En raison de la diversité des projets menés à partir des échantillons biologiques reliquats de l'activité de soin, il apparaît difficile de recontacter les patients, pour les informer de projets. Ainsi, il serait utile de pouvoir explorer d'autres modes d'information/adhésion des patients à la réutilisation à des fins scientifiques de leurs échantillons biologiques. En outre, une campagne d'information nationale du public à ce sujet pourrait être envisagée.

iii. Technologies associées aux iPS (cellules souches pluripotentes induites)

Les iPS sont des cellules souches pluripotentes générées en laboratoire à partir de cellules somatiques. Ces cellules souches induites ont le potentiel de se différencier en n'importe quelle cellule du corps humain. La création de gamètes en très grande quantité à partir de cellules somatiques soulève des interrogations en termes d'information des personnes, notamment à la lueur des dispositions de l'article L. 1221-1 du Code de la santé publique.

La difficulté rencontrée est liée au fait que l'utilisation à des fins de recherche des tissus et cellules germinaux obéit à des conditions de consentement renforcées, alors que les biotechnologies permettent de créer ces gamètes sans nécessairement apporter aux personnes les mêmes garanties de consentement quant à leur utilisation.

Les CART T cells sont des lymphocytes prélevés au patient, puis modifiés génétiquement in vitro de manière à les activer contre un antigène tumoral, et ré-injectées au même patient.

La demande de clarification réglementaire concerne le devenir des cellules fabriquées « en surplus » et donc non ré-injectées. Une difficulté potentielle concernant l'accès à ces traitements, dont la commercialisation par les industriels du domaine aux Etats Unis s'élève à plusieurs centaines de milliers d'euros par traitement.

b. Dans le cadre du soin

iv. Utilisation des données issues du soin

La problématique de l'information des patients quant à l'utilisation des données issues du soin se pose de la même façon qu'en matière de recherche. Les institutions dépositaires et responsables des banques de données pourraient se voir confier un rôle patrimonial et éthique incluant une gouvernance associant des professionnels et des usagers.

La difficulté rencontrée est liée à la nécessaire information des citoyens ainsi qu'à la mise en place d'un dispositif permettant de rendre utilisables les données en apportant les garanties nécessaires en matière de protection de la vie privée et de respect de la confidentialité.

v. Réunion de concertation pluridisciplinaire

Devant le nombre de recours croissants, il apparaît essentiel que les propositions émanant des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), issues de l'analyse des données cliniques, s'appuyant sur les recommandations et construites suite aux discussions entre les participants à la RCP soient des décisions systématiquement partagées avec les patients.

Il serait utile de clarifier les modalités de partage systématique avec les patients des propositions émanant des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

III - DEMANDE D'EVOLUTION REGLEMENTAIRE DANS LES DOMAINES DE LA GENETIQUE, DE LA REPRODUCTION ET DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

a. Génétique

i. Demande de communication d'informations génétiques par des descendants

Les descendants de personnes décédées peuvent souhaiter avoir accès au dossier médical de leur ascendant afin de recueillir des éléments génétiques « prédictifs » les concernant (maladie héréditaire).

Or, les informations contenues dans le dossier médical d'une personne décédée ne sont pas accessibles, même à ses ayants droits, hors des cas strictement énoncés par la loi (connaître les causes du décès, faire valoir ses droits, défendre la mémoire du défunt).

La question pourrait se poser d'un texte étendant le droit d'accès à ces informations des descendants, y compris les non ayants droits.

ii. Couple de personnes nées dans le cadre d'une AMP avec donneur anonyme et risque de consanguinité

La question posée est celle de la possibilité pour une personne née dans le cadre d'une AMP avec donneur anonyme, en situation de couple avec une personne née dans les mêmes conditions de connaître auprès du CECOS des éléments identifiants du donneur permettant de la prémunir contre le risque de consanguinité.

En l'état des textes, seul un médecin peut accéder aux informations médicales non identifiantes en cas de nécessité thérapeutique (article 16-8 du code civil ; articles L.1211-5 et L.1244-6 du CSP).

La « nécessité thérapeutique » s'applique-t-elle et dans quelles conditions à un couple de personnes issues l'une et l'autre de dons de gamètes ? Le Conseil d'Etat a rendu une décision le 12 novembre 2015 (n°372121) assez ouverte en ce sens, se référant à l'article L.1131-1-2 du CSP. Ses conditions d'application pourraient être précisées par un texte.

b. Développement embryonnaire et reproduction

i. Recherche sur l'embryon

Dans l'article L. 2151- 2 de la loi actuelle sur les recherches sur l'embryon, les termes « conception d'un embryon par clonage », « embryons chimériques » et « embryon transgénique » devraient être clarifiés.

Par ailleurs, il est proposé d'apporter les assouplissements suivants à la Loi :

- **possibilité de créer des gamètes et des embryons pour la recherche.**
- **autoriser l'édition du génome d'embryons donnés à la recherche.**

ii. Accès au diagnostic génétique préimplantatoire des aneuploïdies (DPI-A)

Il est proposé que le **diagnostic biologique pré-implantatoire des aneuploïdies (DPI-A)** consistant à effectuer un diagnostic d'aneuploïdies sur des embryons issus de fécondation *in vitro* soit autorisé.

iii. Autoconservation des ovocytes des femmes pour raisons non médicales

Il est proposé que **l'autoconservation des ovocytes pour raisons non médicales** soit autorisée pour les femmes nullipares âgées de 30 à 37 ans avec une utilisation possible des ovocytes jusqu'à 45 ans.

iv. Prise en charge des demandes d'assistance médicale à la procréation pour les couples de femmes et les femmes seules

Les techniques d'AMP permettent d'envisager l'accès à la parentalité aux couples de femmes et aux femmes seules. Ne correspondant pas à une indication médicale, on parle alors d'AMP pour raison « sociétale ». **Il est proposé que les demandes d'assistance médicale à la procréation pour les couples de femmes et les femmes seules soient autorisées.**

Toutes les techniques d'AMP avec sperme de donneur éventuellement indiquées par le contexte médical (à savoir FIV-D, ICSI-D, IAD) devraient pouvoir être proposées aux patientes.

Le consentement en vue d'AMP avec tiers donneur devra être recueilli par un juge ou un notaire. Une modification de la loi concernant la filiation est nécessaire afin que ces enfants conçus dans le cadre de l'AMP au sein d'un couple de femmes aient deux parents reconnus.

Contributeurs :

Christine WELTY, Directrice de l'organisation médicale et des relations avec les universités, AP-HP

CROZIER MORTREUX Sophie, Coordinatrice centrale de la démarche éthique à l'AP-HP

BENTEGEAT Sophie, Directrice de la Direction des patients, des usagers et des associations

VON COESTER Suzanne, Directrice de la Direction des Affaires Juridiques

FAVREL FEUILLADE Florence, Directrice de la Délégation à la recherche clinique et à l'innovation

DEMERVILLE Lauren, Responsable Pôle partenariats et expertises, Délégation à la recherche clinique et à l'innovation

JARREAU Pierre-Henri, Chef du service de médecine et de réanimation néonatale de Port Royal, Cochin

VINANT Pascale, Responsable de l'unité d'accompagnement et de soins palliatifs, Cochin

PAUGAM BURTZ Catherine, Chef du service anesthésie-réanimation de l'hôpital Beaujon

SPANO Jean-Philippe, Chef du service d'oncologie médicale, Pitié Salpêtrière

LARGHERO Jérôme, Responsable de l'unité fonctionnelle de thérapie cellulaire, Saint Louis

SAMUEL Didier, Doyen de la faculté de médecine de l'Université Paris Sud, Chef de l'unité d'hépatologie et de réanimation hépatique, Centre hépato-biliaire, Paul Brousse

LECHAT Philippe, Pharmacologie clinique, Président de la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

TILLEUL Patrick, Chef du service de la Pharmacie à usage intérieur, Pitié Salpêtrière

STEFFANN Julie, Service de génétique, Hôpital Necker

FRYDMAN Nelly, Responsable de l'unité fonctionnelle de biologie de la reproduction, Antoine Béclère

MAMZER Marie-France, Responsable de l'unité fonctionnelle d'éthique, Hôpital Necker

CITRINI Marie, Représentante des usagers

FOUREUR Nicolas, Directeur du Centre d'éthique de l'AP-HP

TEBOUL Jean-Louis, Chef de service, polyclinique Thorax, Antoine Béclère

Christine GUERI, Directrice du département, Qualité et gestion des risques, Direction de l'organisation médicale et des relations avec les universités, AP-HP

Marie GUERRIER, Mission éthique, département Qualité et gestion des risques, Direction de l'organisation médicale et des relations avec les universités, AP-HP