

Etats généraux de la Bioéthique

Contribution de l'AFM-Téléthon

L'AFM-Téléthon est une Association de malades et de parents de malades concernés par des maladies rares, le plus souvent génétiques, évolutives et invalidantes, pouvant générer des situations de très grande dépendance et mortelles dans 50% des cas. Créée il y a 60 ans, elle est reconnue d'utilité publique. Elle poursuit une stratégie d'intérêt général, tout particulièrement dans le développement de thérapies géniques et cellulaires innovantes dans le domaine des maladies rares.

Parmi les nombreux sujets mis en débat dans le cadre des Etats généraux, l'AFM-téléthon souhaite centrer la présente contribution sur des questions liées à la recherche et au dépistage

Cellules souches embryonnaires et ingénierie génétique : de la recherche à la commercialisation

→ Un cadre réglementaire qui ne doit pas subir de nouvelles limitations

Dans le cadre des précédentes lois de bioéthique, de nombreux débats ont eu lieu concernant la recherche sur les cellules souches embryonnaires. La réglementation s'est stabilisée depuis 2013.

En termes de recherche thérapeutique, l'AFM-Téléthon considère que le cadre légal actuel, au vu des connaissances et des perspectives scientifiques, semble aujourd'hui suffisant. Il n'est pas nécessaire de le modifier en ouvrant de nouveaux champs de recherche aujourd'hui non autorisés pour des raisons éthiques.

Il est cependant nécessaire d'être particulièrement vigilant pour qu'il ne soit ni complexifié, ni ne connaisse de réductions ou de nouvelles limitations.

→ Commercialisation

L'encadrement de la recherche sur les cellules souches embryonnaires a permis de réelles avancées scientifiques qui vont prochainement permettre la commercialisation de traitements innovants.

Depuis 2007, un règlement européen fixe les conditions d'autorisation de mise sur le marché et de commercialisation des Médicaments de Thérapies Innovantes (MTI), dont les produits issus de cellules souches embryonnaires.

Cependant, ce règlement ainsi que la directive européenne de 2001 sur le médicament qu'il a modifié sur ce point, prévoient explicitement la possibilité que des Etats membres puissent avoir

des dispositions nationales « *interdisant ou limitant l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines ou animales, ou la vente, la distribution ou l'utilisation de médicaments contenant de telles cellules, consistant dans de telles cellules ou issus de celles-ci pour des motifs non prévus par la législation communautaire susmentionnée.* »

Pour l'AFM-Téléthon il est particulièrement important que la révision des lois de bioéthique n'introduise pas de limitation du cadre européen pour la production et la commercialisation de l'ensemble des produits issus de la recherche sur les cellules souches embryonnaires et dont la commercialisation est autorisée conformément aux dispositions européennes.

→ Ingénierie génétique

Ce domaine de recherche et de développement thérapeutique suit une évolution très rapide des connaissances, des technologies et des applications humaines. Plusieurs essais cliniques sont d'ores et déjà en cours dans différentes indications (oncologie, SIDA, maladies rares). Ce mouvement international irrémédiable, ne peut être ignoré et la France ne peut rester en dehors d'innovations de rupture pour lesquelles elle a joué un rôle pionnier. Les applications cliniques sont actuellement limitées aux corrections des cellules somatiques et, à ce stade des connaissances, il n'est pas souhaitable d'autoriser chez l'homme la modification de cellules germinales.

→ Recherche animale

L'AFM-Téléthon s'inquiète des restrictions qui pourraient éventuellement être décidées dans le domaine de l'utilisation d'animaux pour la recherche médicale. L'expérimentation animale est indispensable pour valider la sécurité et l'efficacité d'un traitement avant qu'il ne soit également testé chez les malades. Les chercheurs y recourent par nécessité légale et scientifique après avoir apporté la preuve que les méthodes alternatives ne permettraient pas de parvenir à ces résultats. Ces arguments valent aussi pour la recherche fondamentale qui repose sur un continuum conduisant des modèles moléculaires les plus restreints aux modèles vivants entiers les plus complexes.

Dépistage néonatal

Au niveau international la France a été pionnière dans la mise en œuvre de dépistages néonataux. Dès 1972, avec le lancement du dépistage de la phénylcétonurie, elle a pris conscience de l'intérêt de pouvoir dépister le plus tôt possible des maladies rares et graves de l'enfant.

Bien qu'historiquement pionnière, elle accuse aujourd'hui un important retard par rapport à d'autres pays comparables. Depuis 2002, date de la dernière évolution de la liste, le dépistage néonatal ne concerne en France que 5 maladies, là où d'autres pays en dépistent plusieurs dizaines. Après une longue torpeur et une très lente réorganisation du dispositif de dépistage et d'analyse des échantillons, il semblerait que l'inclusion de nouvelles maladies puisse prochainement

redevenir possible. Un Comité national du dépistage néonatal vient d'être créé et un pilotage national se met en place.

Cependant cette évolution positive n'est pas suffisante car des évolutions relevant directement d'une loi de bioéthique sont nécessaires. En effet, les principes actuels du dépistage néonatal reposent sur des approches anciennes qui n'ont pas encore intégré les révolutions de la génétique et de la prise en charge des maladies rares.

→ Rendre possible l'identification de mutations génétiques comme outil de dépistage

Bien que les maladies dépistées soient génétiques, le dépistage néonatal repose en France sur la disponibilité de tests simples et peu coûteux permettant le dosage d'un marqueur biologique propre à chacune d'entre elles. Le dépistage ne vaut pas diagnostic. Les enfants dépistés positifs font ensuite l'objet d'une consultation spécifique permettant d'infirmier ou de poser un diagnostic.

L'évolution rapide des techniques de séquençage permet aujourd'hui d'envisager un profond bouleversement du dépistage néonatal pour de nombreuses maladies rares monogéniques. C'est une pratique qui se développe dans d'autres pays.

Plutôt que de doser des marqueurs biologiques propres à chaque maladie, la possibilité de séquençage de gènes ou de panels de gènes ouvre de nouvelles perspectives pour de nombreuses maladies. Cependant cela n'est aujourd'hui pas possible en France.

L'article 16-10 du code civil, ainsi que les articles L 1131-1 et suivants du code de la santé publique, posent un cadre contraignant pour la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne. Ces dispositions législatives sont complétées par un dispositif réglementaire complet (articles R 1131-1 à R 1131-20 du code de la santé publique) qui précise les conditions dans lesquelles peuvent être faites de telles analyses.

Le dispositif prévoit notamment l'obligation d'une consultation médicale individuelle (qui doit être pluridisciplinaire en cas de situation de personnes asymptomatiques) durant laquelle une information détaillée doit être apportée.

Par exemple, l'article L1131-1-2 stipule que : « *Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins était diagnostiquée. Il prévoit avec elle, dans un document écrit qui peut, le cas échéant, être complété après le diagnostic, les modalités de l'information destinée aux membres de la famille potentiellement concernés afin d'en préparer l'éventuelle transmission.* »

Ce dispositif est conçu pour les situations où il y a une probabilité élevée que le résultat de l'examen génétique conduise au diagnostic d'une maladie grave. Dans ce cadre l'information préalable

précise et détaillée de la personne concernée ou de ses parents, sur l'ensemble des enjeux de cet examen est parfaitement compréhensible.

Mais ce dispositif lourd n'est pas du tout adapté à une situation de dépistage néonatal en population générale. En effet, la probabilité que le résultat de ce dépistage soit positif est excessivement faible puisqu'il s'agit de maladies graves et rares. Par exemple, l'enjeu de l'identification préalable des conditions d'information de la parentèle est peu pertinent dans ce contexte. D'autre part, compte-tenu du progrès thérapeutique, le dépistage néonatal doit concerner un nombre croissant de maladies. Cela rend impossible une information précise et éclairée aussi complète que celle que prévoit actuellement la réglementation dans le cas d'examen de caractéristiques génétiques de personnes à risques pré-identifiés.

Il est nécessaire de faire évoluer la Loi afin de permettre le développement de l'utilisation d'outils d'examen des caractéristiques génétiques des personnes en vue du dépistage de maladies graves en population générale. Pour cela il faut prévoir que le premier paragraphe de l'article L1131-1-2 (cf ci -dessus) ne s'applique pas dans le cadre d'un dépistage en population générale. Il faut également prévoir explicitement dans l'article R1131-1 que l'examen de certaines caractéristiques génétiques peut se faire en population générale dans un objectif de dépistage de maladies graves.

→ **Etendre le dépistage au-delà des seules maladies à expression néonatale**

L'article R1131-21 du code de la santé publique encadre les conditions dans lesquelles le dépistage peut être envisagé : « *Le dépistage néonatal s'entend de celui des maladies à expression néonatale, à des fins de prévention secondaire. Il est effectué auprès de tous les nouveau-nés ou, dans certains cas, auprès de ceux qui présentent un risque particulier de développer l'une de ces maladies. La liste de ces maladies est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence de la biomédecine.* »

En ne considérant que les maladies à « expression néonatale », cette définition est particulièrement restrictive et semble aujourd'hui peu adaptée. La définition communément admise de la période néonatale est celle des 28 jours après la naissance. Jusqu'à présent les outils de dépistage utilisés reposent sur l'identification ou le dosage d'un marqueur biologique spécifique à la maladie. La condition de « maladie à expression néonatale » est donc, par nature, remplie. Par contre certaines maladies pédiatriques graves pourraient être dépistées de façon fiable durant la période néonatale, grâce à l'examen de caractéristiques génétiques, avant même qu'une « expression de cette maladie » puisse être mesurable.

Pour certaines de ces maladies, il y a un véritable enjeu thérapeutique à une identification néonatale ouvrant la possibilité d'un traitement pré-symptomatique pertinent.

Il est donc nécessaire de supprimer de la réglementation la référence actuelle aux seules maladies à expression néonatale.

→ **Prendre en compte la possibilité d'accès au conseil génétique et la suppression du fardeau de l'errance diagnostique**

L'article R 1131-21, cité ci-dessus, prévoit que le dépistage néonatal est réalisé à des fins de « prévention secondaire ». Bien que cette notion ne soit pas définie dans le code de santé publique, il est admis qu'elle recouvre « *les actes destinés à agir au tout début de l'apparition du trouble ou de la pathologie afin de s'opposer à son évolution* ».

Cette exigence reprend un des critères relatifs aux politiques de dépistage retenus par l'OMS en 1970 : « *Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.* »

Il n'est éthiquement pas acceptable que lorsque pour une maladie grave un traitement efficace existe, un enfant ne puisse pas y avoir accès, faute d'avoir pu bénéficier d'un diagnostic précoce de sa maladie. La mise sous traitement y compris lorsque la maladie est dans une phase asymptomatique peut permettre d'éviter de graves pertes de chance.

Cependant, l'exigence de l'existence d'un traitement comme condition sine qua non d'une possibilité de dépistage doit impérativement être revisitée.

La prévention ne doit pas concerner uniquement l'enfant potentiellement bénéficiaire d'un traitement. Elle doit aussi concerner la possibilité pour les parents de cet enfant d'accéder au conseil génétique nécessaire pour envisager de façon éclairée un nouveau projet parental. Cet accès au conseil génétique est tout aussi nécessaire qu'il existe ou non un traitement efficace pour la maladie concernée.

L'article L1131-1-2 du code de la santé publique, créé par la Loi de bioéthique de 2011, prévoit que la personne diagnostiquée d'une maladie génétique grave a une obligation d'information des membres de sa famille en cas « *d'anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins* »

Cet article inclut donc l'accès au conseil génétique comme une mesure de prévention, en donnant la possibilité d'agir sur la prévalence de la maladie. **Dans certains cas, la possibilité d'accès au conseil génétique doit pour des maladies graves pouvoir être une condition suffisante permettant la mise en œuvre de programmes de dépistage néonatal.**

Pour de nombreuses maladies graves et rares l'errance diagnostique représente un long parcours du combattant qui prend souvent plusieurs années. De très longues périodes d'errance dans le système de santé, sources de dépenses évitables, de projets de vie bouleversés, de pertes de chances... **La suppression ou la limitation de ce fardeau a potentiellement une forte valeur tant pour les personnes concernées que pour la société toute entière. Lorsque cela est possible et pertinent, la prévention de ce fardeau grâce au dépistage néonatal doit pouvoir être prise en compte comme un objectif, même en l'absence d'un traitement efficace.**

En raison de l'importance des possibilités nouvelles ouvertes par le dépistage néonatal s'appuyant sur l'examen des caractéristiques génétiques, nous demandons la suppression de l'article R1131-21 du code de santé publique et son intégration dans la partie législative de ce même code en rédigeant de la façon suivante la première phrase : « *Le dépistage néonatal s'entend de celui des anomalies génétiques graves dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de suppression du poids de l'errance diagnostique* »